

11237
73
2ij



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
I.S.S.S.T.E.

"FIEBRE DE ORIGEN A DETERMINAR"

REVISION BIBLIOGRAFICA

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
P E D I A T R I A
P R E S E N T A :

DRA. ELIZABETH PEREZ CALEANO



MEXICO, D. F.

0276267

FEBRERO DE 1999

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

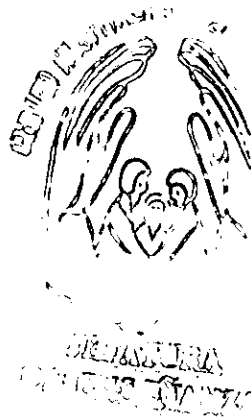
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

SIN

PAGINACION



DR. MANUEL G. GONZALEZ VIVIAN
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION.

DR. SALVADOR GAVIÑO AMBRIZ
COORDINADOR DE ENSEÑANZA

DR. MANUEL DI SILVIO LOPEZ
COORDINADOR DE INVESTIGACION

DR. MIGUEL ANGEL PEZZOTTI Y RENTERIA
PROFESOR TIRULAR DEL CURSO DE PEDIATRIA

DR. EFREN GONZALEZ ARENAS
ASESOR

DR. EDUARDO CARSI BOCANEGRA
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION DE PEDIATRIA

FIEBRE DE ORIGEN A DETERMINAR

INTRODUCCION.

La fiebre de origen a determinar (FOD), fue definida en 1961 por Petersdorf y Beeson como: "aquella fiebre que tiene una evolución de más de tres semanas, con la presencia documentada de temperatura de 38.3 grados centígrados (oC) ó más, que se repite en varias ocasiones al día; y que tras una semana de investigación clínica del paciente, la exploración física, los exámenes radiográficos, laboratorio de rutina y cultivos, no revelan un diagnóstico específico". (1, 2, 3)

En todo la historia de la humanidad, la fiebre ha sido registrada como signo de alarma, y a menudo se le consideró como causa directa de la enfermedad ó de la muerte de los pacientes. Por lo que su estudio ha ocupado la atención de diferentes investigadores; desde una perspectiva histórica cabe destacar que: (4)

Hipócrates fué el primero en dar atención sobre la importancia de la fiebre en el diagnóstico y pronóstico de un padecimiento.

En 1665 Christian Huygens propuso la escala decimal para medición de la temperatura en donde el "cero" estaba determinado por el punto de congelación del agua y el "cien" por el punto de ebullición.

A principios de siglo XVIII Hermann Boerharave de Holanda y Van Switen y De Haen de Australia, utilizaron por primera vez la termometría en la práctica clínica. De Haen además realizó un amplio estudio y señaló la relación entre temperatura y pulso.

En 1742 Andreas Celsius de Suecia introdujo la escala centígrada en la clínica.

Y es a principios del siglo XIX, que Karl A Wunderlich demostró que la fiebre era un síndrome.

En 1870 Thomas Cliforf Allbort diseñó el termómetro de mercurio que se utiliza actualmente.

Existen sinónimo para denominar a la fiebre de origen a determinar (FOD) conociéndose también como: "Fiebre de larga duración", "Fiebre de origen inexplicable", "Fiebre de origen obscuro", etc. (1)

En la actualidad para determinar la causa de una fiebre de origen a determinar debe considerarse un amplio espectro de enfermedades, ya que a través de los años se han modificado debido a diferentes factores, ambientales, nutricionales, higiénicos, edad, localización geográfica y iatrogenias. En base a estudios realizados exclusivamente en la era antibiótica, por algunos autores (1-5), y en diferentes años se indica que la infección predomina como la causa más frecuente de FOD en niños.

No existen caminos fáciles para determinar la causa de la FOD, ya que solamente un enfoque sistemático bien organizado e implementado con conocimientos de las numerosas causas, pueden abreviar la duración de la investigación.

La definición citada inicialmente, se mantuvo durante varios años pero, actualmente, ante las exigencias y limitaciones económicas, los progresos en el campo de los métodos diagnósticos no invasivos y al gran incremento en el número de pacientes con Fiebre de Origen a Determinar, en asociación con la medicina intervencionista, la neutropenia y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), encaminaron a Durack y Street a proponer la siguiente clasificación sobre la definición de Petersdorf y Beeson. (1)

- Fiebre de Origen Desconocido "clásica".
- Fiebre de Origen Desconocido "nosocomial"
- Fiebre de Origen Desconocido "neutropénica"
- Fiebre de Origen Desconocido "asociado a VIH"

La forma clásica corresponde a la propuesta por Petersdorf y Beeson en 1961, sólo que posteriormente Petersdorf agregó a ésta definición que la semana de investigación apropiada e intensiva del paciente podría realizarse estando el paciente hospitalizado ó bien en forma ambulatoria.

La nosocomial incluye a los pacientes hospitalizados que reciben atención y que en el momento de su ingreso al hospital no presentaban fiebre, y en quienes en su estancia intrahospitalaria se les documenta la misma.

La neutropénica es aquella que se manifiesta con temperatura oral de 38.3 oC en una ocasión ó bien 38 oC con repetición dentro del intervalo de una hora y que cursan con neutropenia que puede ser leve, moderada ó severa. (6, 7)

La asociada con el virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) sucede en pacientes que presentan uno ó varios eventos de fiebre a lo largo de 3 días en hospital ó de más de 4 semanas en un paciente hospitalizado con infección confirmada por VIH.

