

Síndrome febril de difícil diagnóstico

Carlos Alberto Betancur, Santiago Ferro Osuna, Jaime Obregón, Hernán Torres Iregui

Presentamos 38 casos de síndrome febril de difícil diagnóstico evaluados en el lapso de dos y medio años en el Hospital Militar Central de Bogotá. Se encontraron como causas más frecuentes las de origen infeccioso (52.63%), seguidas de las de origen neoplásico e inmune (15.78% cada una). Sin diagnóstico quedaron cinco pacientes (13.15%). Se revisa el tema y se compara con trabajos nacionales y de otros países.

INTRODUCCION

Desde 1868, Wunderlich en su monografía "On the temperature and disease" (1), relacionó la fiebre como signo cardinal de enfermedad y la encontró en 32 entidades diferentes al estudiar 25.000 pacientes. Ciento veinte años después, a pesar de los avances tecnológicos y de conocimientos, continúa apareciendo un número de pacientes en quienes este síndrome representa un problema diagnóstico y la comprobación del factor etiológico constituye uno de los grandes retos para la práctica médica e incluso, en algunos casos, no se puede demostrar la causa de la fiebre.

La dificultad diagnóstica radica fundamentalmente en la multicausalidad del síndrome, lo que no permite la unificación de un esquema diagnóstico, retarda el tratamiento y los costos.

Por otra parte, la frecuencia de entidades infecciosas (2-7), neoplásicas (8-9), mediadas inmunológicamente (10-12), psiquiátricas (13, 14), etc. responsables de cuadros febriles de difícil diagnóstico, varían tanto en las diferentes regiones geográficas, como en el tiempo. En los países in-

dustrializados se ha observado una tendencia al aumento de la frecuencia de las causas no infecciosas durante los últimos veinte años (15, 16). Larson y Petersdorf, en la Universidad de Washington, han recopilado entre 1970 y 1980, 105 casos de fiebre de origen desconocido (FOD), encontrando como causantes enfermedades neoplásicas en 31.5% de los casos (las dos terceras partes hematológicas), enfermedades infecciosas en 30.5% (siendo la primera causa, una tercera parte de ellas, los abscesos intraabdominales y la siguiente causa más frecuente, la infección por micobacterias), enfermedades inmunes en 8.5% y permanecieron sin diagnóstico 12.4% de los casos (16).

En contraste, en los países del Tercer Mundo la escasa bibliografía existente sobre el tema (2, 17-19) muestra un notorio predominio de la patología infecciosa. Igual ocurre en España en donde las infecciones originan 33% de FOD (20). En Colombia, dos trabajos realizados por la Universidad de Antioquia así lo demuestran. En el primero de ellos, realizado en la década de los 60, el porcentaje de entidades infecciosas fue de 69%, siendo la tuberculosis la causa más frecuente de síndrome febril prolongado (26.3%). En este estudio, 15% de los casos quedó sin diagnóstico (17). El segundo trabajo, publicado en 1986 (18), muestra un descenso porcentual de las enfermedades infecciosas (51%), pero la tuberculosis sigue siendo la primera causa (18%). Son llamativos dos hechos de este segundo trabajo: la ausencia de enfermedades del colágeno como causa de síndrome febril prolongado, y el alto porcentaje de casos que quedó sin diagnóstico (27%). En el X Congreso Colombiano de Medicina Interna, la Universidad del Norte presentó 29 casos estudiados entre 1986 y 1988 (19) con predominio también de las enfermedades infecciosas (58.6%), siendo la TBC la entidad más frecuente (24%) con 20.6% para las neoplasias y 10.3% para

Drs. Carlos Alberto Betancur Jiménez, Santiago Ferro Osuna, Jaime Obregón Navarro: Residentes III Medicina Interna; Hernán Torres Iregui, Jefe Sección Médica, Hospital Militar Central, Bogotá.

Solicitud de separatas al Dr. Betancur. AA 57041, Medellín.

las colagenosis.

El Hospital Militar Central a pesar de tener un flujo importante de pacientes con síndrome febril, fuera del informe de casos aislados (21, 22) no posee estadísticas ni ha diseñado un plan de estudio para estos pacientes.

Aunque la gran mayoría de los trabajos sobre fiebre de origen desconocido se han realizado según los criterios propuestos por Petersdorf (15), nosotros hemos utilizado parámetros diferentes para la selección de pacientes en la presente investigación.

La razón fundamental para haber adoptado otros criterios es que consideramos que existen entidades patológicas frecuentes en nuestro medio que se manifiestan con fiebre cuyo origen no es aparente, que requieren un diagnóstico y tratamiento oportuno y cuyo período de fiebre puede no llegar a completar las tres semanas. Además, la duración de la fiebre está condicionada por muchos factores ajenos al proceso patológico en sí (accesibilidad a la consulta médica, presencia de síntomas concomitantes, -automedicación, tratamientos empíricos e incompletos, etc.). De igual modo, el estudio hospitalario durante una semana ya no es un criterio aceptado universalmente (23) y, si el paciente cumple los demás requisitos, el incluirlo en el protocolo de estudio desde el ingreso agiliza el diagnóstico y el tratamiento y disminuye los costos.

Otro aspecto controvertido en los trabajos sobre síndrome febril prolongado es la utilidad de esquemas de estudio. La mayoría de los autores ha llegado a la conclusión de que esta es muy poca. Sin embargo, pensamos que, dadas las condiciones económicas de nuestras instituciones de salud, es necesario tener un esquema que sirva de guía al clínico para llevar una secuencia ordenada y racional del estudio del paciente yendo siempre de lo simple a lo complejo y orientado por la clínica, obteniendo de esta manera disminución en los costos de la atención y agilidad en el diagnóstico y manejo del paciente.

