**Fiebre de origen desconocido (FOD)**

**Allan R. Tunkel, MD, PhD, Professor of Medicine and Medical Services; Associate Dean for Medical Education, Warren Alpert Medical School of Brown University**

La FOD es la temperatura corporal ≥ 38,3 °C (101 ºF) medida por vía rectal que no es el resultado de una enfermedad transitoria y autolimitada, de una enfermedad rápida mortal o de un trastorno con síntomas o signos de localización claros, ni se asocia con anomalías en las pruebas comunes como radiografías de tórax, análisis de orina o hemocultivos.

Actualmente, la fiebre de origen desconocido se clasifica en 4 categorías:

* **Fiebre de origen desconocido clásica:** fiebre durante > 3 semanas, sin causa identificable después de 3 días de evaluación en el hospital o de ≥ 3 consultas externas
* **fiebre de origen desconocido asociada con el cuidado de la salud:** fiebre en pacientes internados que reciben atención en agudo y sin infección presente o incubándose en el ingreso, si el diagnóstico sigue siendo dudoso después de ♦ 3 días de evaluación adecuada
* **Fiebre de origen desconocido inmunodeficiente:** fiebre en pacientes con inmunodeficiencias, si el diagnóstico sigue siendo dudoso después de 3 días de evaluación adecuada, incluso cultivos negativos después de 48 horas
* **Fiebre de origen desconocido relacionada con el HIV:** fiebre durante > 3 semanas en pacientes ambulatorios con infección por HIV confirmada, o > 3 días en pacientes internados con infección por HIV confirmada, si el diagnóstico sigue siendo dudoso después de la evaluación adecuada

**Etiología**

Las causas de FOD se dividen en 4 categorías (ver [Algunas causas de fiebre de origen desconocido](https://www.msdmanuals.com/es-ar/professional/enfermedades-infecciosas/biolog%C3%ADa-de-las-enfermedades-infecciosas/fiebre-de-origen-desconocido-fod#v997565_es)):

* Infecciones (25 a 50%)
* Trastornos del tejido conectivo (10 a 20%)
* Neoplasias (5 a 35%)
* Misceláneas (15 a 25%)

Las **infecciones** son la causa más común de fiebre de origen desconocido. En los pacientes con infección por HIV, deben investigarse las infecciones oportunistas (tuberculosis, infección por micobacterias atípicas, infecciones diseminadas por hongos, o citomegalovirus).

Los **trastornos más comunes del tejido conectivo** son el LES, la artritis reumatoidea, la arteritis de células gigantes y la artritis reumatoidea juvenil del adulto (enfermedad de Still del adulto).

Las **causas neoplásicas más comunes** son el linfoma, la leucemia, el carcinoma de células renales, el carcinoma hepatocelular y los carcinomas metastásicos. Sin embargo, la incidencia de causas neoplásicas de fiebre de origen desconocido está en disminución, probablemente debido a que se detectan por ecografía y TC, que actualmente se usan en la evaluación inicial.

**Otras causas importantes** son las reacciones a medicamentos, la trombosis venosa profunda, la embolia pulmonar recurrente, la sarcoidosis, la enfermedad intestinal inflamatoria y la fiebre facticia.

En aproximadamente el 10% de los adultos con fiebre de origen desconocido no es posible identificar la causa.