Sin embargo en ésta revisión dedicaremos principal atención a la forma clásica.

FISIOLOGIA.

La fiebre, es una elevación de la temperatura corporal, por arriba de las variaciones diarias normales, considerándose, cuando se reportan 38oC ó más, y se regula por el centro termorregulador localizado en los núcleos preóptico anterior y posterior del hipotálamo; y se realiza a través de un equilibrio entre la pérdida de calor desde la periferia y la producción de calor en los tejidos, para mantener la temperatura corporal de aproximadamente 37oC a pesar de amplias variaciones de la temperatura ambiental. En el transcurso del día la temperatura varía entre una determinación mínima (35.5oC) en las primeras horas de la mañana y una máxima (37.5oC) entre las 16:00 y 18:00 horas, dicha variación es conocida como "ritmo circadiano de la temperatura", y es de aproximadamente 0.6 grados centígrados. (1)

En la mayor parte de los casos la fiebre es inducida por moléculas polipeptídicas llamadas "pirógenos endógenos", éstos son producidos por el huésped en respuesta a infecciones,

La neutropénica es aquella que se manifiesta con temperatura oral de 38.3 oC en una ocasión ó bien 38 oC con repetición dentro del intervalo de una hora y que cursan con neutropenia que puede ser leve, moderada ó severa. (6, 7)

La asociada con el virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) sucede en pacientes que presentan uno ó varios eventos de fiebre a lo largo de 3 días en hospital ó de más de 4 semanas en un paciente hospitalizado con infección confirmada por VIH.

Sin embargo en ésta revisión dedicaremos principal atención a la forma clásica.

FISIOLOGIA.

La fiebre, es una elevación de la temperatura corporal, por arriba de las variaciones diarias normales, considerándose, cuando se reportan 38oC ó más, y se regula por el centro termorregulador localizado en los núcleos preóptico anterior y posterior del hipotálamo; y se realiza a través de un equilibrio entre la pérdida de calor desde la periferia y la producción de calor en los tejidos, para mantener la temperatura corporal de aproximadamente 37oC a pesar de amplias variaciones de la temperatura ambiental. En el transcurso del día la temperatura varía entre una determinación mínima (35.5oC) en las primeras horas de la mañana y una máxima (37.5oC) entre las 16:00 y 18:00 horas, dicha variación es conocida como "ritmo circadiano de la temperatura", y es de aproximadamente 0.6 grados centígrados. (1)

En la mayor parte de los casos la fiebre es inducida por moléculas polipeptídicas llamadas "pirógenos endógenos", éstos son producidos por el huésped en respuesta a infecciones,

traumatismos, inflamación ó estimulación antigénica y provocan fiebre por su capacidad de desencadenar cambios a nivel hipotalámico sobre todo por estimulación en la síntesis de prostaglandinas.

Pirógeno: es toda sustancia capaz de inducir fiebre, y pueden ser: endógenos ó exógenos. Se consideran pirógenos exógenos cuando son externos al huésped y la mayoría son productos microbianos ó toxinas, el ejemplo clásico son los lipopolisacáridos producidos por gran número de bacterias Gramnegativas, conocidas como endotoxinas, que son de gran tamaño (más de 300 000 daltons) y en menor número son las enterotoxinas producidas por los gérmenes Grampositivos, como las del *Staphylococcus aureus*, y estreptococo del grupo A y B y son polipéptidos de 20 000 a 30 000 daltons.

Los endógenos: son polipéptidos producidos por los monocitos y macrófagos, y producen fiebre debido a su capacidad de activar el centro termorregulador del hipotálamo. El primero de los pirógenos endógenos descritos fue la interleucina-1 (IL-1), los segundos en describirse fueron los interferones (INF) producidos como resultados de infecciones virales, posteriormente se describió el factor de necrosis tumoral (TNF) y más recientemente se descubrió una nueva clase de pirógenos endógenos, éstas sustancias poseen la propiedad común de activar el receptor de la superficie celular: ésta es la glucoproteína (gp) 130, la cual se encuentra presente en numerosas células, ésta familia de pirógenos activadores del receptor gp-130, incluyen la interleucina-6 (IL-6), la interleucina-11 (IL-11)

el factor inhibidor de la leucemia (LIF), el factor necrótico ciliar (CNFT) y la Oncostatina M (Onc M). (1)

ETIOLOGIA.

Las causas más frecuentes de la Fiebre de Origen a Determinar son las siguientes, pudiendose clasificar en cuatro grupos: (1, 2)

- 1.- Causas infecciosas: Bacterianas, virales, micóticas , parasitarias.
- 2.- Enfermedades colagenovasculares
- 3.- Neoplasias.
- 4.- Causas diversas (miscelaneas).

Causas Infecciosas. En éstas se reportan la presencia de abscesos y son principalmente los intraabdominales, a nivel hepático y subfrénico en pacientes con antecedentes de cirugía abdominal.

La osteomielitis puede ser causa de FOD cuando en ésta la inflamación y el dolor se instalan en forma tardía en los pacientes.

La endocarditis también puede ser causa de FOD ya que en su fase temprana, puede pasar inadvertida por la ausencia de hallazgos clínicos característicos ó que pudieran

el factor inhibidor de la leucemia (LIF), el factor necrótico ciliar (CNFT) y la Oncostatina M (Onc M). (1)

ETIOLOGIA.