Por lo anteriormente expuesto, se hace evidente la importancia de conocer el comportamiento clínico y epidemiológico de las causas de síndrome febril de difícil diagnóstico en nuestro hospital,

haciendo énfasis en la determinación del agente etiológico.

MATERIAL Y METODOS

El estudio incluyó los pacientes mayores de 15 años que ingresaron al Hospital Militar Central de Bogotá en el período comprendido entre junio de 1985 y noviembre de 1987 con historia de temperatura superior a 38.0°C por espacio no menor de ocho días, en los cuales la evaluación inicial no demostró una causa probable del cuadro febril.

La evaluación inicial consistió básicamente en la historia clínica, detallada y minuciosa, de todos los síntomas, haciendo especial énfasis en los aspectos epidemiológicos (lugar de residencia o procedencia, contacto con enfermos febriles o tuberculosos, presencia de animales domésticos, consumo de medicamentos, antecedentes quirúrgicos, etc.); y en la práctica y registro del examen físico completo incluyendo curva térmica, fondo de ojo, lesiones en la piel, presencia de adenopatías, auscultación dinámica del corazón, examen rectal y ginecológico, pretendiendo que si bien podía no confirmar el diagnóstico, sí nos orientaba el estudio paraclínico. Se practicaron además hemograma, parcial de orina y RX de tórax y se investigaron hemoparásitos. Si con esto no se obtenía u orientaba el diagnóstico, el paciente ingresaba al estudio.

Una vez establecidos estos requisitos, se inició el estudio de los pacientes siguiendo el esquema que se describe a continuación (Tabla 1), en cuyo diseño se pretendió establecer un orden ascendente de complejidad, partiendo de los exámenes más inespecíficos y menos costosos e invasivos, hasta llegar a las pruebas más sofisticadas o que conlleven algún riesgo para el paciente. En el primer nivel, por ejemplo, se hace énfasis en la patología infecciosa que es la más frecuente en nuestro medio y en el segundo y tercero, en exámenes más completos que tienen en cuenta además las neoplasias y las colagenosis.

Durante el seguimiento se practicó a los pacientes examen físico completo diario y nuevos interrogatorios sobre los síntomas con el fin de encontrar algún dato que orientara el estudio. Es

Tabla 1. Esquema de estudio para pacientes con síndrome febril de difícil diagnóstico.

Primer nivel
Cuadro hemático <ul style="list-style-type: none"> • VSG • Parcial de orina • Seroaglutinación para antígenos febriles • Gota gruesa • Transaminasas, fosfatasa alcalina y ácida • BK en esputo, orina, etc. • Hemocultivos seriados, urocultivo • Cultivo de secreciones • Mielograma y mielocultivo • Radiografías simples • Tuberculina
Segundo nivel
<ul style="list-style-type: none"> • Pruebas para enfermedades autoinmunes (ANA, C3, C4, factor reumatoideo, etc.). • Electroforesis de proteínas • Estudios radiológicos con medio de contraste • Ecografías, ecocardiograma • Gammagrafías (hepatoesplénica, ósea, etc.) • Serología para virus (EB, CMV, herpes) • Serología para hongos (paracoccidioidomicosis, histoplasmosis) • Biopsias superficiales (piel, ganglios superficiales, etc.)
Tercer nivel
<ul style="list-style-type: none"> • Tomografía axial (abdomen, tórax, cráneo, etc.) • Laparoscopia • Estudios radiológicos invasivos (angiografía, fistulografías, etc.) • Biopsias profundas (hígado, riñón, bazo, etc.) • Laparotomía exploradora • Prueba terapéutica • Necropsia

necesario aclarar que no a todos los pacientes se les practicaron todos los exámenes, puesto que estos se realizaron de acuerdo con el criterio clínico o con la aparición de nuevos síntomas y signos de la enfermedad; sin embargo, en los casos en los que esto no ocurrió, se realizó todo el estudio.

RESULTADOS

Desde el 10 de junio de 1985 hasta el 30 de noviembre de 1987, se presentaron 41 pacientes con fiebre prolongada. De estos, 38 cumplieron los requisitos para inclusión en el estudio. Los tres restantes se excluyeron porque en su investigación no se siguió el esquema propuesto en el tra-

bajo.

Se demostró patología infecciosa en 20 pacientes (52.63%) siendo la causa principal fiebre tifoidea (tres pacientes) seguida por malaria y TBC (dos casos cada una). Las neoplasias y colagenosis ocurrieron en 15.78 % de los enfermos en cada caso (seis pacientes cada una). En 13.15% de los pacientes del grupo estudiado no fue posible establecer el diagnóstico (Tabla 2).

Edad y sexo. La Tabla 3 muestra la distribu-

Tabla 2. Causas de síndrome febril de difícil diagnóstico.

Diagnóstico	Durac. fiebre (días)	Durac. estudio (días)	Examen	Nivel
Fiebre tifoidea	45	20	Prueba de Widal	I
Fiebre tifoidea	13	7	Micocultivo	I
Fiebre tifoidea	25	10	Prueba de Widal	I
Malaria	22	13	Gota gruesa	I
Malaria	35	7	Gota gruesa	I
TBC Miliar	90	12	Biopsia ganglio	II
Pericarditis TBC	30	5	Prueba terapéutica	III
Endocarditis infecciosa	41	10	Ecocardiograma	II
Endocarditis infecciosa	35	19	Ecocardiograma	II
Pielonefritis xantogranulomatosa	31	11	TAC abdomen	III
Absceso hepático amebiano	33	3	Gammagrafía	II
Absceso perinefrítico	18	9	Ecografía	II
Dengue	16	1	Serología	II
Citomegalovirus	21	20	Serología	II
Mononucleosis infecciosa	38	3	Monotest	II
Toxoplasmosis	13	8	Serología	II
Brucelosis	35	5	Prueba Widal	I
Pileflebitis	14	8	Biopsia hepática	III
Pericarditis viral	15	10	Evolución clínica	-
Linfoma Hodgkin	120	6	Biopsia ganglio	II
Linfoma linfocítico	40	18	Necropsia	III
Linfoma no Hodgkin	90	16	Mielograma	I
Linfoma linfocítico	56	30	TAC abdomen	III
Cáncer de colon	180	24	Laparotomía	III
Cáncer de vejiga	15	7	Urografía	II
Lupus eritematoso	60	16	ANA	II
Lupus eritematoso	27	12	ANA C3-C4	II
Lupus eritematoso	150	5	ANA C3-C4	II
Lupus eritematoso	14	10	ANA	II
Enfermedad de Still del adulto	20	8	Evolución clínica	-
Enfermedad de Still del adulto	17	7	Evolución clínica	-
Tromboflebitis profunda	16	10	Evolución clínica	-
Sin diagnóstico	150	?	?	III
Sin diagnóstico	24	24	Muerto	III
Sin diagnóstico	240	?	?	III
Sin diagnóstico	55	20	-	III
Sin diagnóstico	30	12	-	III

