**Hospital Universitario Clínico Quirúrgico**

**General Calixto García Íñiguez**

**Servicio de Medicina Interna**

***Protocolo de Síndrome Febril***

**Autor:** Dra. Dailyn Valido Cernuda

Especialista de I Grado en Medicina Interna

Teléfono: 053342735 (celular)

Correo: dvc@infomed.sld.cu

**Mayo, 2015**

**Introducción**

Actualmente, la fiebre constituye un motivo frecuente de consulta en los servicios de urgencias (5-10%). A pesar de ser una manifestación característica de las enfermedades infecciosas, un sinnúmero de enfermedades inflamatorias, traumáticas, autoinmunes, metabólicas agudas, vasculares, hematopoyéticas, endocrinas, genéticas y tumorales, pueden expresarse mediante fiebre.

El síndrome febril es un conjunto de síntomas y signos (a diferencia de tener solamente la temperatura corporal elevada), donde destaca el malestar general, dolores en el cuerpo (mialgias), anorexia y cefalea y al examen físico se detecta una temperatura corporal elevada, piel más caliente, facie febril (ojos brillosos, mejillas eritematosas), taquicardia, taquipnea, postración, sudoración y orinas más concentradas.

Cuando los métodos de diagnóstico de las infecciones eran precarios, el análisis de la magnitud y frecuencia de los picos febriles y de la curva térmica (patrones de fiebre), era un signo importante para el diagnostico diferencial de las enfermedades febriles y actualmente aún lo es. Sin embargo, muchas enfermedades diferentes tienen pautas febriles similares. Los patrones de fiebre son inespecíficos, en general no permiten orientar el diagnostico diferencial y no existe un patrón de fiebre que pueda usarse para descartar una causa no infecciosa (clase IA).

*La fiebre como problema de salud*

La fiebre ha sido reconocida como una manifestación cardinal de enfermedad desde tiempos remotos. En las distintas épocas, encontramos múltiples y variadas descripciones de tipos de fiebre, pero sobre todo en la era hipocrática y a partir del siglo XVII, se formulan teorías para explicarla. En 1868 Wunderlich, un clínico alemán, publicó una monografía en la que describió sus observaciones personales con el empleo de un termómetro de un pie de largo en alrededor de 25 mil pacientes. De esta forma estableció de forma convincente el valor de medir la temperatura corporal en varias enfermedades. Wunderlich considera que los dos hechos básicos sobre los que descansa la termometría, como medio diagnóstico, son la constancia de la temperatura en las personas sanas y la variación de ella en la enfermedad, es decir, la presencia permanente de desviaciones respecto de la temperatura normal. En 1892 Osler publicó la primera edición del libro “Principles and Practice of Medicine”, en el que incluyó las curvas de temperatura para muchas enfermedades, enfatizando en su valor diagnóstico y pronóstico. Por muy típica que sea, una curva térmica puede presentar variaciones que Wunderlich explicaba por peculiaridades orgánicas individuales, por condiciones externas, por influencia de la terapéutica y por aparición de las complicaciones.

A pesar de representar una manifestación clara y frecuente de enfermedad, la fiebre por sí sola es totalmente inespecífica (clase IA). El síndrome febril agudo se relaciona habitualmente con enfermedades infecciosas, siendo las viriasis la principal etiología. Las viriasis respiratorias agudas se encuentran entre las enfermedades humanas más frecuentes. Son responsables de la mitad o más de todas las enfermedades agudas. En Estados Unidos se ha estimado una incidencia de 3 a 6 casos por persona y año. En Cuba la incidencia es de más de 400 casos por cada mil habitantes. Los virus pueden ocasionar entre dos tercios y tres cuartas partes de los casos de enfermedades respiratorias agudas. Entre otras viriasis importantes tenemos a las fiebres hemorrágicas agudas, que son causadas por arbovirus. La Fiebre Amarilla es la más clásica; afecta a más de 50 mil personas al año en áreas tropicales de América del Sur y África, mientras que en nuestro país está erradicada por el cumplimiento del programa de vacunación, pero el Dengue en la actualidad sí es un problema sanitario importante en Cuba. Es endémico prácticamente en más de 100 países de toda el área tropical y en la mayoría de las áreas subtropicales, especialmente en el sudeste de Asia, América y África. La incidencia anual mínima estimada es de unos 50-100 millones de casos de dengue a nivel mundial y en Cuba se reportan más de 200 casos por cada 100 mil habitantes. La gastroenteritis vírica es otra viriasis común, encontrándose en Cuba una incidencia de más de 40 casos por cada mil habitantes.

En cuanto al síndrome febril prolongado, el origen no siempre es infeccioso y cuándo es así, la etiología más común es bacteriana y la extensión en el tiempo se debe al diagnóstico tardío o no tratamiento adecuado. En cuanto al resto de las causas, la evolución en el tiempo de fiebre aguda a fiebre prolongada está dada por un difícil diagnóstico y al cumplir ciertos criterios pasa a definirse como Fiebre de Origen Desconocido (FOD), donde la mayoría de las series presentadas en la literatura agrupan a sus casos en cinco categorías, según el diagnóstico final: infecciones, neoplasias, enfermedades inflamatorias no infecciosas (EINI), misceláneas y casos sin diagnóstico. La frecuencia con que aparece cada una de estas categorías es variable. El siguiente cuadro muestra la distribución de los pacientes en estas categorías en tres grandes series de FOD.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Autores** | **Infecciones** | **Neoplasias** | **EINI** | **Misceláneas** | **Sin diagnóstico** |
| Knockaert et al.,199 pacientes | 22.6% | 7% | 21.5% | 23.3% | 25.6% |
| De Klejn et al., 167pacientes | 25.7% | 12.6% | 24% | 7.8% | 29.9% |
| Iikuni et al., 153pacientes | 28.8% | 14.4% | 29.4% | 15.7% | 11.8% |

En La Habana, Cuba, en el hospital Hermanos Ameijeiras, durante el período de 1988 a 1992 se evaluaron 105 pacientes con FOD y se encontró la siguiente proporción de grupos: neoplasias (40%), infecciones (29,5%), enfermedades del colágeno o vasculitis (16,2%), misceláneas (8,6%), casos sin diagnóstico (5,7%).