Las causas más frecuentes de la Fiebre de Origen a Determinar son las siguientes, pudiendose clasificar en cuatro grupos: (1, 2)

- 1.- Causas infecciosas: Bacterianas, virales, micóticas , parasitarias.
- 2.- Enfermedades colagenovasculares
- 3.- Neoplasias.
- 4.- Causas diversas (miscelaneas).

Causas Infecciosas. En éstas se reportan la presencia de abscesos y son principalmente los intraabdominales, a nivel hepático y subfrénico en pacientes con antecedentes de cirugía abdominal.

La osteomielitis puede ser causa de FOD cuando en ésta la inflamación y el dolor se instalan en forma tardía en los pacientes.

La endocarditis también puede ser causa de FOD ya que en su fase temprana, puede pasar inadvertida por la ausencia de hallazgos clínicos característicos ó que pudieran

verse alterados por la administración de antibióticos previos ó bien por asociarse con gérmenes inusuales.

En vías urinarias las infecciones bacterianas que principalmente se pueden presentar como FOD son los abscesos perinefríticos, ya que se asocian a títulos bajos de bacterias (1000-5000 ufc/ml) y muy frecuentemente urocultivos negativos.

La tuberculosis es otro problema que se puede presentar como FOD y se agrava aún más ante la aparición de cepas resistentes a fármacos, siendo la forma extrapulmonar la que se asocia más frecuentemente.

La infección por Espiroquetas y de éstos el género *Borrelia* es la que se manifiesta como FOD siendo frecuentes en el oeste y sudoeste de E.U., otro ejemplo es la leptospirosis que también son provocadas por Espiroquetas, y la fiebre por mordedura de rata que es provocada por la Espiroqueta *Spirillum minus*.

Infecciones por *Chlamydia* puede ser causa de FOD cuando la fiebre es el único síntoma presente, pudiendo durar hasta tres meses la fiebre.

Infecciones virales también se asocian a FOD cuando el paciente no muestra una respuesta inmunológica típica al agente infeccioso y cuando la sintomatología clásica de determinada infección viral están ausentes, por ejemplo la mononucleosis infecciosa por Epstein Barr ó por Citomegalovirus.

Las infecciones micóticas como la Criptococosis y la Histoplasmosis diseminada son las que pueden manifestarse como FOD.

De las infecciones parasitarias por ejemplo el paludismo, puede manifestarse como FOD en zonas no endémicas así como la Toxoplasmosis y la Tripanosomiasis.

En las enfermedades por inmunodeficiencia como las infecciones de repetición provocadas por déficit en la función de los linfocitos B, la agammaglobulinemia ligada a "X" caracterizada por niveles bajos de IgG y una disminución de los linfocitos B circulantes (8)

Las enfermedades neoplásicas: en éstas el mecanismo mediante el cual se produce fiebre se relaciona con la capacidad de producir pirógenos endógenos ó de inducir la producción de los mismos por los leucocitos normales; otros tejidos neoplásicos experimentan necrosis por su crecimiento acelerado, los cuales inducen estimulación de leucocitos en respuesta a dicho mecanismo, y las más asociadas con FOD son: linfomas, leucemias, nefroblastoma (Tumor de Wilms), hepatoma, mixoma auricular (1).

Otro tumor no neoplásico es el pseudotumor inflamatorio identificandose en sitios no comunes de presentación como a nivel hepático, abdominal, Sistema nervioso central, y pélvico. (9)

Enfermedades Autoinmunes y de Hipersensibilidad: se encuentran la artritis sistémica juvenil, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Still, polimialgia reumática, vasculitis idiopática, poliarteritis nudosa, enfermedad mixta del tejido conectivo, entre otras. (8)

En 1990, Hayani (5) reporta un estudio realizado en 414 pacientes con FOD cuyas causas más frecuentes fueron: las infecciosas 38.8%, colagenopatías 12.3%, neoplasias 12.3%, otras causas 7.4 %

a)	Infeciosas	38.8 %	Clasificadas en:	
			Virales	21.4 %
			Bacterianas	07.7 %
			Mycobacterias	04.3 %
			Parásitos	01.2 %
			Micóticas	04.1 %
b)	Colagenopatías	12.3 %		
c)	Neoplasias	12.3 %	Clasificadas en:	
			Leucemia aguda:	05.0 %
			Reciente diagnóstico	03.1 %
			En recaída	01.9 %
			Linfomas	0.7 %
			Tumores sólidos	0.7 %
			Histiocitosis diseminada	0.5 %
			Leucemia mielocítica crónica	0.2 %
d)	Otras causas	07.4 %		
e)	Las no diagnosticadas	28.9 %		

Por su parte, en 1994 Chantada (11), en Argentina reportó en su estudio de 113 pacientes con FOD pero en los que considera tres grupos de edad: de 0-11 meses, de 12-59 meses y mayores de 60 meses encontrando que para los tres grupos las causas más comunes fueron las infecciones. Existiendo otras causas de FOD denominadas diversas, entre las que se encuentran: diabetes insípida, displasia ectodérmica anhidrótica, fiebre ficticia, disautonomía familiar, colitis granulomatosa, fiebre periódica, enfermedad del suero, tirotoxicosis, colitis ulcerativa, que se presentan con mucha menor frecuencia. (2)

FISIOPATOLOGIA.