Tabla 3. Distribución por edad y sexo de los pacientes con síndrome febril de difícil diagnóstico

Edad (Años)	Hombres	Mujeres	Total
15-19	5	2	7
20-39	18	3	21
40-59	1	4	5
60 y más	5	—	5
Total	29	9	38

ción de los pacientes según edad y sexo, notándose un mayor porcentaje de sexo masculino (76.31%) y de grupos de edad menores de 40 años (76.31%).

Presentación de algunos casos

Caso 1. Fiebre tifoidea. Paciente de 18 años de edad, que ingresa con cuadro febril de 25 días de duración, asociado a diarrea leve. Inicialmente, los estudios para fiebre tifoidea (cultivos de médula ósea, sangre, heces y orina) habían sido negativos y sólo se encontró aumento moderado de aminotransferasas y un antígeno flagelar en 1/320. El resto de estudios del esquema fueron negativos.

Su evolución permaneció invariable, pero un control de CH mostró desviación a la izquierda con leucopenia relativa, por lo cual se solicitaron nuevos antígenos para salmonella que dieron aumento del flagelar a 1/1.250; se pidieron nuevos cultivos de sangre, médula ósea, heces y orina siendo todos positivos para *Salmonella typhi*. Se inició cloranfenicol y la fiebre remitió a las 48 horas.

En este paciente se encontró, durante la enfermedad, deficiencia del factor V de la coagulación, que desapareció al mejorar el cuadro (hecho no descrito en la literatura hasta ahora) (24).

El diagnóstico del caso que presentamos fue orientado por la seroaglutinación para antígenos febriles que aunque es una prueba inespecífica puede en algunos casos orientar el diagnóstico principalmente cuando se demuestra un aumento cuádruple en los títulos. La comprobación debe hacerse por hemocultivos y aún mejor con el mielo cultivo que puede ser útil incluso en pacientes con antibioticoterapia previa (25, 26).

La brucelosis, de la cual tuvimos un caso, es

otra enfermedad que puede presentarse como síndrome febril de difícil diagnóstico (27). La prueba de Widal tiene valor como orientadora en el diagnóstico de la brucelosis, pero la confirmación se debe hacer con pruebas más específicas como la prueba lenta y la de mercaptoetanol (27, 28) y también aunque más demorado el cultivo en medio de Castañeda.

Caso 2. Pielonefritis xantogranulomatosa.

Paciente de 20 años que ingresó con cuadro febril de 20 días de evolución, acompañado de pérdida de peso, sin síntomas urinarios y que al examen sólo mostró congestión y exudado faríngeo a más de signos de pérdida de peso y fiebre que durante la hospitalización fue de predominio nocturno acompañada de sudoración. Los exámenes de laboratorio, al inicio, mostraron leucocitosis con neutrofilia y aumento progresivo de la velocidad de sedimentación, discreto aumento de la fosfatasa alcalina, parcial de orina normal, cultivos y RX de tórax normales. Por dolor en hipocondrio derecho se tomaron ecografía y gamagrafía hepatoesplénica demostrándose leve aumento del tamaño de estos órganos; luego, buscando adenopatías, se realizó tomografía axial computadorizada de abdomen encontrándose masa en el polo renal izquierdo que en la arteriografía se vio poco vascularizada. Se le practicó nefrectomía y la biopsia mostró pielonefritis xantogranulomatosa. Con el tratamiento quirúrgico y antibiótico, la fiebre desapareció y mejoró en su estado general y su peso. El diagnóstico de la pielonefritis xantogranulomatosa sólo se logró después de llegar a los exámenes de tercer nivel (escanografía abdominal), que demostraron una masa renal no detectable clínicamente; el sedimento y cultivo de orina fueron negativos, siendo lo único positivo en los exámenes de primero y segundo nivel la leucocitosis y la fosfatasa alcalina elevada. Esta es una enfermedad de rara ocurrencia y diagnóstico difícil, más aún en este caso que carece de hallazgos más frecuentes en la entidad (piuria, 91%; dolor en flanco, 74%). La arteriografía sí mostró las características típicas de masa pobremente vascularizada con vasos estrechos alrededor y sin neoformaciones o cruces arteriovenosos. La patogénesis de la enti-

dad no se conoce, aunque los cambios tisulares siempre se asocian a infección del parénquima renal y de los tejidos circunvecinos, siendo el germen más frecuentemente aislado el *Proteus mirabilis*, como en nuestro caso (29, 32).

Caso 3. Citomegalovirus. Paciente de 19 años de edad que ingresó para estudio de síndrome febril de 15 días de evolución, asociado a mialgias, astenia y adinamia. En su hospitalización se documentó alteración leve de las pruebas de función hepática. Los hemocultivos, hemoparásitos, monotest, fueron negativos; la serología para citomegalovirus resultó positiva y un control posterior mostró elevación significativa de los títulos.