**Algunas causas de fiebre de origen desconocido**

| **Causa** | **Manifestaciones indicadoras** | **Abordaje diagnóstico\*** |
| --- | --- | --- |
| **Infecciosas** | | |
| Abscesos (abdominal, pelviano, dentario) | Molestias abdominales o pelvianas, generalmente dolor al tacto  A veces, hay un antecedente de cirugía, traumatismos, diverticulosis, peritonitis o procedimiento ginecológico | TC o RM |
| Linfadenitis regional no bacteriana (enfermedad por arañazo de gato) | Antecedentes de arañazo o lamida de gato  Adenopatía regional, síndrome oculoglandular de Parinaud, cefalea | Cultivo (a veces de un aspirado de los ganglios linfáticos), títulos de anticuerpos, prueba de PCR |
| Infección por CMV | Antecedentes de transfusión de sangre de un dador positivo para CMV  Síndrome semejante a mononucleosis (cansancio, hepatitis leve, esplenomegalia, adenopatía), coriorretinitis | Títulos de anticuerpos IgM contra CMV  Posible prueba de PCR |
| Infección por EBV | Dolor de garganta, adenopatía, dolor al tacto en el cuadrante superior derecho, esplenomegalia, cansancio  Generalmente aparece en adolescentes y adultos jóvenes  En pacientes de más edad, es posible que no haya manifestaciones | Análisis serológico |
| Infección por HIV | Antecedentes de conductas de alto riesgo (relaciones sexuales sin protección, agujas compartidas)  Pérdida de peso, sudoraciones nocturnas, cansancio, adenopatía, infecciones oportunistas | Detección de anticuerpos anti-HIV (ELISA, Western blot)  A veces, detección de RNA del HIV (para infección aguda) |
| Endocarditis infecciosa | A menudo, hay antecedentes de factores de riesgo (enfermedad cardíaca estructural, válvulas protésicas, enfermedad periodontal, catéteres venosos, uso de drogas inyectables)  Generalmente soplo cardíaco, a veces manifestaciones extracardíacas (hemorragias en astilla, petequias, manchas de Roth, nódulos de Osler, lesiones de Janeway, dolor o derrame articular, esplenomegalia) | Hemocultivos seriados, ecocardiograma |
| Enfermedad de Lyme | Visitas o residencia en una zona endémica  Erupción eritematosa migrante, cefalea, cansancio, parálisis de Bell, meningitis, radiculopatías, bloqueo cardíaco, dolor e hinchazón articular | Análisis serológico |
| Osteomielitis | Dolor localizado, hinchazón, eritema | Radiografías  A veces RM (prueba más exacta), escaneo de radionucleidos con indio-111, gammagrafía ósea |
| Sinusitis | Congestión prolongada, cefalea, dolor facial | TC de los senos |
| Tuberculosis (pulmonar y diseminada) | Antecedentes de riesgo de exposición  Tos, pérdida de peso, cansancio  Administración de inmunosupresores  Antecedentes de infección por HIV | Radiografía de tórax, PPD, ensayo de liberación de interferón gamma  Baciloscopia del esputo, prueba de amplificación de ácidos nucleicos, cultivo de líquidos corporales (aspirados gástricos, esputo, LCR) |
| Infecciones infrecuentes (brucelosis, paludismo, fiebre Q, toxoplasmosis, triquinosis, fiebre tifoidea) | Antecedentes de viajes a zonas endémicas  Explosición o ingesta de determinados productos animales | Análisis serológicos para cada causa  Frotis de sangre periférica para paludismo |
| **Tejido conectivo** | | |
| Enfermedad de Still del adulto | Erupción evanescente color salmón, artralgias, artritis, mialgias, adenopatía cervical, dolor de garganta, tos, dolor del tórax | ANA, RF, concentración de ferritina sérica, radiografía de las articulaciones afectadas |
| Arteritis de células gigantes (arteritis temporal) | Cefalea unilateral, alteraciones visuales  A menudo, síntomas de polimialgia reumática; a veces, claudicación de la mandíbula  Dolor a la palpación de la arteria temporal | Eritrosedimentación, biopsia de la arteria temporal |
| Poliarteritis nudosa | Fiebre, pérdida de peso, mialgias, artralgias, púrpura, hematuria, dolor abdominal, dolor testicular, angina, livedo reticularis, hipertensión de aparición reciente | Biopsia de los tejidos afectados o angiografía |
| Polimialgia reumática | Antecedentes de rigidez matinal en espalda, caderas y cuello  Malestar, cansancio, anorexia  Posiblemente sinovitis, bursitis, edema con fóvea de los miembros | Creatinincinasa, ANA, RF, eritrosedimentación  Posible RM de los miembros |
| Artritis reactiva | A veces, antecedentes de infección reciente por *Chlamydia*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter*, o *Shigella*  Oligoartritis asimétrica, uretritis, conjuntivitis, ulceraciones genitales | ANA, RF, análisis serológicos para los patógenos causantes |
| Artritis reumatoidea | Poliartritis simétrica periférica, rigidez matinal prolongada, nódulos reumatoideos subcutáneos en sitios de presión (superficie extensora del cúbito, sacro, nuca, tendón de Aquiles) | ANA, RF, anticuerpos anti-pépido citrulinado (anti-CCP), radiografías (para identificar erosiones óseas) |
| LES | Cansancio, artralgia, dolor pleurítico de el tórax, erupción malar, hinchazón y dolor de articulaciones, edema periférico leve, síndrome de Raynaud, serositis, nefritis, alopecia | Criterios clínicos, ANA, anticuerpos anti-DNA de doble cadena |
| **Neoplásicas** | | |
| Cáncer de colon | Dolor abdominal, cambio de hábitos intestinales, hematoquecia, debilidad, náuseas, vómitos, pérdida de peso, cansancio | Colonoscopia, biopsia |
| Hepatoma | Antecedentes de enfermedad hepática crónica, dolor abdominal, pérdida de peso, saciedad temprana, masa palpable en el cuadrante superior derecho | Ecografía y TC abdominal, biopsia de hígado |
| Leucemia | A veces, antecedente de trastorno mielodisplásico  Cansancio, pérdida de peso, hemorragia, palidez, petequias, equimosis, anorexia, esplenomegalia, dolor óseo | Hemograma completo, examen de la médula ósea |
| Linfoma | Adenopatía indolora, pérdida de peso, malestar, sudoraciones nocturnas, esplenomegalia, hepatomegalia | Bipsia de ganglios linfáticos |
| Cáncer metastásico | Síntomas que dependen del sitio de la metástasis (tos y dificultad respiratoria para metástasis pulmonar, cefalea y mareos para metástasis cerebral)  A menudo asintomático, se descubre en un examen médico de rutina | Biopsia de la masa o ganglio sospechoso, imágenes de acuerdo con la zona de interés |
| Trastornos mieloproliferativos | A menudo asintomático, índices anormales que se detectan accidentalmente en un hemograma de control | Pruebas basadas en el trastorno sospechado |
| Carcinoma de células renales | Pérdida de peso, sudoraciones nocturnas, dolor en los flancos, hematuria, masa palpable en el tórax, hipertensión | Calcemia (buscar hipercalcemia), análisis de orina, TC de los riñones |
| **Misceláneas** | | |
| Cirrosis alcohólica | Antecedentes de consumo prolongado de alcohol  A veces ascitis, ictericia, hígado pequeño o agrandado, ginecomastia, contractura de Dupuytren, atrofia testicular | TP/TTP, fosfatasa alcalina, transaminasas, albúmina, bilirrubina  A veces, ecografía y TC abdominal |
| Trombosis venosa profunda | Dolor, hinchazón, a veces enrojecimiento de la pierna | Ecografía  A veces, detección del dímero-d |
| Fiebre por fármacos | Fiebre que coincide con la administración de un fármaco (en general dentro de los 7–10 días)  A veces, erupción | Interrupción del fármaco |
| Fiebre facticia | Presentación dramática, atípica, detalles vagos y no coincidentes, conocimiento de la descripción de los libros de texto, costumbre de mentir habitual o compulsivamente (mitomanía) | Diagnóstico de exclusión |
| Enfermedad inflamatoria intestinal | Dolor abdominal, diarrea (a veces con sangre), pérdida de peso, prueba positiva del guayacol en heces  A veces fístulas, ulceraciones perianales o bucales, artralgias | Endoscopia del tubo digestivo superior con seguimiento del intestino delgado, o enterografía por TC (enfermedad de Crohn)  Colonoscopia (colitis ulcerante o colitis de Crohn) |
| \*Los pacientes con fiebre de origen desconocido pueden no presentar manifestaciones típicas, pero éstas deben buscarse. | | |
| ANA = anticuerpos antinucleares; ANCA = anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos; CMV = citomegalovirus; EBV = virus de Epstein-Barr; ELISA = ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas; RF = factor reumatoideo. | | |

**Evaluación**

En los casos más desconcertantes, como en la fiebre de origen desconocido, generalmente es un error considerar que ya se ha obtenido toda la información posible, o que ésta fue registrada con precisión por otros médicos. Los profesionales deben tener en cuenta lo que el paciente ya ha informado antes (para resolver discrepancias), pero no deben ser simples copias de los detalles de las anamnesis anteriores (antecedentes familiares, antecedentes sociales). Los errores iniciales por omisión pueden ser perpetuados por los médicos durante varios días de internación, lo que lleva a realizar muchas pruebas innecesarias. Aún cuando la evaluación inicial haya sido exhaustiva, los pacientes suelen recordar nuevos detalles cuando se les repiten las preguntas.

Por otra parte, los médicos no deben ignorar los resultados de las pruebas anteriores, y no deben repetirlas sin tener en cuenta la probabilidad de que los resultados pueden ser diferentes (p. ej., porque el estado del paciente cambió, porque la enfermedad evoluciona lentamente).

**Anamnesis**

La anamnesis tiene por objetivo descubrir síntomas y hechos que indiquen la causa (p. ej., viajes, ocupación, antecedentes familiares, exposición a vectores animales, antecedentes dietarios).

**Antecedentes de la enfermedad actual:** deben incluir la duración y el esquema de la fiebre (si es intermitente o constante). Los patrones de la fiebre suelen tener poca importancia o ninguna en el diagnóstico de la fiebre de origen desconocido, aunque una fiebre que aparece día por medio (terciana) o cada 3 días (cuartana) puede indicar que se trata de paludismo en un paciente con factores de riesgo. A menudo, el dolor focal indica la ubicación (aunque no la causa) del trastorno de base. Los médicos deben preguntar en general, y después específicamente, sobre el malestar en cada parte del cuerpo.

**Revisión de aparatos y sistemas:** debe incluir los síntomas no específicos, como pérdida de peso, anorexia, cansancio, sudoración nocturna y cefaleas. También deben registrarse los síntomas de los trastornos del tejido conectivo (mialgias, artralgias, erupciones) y del tubo digestivo (diarrea, esteatorrea, malestar abdominal).

**Antecedentes personales:** deben incluir trastornos que se sabe causan fiebre, como el cáncer, la tuberculosis, los trastornos del tejido conectivo, la cirrosis alcohólica, la enfermedad intestinal inflamatoria, la fiebre reumática y el hipertiroidismo. El profesional debe registrar trastornos o factores que predispongan a las infecciones, como el inmunocompromiso (debido a enfermedades como la infección por HIV, el cáncer, la diabetes o el uso de inmunosupresores), los trastornos estructurales del corazón, las anomalías de tracto urinario, las cirugías y la colocación de dispositivos (vías intravenosas, marcapasos, prótesis articulares).

Los **antecedentes de uso de fármacos** deben incluir información sobre medicamentos específicos que se sabe causan fiebre.

Las preguntas sobre los **antecedentes sociales**deben incluir factores de riesgo para las infecciones como uso de drogas inyectables, prácticas sexuales de alto riesgo (relaciones sin protección, parejas múltiples), contactos infectados (p. ej., por tuberculosis), viajes y la posible exposición a animales o insectos vectores de enfermedades. Deben identificarse también los factores de riesgo para el cáncer, como el tabaquismo, el abuso del alcohol y la exposición laboral a sustancias químicas.

Los **antecedentes familiares** deben incluir información sobre las causas hereditarias de la fiebre (p. ej., la fiebre familiar del Mediterráneo).

Los registros médicos anteriores deben analizarse en busca de resultados previos en las pruebas, especialmente en aquellas que descartan con certeza determinados trastornos.

**Examen físico**

Debe registrarse la apariencia general, especialmente la presencia de caquexia, ictericia y palidez.

La piel debe inspeccionarse con cuidado para detectar eritemas locales (que indican un sitio de infección) y erupciones (p. ej., erupción malar en el LES); la inspección debe incluir el periné y los pies, especialmente en los diabéticos, que son susceptibles a las infecciones en estas zonas. El médico también debe buscar signos cutáneos de endocarditis, como nódulos subcutáneos eritematosos dolorosos en las puntas de los dedos (nódulos de Osler), máculas hemorrágicas no sensibles en las palmas o las plantas (lesiones de Janeway), petequias y hemorragias en astilla bajo las uñas.

Todo el cuerpo (en especial la columna, los huesos, las articulaciones, el abdomen y las tiroides) debe palparse para buscar zonas de aumento de la sensibilidad, hinchazones u organomegalias; se incluyen un tacto rectal y uno pelviano. La percusión de los dientes permite detectar dolor (que indica un absceso apical). Durante la palpación, debe notarse cualquier adenopatía regional o sistémica; por ejemplo las adenopatías regionales son características de la linfadenitis regional, en contraste con las adenopatías difusas de un linfoma.

El corazón se ausculta en busca de soplos (que indican endocarditis bacteriana) y frotes (que indican pericarditis debida a un trastorno reumático o infeccioso).

A veces, las anomalías físicas clave de los pacientes con fiebre de origen desconocido son tan leves o sutiles que hacen necesario el examen físico repetido para detectar una causa (p. ej., con la detección de una adenopatía nueva, un soplo cardíaco, una erupción o un nódulo con una leve pulsación en la arteria temporal).

**Signos de alarma**

Los siguientes signos son de especial interés:

* Inmunocompromiso
* Soplo cardíaco
* Presencia de dispositivos (vías venosas, marcapasos, prótesis articulares)
* Viajes recientes a zonas endémicas

**Interpretación de los hallazgos**

Después de una anamnesis y un examen físico exhaustivos, son típicos los siguientes escenarios:

* Se descubren nuevos signos y síntomas que indican localización y que no estaban presentes o no fueron detectados o tratados en las exploraciones anteriores. Estos hallazgos se interpretan e investigan como se indica (ver [Algunas causas de fiebre de origen desconocido](https://www.msdmanuals.com/es-ar/professional/enfermedades-infecciosas/biolog%C3%ADa-de-las-enfermedades-infecciosas/fiebre-de-origen-desconocido-fod#v997565_es)).
* Con mayor frecuencia, la evaluación detecta sólo hallazgos inespecíficos que aparecen en varias causas de fiebre de origen desconocido, pero a la vez identifica factores de riesgo que ayudan a dirigir las pruebas posteriores (viajes a zonas endémicas, exposición a vectores animales). A veces, los factores de riesgo son menos específicos pero pueden sugerir una clase de enfermedad; por ejemplo la pérdida de peso sin anorexia coincide más con una infección que con un cáncer, el cual por lo general produce anorexia. Las causas posibles deben investigarse.
* En el escenario más complicado, los pacientes tienen sólo hallazgos inespecíficos y ningún o múltiples factores de riesgo, lo que hace necesario un abordaje lógico y secuencial de los estudios. Las pruebas iniciales se usan para limitar las posibilidades diagnósticas y decidir las pruebas siguientes.

**Estudios complementarios**

Deben revisarse los resultados de las pruebas anteriores, especialmente de los cultivos. Los cultivos de algunos microorganismos pueden requerir más tiempo para mostrar un resultado positivo.

De ser posible, la información clínica se usa para dirigir los estudios (ver [Algunas causas de fiebre de origen desconocido](https://www.msdmanuals.com/es-ar/professional/enfermedades-infecciosas/biolog%C3%ADa-de-las-enfermedades-infecciosas/fiebre-de-origen-desconocido-fod#v997565_es)). Por ejemplo, un paciente anciano que permanece siempre en su casa y presenta cefalea no debe ser sometido a pruebas para infecciones transmitidas por garrapatas o para paludismo, pero estas enfermedades deben considerarse en pacientes más jóvenes que han hecho excursiones al aire libre en zonas endémicas. Los pacientes de edad avanzada se someten a pruebas para la arteritis de células gigantes; no así los pacientes jóvenes.

Además de las pruebas específicas, por lo general se realizan los siguientes estudios:

* Hemograma completo con fórmula leucocitaria
* Eritrosedimentación
* Pruebas de la función hepática
* Hemocultivos seriados (idealmente, antes de comenzar la terapia antibiótica)
* Prueba de anticuerpos anti-HIV, ensayos de concentración de RNA y PCR
* Prueba cutánea de tuberculina o prueba de liberación de interferón-gamma

Incluso si son realizadas en forma prematura, estas pruebas pueden indicar una tendencia útil.

Por lo general, el análisis de orina completa, el urocultivo y las radiografías de tórax se repiten sólo si hay signos que así lo indiquen.

Toda muestra disponible de líquidos o tejidos de áreas anormales identificadas en la exploración se somete a cultivo (para detectar bacterias, micobacterias, hongos, virus o bacterias de cultivo exigente según esté indicado). Las pruebas específicas para microorganismos, como PCR o títulos serológicos (agudos y convalecientes), son útiles cuando responden a una sospecha clínica, pero no si se realizan al azar.

Las pruebas serológicas, como la detección de anticuerpos antinucleares (ANA) y de factor reumatoideo, se realizan para detectar trastornos reumáticos.

Los **estudios por imágenes** se realizan según dicten los signos y síntomas. En general, las áreas en las que el paciente refiere molestias deben ser evaluadas; por ejemplo en pacientes con dolor de espalda, se realiza RM de la columna (para descartar infecciones o tumores); en aquellos con dolor abdominal, se realiza TC del abdomen. Sin embargo, la TC de tórax, abdomen y pelvis debe tenerse en cuenta para detectar adenopatías y abscesos ocultos aun en pacientes que no presentan signos ni síntomas que indiquen localización.

Si los hemocultivos son positivos o hay soplos cardíacos o signos periféricos que indiquen endocarditis, se realiza un ecocardiograma.

En general, la TC es útil para delinear anomalías localizadas en el abdomen o el tórax.

La RM es más sensible que la TC para detectar la mayoría de las causas de fiebre de origen desconocido que involucran el SNC, y debe realizarse si se considera que puede existir una causa de este tipo.

La ecografía dúplex venosa puede ser útil para identificar casos de trombosis venosa profunda.

Las imágenes con radionucleídos, con granulocitos marcados con indio-111, pueden ayudar a localizar algunos procesos infecciosos o inflamatorios. En general, esta técnica no goza de mucha aceptación porque se cree que contribuye muy poco al diagnóstico, pero algunos informes indican que es más útil que la TC.

La PET también puede servir para detectar el origen de la fiebre.

Puede ser necesaria una **biopsia** si se sospecha una anomalía en un tejido que puede estudiarse con esta intervención (como el hígado, la médula ósea, la piel, la pleura, los ganglios linfáticos, el intestino, el músculo). Las muestras para biopsia deben ser evaluadas histopatológicamente y sometidas a cultivo para deteccción de bacterias, hongos, virus y micobacterias, o estudiarse mediante PCR. Las biopsias de músculo o de piel en presencia de exantema pueden confirmar una vasculitis. La biopsia de la arteria temporal bilateral puede confirmar una arteritis de células gigantes en pacientes ancianos con aumento no explicable de la eritrosedimentación.

**Tratamiento**

El tratamiento de la FOD apunta al trastorno causal. Los antipiréticos deben usarse con precaución, teniendo en cuenta la duración del cuadro febril.

**Aspectos particulares en geriatría: FOD**

Usualmente, las causas de fiebre de origen desconocido en los pacientes ancianos son similares a las de la población general, aunque los trastornos del tejido conectivo se identifican más a menudo. Las causas más comunes son

* Arteritis de células gigantes
* Linfomas
* Abscesos
* Tuberculosis

**Conceptos clave**

* La fiebre de origen desconocido clásica es la temperatura corporal ≥ 38°C medida por vía rectal durante ≥ 3 semanas, sin causa identificable después de 3 días de internación en el hospital o de ≥ 3 consultas ambulatorias.
* Las causas identificadas pueden categorizarse como infecciosas, del tejido conectivo, neoplásicas u otras.
* La evaluación debe basarse en un resumen de la anamnesis y del examen físico, con consideración especial de los factores de riesgo y de las causas probables de acuerdo con las circunstancias individuales.