“ Control hipotalámico de la temperatura “

El centro termorregulador es un agrupamiento de neuronas localizadas en los núcleos preóptico anterior y posterior del hipotálamo que reciben dos tipos de señales, una deriva de las neuronas con conexiones periféricas con receptores del frío y del calor y otra que deriva de la temperatura de la sangre que rodea la región hipotalámica, este centro mantiene la temperatura entre 37-38°C, llamada temperatura central. El metabolismo humano produce constantemente calor necesario para mantener la temperatura corporal central de 37 grados, y se regulan por medio de eliminación del calor a través de la vasodilatación y evaporación. En el hipotálamo existen neuropéptidos, tales como la somatostatina, la arginina vasopresina y el factor estimulante de los melanocitos, que son capaces de reducir la fiebre y son llamados antipiréticos intrínsecos. (12)

Por su parte, en 1994 Chantada (11), en Argentina reportó en su estudio de 113 pacientes con FOD pero en los que considera tres grupos de edad: de 0-11 meses, de 12-59 meses y mayores de 60 meses encontrando que para los tres grupos las causas más comunes fueron las infecciones. Existiendo otras causas de FOD denominadas diversas, entre las que se encuentran: diabetes insípida, displasia ectodérmica anhidrótica, fiebre ficticia, disautonomía familiar, colitis granulomatosa, fiebre periódica, enfermedad del suero, tirotoxicosis, colitis ulcerativa, que se presentan con mucha menor frecuencia. (2)

FISIOPATOLOGIA.

“ Control hipotalámico de la temperatura “

El centro termorregulador es un agrupamiento de neuronas localizadas en los núcleos preóptico anterior y posterior del hipotálamo que reciben dos tipos de señales, una deriva de las neuronas con conexiones periféricas con receptores del frío y del calor y otra que deriva de la temperatura de la sangre que rodea la región hipotalámica, este centro mantiene la temperatura entre 37-38°C, llamada temperatura central. El metabolismo humano produce constantemente calor necesario para mantener la temperatura corporal central de 37 grados, y se regulan por medio de eliminación del calor a través de la vasodilatación y evaporación. En el hipotálamo existen neuropéptidos, tales como la somatostatina, la arginina vasopresina y el factor estimulante de los melanocitos, que son capaces de reducir la fiebre y son llamados antipiréticos intrínsecos. (12)

“ Efecto de las citocinas pirógenas endógenas sobre el hipotálamo ”

Cada citoquina pirógena es un producto independiente y todas ellas poseen un receptor de superficie celular propio, la familia de los IL-6, IL-11, LIF, CNFT y oncostatina M, comparten un receptor de superficie celular que es la gp 130 asociado con la inducción de fiebre, cada una de estas citocinas posee su propio receptor específico, éste se desprende y se liga a su ligando específico; ésta fijación entre ligando y receptor incrementa la actividad biológica, dado que el complejo de ligando- receptor soluble presenta luego la citoquina al receptor gp 130. Durante la fiebre, se observa una elevación de los niveles de prostaglandinas PGE2 en los tejidos hipotalámicos y en el tercer ventrículo, la concentración máxima de PGE2 se detecta en la vecindad de los órganos vasculares circunventriculares (órgano vasculoso de la lamina terminal) los cuales consisten en redes de capilares dilatados, la destrucción de éstos órganos reducen la capacidad de los pirógenos de inducir fiebre, sin embargo no se ha logrado demostrar el pasaje de las citocinas pirógenas desde la circulación hacia los tejidos cerebrales, en consecuencia se piensa que los pirógenos endógenos interactúan con el endotelio de éstos capilares y que probablemente éste sería el primer paso del desencadenamiento de la fiebre; La IL-1 y el TNF inducen cambios diversos en las células endoteliales tales como aumento en la adhesión de los leucocitos, la liberación del factor activador de las plaquetas (PAF) y la síntesis de inhibidor del activador del plasminógeno. (12)

Las infecciones a través de las diversas toxinas y moléculas activadoras producidas por los microorganismos, estimulan la síntesis de monocitos-macrófagos y la liberación de diversas citocinas pirógenas por parte de estas células, y existen otras células con capacidad de desencadenar cambios metabólicos en el centro termorregulador del hipotálamo, en ese sentido la síntesis de PGE2 desempeñaría un papel principal: la elevación del nivel del termostato hipotalámico provocada por el aumento en la

concentración de prostaglandinas, estimular los centros cerebrales que controlan la producción de calor y el tono vascular periférico, la transmisión neuronal lleva ésta información a la periferia y comienza la elevación de la temperatura central . (1, 2)

CUADRO CLINICO.

En éste padecimiento el síntoma principal por el que los pacientes acuden es por fiebre persistente. Ya que los pacientes con fiebre de origen a determinar a menudo muestran manifestaciones atípicas de la enfermedad subyacente, muchos de los síntomas son transitorios e inespecíficos por ejemplo mialgias, artralgias, diaforesis , y pérdida de peso.

La fiebre puede manifestarse en varias formas: remitente, intermitente, sostenida y recurrente. Gamboa Marrufo (4), en su estudio reporta que la forma mas frecuente de fiebre es la intermitente (46.6%) y la menos frecuente es la remitente (7.4%), observando otro patrón de temperatura como la persistente en (22.2%), además de la fiebre manifestaban otros síntomas asociados:

Dolor abdominal	(42.2 %)
Diarrea	(43.4 %)
Cefalea	(30.0 %)
Vómito	(26.6 %)
Artralgias	(10.0 %)
Mialgias	(6.6 %)
Calosfríos	(4.4 %)
Disuria	(4.4 %)

concentración de prostaglandinas, estimular los centros cerebrales que controlan la producción de calor y el tono vascular periférico, la transmisión neuronal lleva ésta información a la periferia y comienza la elevación de la temperatura central . (1, 2)

CUADRO CLINICO.