Entre las infecciones virales que causan con mayor frecuencia síndrome febril prolongado se encuentran el citomegalovirus y el virus de Epstein Barr (5, 16, 23, 33-36). En nuestra casuística hay un caso de infección por cada uno de estos virus. Hay también casos descritos de fiebre prolongada por herpes y por el HIV.

Las infecciones por citomegalovirus generalmente pasan inadvertidas y hay grupos de riesgo (politransfundidos, inmunosuprimidos), pero el huésped normal también puede sufrir la enfermedad; el hallazgo más frecuente en estos pacientes es fiebre (98%) que persiste generalmente más de dos semanas (con promedio de 19 días), una cuarta parte de los pacientes dura más de tres semanas y por lo inespecífico del cuadro es causa de fiebre de difícil diagnóstico y de síndrome febril prolongado (5, 36), el diagnóstico se hace por serología (como en nuestro paciente) y por cultivo de virus.

Aunque hay un trabajo hecho en Vietnam (3) en el que los arbovirus se encuentran como causa de fiebre de origen desconocido, estos son una causa poco frecuente. Nosotros tenemos un paciente con cuadro febril y severas manifestaciones hemolíticas al cual se le comprobó el diagnóstico de dengue (por serología, hemaglutinación y ELISA) y luego por microscopía electrónica. Si bien se han encontrado casos de dengue hemorrágico (37,38), este es el primer caso de dengue hemolítico (39).

Caso 4. Malaria. Paciente de 19 años de edad procedente de área malárica con cuadro de seis días de evolución caracterizado por fiebre, icteri-

cia y hepatoesplenomegalia; los exámenes de laboratorio mostraron hiperbilirrubinemia directa, aumento de transaminasas y fosfatasa alcalina y los exámenes de gota gruesa fueron repetidamente negativos. Durante la hospitalización siguió presentando picos febriles y los estudios paraclínicos no dieron el diagnóstico hasta el día decimotercero, cuando una nueva gota gruesa mostró 2.949 trofozoitos de *Plasmodium falciparum* por milímetro cúbico.

Nos ilustra este caso el valor de la historia clínica, puesto que, así resulten los exámenes iniciales negativos, si se sospecha una patología, se debe insistir hasta comprobar el diagnóstico realizando las pruebas seriadas.

Otra entidad parasitaria causante de síndrome febril de difícil diagnóstico es la toxoplasmosis (40, 41), en este estudio representada por un paciente con miocarditis. El diagnóstico se logró por títulos de IgM positivos. Es importante anotar que en nuestro medio los títulos de IgG para toxoplasma frecuentemente resultan positivos sin ser diagnósticos de enfermedad. El diagnóstico se hace con cuadro clínico compatible asociado a títulos de IgM, a títulos crecientes de IgG o también por hallazgos histopatológicos (40,41,42).

Caso 5. Tuberculosis. Mujer de 59 años, que consultó por tos, fiebre no cuantificada y pérdida de peso de cuatro meses de evolución. No relataba antecedentes de importancia. El examen físico de ingreso reveló signos de enfermedad crónica y presencia de estertores finos diseminados. La radiografía de tórax mostró infiltrados reticulonodulares. Se documentó y trató infección del tracto urinario bajo a pesar de lo cual persistía la fiebre (hasta 39.8°C). Cinco exámenes de esputo para investigación de BK fueron negativos, así como el lavado y cepillado bronquial. La biopsia transbronquial fue reportada como normal. A los 12 días de hospitalización se tomó biopsia de un ganglio axilar izquierdo cuyo estudio fue informado como TBC ganglionar. Los controles de cuadro hemático mostraron aparición de formas inmaduras (prolinfocitos = 31% y blastos 5%) por lo cual se sospechó la coexistencia de neoplasia hemática. Sin embargo, dos biopsias de médula ósea no

demonstraron infiltración tumoral. Con el tratamiento antituberculoso desapareció la fiebre y mejoró el estado general.

La TBC ha sido la enfermedad infecciosa más comúnmente encontrada como responsable de fiebre de origen desconocido tanto en las series norteamericanas (16, 23, 34, 43) como en las colombianas (17-19). El diagnóstico de la TBC como causal de fiebre de difícil diagnóstico implica la búsqueda del bacilo a nivel tisular por medio de cultivo de tejido, sea éste un ganglio, pulmón, hígado o pleura (44, 45), pues en las formas extrapulmonares la positividad de las baciloscopias y cultivos de líquidos es muy baja (44,46). Además, se debe hacer énfasis en el estudio epidemiológico.

De las enfermedades infecciosas causantes de síndrome febril de difícil diagnóstico, merece mencionarse la endocarditis bacteriana (4,47,48) representada en este trabajo por dos pacientes, uno de ellos sin soplos en el que se logró el diagnóstico por medio de la ecocardiografía, después de hallar hemocultivos positivos. En la literatura se informa que entre 15 y 21% de estos pacientes puede cursar sin soplos y de 7 a 28% con hemocultivos negativos (48,49). Para su diagnóstico se requiere de agudeza clínica con examen físico repetido que incluya la búsqueda de signos periféricos de la enfermedad como lesiones en fondo de ojo, auscultación dinámica del corazón, lesiones en piel, esplenomegalia y sedimento urinario patológico.

Caso 6. Linfoma. Paciente de 27 años con cuadro iniciado tres meses antes con periodos febriles intermitentes de 4 a 15 días de duración y remisiones que duraban igual número de días, sólo presentó discreta hepatoesplenomegalia y disminución leve de peso; los exámenes mostraron 3.500 leucocitos, con velocidad de sedimentación de 25 mm/h y fosfatasa alcalina dos veces por encima del valor normal. Mielogramas repetidos no aclararon el diagnóstico, se ordenó biopsia hepática que fue rechazada por el paciente. Salió del hospital y regresó en falla hepática, hallándose, además, adenopatía supraclavicular, cuya biopsia y la de hígado dieron el diagnóstico de linfoma Hodgkin, variedad de celularidad mixta.