El conocimiento de la frecuencia de las causas de FOD en cada una de las categorías diagnósticas constituye un aspecto esencial en la evaluación de estos pacientes, quizás por tal motivo gran parte de la literatura que discute aspectos que se refieren a la FOD comprende series de casos y estudios de cohorte donde solo se presenta la frecuencia de las distintas causas a las que se arribó en el estudio y se le presta menos atención a la valoración de la importancia que pueden tener los aspectos clínicos y los resultados de las investigaciones complementarias en el arribo al diagnóstico final. En la actualidad existen más de 200 causas de FOD, lo que hace la aproximación clínica al paciente con FOD compleja. La historia de la enfermedad con frecuencia es difícil de obtener, muchos síntomas potencialmente relevantes para el diagnóstico son vagos, intermitentes o aparentemente insignificantes y muchos pacientes con FOD presentan manifestaciones clínicas atípicas de enfermedades que con frecuencia causan FOD. En algunos casos la incertidumbre conduce a repetir la historia de la enfermedad y el examen físico, algunos autores han señalado que es necesario realizar un examen físico “que comience en el aire y termine en los dedos de los pies”. A pesar del desarrollo tecnológico existente hoy, la FOD continúa siendo un dilema diagnóstico, por lo complejo que resulta arribar al diagnóstico en este síndrome en el que con frecuencia se indican innumerables investigaciones. Algunos autores han señalado que muchas veces se realiza una aproximación que denominan “en escopetazo” a estos pacientes, con el inconveniente de que se indican en exceso estudios innecesarios y por otra parte quizás no se indican las pruebas específicas para el diagnóstico. Se conoce también que la indicación de muchas investigaciones sin una orientación precisa aumenta la probabilidad de que aparezcan resultados falsos positivos (clase IA), genera molestias probablemente innecesarias al paciente e implica costos extraordinarios. Esto se ha reportado en particular con los estudios inmunológicos, e incluso se han reportado falsos positivos con el empleo de investigaciones sofisticadas como el ecocardiograma transesofágico. Por citar un ejemplo, en una serie de 73 pacientes con FOD se reporta que se realizaron un total de 5331 investigaciones.

**Justificación**

La elevada prevalencia del síndrome febril como motivo de consulta, con un sinnúmero de causas infecciosas y no infecciosas y la variabilidad en su forma de presentación y evolución, hace necesario crear una guía que oriente a los médicos del servicio de Medicina Interna para el manejo de este problema de salud, según los recursos de nuestro hospital.

**Objetivos**

*General:*

* Elaborar e implementar una guía para el manejo del síndrome febril en el Hospital Universitario Clínico Quirúrgico “General Calixto García Íñiguez”.

*Específicos:*

* Definir conceptos básicos para la orientación clínica ante este problema de salud.
* Caracterizar las distintas formas de presentación del síndrome febril.
* Exponer las principales causas infecciosas y no infecciosas del síndrome febril según forma de presentación.
* Establecer una guía para la aproximación diagnóstica según forma de presentación.

**Profesionales a los que va dirigido:**

* Personal médico y de enfermería del Hospital Universitario Clínico Quirúrgico “General Calixto García Iñiguez”.

**Población diana:**

* Pacientes mayores de 18 años que acudan por fiebre al Hospital Universitario Clínico Quirúrgico “General Calixto García Iñiguez”.

**Preguntas que encuentran respuestas en esta guía**

* ¿Cómo se define el síndrome febril?
* ¿Cuáles son las formas de presentación?
* ¿Cuáles son las principales causas según forma de presentación?
* ¿Qué elementos debemos tener en cuenta para su diagnóstico y cómo orientar el mismo?
* ¿Cómo se determina la gravedad según criterios clínicos, analíticos y factores de riesgo?
* ¿Qué herramientas proponemos para evaluar la implementación de esta guía?

**Elaboración**

Las fuentes consultadas para localizar artículos o textos bajo los términos de síndrome febril agudo o prolongado y FOD, incluyeron:

* Revistas de Medicina Interna nacionales e internacionales
* Revistas internacionales de enfermedades infecciosas
* Manuales de diagnóstico y terapéutica médica nacionales e internacionales
* Anuario estadístico de salud del Minsap, 2014.

***Criterios utilizados para incluir o excluir las evidencias científicas:***

*Inclusión:*

* Artículos que contienen evidencia sobre el síndrome febril resultante de meta análisis, ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales o series de casos.

*Exclusión:*

* Artículos sobre casos aislados.

Para determinar el nivel de la evidencia y el grado de recomendación se utilizaron los criterios de Agency for Healthcare Reseach and Quality (AHRQ).

**Conceptos básicos**

Al atender a un paciente que consulta por fiebre se hace necesario tener presentes algunos conceptos que nos ayudarán a orientar mejor el problema.