En éste padecimiento el síntoma principal por el que los pacientes acuden es por fiebre persistente. Ya que los pacientes con fiebre de origen a determinar a menudo muestran manifestaciones atípicas de la enfermedad subyacente, muchos de los síntomas son transitorios e inespecíficos por ejemplo mialgias, artralgias, diaforesis , y pérdida de peso.

La fiebre puede manifestarse en varias formas: remitente, intermitente, sostenida y recurrente. Gamboa Marrufo (4), en su estudio reporta que la forma mas frecuente de fiebre es la intermitente (46.6%) y la menos frecuente es la remitente (7.4%), observando otro patrón de temperatura como la persistente en (22.2%), además de la fiebre manifestaban otros síntomas asociados:

Dolor abdominal	(42.2 %)
Diarrea	(43.4 %)
Cefalea	(30.0 %)
Vómito	(26.6 %)
Artralgias	(10.0 %)
Mialgias	(6.6 %)
Calosfríos	(4.4 %)
Disuria	(4.4 %)

Y entre los signos que con mayor frecuencia se encontraron fueron:

Hepatomegalia	(35.5 %)
Palidez	(26.6 %)
Adenopatías	(22.2 %)
Pérdida de peso	(20.5 %)
Alteraciones en oído, nariz y faringe	(22.2 %)
Soplos cardiacos	(11.6 %)
Esplenomegalia	(10.0 %)
Distensión abdominal	(10.0 %)

La duración de la fiebre fué de 3 semanas como mínimo y 6.5 años como máximo:

Por 3 semanas	115 pacientes	(63.8 %)
De 1 a 3 meses	42 pacientes	(23.3 %)
De 3 meses ó más	23 pacientes	(12.7 %)

En 1995 Lebada (13) reporta un estudio de pacientes con FOD y con sintomatología sugestiva de sinusitis maxilar que por orden de frecuencia se encontraron:

Rinorrea	(72.2 %)
Sensación de presión en seno maxilar	(36.0 %)
Congestión nasal	(22.7 %)
Aumento de la sensibilidad de los senos maxilares	(18.1 %)

Miller (14), por su parte, en 1996 menciona que la sintomatología manifestada en la fiebre de origen a determinar varían con la edad, y con el patrón de fiebre que presente el paciente, reportando que la sintomatología que se presenta con mayor frecuencia son: artralgias, rash inespecífico, odinofagia, náuseas, vómito, dolor abdominal y cefalea.

Determinándose que el cuadro clínico de la fiebre de origen a determinar puede presentarse de diversas formas desde la fiebre como único síntoma hasta formas que se acompañan de manifestaciones clínicas inespecíficas y variadas que pueden corresponder a diferentes patologías.

RUTA DIAGNOSTICA

La investigación de las causas subyacentes de la fiebre de origen a determinar requiere de un enfoque cuidadosamente preparado por parte del personal médico. El enfoque diagnóstico puede dividirse en las siguientes categorías: (1, 2)

- 1) Observación del patrón de temperatura.
- 2) Interrogatorio.
- 3) Examen físico.
- 4) Exámenes de laboratorio.
- 5) Procedimientos no invasivos.
- 6) Procedimientos invasivos.

1) Patrón de temperatura: (1, 2)

Primeramente es necesario establecer con certeza que el paciente con diagnóstico presuntivo de FOD realmente presente temperatura corporal de 38.3°C ó más y que cumpla con

Miller (14), por su parte, en 1996 menciona que la sintomatología manifestada en la fiebre de origen a determinar varian con la edad, y con el patrón de fiebre que presente el paciente, reportando que la sintomatología que se presenta con mayor frecuencia son: artralgias, rash inespecífico, odinofagia, nauseas, vómito, dolor abdominal y cefalea.

Determinandose que el cuadro clínico de la fiebre de origen a determinar puede presentarse de diversas formas desde la fiebre como único síntoma hasta formas que se acompañan de manifestaciones clínicas inespecíficas y variadas que pueden corresponder a diferentes patologías.

RUTA DIAGNOSTICA

La investigación de las causas subyacentes de la fiebre de origen a determinar requiere de un enfoque cuidadosamente preparado por parte del personal médico. El enfoque diagnóstico puede dividirse en las siguientes categorías: (1, 2)

- 1) Observación del patrón de temperatura.
- 2) Interrogatorio.
- 3) Examen físico.
- 4) Exámenes de laboratorio.
- 5) Procedimientos no invasivos.
- 6) Procedimientos invasivos.

1) Patrón de temperatura: (1, 2)

Primeramente es necesario establecer con certeza que el paciente con diagnóstico presuntivo de FOD realmente presente temperatura corporal de 38.3°C ó más y que cumpla con

el tiempo requerido para considerarla como fiebre de origen a determinar.