Para Ptersdorf (16), el linfoma constituyó el

10.5% de las causas de síndrome febril prolongado y en nuestro estudio fue la entidad más frecuente con cuatro casos. De las neoplasias la que más frecuentemente causa fiebre es el linfoma (16, 23, 49-53), especialmente el Hodgkin. Si no hay adenopatías fácilmente detectables (como cuando estas son retroperitoneales y mediastinales), el diagnóstico puede retardarse incluso a pesar de aspirados medulares repetidos, pues éstos pueden no mostrar la enfermedad como ocurrió en nuestros pacientes. En casos como éstos y existiendo la sospecha diagnóstica, exámenes de tercer nivel como TAC, biopsias medulares múltiples, biopsia hepática y aún laparotomía exploradora con biopsias ganglionares y viscerales múltiples nos darán el diagnóstico. El segundo caso encontrado correspondió a un paciente cirrótico con fiebre prolongada que a pesar de todos los exámenes, sólo se logró el diagnóstico postmortem en el estudio histológico de adenopatías paraesofágicas.

Caso 7. Enfermedad de Still del adulto. Soldado de 20 años remitido por presentar desde ocho días antes fiebre no cuantificada, mialgias, poliartalgias, odinofagia y anorexia. En el examen de ingreso había temperatura de 38.5°C, orofaringe congestiva e hinchazón de la rodilla izquierda, sin rubor ni calor; el resto del examen era normal.

El laboratorio mostró cuadro hemático con leucocitosis y desviación izquierda (cayados, 5%; PMN, 85%) y velocidad de sedimentación 33 mm/h; química sanguínea, parcial de orina, rayos X de tórax y niveles séricos de C3 y C4 normales. El factor reumatoideo fue negativo y las antiesptreptolisinas normales. Evolucionó inicialmente con persistencia de la fiebre (hasta 39.8°C) y de las artralgias, principalmente en rodillas. Se realizaron todos los exámenes paraclínicos de primero y segundo nivel, siendo todos negativos. Teniendo en cuenta la evolución se decidió iniciar antiinflamatorios no esteroideos con diagnóstico de enfermedad de Stili del adulto, obteniéndose desaparición de la fiebre y mejoría de los síntomas articulares. La evolución posterior fue compatible con la descrita para esta entidad con periodos de remisión y exacerbación de los síntomas.

La enfermedad de Still del adulto es una enti-

dad de diagnóstico eminentemente clínico, para lo cual hoy en día son aceptados los criterios de Medsger y Christy (54) que incluyen: 1. Fiebre alta (39°C) en picos, sin causa aparente; 2. Artralgias, artritis o ambas durante algún momento de la evolución; 3. Exámenes serológicos negativos para factor reumatoideo y anticuerpos antinucleares; 4. Al menos dos de seis hallazgos adicionales: leucocitosis, eritema evanescente macular o maculopapular, serositis, hepatomegalia, esplenomegalia y adenopatías generalizadas. Una de las formas más características de presentación de esta entidad es la fiebre de origen desconocido (10,12,16,55). El LES como causal de síndrome febril de difícil diagnóstico en los últimos años ha disminuido francamente por la facilidad de las pruebas de laboratorio para detectarlo (16,18), sin embargo, nosotros tenemos cuatro casos.

Caso 8. Sin diagnóstico. Paciente de 25 años de edad que ingresó para estudio de cuadro febril de 40 días de evolución, de predominio nocturno acompañado de escalofríos, mialgias y dolor lumbar. En los momentos sin fiebre el estado general era bueno. Se iniciaron estudios para descartar patología infecciosa, inmunológica o neoplásica que fueron todos negativos (se cumplió todo el esquema de estudio, menos laparotomía); se inició trimetoprim sulfá por encontrarse unos títulos de IgG para toxoplasma en 1/8.200, pero al obtener el resultado de IgM negativo, se suspendió. La fiebre persistió y se dio salida sin diagnóstico definitivo. Es de anotar que el estado físico era bueno al momento de la salida. En el seguimiento ambulatorio seis meses después se ha constatado la persistencia de la fiebre, sin aclararse aun su etiología.

Entre los otros cuatro casos sin diagnóstico, hay uno que en el tercer nivel del estudio tiene pendiente la práctica de laparotomía exploradora; este recurso, aunque desplazado por el TAC y la laparoscopia, aún tiene validez en casos seleccionados (56, 57); el otro, a pesar de llegar a estudio anatomopatológico (necropsia), quedó sin diagnóstico y los dos restantes autolimitaron su enfermedad, sin que se aclarara el diagnóstico.

El síndrome febril sin diagnóstico tiene todavía

un porcentaje importante en todos los estudios; para Petersdorf el 13% (16), para Mejía y cols., 27% (18). En nuestro trabajo fue menor, quizás por haberse incluido menos pacientes en el estudio.

Como causa de síndrome febril de difícil diagnóstico no encontramos en el presente trabajo cuadros descartados en otros informes como fiebre ficticia (13, 14), arteritis temporal (58), endocrinopatías (59) y hematomas (60).

DISCUSION

Como mencionamos anteriormente, el presente trabajo se aparta de los hasta ahora publicados por el hecho de utilizar criterios de inclusión diferentes y por proponer un esquema de estudio. Consideramos que es la dificultad diagnóstica, más que el tiempo de fiebre y del estudio hospitalario lo que hace especiales a estos pacientes; y la gravedad de las patologías subyacentes más frecuentemente encontradas lo que obliga a un estudio ordenado con miras a obtener un diagnóstico certero y precoz.