* *Temperatura corporal normal:* se mantiene controlada por el centro termorregulador del hipotálamo en 37ºC con oscilaciones de 0,5ºC por encima o por debajo de esta cifra. Existe además un ritmo circadiano en estas oscilaciones que es máximo a las 16-18 horas y mínimo a las 6h. Los sitios más frecuentemente usados para el registro de la temperatura son la boca (bajo la lengua), las axilas, los pliegues inguinales y el recto. Entre ellos existen diferencias (clase IA):
* Temperatura axilar (inguinal) 36.5 - 37ºC
* Temperatura oral > 0.25ºC
* Temperatura rectal > 0.5 - 1ºC
* *Fiebre:* es la elevación de la temperatura corporal por encima del límite superior de la normalidad y representa una alteración del centro termorregulador hipotalámico, mediada por citocinas y generalmente debido a la acción de sustancias pirógenas tanto exógenas como endógenas.
* *Febrícula:* elevación de la temperatura corporal entre 37-37.9ºC
* *Síndrome febril agudo:* síndrome febril inferior a dos semanas, se resuelve con o sin tratamiento, sin poder establecerse en muchas ocasiones su agente etiológico. La mayoría de estos procesos son de origen infeccioso y pueden acompañarse de un síndrome focal que orientará el proceso diagnóstico.
* *Síndrome febril prolongado:* síndrome febril mayor de 15 días, independientemente de que se conozca su etiología. La utilidad clínica del concepto de fiebre prolongada es relativa, no es sinónimo de FOD.
* *FOD Clásica:* duración superior a tres semanas, con una temperatura mayor de 38.3ºC en varias determinaciones y ausencia de diagnóstico después de tres días de ingreso hospitalario o visitas ambulatorias.
* *FOD Nosocomial:* temperatura mayor de 38.3ºC en unpaciente hospitalizado, sin infección (ni en periodo de incubación) al ingreso. (No se alcanza el diagnóstico después de tres días de estudio)
* *FOD Neutropénica:* temperatura mayor de 38.3ºCcon neutrófilos menor de 500/μl o cifra superior pero en la que se espera un descenso por debajo de ese nivel en pocos días. (No se alcanza el diagnóstico después de tres días de estudio)
* *FOD asociada a VIH: t*emperatura mayor de 38.3ºCenpacientes positivos a VIH con una duración mayor de cuatro semanas en pacientes ambulatorios o mayor de tres dias en pacientes hospitalizados. (No se alcanza el diagnóstico después de tres días de estudio)
* *Hiperpirexia:* fiebre mayor de 41.5ºC.
* *Hipertermia:* elevación de la temperatura corporal por encima de los valores normales debido a producción excesiva de calor (ejercicio prolongado e intenso, reacciones adversas a neurolépticos y anestésicos, tirotoxicosis), disminución de la disipación del calor por temperatura y humedad ambiental elevadas (golpe de calor) y pérdida de la regulación central (daño del centro hipotalámico termorregulador por traumatismo, hemorragia, tumor).
* *Características de interés de todo proceso febril:* momento de inicio, fiebre termometrada o percibida subjetivamente, matutina o vespertina, intensidad máxima, respuesta a antitérmicos, patrón de fiebre.
* *Patrones de fiebre:* se refiere a la evolución de la temperatura en el tiempo. Según esto, se distingue:
* Fiebre héctica o séptica: se caracteriza por picos febriles que pueden sobrepasar los 39ºC y generalmente son antecedidos por escalofríos. Es frecuente que cuando la temperatura baja se produzca una gran sudoración (diaforesis), especialmente si se han usado antipiréticos.
* Fiebre intermitente: cuando la temperatura sube en el día, pero luego desciende a niveles normales.
* Fiebre remitente: cuando la temperatura oscila durante el día, pero no alcanza niveles normales. Si las variaciones son menores de un grado centígrado se llamaría fiebre continua.
* Fiebre recurrente: cuando se presenta fiebre durante algunos días y luego la temperatura se normaliza para volver a elevarse unos días después (terciana, cuartana, Pel Ebstein).
* *Criterios clínicos de gravedad:* signos o síntomas que indiquen evolución desfavorable del paciente.
* *Criterios analíticos de gravedad:* resultados de estudios complementarios que indiquen evolución desfavorable del paciente.
* *Pistas diagnósticas:* síntomas, signos o antecedentes que pueden orientar hacia un posible diagnóstico.

**Formas de presentación del Síndrome Febril y aproximación diagnóstica.**

En el enfoque de un paciente con fiebre deben considerarse dos formas de presentación: aguda y prolongada.

**Síndrome Febril Agudo**

La mayoría de las veces es la manifestación de una enfermedad común, donde los procesos de origen infeccioso son la causa más frecuente y puede ser autolimitado en su evolución.

No existen patrones ni magnitud de fiebre que se asocien, de manera específica, con una infección determinada, aunque conocemos relación no patognomónica de algunos patrones febriles con particulares entidades nosológicas, como la inversión del ritmo circadiano de la temperatura con tuberculosis miliar; la fiebre intermitente, héctica o séptica con enfermedades bacterianas, especialmente abscesos y la fiebre recurrente, del tipo terciana y cuartana con paludismo. La tuberculosis miliar y el paludismo no son entidades comunes en nuestro medio, pero es importante conocer su patrón febril para orientar el diagnóstico durante la fase aguda de la fiebre.

El grado de elevación de la temperatura corporal no se correlaciona con la gravedad de la enfermedad que la produce; por ejemplo, la infección por VIH evoluciona afebril o con escasa elevación de la temperatura corporal. La magnitud de la fiebre expresa la intensidad de la inflamación producida por la noxa y remedando el ritmo circadiano, tiende a ser más alta o a tener picos en horario vespertino. En la actualidad es infrecuente observar en los adultos registros térmicos mayores a 40ºC aún en el curso de infecciones muy graves, lo cual está dado por el uso de antipiréticos y antibióticos precozmente. El interrogatorio para investigar el contexto ambiental epidemiológico, la realización de viajes cortos fuera del lugar de residencia y el examen físico tendrán por objeto identificar aquellos pacientes con fiebre aguda y claves diagnósticas orientadoras de la enfermedad que la provoca.

*Las causas más frecuentes del síndrome febril agudo son:* fiebres hemorrágicas e íctero-hemorrágicas agudas (Dengue, Leptospirosis, hepatitis viral), infecciones víricas y bacterianas de vías respiratorias altas y bajas, infecciones urinarias de vías bajas, gastroenteritis agudas víricas, infecciones víricas y bacterianas de SNC y síndromes mononucleósicos.