Los patrones febriles han sido clasificados como: continuos, remitentes e intermitentes, solo que en algunas ocasiones el patrón febril no reviste mayor importancia para el diagnóstico de FOD con excepción de dos principales casos: el paludismo y la neutropenia cíclica, la fiebre bien sincronizada del paludismo puede orientar importantemente al diagnóstico de la enfermedad, aunque es sabido que el diagnóstico definitivo debe hacerse mediante la demostración del parásito en sangre, los pacientes con paludismo terciario y cuaternario pueden padecer febrícula entre las crisis y la mayoría de las infecciones palúdicas recientes evolucionan durante 2 a 3 semanas antes que las crisis palúdicas sean sincronizadas.

Debe efectuarse en el paciente una cuidadosa medición de la temperatura corporal la cual debe registrarse en una hoja especial para curva de temperatura. (1)

2) Interrogatorio.

Una anamnesis detallada y cuidadosa, pueden orientar hacia el diagnóstico de ciertas enfermedades febriles; los pacientes con fiebre de origen a determinar generalmente presentan manifestaciones clínicas atípicas e inespecíficas de la enfermedad subyacente.

Interrogar sobre antecedentes de visitas a regiones endémicas de paludismo es útil en la sospecha, así como a otras áreas endémicas por ejemplo para la coccidioidomycosis o la histoplasmosis. Ante la presencia de fiebre en puntas, rash maculopapular, linfadenopatías y visceromegalias, podrían orientarnos en pensar en un proceso inflamatorio o en enfermedades reumáticas. (1, 8, 9, 15, 16)

3) Exámen físico.

Todo paciente con FOD requiere de una exploración física completa y cuidadosa, siendo posible encontrar diversas alteraciones, es necesario además explorar al paciente continuamente, ya que existen áreas particulares que requieren examinarse a diario como

los ganglios linfáticos, la piel, el abdomen, el area precordial entre otros. (8, 9, 15, 16, 17)

Muchas enfermedades febriles que afectan los ganglios linfáticos y que se manifiestan como FOD pueden comprometer un solo ganglio linfático, la enfermedad de Hodgkin, la toxoplasmosis, o la mononucleosis infecciosa pueden manifestarse en forma atípica con el aumento del tamaño de un solo ganglio linfático, existen problemas oncológicos que se acompañan de crecimiento de ganglios linfáticos circunvecinos al área afectada.

El examen oftalmológico también es de primordial importancia, y requiere realizarse en todos los pacientes, aun sin sintomatología oftalmológica, el ojo es un organo que a menudo se encuentra comprometido en las enfermedades sistémicas; existen lesiones conjuntivales que pueden acompañar a varias infecciones sistémicas sobre todo virales y por chlamydias ; la conjuntivitis franca puede asociarse con tuberculosis, sífilis, infecciones micóticas (sobre todo histoplasmosis), fiebre por arañazo de gato, eritema multiforme, leptospirosis, síndrome de shock tóxico y el eritema nodoso; la endocarditis bacteriana puede asociarse a la presencia de hemorragias petequiales en vasos conjuntivales y retinianos. El tracto uveal con frecuencia está comprometido en las enfermedades granulomatosas y no granulomatosas por ejemplo: el lupus eritematoso, las vasculitis, la enfermedad del suero y otras enfermedades por hipersensibilidad; la uveitis puede relacionarse en forma significativa con la sarcoidosis, toxoplasmosis, sífilis, tuberculosis y enfermedad de Still, por tal motivo, es necesario un examen con lámpara de hendidura durante la evaluación de un paciente con FOD aún en ausencia de síntomas oculares.

3) Exámenes de laboratorio. (1, 4, 15, 18)

Una vez que se realiza la historia clínica y la exploración física, deberán suprimirse los medicamentos que en ese momento se administren al paciente, registrar cuidadosamente

su curva de temperatura y con todos los requisitos previos, se puede iniciar el estudio de fiebre de origen a determinar de acuerdo con las fases que a continuación se detallan; es importante llevar hasta donde sea posible el orden que se sugiere y recordar que dichas fases pueden adaptarse de acuerdo con las patologías que predominan en una región determinada.

Fase I : Biometría hemática completa

Frotis de sangre periférica

Gota gruesa

Reactantes de fase aguda: velocidad de eritrosedimentación, proteína
"C" reactiva.

Examen general de orina

Reacciones febriles.

Química sanguínea

Pruebas de función hepática: transaminasas, bilirrubinas,
deshidrogenasa, fosfatasa alcalina
tiempos de coagulación.

Aplicación de PPD, coccidioidina, candidina, histoplasmina.

Cultivos: sangre, orina, faringeo, heces.

Tele de torax

Busqueda de inclusiones virales por citología

Fase II : Toma de líquido cefalorraquideo para: citoquímico, cultivo, tinción de
Gram, coaglutinación, tinción de
tinta china, tinción de Giemsa,
BARR.

Médula osea con cultivo

Anticuerpos antivirales: muestras pareadas para IgG e IgM.

BAAR (jugo gástrico)

Campo obscuro en orina y suero

Antiestreptolisinas

Factor reumetoide

Células LE

Anticuerpos antinucleares

Serie esofagogastroduodenal

Rx de senos paranasales, craneo, huesos largos.

Fase III : Se divide en procedimientos invasivos y no invasivos.