Hemos elaborado una guía que difiere en varios aspectos de las empleadas por investigadores cuyos trabajos han sido desarrollados en países industrializados de zonas no tropicales. Así, por ejemplo, Hurley (33) y Nolan y Fitzgerald (43) proponen un método de estudio en el cual incluyen, dentro de las primeras pruebas a realizar, exámenes como titulación de anticuerpos antinucleares, factor reumatoideo, electroforesis de proteínas y prueba de anergia, puesto que el tipo de patología detectable con estos estudios tiene alta frecuencia en el medio en donde llevaron a cabo su investigación. Nuestro esquema de estudio va encaminado a descartar en primera instancia la infección como causa del síndrome febril. En los pasos posteriores el enfoque va dirigido a detectar entidades neoplásicas inmunológicas, las cuales tienen menor frecuencia entre nosotros. Como se mencionó anteriormente, la aplicación del esquema se orienta según la evolución clínica y los hallazgos paraclínicos de cada caso. Sin embargo, cuatro pacientes del estudio con LES nos cuestionan este esquema y si el paciente está en el grupo de mayor riesgo,

Tabla 4. Distribución de los casos de síndrome febril de difícil diagnóstico según la duración de la fiebre, la duración del estudio y el nivel de complejidad de los paracrínicos utilizados para cada grupo etiológico.

	Duración de la fiebre (días)	Duración del estudio (días)	Nivel
Infecciosas n = 20	30,25	9,8	I-7 II-9 III-3
Neoplásicas n = 6	83,5	16,8	I-1 II-2 III-3
Colagenosis n = 6	48	9,6	I-0 II-4 III-0
Otras n = 6	85,83	-	I-0 II-0 III-5
Total	50,23	11,06	I-8 II-15 III-11

conviene considerar los anticuerpos anti nucleares como examen de primer nivel.

Destacamos los avances en imagenología como la ultrasonografía, el TAC y la medicina nuclear (61, 62) que han desplazado, pero no abolido, métodos diagnósticos más invasivos como el de laparotomía (56).

En la Tabla 3 se observa que el grupo etario más afectado fue el comprendido entre 15 y 39 años. Este resultado es explicable, puesto que la mayor actividad productiva que se desarrolla en estas edades aumenta la posibilidad de contacto con los agentes infecciosos. Por otra parte, encontramos un predominio del síndrome en el sexo masculino, atribuible también a la anterior explicación y a que la mayoría de los usuarios del hospital son hombres.

A diferencia de los trabajos norteamericanos, que muestran como primera causa del síndrome febril prologado a las neoplasias (15,16), y a diferencia también de los trabajos realizados hasta el momento en el país (17-19) en donde predominan las enfermedades infecciosas, especialmente la tuberculosis, nosotros hemos encontrado que la

Tabla 5. Comparación entre los pacientes con SFDD, de acuerdo con nuestros criterios de inclusión y el grupo que llena los requisitos para FOD, extraído del total de pacientes.

	Criterios clásicos FOD	Criterios SFDD
Infecciosas	15 (57,7%)	20 (52,63%)
Neoplásicas	4 (15,4%)	6 (15,78%)
Colagenosis	3 (11,5%)	6 (15,78%)
Otras	-	1 (2,6%)
Sin diagnóstico	4 (15,4%)	5 (13,15%)
Total	26 (100%)	38 (100%)

FOD Fiebre de Origen Desconocido.
SFDD Síndrome Febril de Difícil Diagnóstico

etiología infecciosa es la más frecuente pero sin predominio de la tuberculosis. En nuestro medio la causa infecciosa más frecuente ha sido la fiebre tifoidea.

En las tablas 2 y 4 hemos agrupado los casos recogidos hasta ahora, anotando para cada uno la duración total de la fiebre, el tiempo que tomó el estudio hasta llegar al diagnóstico y el nivel de investigación que se necesitó. Como puede observarse, la duración del proceso febril, incluido el tiempo empleado en el estudio, fue superior a tres semanas en la mayoría de los pacientes. Por otra parte, el tiempo promedio necesario para tener el diagnóstico fue de 11.06 días. Si recordamos los criterios clásicos para catalogar un síndrome febril como de origen desconocido, fiebre de más de tres semanas de duración y temperatura superior a 101°F (38.3°C), vemos que la mayor parte de nuestros pacientes (65.78%), los cumplen sin modificar los porcentajes con los cuales cada grupo de entidades produce el síndrome (Tabla 5). Esto nos indica que los parámetros que tomamos, por una parte, permiten una selección adecuada de los casos, dejando por fuera enfermedades que cursan con fiebre transitoria y autolimitada y, por otra, acepta un grupo de entidades frecuentes en nuestro medio que tiene implicaciones terapéuticas y epidemiológicas especiales y que eventualmente pueden presentarse como síndrome febril de difícil diagnóstico, como es el caso de la fiebre tifoidea, el paludismo, el absceso hepático y la tuberculosis.

Tabla 6. Comparación de los resultados de varios trabajos sobre síndrome febril prolongado, con respecto a la formación de los grupos etiológicos

Etiología	(18) U. de Antioquia	(16) U. de Washington	H.M.C.
Infecciosas	51%	30,48%	52,63%
Neoplásicas	18%	31,42%	15,78%
Colagenosis	—	8,57%	15,78%
Otras	4%	17,14%	2,6%
Sin diagnóstico	27%	12,38%	13,15%

Al comparar los resultados que hasta el momento hemos obtenido con los del estudio de Mejía y cols. (Tabla 6), encontramos que coinciden en el predominio de la etiología infecciosa, y en el hecho de que las neoplasias son la segunda causa más importante de síndrome febril prolongado; sin embargo, se diferencian por la frecuencia de las entidades autoinmunes y en el porcentaje de casos en los que no se ha llegado a aclarar el origen de la fiebre. Pero los resultados de estos dos estudios se apartan bastante de los informes de Larson y cols, quienes obtuvieron porcentajes muy similares para las entidades infecciosas y neoplásicas y alta incidencia de enfermedades granulomatosas y de otras causas como responsables del síndrome.

El porcentaje de pacientes, que a pesar del estudio, quedó sin diagnóstico (13.15%), se asemeja mucho a los resultados del trabajo de la Universidad de Washington (12.38%) y aventaja mucho al trabajo de Mejía y cols. (27%), pero hay que tener en cuenta la diferencia de la época y de los recursos diagnósticos de los dos trabajos colombianos y las diferencias en el control de las enfermedades infecciosas y los mejores recursos de atención en salud en los países desarrollados.

Otro aspecto importante para subrayar es que estos datos confirman la utilidad del esquema de estudio propuesto. Vemos que en ocho de los 38 casos se llegó a un diagnóstico preciso con la realización de los exámenes del primer nivel. En quince casos la realización de las pruebas del segundo nivel fue suficiente para obtener la confirmación del origen de la fiebre. Diez casos requirieron llegar hasta el tercer nivel del estudio, consiguiendo aclarar el diagnóstico en seis de ellos. En resumen,

la mayoría de los casos pudieron resolverse haciendo uso de exámenes relativamente sencillos, de bajo costo, sin riesgos considerables para el paciente y en forma rápida, con el consiguiente beneficio tanto para el paciente como para la institución que presta el servicio (Tabla 3).

Finalmente, queremos subrayar que no se justifica el manejo empírico ni el estudio paraclínico no dirigido y que en el síndrome febril de difícil diagnóstico sigue primando el principio básico del método científico del enfoque y uso racional de los métodos diagnósticos y terapéuticos.

SUMMARY

Thirty eight patients with a febrile syndrome of difficult diagnosis were evaluated during a two and a half year period at the Hospital Militar Central of Bogotá. Final diagnostic findings were: infectious diseases in 52.6% of cases, neoplasms in 15.7%, and immunogenic diseases in 15.7%. Five patients (13.1%) remained without diagnosis.

In this paper we reviewed the diagnostic problem of pyrexia of uncertain origin and compared our findings with those reported in domestic and foreign medical publications.

BIBLIOGRAFIA

1. **Wunderlich CA.** On the temperature in disease: A manual of medical thermometry. London: New Sydenham Society; 1871.
2. **Serafin F, Espinosa E, Gutiérrez G.** Síndrome febril de etiología por determinar. *Bol Med Hosp Infant* 1976; 33:79-90.
3. **Deller, J, Russell P.** An analysis of fevers of unknown origin in american soldiers in Vietnam. *Ann Intern Med* 1967; 66:1129-1143.
4. **Hermans PE.** The clinical manifestations of infective endocarditis. *Mayo Clin Proc* 1982;57:15-21.
5. **Cohen JI, Corey GR.** Cytomegalovirus infection in the normal host. *Medicine* 1985; 64:100-113.
6. **Jones JF, Ray CG, Minnich LL, et al.** Evidence for active Epstein Barr virus infection in patients with persistent, unexplained illness. Elevated anti-early antigen antibodies. *Ann Intern Med* 1985; 102:1-7.
7. **Brown AE.** Neutropenia, fever and infection. *Am J Med* 1984; 76:421-428.
8. **Chang JC, Gross HM.** Utility of Naproxen in the differential diagnosis of fever of undetermined origin in patient with cancer. *Am J Med* 1984; 76:597-603.
9. **Chawla SF, Buzdar AV, Hortobagyi N, Blumenschein GR.** Tumor associated fever in breast cancer. *Cancer* 1984; 53:1596-1599.
10. **Esdaille JM, Tannenbaum H, Hawkins D.** Adult Still's disease. *Am J Med* 1980; 68:825-830.
11. **Fauci AS, Haynes BF, Katz P.** The spectrum of vasculitis: clinical, pathologic, immunologic and therapeutic considerations. 1978; 89:660-676.
12. **Bujak JS, Aptekar RG, Decker JL, et al.** Juvenile rheumatoid arthritis

- presenting in the adults as fever of unknown origin. *Medicine* 1973; **52**:431-444.
13. **Rumans S.** Factitious and fraudulent fever. *Am J Med* 1978; **65**:745.
 14. **Aduan RP, Fauci AS, Dale DC, et al.** Factitious fever and self-induced infection. *Ann Intern Med* 1979; **90**:230-242.
 15. **Petersdorf RG, Beeson PB.** Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine* 1961; **40**:1-30.
 16. **Larson EB, Featherstone HJ, Petersdorf RG.** Fever of undetermined origin: Diagnosis and follow-up of 105 cases 1970-1980. *Medicine* 1982; **61**:269-292.
 17. **Arango L.** Fiebre prolongada. *Tribuna Médica* 1973; **48**:A19- A26.
 18. **Mejía A, Gallego D, Betancur J, et al.** Etiología del síndrome febril prolongado. *Acta Med Col* 1986; **11**:104-108.
 19. **Aroca G, Cadena A, Villanueva A, et al.** Síndrome febril prolongado. *Acta Med Col* 1988; **13**(Suppl):399.
 20. **Díaz P, Martínez C, Mardomingo P, et al.** Fiebre de origen desconocido. Estudio retrospectivo de 45 casos. *Rev Med Española* 1987; **181**:7-13.
 21. **Abril LD.** Un caso de difícil diagnóstico: estado febril prolongado. *Hospital Médica* 1980; **1**:71-73.
 22. **De los Ríos M.** Efectividad del mielocultivo en el síndrome febril. Monografía, HMC.
 23. **Weinstein L.** Clinically important fever. Part I. *Inf Dis Pract* 1981; **4**: 1-6.
 24. **Obregón J, Mendoza M.** Inhibidor del factor V de la coagulación en un caso de fiebre tifoidea. *Hospital Médica* (en prensa).
 25. **Edelman R, Levine MM.** Summary of an international workshop on typhoid fever. *Rev Inf Diseases* 1986; **8**:329-349.
 26. **Osuntokun BO, Bademosi O, Ogunremi K, Wrigth SG.** Neuropsychiatry manifestations of typhoid fever in 959 patients. *Arch Neurol* 1972; **27**:7-13.
 27. **Young EJ.** Human Brucellosis. *Rev Infect Dis* 1983; **5**:821-840.
 28. Boletín Epidemiológico Nacional. 1981; Vol. 1-2.
 29. **Goodman M, Curry T, Russel T.** Xanthogranulomatous pyelonephritis (XGP): A local disease with systemic manifestations. Report of 23 patients and review of the literature. *Medicine* 1979; **58**:171-181.
 30. **Tolia B, Hoote A, Freed SZ, et al.** Xanthogranulomatous pyelonephritis: Detailed analysis of 29 cases and brief discussion of atypical presentations. *J Urol* 1981; **126**:437-442.
 31. **Dearlove J, Young LW.** Radiological case of the month. *Am J Dis Child* 1983; **137**:1195-1197.
 32. **Bermúdez S, Reina R.** Pielonefritis xantogranulomatosa. *Rev Col Rod* 1989; **1**:32-36.
 33. **Hurley DL.** Fever in adults. *Postgrad Med* 1983; **74**:232-244.
 34. **Weinstein L.** Clinically important fever of unknown origin, part II. *Inf Dis Pract* 1981; **4**:1-6.
 35. **Schmader KE, van der Horst CM, Klotman M.** Epstein Barr virus and the elderly host. *Rev Infect Dis* 1989; **11**:64-73.
 36. **Clarke J, Craig R, Saffro R, et al.** Cytomegalovirus granulomatous hepatitis. *Am Med* 1979; **66**:264-269.
 37. **Morons DM.** Dengue fever and dengue shock syndrome. *Hosp Pract*; 1982:103-113.
 38. **Nimmanlitya BS.** Dengue hemorrhagic fever. *Pediatric Practice*; chapter 17.
 39. **Espinal C, Betancur CA, Boshell J, et al.** Síndrome hemolítico hemorrágico asociado a dengue. *Biomédica* 1987; **1**(Suppl):89.
 40. **Krick J, Remington J.** Toxoplasmosis in adult, an overview. *N Engl J Med* 1978; **298**:550-553.
 41. **Shepp D, Hackman R, Conley F.** Toxoplasma gondii reactivation identified by detection of parasitemia in tissue culture. *Ann Int Med* 1985; **103**:218-221.
 42. **Anonymous.** Toxoplasmosis, diagnosis and immunodeficiency (editorial). *Lancet* 1984; **1**:615-616.
 43. **Nolan SM, Fitzgerald FJ.** Fever of unknown origin. *Postgrad Med* 1987; **81**:190-205.
 44. **Weir MR, Thornton GF.** Extrapulmonary tuberculosis. *Am J Med* 1985; **79**:467-478.
 45. **Mitchell DP, Hanes TE, Hoyumpa AM, et al.** Fever of unknown: origin assesment of the value of percutaneous liver biopsy. *Arch Intern Med* 1977; **137**:1001.
 46. **Dutt AK, Moers D, Stead WW.** Short-course chemotherapy for extrapulmonary tuberculosis. *Ann Int Med* 1986; **104**:7-12.
 47. **Ríos A.** Endocarditis Bacteriana. *Acta Med Colomb* 1987; **12**:268-278.
 48. **SwatzMN, Karchmer AW.** Infective endocarditis. *Scientific American* 1986; **18**:1-25.
 49. **Molavi A, Weinstein L.** Persistent perplexing pyrexia: Some comments on etiology and diagnosis. *Med Clin North Am* 1970; **53**:379-396.
 50. **Nachman JB, Honig GR.** Fever and neutropenia in children with neoplastic disease. *Cancer* 1980; **45**:407-112.
 51. **Pizzo PA, Robichaud KG, Wesley R, Commers JR.** Fever in pediatric and young adult patient with cancer. *Medicine* 1982; **61**:153-165.
 52. **Pennington JE.** Fever, neutropenia and malignancy: A clinical syndrome in evolution. *Cancer* 1977; **39**:1345-1349.
 53. **Petersdorf RG.** Fever of unknown origin (editorial). *Ann Int Med* 1969; **70**:864.
 54. **Medsker TA, Christy WC.** Carpal arthritis with ankylosis in late-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 1976; **19**:232.
 55. **Larson E.** Adults Still's disease. *Medicine* 1984; **63**:82-91.
 56. **Rothman DL, Schwartz SI, Adams JT.** Diagnostic laparotomy for fever or abdominal pain of unknown origin. *Am J Surg* 1977; **133**:273-275.
 57. **Coon WW.** Diagnostic celiotomy for fever of undetermined origin. *Surg Gyn Obst* 1983; **157**:467-470.
 58. **Kauffman C, Jones P.** Diagnosing fever of unknown origin in older patients. *Geriatrics* 1984; **39**:46-51.
 59. **Simon H, Daniels G.** Hormonal hyperthermia. *Am Med* 1979; **66**:257-263.
 60. **Caicedo V, Esguerra R, Clavijo G.** Estado febril prolongado como manifestación de un aneurisma aórtico abdominal roto. *Act Med Col* 1982; **7**:93-95.
 61. **McNeil BJ, Sanders R, Alderson P, et al.** A prospective study of computed tomography, ultrasound and Gallium imaging in patients with fever. *Radiology* 1981; **139**:647-653.
 62. **Hortells JL, Prats E, Castiella J, et al.** Fiebre de origen desconocido. Utilidad de la gammagrafía con citrato de Ga-67. *Rev Clin Esp* 1985; **177**:108-116.