*Aproximación diagnóstica en el síndrome febril agudo:*

***A) Historia clínica****:* Debe ser individual y lo más detallada posible:

*A.1) Antecedentes personales:*

* Enfermedades crónicas (Diabetes Mellitus, Insuficiencia renal crónica, Insuficiencia cardiaca o respiratoria crónica, cirrosis hepática, enfermedades autoinmunes, tumores) o infecciosas previas (Virus de Inmunodeficiencia Humana, hepatitis, Infecciones de Transmisión Sexual, tuberculosis).
* Ingresos o cirugía previa. Historia dental. Accidentes.
* Contacto con enfermos infectocontagiosos.
* Portador de prótesis, sondajes o derivaciones.
* Fármacos (Sobre todo corticoides e inmunosupresores).
* Hábitos tóxicos (adicción a drogas vía parenteral) y conducta sexual de riesgo.
* Residencia (domicilio, hogar de ancianos o reclusorio) y profesión.
* Hábitos dietéticos (ingesta de agua o alimentos sin control sanitario, ingesta de carnes, pescado o marisco crudo, leche no pasteurizada).
* Viajes al extranjero. Contacto con animales o picaduras de insectos.

*A.2) Enfermedad actual (fiebre):*

* Tiempo de evolución y forma de inicio.
* Patrón: recurrente, continuo, remitente, intermitente.
* Variaciones a lo largo del día. Máximo diario.
* Predominio: matutino, vespertino, continuo.
* Síntomas asociados

*A.3) Anamnesis por aparatos:*

* Generales: Astenia, anorexia, adelgazamiento, sudoración, escalofríos, malestar general, postración, sangramiento.
* Cardiorrespiratorios: Tos, expectoración, dolor torácico, disnea, hemoptisis.
* Digestivos: Disfagia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea.
* Urológicos: Disuria, polaquiuria, tenesmo, poliuria, hematuria, dolor lumbar.
* Neurológicos: Cefalea, mareo, convulsiones, alteración del nivel de conciencia.
* Locomotor: Artralgias, mialgias.
* Dermatológico: Lesiones cutáneas.

*A.4) Exploración física*

Es necesario realizar una exploración física meticulosa pues puede darnos, junto a la anamnesis detallada, una pista diagnóstica que sea clave en la evolución y el manejo clínico del paciente. A continuación se señalan algunas de las alteraciones más comunes a buscar, pero esto no significa que sean las únicas.

* Constantes vitales: Confirmar la presencia de fiebre, tensión arterial, frecuencia cardiaca (relación con la fiebre), frecuencia respiratoria.
* Piel: buscar exantemas, petequias, hemorragias en astilla subungueales, picaduras.
* Exploración neurológica: importantísima la exploración de nivel de conciencia y signos meníngeos
* Orofaringe: buscar eritema y exudados faríngeos o amigdalares, aftas en mucosa oral.
* Ojos: conjuntivitis, uveítis, fondo de ojo
* Oídos y nariz: secreción, obstrucción.
* Territorios ganglionares: adenopatías generalizadas, adenopatías localizadas que deben hacer explorar el área de drenaje para buscar el foco.
* Tórax: ruidos cardíacos o respiratorios anormales
* Abdomen: visceromegalias

Con los datos de una buena historia clínica en el 90% de los casos se puede enfocar el diagnóstico etiológico. En el caso que no existan pistas diagnósticas que nos permitan focalizar el origen de la fiebre, estaríamos en presencia de un *síndrome febril agudo sin foco o inespecífico.*

***B) Pruebas complementarias***

El momento y la complejidad de las pruebas complementarias solicitadas dependerán de la evolución de la enfermedad y de la sospecha diagnóstica según alteraciones constatadas al interrogatorio y examen físico. Inicialmente las pruebas sugeridas podrían ser razonables como primera aproximación al paciente con síndrome febril agudo, según las pistas diagnósticas.

* Hemograma completo y conteo plaquetario
* Glicemia, Creatinina, Ionograma (según deterioro del estado general del paciente y comorbilidades)
* Cituria
* Radiografía de tórax PA y/o Ultrasonido abdominal
* Examen del LCR (si signos meníngeos)

***C) Valoración de la gravedad***

Para dirigir nuestra actuación ante un paciente con fiebre tendremos en cuenta los datos, signos y síntomas que encuadramos en los apartados siguientes que nos servirá para anticiparnos a una posible mala evolución del paciente.

*C.1) Criterios de gravedad clínicos*

* Alteración del nivel de conciencia
* Inestabilidad hemodinámica (TAS menor de 100 mmHg, taquicardia mayor de 120 lpm, taquipnea mayor de 25-30 rpm, mala perfusión periférica)
* Crisis convulsivas
* Enfermedad crónica debilitante
* Hipertermia rebelde a medicación antipirética adecuada
* Estigmas de sangrado
* Ictericia
* Sospecha de infección grave
* Rápido e intenso deterioro del estado general

*C.2) Criterios de gravedad analíticos*

* Anemia (Hb<10, Hto<30%), trombopenia (<150 000), neutropenia (<1 000)
* Leucocitosis >12000 o leucopenia<4000 con desviación izquierda
* Acidosis metabólica
* Trastornos hidroelectrolíticos
* Insuficiencia respiratoria, renal, hepática

*C.3) Factores de riesgo*

* Viaje reciente a una zona endémica de malaria
* Fiebre muy elevada (hiperpirexia) y escalofríos
* Edades extrema de la vida
* Inmunosupresión
* Embarazo
* Portadores de prótesis, catéteres, reservorios, derivaciones, sondas
* Infección por VIH
* Alcoholismo crónico y cirrosis hepática
* Diabetes Mellitus
* Insuficiencia renal
* Neoplasias sólidas o enfermedad hematológica maligna
* Esplenectomizado o con trasplante de algún órgano
* Alta hospitalaria reciente (infección nosocomial)

***D)*** Sin orientación diagnóstica etiológica (síndrome febril agudo sin foco o inespecífico) pero con buena situación clínica del paciente y sin factores de riesgo puede remitirse al médico de atención primaria con tratamiento antitérmico. Nueva evaluación a los 2-3 días.

**E)** Si existen factores de riesgo o criterios de gravedad, se recomienda ingreso hospitalario.

*E.1)* Con orientación diagnóstica etiológica (distinta a fiebre por Dengue), el ingreso es en nuestro hospital y se instaura tratamiento etiológico.

*E.2)* Si se sospecha fiebre por Dengue, se remite a hospitales que por área de atención y Protocolo Nacional manejan dicha entidad (Hospital Manuel Fajardo o Emergencias)

*E.3)* Si no existe sospecha diagnóstica, se prosigue el estudio con pruebas específicas (Eritrosedimentación, Hemoquímica completa que incluya pruebas de función hepática, azoados y proteinograma, coagulograma completo, estudios virológicos, hemocultivos, urocultivos, cultivos de secreciones, Mantoux). Se debe iniciar tratamiento antibiótico empírico en caso de evidencia de sepsis, neutropenia, inmunosupresión, coagulopatía o shock. Mantener tratamiento sintomático y medidas antitérmicas. Si la fiebre se extiende más allá de dos semanas seguiríamos al paciente según protocolo de síndrome febril prolongado.

**Síndrome Febril Prolongado**

La utilidad clínica del concepto de fiebre prolongada es relativa, ya que en muchas ocasiones al clasificar al paciente dentro de esta categoría ya se tiene definida la etiología, solo que la respuesta terapéutica no ha sido favorable. No obstante, existen casos de síndrome febril agudo inespecífico que evolucionan a síndrome febril prolongado de difícil diagnóstico, la cual al cumplir determinados criterios se denomina Fiebre de Origen Desconocido.

A pesar de algunos cambios que puedan ser introducidos en la definición clásica que proponen Petersdorf y Beeson en la excelente revisión de 100 casos publicada en 1961, término acuñado inicialmente por Alt y Barker en 1930, ésta a los fines prácticos, continúa vigente y se enuncia como fiebre de más de tres semanas de duración, con temperaturas superiores a 38ºC medidas en varias ocasiones, sin diagnóstico después de una semana de estudios en un medio hospitalario.

La condición de sobrepasar la temperatura de 38ºC tiene por finalidad excluir aquellos casos de hipertermia habitual o esencial cuya temperatura corporal oscila entre 37.3 a 37.8ºC no superando nunca los 38ºC. El criterio de las tres semanas de duración, como mínimo, permite excluir todos aquellos padecimientos que se autolimitan en un plazo menor, como ocurre en la mayoría de las virosis más comunes. Por último, su causa debe permanecer oculta después de un exhaustivo interrogatorio, un prolijo examen semiológico, la realización de exámenes de laboratorio y los estudios con técnicas de diagnóstico por imágenes. Sólo así el caso será rotulado como FOD. Por lo tanto quedan excluidas de esta definición enfermedades que tengan como manifestación fiebre prolongada pero que por su clara expresión clínica o de los medios rutinarios radiológicos o de laboratorio se diagnostican rápidamente.

En el reporte de Petersdorf y Beeson se identificaron cinco grupos de FOD: infecciones, neoplasias, enfermedades del colágeno o vasculitis (término que posteriormente se sustituyó por enfermedades inflamatorias no infecciosas), misceláneas y casos sin diagnóstico. La definición original de Petersdorf y Beeson se empleó durante más de 30 años. La aparición de nuevos grupos de FOD surge como consecuencia de la evolución en la práctica médica y de la aparición de nuevas poblaciones de pacientes con alto riesgo de infecciones a causa del medio en que aparece la fiebre o debido al deterioro de su sistema inmune (FOD en neutropénicos, FOD en VIH, FOD nosocomial). En estos casos se requiere tratamiento antimicrobiano empírico rápido que incluye antibióticos de amplio espectro y en ocasiones tratamiento antiviral y antimicótico. La FOD original se considera como FOD clásica y en estos casos no se emplea tratamiento empírico con frecuencia y se sigue una conducta conservadora cuando la condición clínica del paciente lo permite.

Se ha propuesto una modificación a los criterios diagnósticos de FOD clásica que consiste en sustituir el criterio cuantitativo de una semana de hospitalización sin definirse el diagnóstico, por un criterio cualitativo en el cual se definan las investigaciones que deben realizarse de acuerdo a las posibilidades que tenga cada país y cada hospital, y se mantiene el período de tiempo de una semana para precisar si aparecen manifestaciones clínicas y se establece el diagnóstico. Esto puede realizarse de forma ambulatoria si el estado general del paciente lo permite.

*Las causas más frecuentes de FOD son:* Infecciones (endocarditis infecciosa, abscesos intraabdominales o pélvicos, tuberculosis, infección por citomegalovirus o Epstein-Barr virus), Neoplasias (linfomas malignos, trastornos mieloproliferativos, preleucemias, hipernefroma, carcinoma de colon, cáncer de páncreas), Enfermedades inflamatorias no infecciosas (enfermedad de Still, arteritis temporal, polimialgia reumática, lupus eritematoso sistémico, poliarteritis nudosa), Misceláneas (fiebre por medicamentos, cirrosis alcohólica, enfermedad de Crohn, tiroiditis subaguda, fiebre facticia, hematomas, enfermedad tromboembólica)

*FOD sin diagnóstico final:* A pesar de lo anterior, en un porcentaje no despreciable de casos (hasta en un 50% en algunas series) no se consigue filiar la causa. Sin embargo, ello no está en relación con un peor pronóstico, pues se ha visto que la no identificación de la causa del síndrome febril tras un estudio completo y razonable está generalmente asociada a una evolución favorable.

*Aproximación diagnóstica de FOD:*

La aproximación diagnóstica a la Fiebre de Origen Desconocido debería cumplir los siguientes principios:

***1. Racional e individualizada:*** cada paciente con FOD será merecedor de un abordaje y diagnóstico individualizado y adaptado a sus características e historia personales. La estandarización de un proceder diagnóstico inflexible y común para todos los pacientes puede hacer que el clínico incurra en errores diagnósticos o en un inadecuado uso de los recursos disponibles.

***2. Anamnesis y exploración física exhaustivas y detalladas (igual a síndrome febril agudo):*** donde se recojan con la mayor precisión posible los antecedentes personales del paciente, hábitos tóxicos, viajes, contactos sexuales, ocupación laboral, cumplimiento del programa de vacunas, contacto con animales, así como la ingesta de medicamentos o productos de herbolario ( ver *Historia Clínica* en síndrome febril agudo). Es necesario asegurar desde el principio el orden cronológico de la sintomatología, en busca de precipitantes o desencadenantes, así como de síntomas localizadores que puedan aclarar la causa de la fiebre.

***3. Reevaluación constante:*** A la espera de la sucesiva realización de pruebas complementarias, es imprescindible reexplorar y reevaluar global y constantemente al paciente con FOD, en busca de nuevos signos o síntomas que puedan dar mayor fuerza a una determinada hipótesis diagnóstica. De igual forma, con el transcurso del tiempo suelen aclararse algunos aspectos de la historia clínica que deben anotarse convenientemente en el evolutivo para modular, si procede, el diagnóstico diferencial que se plantea en cada momento.

***4. Pruebas complementarias dirigidas:*** El estudio complementario debe estar subordinado a la sospecha clínica, marcada por la anamnesis y la exploración física, con el fin de minimizar el consumo de técnicas, tiempo y recursos. En la aproximación diagnóstica al paciente con FOD, inicialmente hay que determinar si la presentación clínica sugiere alguno de los grupos de FOD más frecuentes: infecciones, neoplasias o enfermedades inflamatorias no infecciosas y a partir de esa información orientar las investigaciones. El planteamiento deberá ser escalonado, desde un nivel inicial formado por pruebas básicas hasta otro donde se realicen pruebas complementarias más especificas (de segundo nivel). Existen diversos protocolos y guías que ofrecen diferentes matices respecto de la importancia de las pruebas complementarias y su utilización a lo largo del estudio; sin embargo, está clara la utilidad de un examen analítico básico, que incluya perfiles hepático y renal asociados a pruebas de imagen (tórax y abdomen), como se detalla a continuación.

***Pruebas complementarias en el estudio de FOD***

*4.A) Básicas:*

* Hemograma y conteo plaquetario.
* Eritrosedimentación
* Hemoquímica (perfil hepático y renal)
* Hemocultivos
* Cituria
* Rx Tórax
* Ultrasonido Abdominal

*4.B) Primer nivel:*

* Gota gruesa (si viaje a área endémica de paludismo)
* Proteína C reactiva
* Hemoquímica (lactatodeshidrogenasa (LDH), proteínas totales, albúmina, ferritina, creatinfosfoquinasa (CPK), bilirrubina total
* Sangre oculta en heces
* Mantoux (Prueba de Tuberculina)
* Urocultivo
* Anticuerpos: anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anti-DNA de doble cadena, factor reumatoide, anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA), anticuerpos anticardiolipina [coordinado con hospital Hermanos Ameijeiras]
* Dosificación de productos de activación del complemento (C3 y C4)
* Electroforesis de proteínas
* Serología: VIH, Sífilis, virus de la hepatitis, Virus Epstein Barr (VEB), Citomegalovirus (CMV) [coordinado con IPK]
* RX senos paranasales
* Ultrasonido de ganglios periféricos
* TAC torácica y abdomino-pélvica (hay autores que la consideran de segundo nivel)
* Punción lumbar (si clínica neurológica asociada*)*
* Cultivos: micobacterias en sangre, orina, esputos o aspirado gástrico.
* Análisis y cultivo de líquido ascítico, pleural o pericárdico (si semiología compatible).
* Eco-doppler de miembros inferiores
* Ecocardiografía transtorácica y transesofágica

*4.C) Segundo nivel:*

* Gammagrafía con galio
* Biopsia: Arteria temporal (ancianos), médula ósea (si alteración en hemograma) y otras (según clínica localizadora: ganglionar, hepática, renal, muscular, piel, tumor sólido)
* Laparoscopia exploratoria
* Rx colon por enema, endoscopia digestiva.
* Broncoscopia, Lavado broncoalveolar.

***Estrategia diagnóstica:*** similar al síndrome febril agudo, se basa en la determinación de gravedad del paciente según criterios clínicos, analíticos y factores de riesgo.

**• Paciente estable:** la decisión de ingreso en estos casos es del médico de asistencia, pero por la amplia gama de estudios a realizar se sugiere la hospitalización y de esta forma agilizar tanto lo realización como los resultados de las pruebas, evitando una evolución desfavorable por la demora del diagnóstico.Dado que no existen protocolos de actuación basados en la evidencia para el diagnóstico de FOD, la estrategia a seguir para llegar al diagnóstico de un paciente sin criterios de gravedad y estable se sirve de las llamadas “pistas diagnósticas”, que obligan al clínico a dirigir el estudio aplicando un esquema de diagnóstico diferencial concreto. Si esas pistas no aparecen o no son claras, la actitud parece situarse en el terreno del “esperar y ver”, tras lo cual, si siguen sin aparecer datos clarificadores, el siguiente paso debería ser una aproximación escalonada, sustentada en el conocimiento del espectro de los posibles agentes causales, la prevalencia local de los mismos, en el riesgo asociado, las molestias, inconvenientes y costes de las pruebas, además de la actitud del paciente respecto a la continuación del estudio. Si a pesar de esto no se concluye diagnóstico y el paciente se mantiene estable, se seguirá por consulta externa, siempre manteniendo tratamiento antipirético y si desaparece la fiebre se concluye como FOD sin diagnóstico. La respuesta favorable a un tratamiento empírico puede sugerir ocasionalmente la causa de la fiebre, pero no está justificado realizarlo si el paciente permanece estable y existe margen de tiempo suficiente para que la continuación del estudio pueda ofrecer alguna luz sobre la etiología de la fiebre.

**• Paciente inestable:** En situaciones de gravedad, presencia de factores de riesgo, rápido deterioro y/o inestabilidad del paciente, el estudio debe ser lo más rápido y selectivo posible, en busca de la causa del empeoramiento, pero siempre realizando los exámenes básicos, seguidos de las pruebas de primer y segundo nivel escalonadamente según las pistas diagnósticas. El nivel de agresividad terapéutica debe ajustarse a la situación del paciente, estando indicada la antibioterapia empírica de amplio espectro si se sospecha etiología infecciosa y considerando, además, el empleo de antifúngicos y/o antivirales.

**Síndrome febril agudo o prolongado en situaciones especiales (Especificaciones)**

*Fiebre y neutropenia:*

* Se trata de una urgencia médica, que requiere de un diagnóstico y tratamiento precoz.
* Considerar etiologías no bacterianas: Hongos (Cándida, Aspergillus, etc), virus (CMV, Herpes, etc).
* Valorar riesgos y gravedad del paciente para decidir tratamiento ambulatorio o ingreso.

*Fiebre y VIH:*

* Si fiebre al comienzo de tratamiento antirretroviral considerar posibilidad de síndrome de reconstitución inmune.
* Causas probables según recuento de CD4: Tuberculosis e infecciones bacterianas (<500), Neumonía por Pneumocystis jirovecci, Toxoplasmosis, Criptococosis y Linfoma (<200), Citomegalovirus (<100).

*Fiebre nosocomial*

* Material o procedimientos invasivos son causas habituales (catéteres, sondajes, heridas quirúrgicas)
* Patógenos hospitalarios más comunes: Acinetobacter, Clostridium, Pseudomona, etc.
* La etiología no infecciosa representa un aproximado del 25% de los casos, destacando la enfermedad tromboembólica.
* Existen medicamentos que provocan fiebre: Antiarrítmicos, Antibióticos (sulfonamidas, penicilinas, antipalúdicos, nitrofurantoína), Antiepilépticos (fenitoína, barbitúricos), Antihipertensivos (hidralazina, metildopa), Antitiroideos, Yodo.

**Algoritmo para manejo del síndrome febril agudo**

**Valoración Inicial: (A y B)**

**A)** Análisis de la fiebre

**A)** Historia clínica

**A)** Exploración física

**B)** Pruebas complementarias

**¿Presenta el paciente criterios de gravedad clínicos, analíticos o factores de riesgo? (C)**

**No (D)**

**Ingreso hospitalario**

**Sí (E)**

**Estudio ambulatorio**

**Sin sospecha diagnóstica (E.3)**

**Con sospecha diagnóstica de fiebre por Dengue**

**Sin sospecha diagnóstica**

**Seguimiento evolutivo Tratamiento sintomático**

**Ampliar estudio Tratamiento sintomático y valorar tratamiento empírico**

**No (E.1)**

**Sí (E.2)**

**No cede la fiebre**

**Cede la fiebre**

**Complementarios específicos según sospecha diagnóstica**

**Remisión para ingreso a Hospital Fajardo o Emergencias**

**Alcanza dos semanas de evolución**

**Posible viriasis**

**Diagnóstico etiológico**

**Tratamiento específico**

**Continuar según protocolo de síndrome febril prolongado**

**Alcanza dos semanas de evolución**

**Algoritmo para manejo del síndrome febril prolongado**

**Valoración Inicial: (A)**

**A)** Análisis de la fiebre

**A)** Historia clínica

**A)** Exploración física

**4.A)** Pruebas complementarias básicas (se repiten si paciente previamente ingresado y se suspenden medicamentos)

**(1, 2, 3)**

**Estudio racional e individualizado Reevaluación constante**

**No**

**FOD**

**Tratamiento específico**

**Sí**

**Diagnóstico**

**¿Presenta el paciente criterios de gravedad clínicos, analíticos o factores de riesgo? (C)**

**Paciente estable**

**Paciente inestable**

**No**

**Sí**

**¡Actuar con rapidez!**

**Pruebas complementarias 1er y 2do nivel (4.B y 4.C) escalonadas según pistas diagnósticas (si existen)**

 **Considerar tratamiento empírico**

**No**

**Pistas diagnósticas**

**Sí**

**Pistas**

**“Esperar y ver”**

**Pruebas complementarias 1er nivel (4.B) dirigidas según pistas diagnósticas**

**No pistas**

**No**

**Diagnóstico**

**Paciente aprueba continuar estudio**

**No**

**Diagnóstico**

**¡Mal pronóstico! (tratamiento sintomático)**

**Sí**

**Sí**

**No**

**Tratamiento específico**

**Pruebas complementarias 2do nivel (4.C) dirigidas según pistas diagnósticas**

**Pruebas complementarias 1er y 2do nivel (4.B y 4.C) para los diferentes tipos de FOD clásica, escalonadas según prevalencia de causales e inconvenientes de las pruebas**

**Diagnóstico**

**Sí**

**FOD sin diagnóstico**

**Desaparece la fiebre**

**Egreso con seguimiento por consulta externa Tratamiento sintomático**

**No**

**Indicadores de evaluación**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Indicadores de estructura** | ***Objetivo***  | ***Bueno*** | ***Regular*** | ***Malo*** |
| Recursos humanos | Personal entrenado en contenido del Protocolo de actuación. | ≥ 95% | 95 - 100% | 90 - 94% | < 89% |
| Recursos materiales | Disponibilidad de estudios especializados | 100% | 100% | 95 - 99% | < 94% |
| Recursos Organiza-tivos | Actualización de la Base de Datos computarizada | 100% | 100% | 95 - 99% | < 94% |
| **Indicadores de proceso** | **Objetivo**  | **Bueno** | **Regular** | **Malo** |
| % pacientes con diagnóstico de Síndrome febril que se define etiología según protocolo aprobado en el servicio | ≥ 95% | 95 - 100% | 90 - 94% | < 89% |
| **Indicadores de resultados** | **Objetivo**  | **Bueno** | **Regular** | **Malo** |
| Letalidad hospitalaria de los pacientes con síndrome febril sin definir etiología | < 5% | < 5% | 6 - 10% | > 11% |

**Información a pacientes y familiares**

* Informar a los familiares del estado de los pacientes y estudios a realizar diariamente.
* Cuando se considere pertinente se le ofrecerá una información adecuada al paciente en cuestión.
* En caso de algún proceder diagnóstico o terapéutico que ponga potencialmente en peligro la vida del paciente, será empleada la carta de consentimiento informado confeccionada al efecto.

**Bibliografía**

* Lain Entralgo P. Historia Universal de la Medicina. Salvat Edit Barcelona, España. 1975.
* Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: Report on 100 cases. Medicine 1961;40:1-30.
* Durack, D.T. y Street, A.C.: Fever of unknown origin - reexamined and redefined. In Remington, J.S. y Swartz, M.N. (eds): Current Clinical Topics in Infectious Diseases, volume 11. Boston, Blackwell, pp 35-51, 1991.
* Knockaert DC, Vanneste LJ, Vanneste SB, Bobbaers HJ. Fever of unknown origin in the 1980s. An update of the diagnostic spectrum. Arch Intern Med 1992;152:51-5.
* Iikuni Y, Okada J, Kondo H, Kashiwazaki S. Current fever of unknown origin 1982 – 1992. Intern Med 1994;33(2):67-73.
* De Kleijn EMHA, Vandenbroucke JP, Van Der Meer JWM, and The Netherlands FUO Study Group. Fever of unknown origin (FUO). I. A prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. Medicine 1997;76:392-400.
* Cruz Peña LA, Rodríguez Silva H, Pérez Caballero D. Fiebre de origen desconocido: Revisión de 105 pacientes. Rev Cubana Med 1998;34(3):1-10.
* De Kleijn EMHA, Knockaert DC, Van Der Meer JWM. Fever of unknown origin: a new definition and proposal for diagnostic work-up. Eur J Intern Med 2000;11:1-3.
* Montes,M.L.; Ruano Soriano, E.; Sánchez Martínez, L.; Rodríguez Zapata, M.: Protocolo diagnóstico-terapéutico del síndrome febril de corta duración en el paciente ambulatorio. Medicine, 2002; 8 (65): 3486-3489.
* Mourad O, Palda V, Detsky AS. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. Arch Intern Med 2003; 163 (5): 545-51.
* Ophyr Mourad,M.D.;Valerie Palda,M.D.; Detsky,A. S.: A comprehensive Evidence-Based Approach to Fever of Unknown Origin. Arch Intern Med, 2003; 163: 545-551.
* Rodríguez Silva H, Roca Campañá V. Fiebre de origen desconocido. Algoritmo diagnóstico. Rev Cubana Med 2003; 42 (4).
* Vanderschueren S, Knockaert D, Adriaenssens T, DemeyW, Durnez A, Blockmans D, et al. From prolonged febrile illness to fever of unknown origin: the challenge continues. Arch Intern Med 2003;163:1033-41.
* A.Barbado Cano, A. Julián Jiménez. Síndrome febril en Urgencias. En: Agustín Julián Jiménez. Manual de protocolos y actuación en Urgencias. Segunda edición. 2005. p. 529-538.
* Charles A. Dinarello, Jefferey A. Gelfand. Fiebre e hipertermia. En: Harrison.Principios de Medicina Interna. 16ª edición. Mc Graw Hill. 2005.p. 120-124.
* Curran. Protocolo diagnóstico de los síndromes febriles de reciente comienzo sin focalidad. Medicine 2006;9(50):3306-3309.
* Gaeta GB, Fusco FM, Nardiello S. Fever of unknown origin: a systematic review of the literature for 1995-2004. Nuclear Medicine 2006;27(3):205-11.
* Rodríguez Silva H, Roca Campañá V. Fiebre de origen desconocido: Dilema diagnóstico. Rev Cubana Med 2006; 45 (4).
* Zenone T. Fever of unknown origin in adults: Evaluation of 144 cases in a nonuniversity hospital. Scand J Infect Dis 2006;38:632-38.
* Cunha BA. Fever of unknown origin: Clinical overview of classic and current concepts. Infect Dis Clin Am 2007; 21: 867-915.
* Cunha BA. Fever of unknown origin: Focused diagnostic approach based on clinical clues from the history, physical examination, and laboratory tests. Infect Dis Clin Am 2007; 21: 1137-87.
* Jara Llenas García, A.B.Carlavilla Martínez. Fiebre de origen desconocido. Trastornos de la regulación de la temperatura. En: Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. 6ª edición. Madrid. MSD.2007.p.119-129.
* Sipahi OR, Senol S, Arsu G, Pullukcu H, Tasbakan M, Yamazhan T, et al. Pooled analysis of 857 published adult fever of unknown origin cases in Turkey between 1990-2006. Med Sci Monit 2007;13(7):318-22.
* Tolia J, Smith LG. Fever of unknown origin: historical and physical clues to making the diagnosis. Infect Dis Clin Am 2007; 21: 917-36.
* Varghese GM, Trowbridge P, Doherty T. Investigating and managing pyrexia of unknown origin in adults. BMJ 2010;341:878-81.
* Hayakawa K, Ramasamy B, Chandrasekar PH. Fever of unknown origin: An evidence- based review. Am J Med Sci 2012;344(4):307-16.
* Ministerio de salud pública. Dirección nacional de registros médicos y estadísticas de salud. Anuario estadístico de salud. 2014.