Los no invasivos: Ultrasonido

Gammagrafía hepática

Tomografía axial computarizada

Electromiografía

Electroencefalograma

Electrocardiograma

Electromiografía

Resonancia magnética

Ecocardiografía

Los invasivos: Biopsias

Exploración quirúrgica

Los exámenes de laboratorio mencionados, tienen como fin: orientarnos acerca de la causa posible. El examen directo de sangre es necesario para confirmar el diagnóstico de paludismo; por su parte la observación directa del líquido cefalorraquídeo con tinta china es un método rápido para la determinación de criptococos. Los "reactantes de fase aguda" éstas sustancias abarcan la velocidad de eritrosedimentación, la proteína C reactiva, la haptoglobina y otras globulinas; Es esencial la realización de numerosos hemocultivos para desenmascarar infecciones ocultas sobre todo endocarditis y osteomielitis, la realización de urocultivos también ocupa importancia para descartar infección a nivel urinario, en los niños de corta edad debe considerarse la aspiración directa de la vejiga si los procedimientos de rutina no permiten obtener muestras adecuadas. (1,18,20)

la elevación de los títulos de anticuerpos puede ser diagnóstica de muchas enfermedades infecciosas y exige que el médico que evalúe al paciente con FOD obtenga muestras séricas a intervalos regulares con ésta finalidad, toda determinación, de anticuerpos posee limitaciones en lo que respecta a especificidad, dado que a veces se obtienen resultados falsos ó falsos negativos, actualmente se desarrollan técnicas más específicas tal como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) . (1, 2, 21, 22)

Procedimientos no invasivos: Los progresos técnicos logrados en la radiología diagnóstica , los rastreos con radionucleótidos y otros métodos, han reducido la necesidad de recurrir a procedimientos invasivos para la evaluación del paciente. Dichos rastreos con Tecnesio (TC) 99m con azufre coloidal, citrato de Galio (Ga) ó indio 111 pueden ser de utilidad en enfermedades infecciosas, inflamatorias ó neoplásicas. La eficacia de un rastreo corporal total con Tomografía Axial Computada en la investigación de un paciente con FOD depende de la severidad y la localización de la enfermedad subyacente, las imágenes por resonancia magnética nuclear son superiores a los rastreos con TAC para la

detección de la mayoría de causas relacionadas al sistema nervioso central. (1,18, 23, 24)

La ecografía ha resultado útil para demostrar la presencia de anomalías cardíacas que podrían causar fiebre, la ecocardiografía permite detectar la presencia de vegetaciones valvulares y tumores auriculares, por lo que éste estudio se incluye como procedimiento de detección potencial en pacientes con FOD. (15,18, 19, 21)

Los procedimientos invasivos: como lo es la biopsia de hígado y médula ósea deben ser considerados de manera sistemática en la investigación diagnóstica de la FOD, otras áreas posibles de biopsia incluyen a la piel, pleura, los ganglios linfáticos, riñones, músculos, sistema nervioso o cualquier tejido que pudiera hallarse comprometido de acuerdo con los datos obtenidos en el examen físico, rastreos ó radiografías; para la inspección; para la obtención de líquidos corporales se recurre a la broncoscopia, la laparoscopia y otros estudios endoscópicos.(1, 21)

TRATAMIENTO.

Como hemos podido observar existen pautas generales para el enfoque del paciente con FOD. Y un porcentaje significativo de pacientes con FOD tienen pronóstico bueno y la fiebre remite con el transcurso del tiempo. Otro grupo padece episodios intermitentes de fiebre durante años, pero no existe otro síntoma, en éstos grupos no se encuentra indicado ningún tratamiento, y varios estudios han demostrado una tasa de mortalidad baja, por lo que, el tratamiento inespecífico de los pacientes con fiebre persistente, desequilibrios nutricionales y fisiológicos debilitantes deben ser considerados con cautela. El enfoque del tratamiento empírico en un paciente con FOD exige que se considere en primer lugar si el beneficio potencial, justifica el riesgo asociado con el tratamiento, por lo que es muy raro que se encuentre indicado el uso de antibioticoterapia o quimioterapia citotóxica empíricas. El enfoque actual consiste en utilizar en primer término agentes antipiréticos tales como el ácido acetil salicílico o el acetaminofén, y el tiempo de administración se reajustará de acuerdo a la respuesta del paciente, si el uso de éstos antipiréticos es infructuoso se considera el uso de otros inhibidores de las prostaglandinas tales como la indometacina ó ibuprofeno y si aún el tratamiento sigue siendo infructuoso se considerará la terapéutica con corticoesteroides, sólo si se tiene la plena seguridad de que la causa de la FOD no es de origen infeccioso pudiéndose administrar la prednisona a dosis antiinflamatoria, iniciando con dosis fraccionadas en el transcurso del día, y si el paciente mejora y remiten los signos de inflamación puede cambiarse a una dosis diaria, ésto con el objeto de evitar efectos colaterales indeseables. (2, 25, 26, 27)

Ante todo no se debe olvidar que el tratamiento de la FOD inicia desde que se somete a un protocolo de estudio, cuidadoso y detallado, para hallar la causa de la FOD. Sin embargo es importante señalar que si el origen de la fiebre no puede determinarse a pesar de una investigación meticulosa como la descrita anteriormente el paciente deberá ser reevaluado

a intervalos razonables, la mayor parte de los tratamientos empíricos son inespecíficos y la fiebre puede recurrir después de su suspensión . En éstos pacientes ó en los fracasos terapéuticos puede ser necesario llevar a cabo evaluaciones completas cada 4 a 6 meses, dado que en casos poco frecuentes las anormalidades subyacentes pueden aparecer despues de periodos prolongados. (1, 28, 29, 30)

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Gelfand A J. Fiebre de origen desconocido. en: Mandell L G. Enfermedades Infecciosas Principios y Práctica T1. 4a ed,1997, Ed Panamericana, Buenos Aires:589-604.
- 2.- Lorin IM. Fiebre de origen desconocido. en: Feigin DR. Tratado de Infecciones en Pediatría T1. 3a ed, 1995, Ed Interamericana, México:1125-36.
- 3.- Mc Carthy PL, Klig EJ, Shapiro DE, Baron AM. Fever without apparent source on clinical examination, lower respiratory infections in children, other infectious disease, and acute gastroenteritis and diarrhea of infancy and early childhood. *Curr Op Pediatr* 1996;8:75-93
- 4.- Gamboa MJ, Valencia MP, Feria KC, Velazquez JL.Fiebre de origen obscuro, presentación de 180 casos pediátricos. *Gac Med Méx* 1992;128:379-86.
- 5.- Hayani A, Mahoney HD, Fernbach JD. Role of bone marrow examination in the child with prolonged fever. *J Pediatr* 1990;22:919-20.
- 6.- Riikonen P, Leionen M, Jalanko H, Hovi L, Saarinen UM. Fever and neutropenia: bacterial etiology revealed by serological methods. *Acta Paediatrica* 1993;82:355-9.
- 7.- Hughes TW, Armstrong D, Bodey PG, Brown EA, Pizzo P, Shenep LJ y cols. 1997 Guidelines for the use of microbial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Inf Dis* 1997;25:551-73.
- 8.- Miller LM, Szer I, Yogev R, Bernstein B. Fever of unknown origin. *Pediatr Clin North Am* 1995;42:999-1013.
- 9.- Fisher GR, Wright FP, Johnson EJ. Inflammatory Pseudotumor presenting as fever of unknown origin. *Clin Infect Dis J* 1995;21:1492-4.
- 10.- Buonomo C, Treves TS. Gallium scanning in children with fever of unknown origin. *Pediatr Radiol* 1993;23:307-10.
- 11.- Chantada G, Casak S, Daza PJ, Pocięcha J, Bologna R.Children with fever of unknown origin in Argentina: an analysis of 113 casos. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:260-3.

- 12.- Dinarello A Ch, Patogenia de la fiebre y de la respuesta de fase aguda. en: Mandell LG,. Enfermedades Infecciosas principios y práctica T1. 4a ed, 1997, Ed Panamericana, Buenos Aires:582-89.
- 13.- Lebeda DM, Haller RJ, Graham MS, Hpfman TH. Evaluation of maxillary sinus aspiration in patients with fever of unnown origin. Laryngoscope 1995;105:683-85.
- 14.- Miller CL, Sisson AB, Tucker BL, Schaller GJ. Prolonged fevers of unknown origin in children: Patterns of presentation and autcome. J Pediatr 1996; 419-23.
- 15.- Gonzalez SN. Fiebre de origen desconocido. en: Infectología clínica pediátrica. Gonzalez SN. 6a ed, 1997, Ed Trillas, México:59-65.
- 16.-Baraff L. Comentary: lack of impact of guidelines on management of febrile children. Pediatr Infect Dis J 1998;17:277-79.
- 17.- Baraff L. Comentary: on practice guidelines. Peditrics 1997;100:134-36.
- 18.- Carey MB. Ultrasound demostration of pericardial empyema in an infant with pyrexia of undetermined origin. Pediatr Radiol 1998;18:349-50.
- 19.- Baraff L, Bass WJ, Fleisher RG, Klein OJ, McCracken HG, Powell R y cols. Practice guideline for the management of infects and children 0 to 36 months of age with fever without source. Pediatrics 1993;92:2-10.
- 20.- Kramer SM, Ciampi A, Tange MS, Drummond NK, Mills LE, Bernstein LM. Parent's versus physicians values for clinical outcomes in yung febrile children. Pediatrics 1994; 93:697-702.
- 21.- Jones R, Bass J. Febrile children with no focus of infection: a survery of their management by primary care physicians. Pediatr Infect Dis J 1993; 12:179-83.
- 22.- Baraff L. Management of the febrile child: a survery of pediatric and emergency medicine residency directors. Pediatr Infect Dis J 1991;10:795-800.
- 23.-Kramer M, Shapiro E. Management of the yung febrile child: a comentary of recent practice guidelines. Pediatrics 1997;100:128-33.

- 24.- Wittler R, Cain K. A survey about management of febrile children without source by primary care physicians. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:271-77.
- 25.- Yung P. The management of febrile infants by primary care Pediatricians in Utah: comparison with published practice guidelines. *Pediatrics* 1995; 95:623-27.
- 26.- Pollard A, De Munter C. Abandoning empirical antibiotics for febrile children. *Lancet* 1997;350:811-12.
- 27.- Long S. Antibiotic therapy in febrile children: "Best-laid schemes". *J Pediatr* 1994; 124:585-8.
- 28.- Bauchner H. Management of the young febrile child: A continuing controversy. *Pediatrics* 1997;45:137-38.
- 29.- Grubb SN, Michels F, Berg A, Gunderson H, Johnson B. Management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. *J Am Board Fam Pract* 1995; 8:114-19.
- 30.- Leiser D, Doitsch E, Meyer J. Mother's lay models of the causes and treatment of fever. *Soc Sci Med* 1996; 43: 378-87.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA