

XXIV HIPERTERMIA, FIEBRE Y FIEBRE DE ORIGEN INDETERMINADO

DR. HARVEY B. SIMON

Termorregulación, hipertermia y fiebre

REGULACION DE LA TEMPERATURA CORPORAL

Al igual que muchas funciones biológicas, la temperatura del cuerpo humano normalmente tiene ritmo circadiano, y por lo general se eleva desde valores de 36.1°C (97.0°F) o más bajos en las horas de la madrugada, hasta 37.4°C (99.3°F) o más por la tarde. Esta oscilación diurna tiene dos consecuencias prácticas importantes. Primero, la fiebre que se presenta durante las enfermedades se superpone al ciclo normal y tiende a ser máxima en la noche; de ahí que para considerar que un paciente no tiene fiebre debe vigilarse su temperatura por lo menos durante 24 horas. Segundo, en individuos perfectamente sanos suelen registrarse temperaturas que sobrepasan lo que en general se considera como el valor normal de 37°C (98.6°F).¹ Por desgracia, muchos pacientes con elevaciones fisiológicas en la temperatura son sujetos a pruebas y tratamientos riesgosos porque aquéllas se consideraron como patológicas.

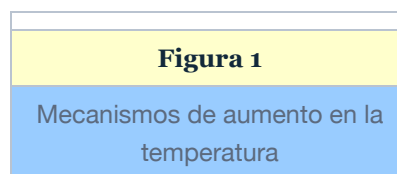
Sin embargo, dentro de los límites del ritmo circadiano, la temperatura corporal está muy estrechamente regulada por mecanismos homeostáticos que establecen un equilibrio entre la producción y la disipación del calor.² El calor es un producto secundario de todos los procesos metabólicos. En reposo la actividad metabólica en el hígado y el corazón producen la mayor parte del calor del organismo, en tanto que la actividad metabólica en el músculo esquelético contribuye al gran aumento en la carga térmica que tiene lugar durante el ejercicio. El calor se disipa en las superficies del cuerpo; 90 por ciento del calor se pierde a través de la piel y la mayor parte del resto a través de los pulmones. En estado de reposo, cerca de 70 por ciento de la carga térmica se disipa mediante enfriamiento por radiación y 30 por ciento se evapora con la transpiración insensible; la convección y la conducción son mecanismos menos importantes para la pérdida del calor. Cuando se eleva la temperatura ambiental o cuando aumenta la producción de calor, la disipación de éste ocurre principalmente a expensas de evaporación.

El núcleo preóptico de la porción anterior del hipotálamo tiene la función de un centro de control térmico y mantiene la temperatura corporal en un valor fijo, es decir, el llamado punto termostático hipotalámico.³ En respuesta a las elevaciones en la temperatura corporal central (i.e., la temperatura de la sangre que perfunde los órganos internos), el hipotálamo estimula el sistema nervioso autónomo y produce vasodilatación cutánea y sudación, las cuales disipan calor. El hipotálamo, en respuesta a un descenso en la temperatura central o a una disminución de la temperatura cutánea, conserva calor al

producir vasoconstricción cutánea. Cuando la temperatura ambiental es muy baja el hipotálamo aumenta la producción de calor estimulando la actividad muscular, lo cual se manifiesta como calosfríos; éstos son producidos por la acción de nervios somáticos, pero constituyen un proceso automático e involuntario.

HIPERTERMIA Y FIEBRE

La elevación anormal de la temperatura corporal, o pirexia, se presenta en una de dos formas: hipertermia⁴ o fiebre [ver figura 1]. En la primera fallan los mecanismos de control térmico de manera que la producción de calor sobrepasa su disipación. En cambio, la fiebre eleva el punto termostático hipotalámico y se activan mecanismos de control térmico intactos para elevar la temperatura hasta un nuevo punto termostático. La distinción entre fiebre e hipertermia no sólo es de interés académico; el mejor tratamiento de la hipertermia consiste en métodos de enfriamiento físico que favorecen la disipación del calor, en tanto que el tratamiento apropiado de la fiebre es con aspirina, acetaminofén u otros medicamentos que hacen descender el punto termostático hipotalámico.



Hipertermia

ETIOLOGIA

Existen diversos trastornos clínicos que alteran la homeostasis termorreguladora y provocan hipertermia; en ellos se produce un aumento en la producción de calor, una disminución en la disipación del mecanismo o alguna lesión hipotalámica [ver tabla 1]. Son comunes las formas leves de hipertermia. En la deshidratación, por ejemplo, la vasoconstricción cutánea y la interrupción de la sudación constituyen una respuesta a la disminución del volumen intravascular, como un medio para evitar que se pierda más líquido y para reducir al mínimo las consecuencias de la pérdida de éste. En consecuencia, se altera la disipación del calor y se eleva la temperatura corporal. La hipertermia de la deshidratación suele ser leve y se corrige con reposición de líquido. Sin embargo, en algunos casos los trastornos de la termorregulación producen pirexia extrema y las temperaturas corporales se elevan hasta 41.1°C (106.0°F) o más;⁵ son ejemplos de este fenómeno la tormenta tiroidea, la hipertermia maligna que se presenta durante la anestesia, la insolación y las alteraciones hipotalámicas producidas por infecciones, tumores o medicamentos.

Tabla 1 Causas de hipertermia

<i>Causa</i>	<i>Ejemplo</i>
Producción excesiva de calor	Delirium tremens Abuso de sustancias (cocaína o anfetaminas) Hipertermia por ejercicio Tétanos generalizado Golpe de calor (por ejercicio)* Catatonia letal Hipertermia maligna de la anestesia Síndrome neuroléptico maligno* Feocromocitoma Intoxicación por salicilatos Estado epiléptico Tirotoxicosis
Disminución en la disipación del calor	Fármacos anticolinérgicos Disfunción autonómica Deshidratación Golpe de calor (clásico)* Síndrome neuroléptico maligno* Arropamiento excesivo
Disfunción hipotalámica	Episodios cerebrovasculares Encefalitis Disfunción hipotalámica idiopática Síndrome neuroléptico maligno* Sarcoidosis e infecciones granulomatosas Traumatismos Tumores

* La patogenia de estos padecimientos es mixta.

Numerosos agentes exógenos, incluyendo la cocaína y las anfetaminas, pueden causar hipertermia severa. Debido a que los salicilatos desacoplan la fosforilación oxidativa en el músculo esquelético, la producción excesiva de calor parece ser la responsable de la hipertermia que se observa en algunos niños con toxicidad severa a la aspirina.

La hipertermia que ocurre en la tormenta tiroidea y las crisis de feocromocitoma también se deben a mayor producción de calor, desencadenada en estos casos por las propiedades calorigénicas de las hormonas tiroideas y las catecolaminas.⁶ Los medicamentos anticolinérgicos pueden alterar la disipación

de calor al disminuir la producción de sudor.

Los trastornos hipotalámicos son causa poco frecuente de hipertermia. Sin embargo, los eventos cerebrovasculares pueden provocar hipertermia sostenida. Esta fiebre se denomina central y se confunde con facilidad con la fiebre causada por infecciones o hipersensibilidad a medicamentos en pacientes hospitalizados por eventos cerebrovasculares.

Debido a que las enfermedades infecciosas e inflamatorias también originan fiebre extrema, la magnitud de la elevación de la temperatura de un paciente no sirve para distinguir entre hipertermia y fiebre.

Casi siempre la hipertermia es un problema agudo, más que recurrente, y el examen clínico cuidadoso permitirá diagnosticar rápidamente el trastorno subyacente. Son la excepción algunos padecimientos endócrinos o hipotalámicos, que pueden causar arduos problemas diagnósticos en la categoría de fiebre de origen indeterminado [*ver adelante*, Fiebre de origen indeterminado].

GOLPE DE CALOR

El golpe de calor constituye una urgencia médica que ocurre en condiciones cálidas y húmedas. La temperatura ambiental alta impide la pérdida de calor por conducción y el nivel de humedad limita la disipación del calor por evaporación del sudor. En una forma del síndrome, el golpe de calor por ejercicio, el ejercicio agrega una carga adicional de producción de calor. Aunque no ocurre mayor producción de calor en el otro tipo de golpe de calor, el clásico, los pacientes con este tipo más común de urgencia médica suelen tener alteraciones en la disipación del calor por menor sudoración (anhidrosis), así como problemas sutiles de termorregulación por enfermedades subyacentes o uso de medicamentos.

Fisiopatología y epidemiología

El golpe de calor no es raro. Entre 1979 y 1995 se atribuyeron más de 6,615 muertes en los Estados Unidos a la exposición excesiva al calor.⁷ Parece ser que el golpe de calor para desapercibido o no se reporta en muchas ocasiones y que la hipertermia también contribuye a la morbilidad que se atribuye a enfermedades subyacentes.

El golpe de calor clásico es la forma más común de urgencia por hipertermia.⁴ Ocurre principalmente durante las ondas de calor del verano y afecta principalmente a ancianos y pacientes con enfermedades serias. La población urbana es más vulnerable y las mujeres lo sufren más que los varones, también los niños tienen riesgo de padecerlo.

Los eventos fisiopatológicos cruciales que causan el golpe de calor clásico son calor y humedad excesivos en el ambiente y menor disipación de calor por anhidrosis. La víctima típica es un anciano o persona debilitada que está confinada en una habitación mal ventilada y sin aire acondicionado o un ventilador durante las ondas calurosas del verano. La deshidratación, que limita la disipación de calor, también es

un factor predisponente importante. Otros factores que aumentan el riesgo incluyen enfermedades neurológicas y cardiovasculares, obesidad, uso de diuréticos y empleo de neurolépticos y otros medicamentos con propiedades anticolinérgicas. El consumo de alcohol contribuye en algunos casos.

La segunda forma de golpe de calor se presenta por realizar ejercicio en un ambiente cálido y húmedo. El principal mecanismo fisiopatológico responsable del golpe de calor por ejercicio es la mayor producción de calor proveniente de los músculos esqueléticos que se ejercitan. Al trabajar a máxima intensidad el músculo puede aumentar su consumo de energía a niveles 20 veces mayores que la tasa basal. Debido a que la eficiencia corporal es de solo el 25%, mucha de esta energía se convierte en calor, que se transfiere del músculo a la sangre, aumentando la temperatura central. Los pacientes que sufren golpe de calor por ejercicio no parecen tener alteraciones intrínsecas de sus mecanismos termorreguladores, pero pueden tener una alta proporción de fibras musculares tipo II y menor eficiencia de trabajo.⁸ Mientras que el golpe de calor clásico ocurre en forma epidémica, el golpe de calor por ejercicio es esporádico y típicamente afecta individuos jóvenes y sanos que realizan ejercicio extenuante. El golpe de calor por ejercicio es mucho más común en hombres que en mujeres. En los Estados Unidos los reclutas militares, trabajadores industriales y atletas como corredores y jugadores de fútbol son los que tienen mayor riesgo. En Arabia Saudita ambos tipos de golpe de calor son comunes durante la época de peregrinación hacia la Mecca. Además de las condiciones ambientales y del ejercicio muscular, son factores predisponentes el usar ropa inapropiada, la exposición directa a la luz solar, la deshidratación, la falta de acondicionamiento cardiovascular y la falta de aclimatación al calor. Debido a que todos estos factores pueden tenerse en cuenta y corregirse, el golpe de calor por ejercicio puede evitarse.

Diagnóstico

Es crucial realizar un diagnóstico temprano para evitar complicaciones graves. Las personas que sufren debilidad o fatiga, falta de concentración o confusión, sensación de cabeza ligera o mareo, cefalea, náusea o calambres deben suspender el ejercicio, acudir a un sitio con clima fresco y beber líquidos fríos para evitar un daño mayor. Deben asegurarse de que cuentan con ayuda médica por si los síntomas progresan.

Manifestaciones clínicas A pesar de las diferencias en la fisiopatología y la epidemiología, las principales manifestaciones de los síndromes de golpe de calor clásico y por ejercicio son semejantes. Ocurre siempre un incremento en la temperatura corporal, la mayoría de los pacientes con golpe de calor tienen temperaturas centrales mayores de 40.5° C (105°F). No son raros los trastornos mentales, que pueden variar desde confusión hasta letargo o delirio, estupor, coma o crisis convulsivas. A pesar de las manifestaciones dramáticas del sistema nervioso central en la hipertermia maligna, la mayoría de las personas que sobreviven no sufren secuelas neurológicas.⁹ Virtualmente todos los pacientes con golpe de calor tienen también alteraciones cardiovasculares. Existe taquicardia en la mayoría de los enfermos e hipotensión en muchos, puede ocurrir estado de choque, arritmias, isquemia miocárdica y edema pulmonar en los ancianos o pacientes débiles con golpe de calor clásico, pero estas manifestaciones también son eventos preterminales comunes en pacientes con golpe de calor por ejercicio. La mayoría de las víctimas del golpe de calor tienen hiperventilación y las alteraciones pulmonares incluyen edema

pulmonar, síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto (SIRPA) y neumonía por aspiración. Otras manifestaciones clínicas del golpe de calor incluyen oliguria, vómito y diarrea; la hematuria y la hemorragia gastrointestinal pueden reflejar coagulación intravascular diseminada (CID). Una manifestación cutánea del golpe de calor puede ser la diátesis hemorrágica; la piel está caliente y seca en muchos pacientes con golpe de calor clásico, pero suele estar húmeda en pacientes con golpe de calor por ejercicio.

Datos de laboratorio Las alteraciones de laboratorio en los pacientes con golpe de calor reflejan daño generalizado a diversos órganos y sistemas. Es común la leucocitosis, y la hemoconcentración puede aumentar el hematocrito en pacientes depletados de volumen. Con frecuencia existe trombocitopenia, que puede ser severa, los tiempos de protrombina prolongados, los menores niveles de fibrinógeno y los productos de degradación de la fibrina aumentados reflejan CID, que es más común en el golpe de calor por ejercicio que en el clásico. La CID en el golpe de calor se ha atribuido a daño térmico directo al endotelio vascular y puede ocurrir hemorragia clínicamente significativa secundaria a esta coagulopatía que puede persistir por 36 horas después del inicio del golpe de calor.

Son comunes las alteraciones renales. La orina puede en ocasiones estar diluida a pesar de la hipotensión y oliguria. Con frecuencia se observan hematuria, mioglobinuria, proteinuria y cilindros. El nitrógeno de urea en sangre (BUN) y la creatinina suelen estar aumentados, ocurre insuficiencia renal aguda en alrededor de la tercera parte de los pacientes con golpe de calor por ejercicio, pero ésta es menos común en enfermos con golpe de calor clásico.

Los niveles aumentados de bilirrubina en pacientes con golpe de calor pueden reflejar lesión hepática, hemólisis o ambos. Las transaminasas elevadas son la regla, reflejando daño tanto al hígado como a las células musculares. La elevación en la creatina fosfoquinasa (CPK) y en la aldolasa indica lesión muscular. En el golpe de calor por ejercicio es mucho más común la rabdomiolisis con mioglobinuria e insuficiencia renal, en comparación con el golpe de calor clásico.

El golpe de calor causa numerosas alteraciones metabólicas. Es común la alcalosis respiratoria en la fase inicial del síndrome, en especial en el golpe de calor clásico; puede ocurrir acidosis láctica, en especial en el golpe de calor por ejercicio. Los niveles de potasio son variables, en ocasiones están disminuidos al principio y aumentados en la fase tardía del síndrome. La hipofosfatemia es la regla y puede ocurrir hipocalemia, en especial en el golpe de calor por ejercicio. Se ha reportado hipoglucemia, que quizá refleja depleción de las reservas de glucógeno, en muchos pacientes con golpe de calor por ejercicio. Las alteraciones electrocardiográficas incluyen trastornos de conducción y cambios en el segmento ST-T.¹⁰ Existe aumento de citocinas pirógenas en los pacientes con golpe de calor,^{11,12} pero no es claro si estas citocinas participan en la patogenia del padecimiento o solo reflejan la respuesta del huésped a la lesión tisular.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial del aumento en la temperatura corporal con alteraciones clínicas y de laboratorio múltiples es amplio e incluye sepsis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y otras causas de hipertermia. Para fines prácticos, el principal reto consiste en distinguir el golpe de calor clásico de la sepsis y el golpe de calor por ejercicio de alteraciones inducidas por ejercicio menos severas, como hipertermia por ejercicio y fatiga por calor.

Tratamiento

El golpe de calor amerita un tratamiento rápido y agresivo. La reducción en la temperatura corporal es el elemento crucial en el manejo porque la patogenia del golpe de calor incluye una falla termorreguladora, más que un aumento en el umbral hipotalámico. El enfriamiento físico es esencial y los medicamentos antipiréticos son ineficaces.

El manejo en el lugar del evento consiste en retirar la ropa del paciente, abanicarlo y mojar su piel con agua fría, si se cuenta con bolsas de hielo deben usarse. Puede emplearse un colchón hipotérmico o, en casos graves, inmersión en agua helada. Estos tratamientos son muy molestos y deben usarse solo cuando la hipertermia es realmente dañina. El paciente debe protegerse de la luz del sol y trasladarse a un ambiente fresco, llevándolo a un servicio de urgencias lo más pronto posible. Son importantes las medidas de primeros auxilios para mantener la vía aérea permeable y prevenir las lesiones. Deben administrarse líquidos intravenosos fríos en cuando se cuente con una vía parenteral, la hidratación oral no se aconseja por el riesgo de broncoaspiración.

El enfriamiento físico debe continuar después de que el paciente llegue a la sala de urgencias, existen muchas técnicas para ello y su elección es motivo de controversia. El manejo estándar suele ser la inmersión en agua helada; otra técnica tradicional consiste en la aplicación de bolsas de hielo sobre el cuerpo. Ambas técnicas tienen la desventaja de producir vasoconstricción cutánea, lo que puede impedir la transferencia de calor desde la superficie corporal, los baños en agua helada también pueden ser difíciles de aplicar en pacientes con golpe de calor que están inquietos o que sufren crisis convulsivas, vómito o diarrea. A pesar de estas desventajas, el baño en agua helada es eficaz. No se observaron fallecimientos en una serie de 252 marinos cuyo tratamiento para el golpe de calor por ejercicio incluyó inmersión en agua helada.¹³ Una nueva técnica de enfriamiento se basa en la evaporación más que en la conducción para disipar el calor: el paciente recibe un aerosol de agua a 15°C y después aire caliente a 30 a 35°C. En Arabia Saudita se ha usado una unidad de enfriamiento corporal especial que facilita el enfriamiento por evaporación.¹⁴ Aunque el alcohol es más volátil que el agua, no debe usarse para el enfriamiento por evaporación por el riesgo de intoxicación, en especial en niños. Se han empleado muchas otras técnicas de enfriamiento, desde los enemas de agua helada y el lavado gástrico hasta el uso de la corriente de aire que producen las aspas de un helicóptero, pero su importancia es secundaria. En general, los hospitales deben elegir la técnica de enfriamiento según su experiencia y las facilidades con las que cuenten.

La temperatura corporal debe vigilarse en forma continua durante el enfriamiento, en la mayoría de los

casos ésta disminuirá de modo significativo en 10 a 40 minutos, momento en que el enfriamiento debe reducirse para evitar la hipotermia excesiva, que causará calosfríos y contracturas.

La administración de líquidos intravenosos a temperatura ambiente es un aspecto importante del tratamiento porque ayuda a disminuir la temperatura central y corrige la deshidratación. Es indispensable la vigilancia cardiovascular cuidadosa para evitar sobrecarga de líquidos y asegurar un volumen circulante adecuado. Además de dar apoyo cardiovascular a los pacientes, se requiere vigilancia y apoyo respiratorio, junto con manejo de los líquidos y electrolitos. Las complicaciones como rabdomiolisis, insuficiencia renal, neumonía por aspiración, CID y neumonía requieren de intervenciones terapéuticas específicas. A pesar de su eficacia en la hipertermia maligna asociada con anestesia (ver adelante), el dantrolene sódico es ineficaz en el golpe de calor.¹²

Prevención

Incluso con el tratamiento agresivo el golpe de calor tiene mortalidad importante. La mayoría de los pacientes que se recuperan tendrán mecanismos de termorregulación y tolerancia al calor normales, pero deben ser instruidos para evitar las recurrencias. El golpe de calor clásico puede evitarse alertando a la comunidad ante las olas de calor, proporcionando ambientes templados para personas con riesgo, enseñando a la población con riesgo a limitar la exposición al sol y mantener una hidratación adecuada y procurando el uso juicioso de diuréticos, tranquilizantes, antidepresivos y anticolinérgicos.

SINDROME NEUROLEPTICO MALIGNO

Descrito por vez primera en 1968, el síndrome neuroléptico maligno (SNM) es poco común, ocurriendo en menos del 1% de los pacientes que reciben agentes neurolépticos. Suele presentarse dentro de los primeros 30 días de tratamiento y con frecuencia se relaciona a haloperidol, pero también pueden ser responsables varias fenotiacinas, butirofenonas y tioxantenos.¹⁵ El SNM puede ser precipitado por la supresión de amantadina, levodopa u otros fármacos dopaminérgicos usados para tratar la enfermedad de Parkinson.¹⁶ En algunos casos la deshidratación y la inquietud son factores contribuyentes.¹⁷

El SNM es principalmente un trastorno de producción excesiva de calor. Parece precipitarse por el bloqueo de los receptores dopaminérgicos en el cuerpo estriado, lo que causa contracciones no controladas del músculo esquelético y, por tanto, producción excesiva de calor corporal. Se han citado a la fatiga física, la deshidratación y el síndrome orgánico cerebral como factores predisponentes. Algunos pacientes que se han recuperado del SNM han recibido agentes neurolépticos de nuevo sin problemas, pero sí ocurren recurrencias en el 30 por ciento de los pacientes a los que se administra nuevamente neurolépticos.

Diagnóstico

Las manifestaciones clínicas del SNM evolucionan con rapidez, por lo general durante un periodo de 1 a

3 días. Siempre ocurre hipertermia. Otros síntomas son rigidez muscular severa, alteración del sensorio, disfunción autonómica que produce taquicardia, presión arterial lábil y diaforesis y alteraciones extrapiramidales. Las alteraciones de laboratorio incluyen hipernatremia y otras alteraciones de electrolitos, acidosis, hemoconcentración y leucocitosis, rabdomiolisis y datos anormales en las pruebas de función renal y hepática.

El diagnóstico diferencial del SNM incluye infecciones y catatonía letal,¹⁸ un trastorno psiquiátrico poco común en el que la agitación progresa a rigidez muscular e hipertermia.

Tratamiento

En todos los casos de SNM debe suspenderse el agente neuroléptico agresor. Son indispensables el tratamiento cuidadoso de líquido y electrolitos con apoyo cardiovascular. Se ha reportado que el dantroleno sódico, un relajante muscular, y la bromocriptina, un agonista dopaminérgico, reducen la duración de la hipertermia, pero estos agentes no se han evaluado en estudios controlados.¹⁹ El enfriamiento físico como tratamiento para el SNM no ha sido evaluado en estudios clínicos, pero puede ser útil en la fase aguda del padecimiento.

HIPERTERMIA MALIGNA ASOCIADA A LA ANESTESIA

Al igual que el SNM, la hipertermia maligna asociada a la anestesia (HMA) es un trastorno con alta mortalidad en el que ocurre hiperactividad involuntaria del músculo esquelético y producción excesiva de calor, generados por un agente farmacológico. Sin embargo, a diferencia del SNM, la HMA es un padecimiento determinado genéticamente y precipitado por agentes anestésicos como los halogenados inhalados y los relajantes musculares despolarizantes. Los pacientes susceptibles a HMA pueden identificarse por la historia familiar del padecimiento y realizando una biopsia muscular y una prueba de contractura con cafeína-halotano.²⁰

Diagnóstico

La HMA suele comenzar poco después de la administración del anestésico pero puede retrasarse por horas. Son típicos la rigidez muscular y la hipertermia severa; otros datos incluyen taquicardia, hipotensión, arritmias, hiperpnea, hipoxia, hipercapnia, hipercalemia, acidosis láctica, rabdomiolisis y CID.

Tratamiento

La HMA es una urgencia anestésica. El tratamiento de elección es el dantroleno sódico administrado por vía intravenosa, que ha mejorado en forma importante el pronóstico de este padecimiento. Debe suspenderse la anestesia y aplicar enfriamiento físico, lo mismo que apoyo cardiopulmonar y corrección de las alteraciones metabólicas.

Fiebre

Desde la antigüedad se ha reconocido a la fiebre como una manifestación cardinal de la enfermedad, pero hasta hace poco no se había comprendido su fisiopatología. Solo hasta los estudios del Dr. Paul Beeson en 1948 se estableció que la causa fundamental de la fiebre no es una sustancia producida por las bacterias (el llamado pirógeno exógeno), sino un producto de las células inflamatorias del huésped (i.e., un pirógeno endógeno). Durante años se pensó que el pirógeno endógeno era producido por los leucocitos polimorfonucleares y se denominó pirógeno leucocitario. Sin embargo, estudios muy interesantes que se están realizando en la actualidad han demostrado que los fagocitos mononucleares son las células principales productoras de pirógeno endógeno y que diversos productos de las células mononucleares (citocinas) pueden modular la respuesta febril.^{21,22} Las citocinas también son importantes como mediadores de la respuesta de fase aguda a la infección y la inflamación.

PATOGENIA

Las citocinas interleucina-1 (IL-1), IL-6, interferón gama y factor de necrosis tumoral (FNT) funcionan como pirógenos al actuar en forma directa sobre el hipotálamo para elevar el punto umbral de temperatura. Diversos estímulos, como microorganismos, exposición a la endotoxina y otras toxinas bacterianas o productos microbianos, fagocitosis, complejos inmunes antígeno-anticuerpo y varias formas de lesión tisular, pueden iniciar la producción de IL-1 por los fagocitos mononucleares y muchas otras células. En la patogenia de la fiebre la IL-1 actúa como una hormona que es transportada en la circulación desde el sitio de inflamación local hacia el SNC, en donde actúa de modo directo sobre el centro de control térmico del hipotálamo. Su mecanismo de acción parece incluir la inducción de fosfolipasas, que a su vez causa la liberación de ácido araquidónico de los fosfolípidos de membrana. Como resultado, los niveles de prostaglandina aumentan, en especial los de prostaglandina E. Los niveles aumentados de prostaglandina parecen ser importantes para elevar el termostato del hipotálamo, este mecanismo explica porque los inhibidores de prostaglandina, como la aspirina, son agentes antipiréticos eficaces.

Una vez que se ha elevado el punto termostático del hipotálamo, se activan los mecanismos termorreguladores para elevar la temperatura corporal al nivel del nuevo punto termostático. Las señales aferentes autonómicas dan lugar a la conservación de calor a través de la vasoconstricción cutánea y la suspensión de la sudación. Los nervios somáticos son los que se encargan de aumentar la producción de calor mediante un aumento del tono del músculo esquelético o calosfríos. Las mialgias que acompañan a muchos estados febriles son ocasionadas en parte por este aumento en el tono muscular; la rigidez que precede algunos picos febriles no es más que una forma acentuada de calosfríos que rápidamente elevan la temperatura corporal en respuesta a un aumento en el punto termostático del hipotálamo.

CONSECUENCIAS DEL AUMENTO EN LA TEMPERATURA CORPORAL

Posibles beneficios de la fiebre

Aunque la fiebre es una respuesta común a la infección en muchas especies, no hay pruebas directas de que tenga algún beneficio para los mecanismos de defensa del huésped en el ser humano. Sin embargo, el conocimiento de algunas de las propiedades inmunoestimulantes de la IL-1 y del FNT ha originado la hipótesis de que la fiebre, por sí misma, favorece la recuperación de la infección.²³ La IL-1 y el FNT han persistido a través de barreras de especie, orden y clase, evolucionando quizá desde hace 300 millones de años. Esta estabilidad durante la evolución sugiere todavía más que la fiebre tiene alguna función dentro de los mecanismos de defensa del huésped.

En los humanos la fiebre parece disminuir las concentraciones séricas de hierro. Muchos microorganismos requieren de este elemento para su crecimiento, y se ha señalado que la hipoferremia producida por la fiebre es un mecanismo de defensa útil en el huésped. La fiebre también se asocia con un cambio metabólico que provoca menor empleo de glucosa, un sustrato excelente para las bacterias, y mayor de grasa y proteína como fuentes de energía. Algunos microorganismos, como los gonococos y *Treponema pallidum*, son muy sensibles al calor y pueden ser destruidos en animales de experimentación mediante la producción artificial de fiebre. Sin embargo, las infecciones naturales nunca producen temperaturas corporales tan altas como para lograr este efecto.

La pirexia extrema puede ser sorprendentemente bien tolerada. Parece ser que el daño tisular extenso, las alteraciones de laboratorio y la alta mortalidad observada en trastornos como el golpe de calor, la hipertermia maligna de la anestesia, la tormenta tiroidea y el SNM son causados por el trastorno subyacente, más que por la temperatura elevada en sí. De hecho, en la era preantibiótica el tratamiento con fiebre era bien tolerado, con poca evidencia de daño tisular a pesar de que se inducían temperaturas hasta de 41.7° C (107.1° F).

También se ha utilizado la hipertermia terapéutica en enfermedades no infecciosas. La hipertermia regional constituye un tratamiento tradicional en muchos padecimientos musculoesqueléticos. Se han empleado técnicas como las compresas calientes, las tinas de remolino y el ultrasonido para aumentar la temperatura de los tejidos lesionados. Sin embargo, a pesar de su uso frecuente por pacientes y médicos, los tratamientos con calor para las lesiones musculoesqueléticas no han sido sometidos a estudios clínicos controlados. Se ha investigado el posible papel de la hipertermia en el tratamiento de las neoplasias. La hipertermia regional como adyuvante mejora con frecuencia el porcentaje de respuesta cuando se compara con la radioterapia o quimioterapia; los tumores superficiales responden más, pero podrá aumentarse la respuesta de las neoplasias internas conforme se mejoren las técnicas de calor profundo.

Complicaciones

La pirexia puede tener consecuencias nocivas, pero las complicaciones dependen más de la causa subyacente del aumento en la temperatura y del estado general del paciente, que de la elevación de la

temperatura per se. El aumento en la temperatura corporal es más nocivo en los individuos en los extremos de la vida. Los niños de 6 meses a 6 años de edad tienen riesgo de sufrir convulsiones febriles, y aunque éstas suelen ser benignas, son motivo de preocupación y siempre hacen necesario descartar enfermedades neurológicas de fondo, como meningitis. En ausencia de crisis convulsivas subsecuentes, no suele ser necesario administrar tratamiento anticonvulsivante a los niños con convulsiones febriles y éste incluso puede ser dañino. La administración oral de diacepam cuando ocurre fiebre es una forma segura y eficaz de reducir el riesgo de crisis convulsivas febriles recurrentes.²⁴ El pronóstico a largo plazo es excelente.²⁵

En los adultos no se presentan convulsiones por fiebre, pero ésta produce con frecuencia disminución en la concentración y somnolencia. Las temperaturas altas pueden causar alteraciones sensoriales, incluyendo estupor y delirio. Los pacientes con eventos cerebrovasculares tienen riesgo de lesión cerebral adicional por la fiebre, por ello en los pacientes con eventos cerebrovasculares agudos deben suprimirse las elevaciones de la temperatura, incluso si son moderadas.^{26,27}

DIAGNOSTICO

La temperatura corporal puede medirse de diversas maneras. En la mayoría de los casos la temperatura rectal refleja en forma exacta la temperatura central. La medición sublingual de la temperatura también es útil, pero está más sujeta a variaciones técnicas, en especial en los pacientes incapaces de cooperar. La presencia de cerumen puede causar errores al medir la temperatura de la membrana timpánica, que por lo demás es exacta. Las mediciones axilares de la temperatura no son exactas, pero se usan con frecuencia en los pacientes más enfermos.

TRATAMIENTO

El enfoque terapéutico en el paciente febril consta de tres elementos: diagnóstico y tratamiento de la enfermedad subyacente, apoyo cardiaco, respiratorio y metabólico, y enfriamiento. Las infecciones son la principal causa de elevación de la temperatura corporal. A todos los pacientes febriles se les debe valorar en forma sistemática para detectar infecciones, y cuando sea adecuado habrá que administrarles antibióticos.

En los pacientes con pirexia extrema son importantes otros estudios de laboratorio para detectar la hipertermia debida a defectos en la termorregulación y valorar el daño a los tejidos. Deben determinarse electrolitos, realizarse pruebas de funcionamiento renal y hepático, pruebas de coagulación y cuantificarse enzimas musculares y gases sanguíneos. En ocasiones son necesarios los estudios de funcionamiento tiroideo y suprarrenal. Así mismo, es necesario vigilar en forma estrecha la función cardiaca, la presión arterial, el gasto urinario y el estado neurológico del paciente. Es imprescindible la hidratación adecuada del paciente y a veces es necesario el apoyo circulatorio o de la función respiratoria.

El tratamiento adecuado de la hipertermia dependerá de las circunstancias clínicas. Como muchos

pacientes toleran muy bien las temperaturas corporales elevadas, el tratamiento antipirético puede producir más molestias que la pirexia misma. Para otros individuos son muy molestas las manifestaciones clínicas como mialgias, rubor, fatiga, pérdida de la concentración, calosfríos o temblores, por lo que se les debe administrar un antipirético para el alivio de los síntomas. La pirexia importante siempre debe tratarse en los niños pequeños, en pacientes ancianos o debilitados y en personas con enfermedades cardiopulmonares, ya que estos grupos de pacientes tienen más posibilidades de sufrir consecuencias adversas. Por último, es prudente tratar a todo paciente con una temperatura mayor de 40°C (104.0°F), aún a adultos jóvenes previamente sanos.

La elección de la técnica de enfriamiento depende de la patogenia del aumento en la temperatura [*ver figura 1*]. En los pacientes con fiebre causada por infección u otros estados inflamatorios, el aumento en el punto termostático del hipotálamo es el responsable de la pirexia. La aspirina y el acetaminofén deben disminuir este punto y ambos fármacos parecen tener la misma eficacia como antipiréticos, pero el acetaminofén es el preferido para los pacientes pediátricos porque la aspirina puede precipitar síndrome de Reye en niños con influenza o varicela. Si se usan métodos físicos sin antipiréticos, los mecanismos homeostáticos continuarán operando en un intento por aumentar la temperatura corporal, lo que provoca intensa vasoconstricción y calosfríos.

En la práctica la mayoría de los pacientes con pirexia intensa recibirán antipiréticos y enfriamiento físico; de hecho, es apropiado el tratamiento combinado porque muchos de los trastornos que producen pirexia se deben a múltiples factores. En todos los pacientes se requiere la atención cuidadosa para evitar tanto la hipertermia excesiva como la recurrencia de la fiebre.²⁸ Por último, aunque la pirexia es un síntoma muy espectacular, en todos los casos es de primordial importancia la atención minuciosa del padecimiento subyacente.

Fiebre de origen indeterminado

La fiebre de origen indeterminado (FOI) constituye uno de los problemas más difíciles y complejos en la medicina clínica. Este tipo de fiebre persiste por semanas o meses sin que los pacientes tengan datos clínicos característicos. Al final, la mayor parte de los casos de fiebre de causa indeterminada suelen ser debidos a enfermedades comunes que se presentan en forma atípica, y no a padecimientos raros.

En su monografía clásica, Petersdorf y Beeson²⁹ establecieron tres criterios para definir a la FOI:

1. Duración: por lo menos 3 semanas. Este requisito descarta enfermedades febriles de causa evidente, la mayor parte de las fiebres breves de origen indeterminado o viral y también la fiebre posoperatoria.
2. Magnitud: temperatura que sobrepase 38.3°C (101.0°F) por lo menos en varias ocasiones. Con este criterio se evita considerar a los individuos con hipertermia habitual (por lo general mujeres jóvenes), en quienes la temperatura corporal normalmente oscila en 38.0°C (100.4°F). Si el estado clínico de estos individuos es aceptable, su elevación en la temperatura no debe ser motivo de gran preocupación.

3. Origen desconocido: tan indeterminado que no pueda establecerse el diagnóstico después de una semana de estudio. En los estudios iniciales era necesario el estudio del paciente dentro de un hospital para evaluar a la FOI, pero con las nuevas políticas de ingreso de pacientes se considera suficiente el estudio "inteligente y cruento" del paciente como externo.³⁰

CLASIFICACION ETIOLOGICA

Aunque los factores geográficos son importantes, las principales causas de FOI en los Estados Unidos son bastante semejantes en todos los estados. Las frecuencias relativas de las categorías etiológicas de FOI permanecieron bastante estables durante las últimas 4 décadas [*ver tabla 2*]. En un estudio realizado en un hospital comunitario,³¹ los estudios no invasores proporcionaron el diagnóstico en el 42 por ciento de los pacientes, siendo la serología y los hemocultivos de material centrifugado las pruebas no invasivas más útiles. Las biopsias percutáneas guiadas por TC fueron los procedimientos invasores más eficaces. Solo el 9 por ciento de los pacientes no tuvo un diagnóstico final. Al aumentar la población de pacientes inmunosuprimidos y con enfermedades crónicas, la importancia relativa de los padecimientos que causan FOI puede cambiar. Por lo tanto, puede ser prudente considerar a la FOI clásica en forma separada de la FOI en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), neutropenia o fiebre nosocomial.³²

Tabla 2 Causas de fiebre prolongada de origen indeterminado					
Causa	New Haven, 1961 ⁷¹ (% de 100 pacientes)	Boston, 1973 ⁷⁴ (% de 128 pacientes)	Seattle, 1982 ⁷⁵ (% de 105 pacientes)	Leuven, Bélgica, 1992 ⁷⁶ (% de 199 pacientes)	Rhode Island, 1992 ⁴⁴ (% de 89 pacientes)
Infecciones	36	35	30	23	33
Neoplasias	19	23	31	7	24
Enfermedades del tejido conjuntivo	13	16	9	8	16
Otras causas específicas	25	18	18	29	18
No diagnosticada	7	8	12	23	9

* Los porcentajes se han modificado para adaptarse a los criterios diagnósticos utilizados en las series norteamericanas.

A pesar de los cambios en los factores del huésped y en las técnicas de diagnóstico, la clasificación básica de las causas de FOI sigue siendo válida.

Infecciones

Las infecciones siempre deben tenerse en cuenta desde un principio por su alta frecuencia y las implicaciones terapéuticas específicas.

Infecciones sistémicas Las dos principales infecciones sistémicas que deben considerarse en la evaluación de la FOI son la tuberculosis (por lo general diseminada, pero en ocasiones limitada sobre todo al hígado o bazo) y la endocarditis infecciosa [ver tabla 3]. Casi todos los casos de FOI debidos a tuberculosis miliar se presentan en pacientes ancianos en quienes la ruptura de focos latentes de bacilos tuberculosos ha provocado su diseminación.²¹ Es frecuente que, en los pacientes con tuberculosis miliar, la prueba cutánea con derivado de proteína purificada de potencia intermedia (5 unidades de tuberculina) sea negativa, y que en las radiografías de tórax no se encuentren lesiones pulmonares miliares. Pueden existir anemia, leucopenia o, rara vez, una reacción leucemoide causada por afección de la médula ósea. La biopsia de médula ósea es una prueba diagnóstica muy útil en los pacientes con sospecha de tuberculosis miliar. El aumento aislado en los valores de fosfatasa alcalina en el suero puede indicar afección miliar del hígado, otras infecciones o neoplasias. Los datos histológicos de la biopsia hepática suelen confirmar el diagnóstico y siempre debe realizarse cultivo de una parte de la muestra para determinar la presencia de bacilos tuberculosos.

Tabla 3 Infecciones que producen fiebre de origen indeterminado

Infecciones sistémicas

- Tuberculosis (miliar)
- Endocarditis infecciosa (principalmente endocarditis bacteriana, pero también endocarditis por hongos, fiebre Q o clamidas)
- Bacteremia a partir de un foco primario no evidente
 - Meningococemia crónica
 - Brucelosis
 - Listeriosis, vibriosis, leptospirosis, fiebre recurrente (producida por *Borrelia recurrentis*), fiebre por mordedura de rata (debida a *Streptobacillus moniliformis* o *Spirillum minus*).
- Diversas
 - Psitacosis, toxoplasmosis (forma adquirida diseminada), fiebre Q, infecciones micóticas profundas diseminadas (por ejemplo, histoplasmosis, blastomicosis, criptococosis), infección por citomegalovirus

Infecciones y abscesos circunscritos

- Infecciones hepáticas
 - Absceso hepático
 - Colangitis
- Infecciones intraperitoneales
 - Parte alta del abdomen: empiema de la vesícula biliar, abscesos pericolecísticos y subhepáticos, abscesos subfrénicos derecho o izquierdo, abscesos del saco peritoneal menor
 - Parte baja del abdomen: abscesos periapendicular y peridiverticular
- Otros abscesos intrabdominales
 - Absceso tubo-ovárico, enfermedad inflamatoria pélvica y absceso pélvico
 - Absceso retroperitoneal, absceso pancreático
- Infección de las vías urinarias
 - Absceso perirrenal
 - Carbunco renal
 - Pielonefritis con obstrucción ureteral y pionefrosis
 - Absceso prostático

La endocarditis infecciosa, por lo general subaguda, también es una posibilidad diagnóstica importante. La mayoría de los pacientes con endocarditis bacteriana subaguda tienen soplos cardiacos. Sin embargo, en casi el 5 por ciento de los casos, sobre todo en los ancianos, no se encuentran soplos o éstos pueden considerarse funcionales. Sería de esperar que los hemocultivos permitan establecer el diagnóstico en un

paciente con endocarditis bacteriana subaguda, sobre todo porque sólo 5 por ciento de los pacientes con endocarditis tienen hemocultivos negativos. La principal causa de que los hemocultivos sean negativos en los pacientes con endocarditis es la administración de antibióticos. Así pues, es muy importante obtener múltiples hemocultivos, algunos hasta 5 a 10 días después de haberse suspendido los antibióticos. Otras causas de endocarditis con cultivo negativo que deben considerarse en los pacientes con FOI son infecciones por bacterias oportunistas, infección por clamidias y fiebre Q. En la evaluación de todo paciente con FOI es esencial la búsqueda cuidadosa de signos periféricos de endocarditis. La ecocardiografía revelará vegetaciones valvulares en los pacientes con endocarditis, los estudios transesofágicos son más sensibles, pero también más invasivos que los transtorácicos. Los mixomas de la aurícula izquierda simulan endocarditis con hemocultivos negativos pero se detectan mediante ecocardiografía.

Otras infecciones sistémicas, como las bacteremias que ocurren sin que exista un sitio primario de afección evidente, raras veces producen FOI [*ver tabla 3*]. Las infecciones virales suelen ceder en forma espontánea y no producen fiebre que dure más de 3 semanas. Una excepción importante es la infección por citomegalovirus (CMV).

La infección por CMV a veces se presenta en forma de FOI (por lo general con algunas manifestaciones parecidas a la mononucleosis) en individuos por lo demás sanos. Es más frecuente que la infección por CMV se desarrolle en pacientes que han recibido múltiples transfusiones sanguíneas o que han sido sometidos a un trasplante de órgano. Las infecciones por CMV, solas o acompañadas de otras infecciones sistémicas o de rechazo a aloinjertos, son la causa del 50 por ciento de los episodios de fiebre en receptores de trasplante renal.

Infecciones localizadas Los tipos más comunes de infecciones localizadas que se manifiestan como FOI son los abscesos hepáticos, los abscesos subfrénicos y el absceso subhepático y pericolecístico [*ver tabla 3*]. Los abscesos hepáticos suelen estar ocultos, el médico debe investigar antecedentes de viajes (lo cual podría sugerir el diagnóstico de amibiasis), síntomas de enfermedad de las vías biliares o traumatismos abdominales contusos recientes. En un principio puede no haber hepatomegalia. Las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina suelen estar elevadas, aun cuando sólo exista un absceso. En los pacientes con absceso hepático amibiano las pruebas serológicas para amibas son positivas. La elevación del diafragma, en especial cuando se acompaña de atelectasia pulmonar agregada o un derrame pleural, debe hacer pensar en un absceso subfrénico. Las técnicas de ultrasonografía y tomografía computada son útiles para identificar estos abscesos; los gamagramas con galio tienen menor utilidad.

Las infecciones localizadas en las vías urinarias son posibilidades diagnósticas importantes en pacientes con FOI. El absceso perinefrítico y el carbunco renal se diagnostican mejor por ultrasonido o TC. Muchas otras infecciones circunscritas pueden presentarse como FOI; las infecciones dentales ocultas son un ejemplo e ilustran la necesidad de ser muy minuciosos en la valoración de los pacientes con fiebre de origen indeterminado.

Neoplasias

Los linfomas, sobre todo la enfermedad de Hodgkin, son la causa oncológica más común de fiebre de origen indeterminado. A veces son difíciles de diagnosticar cuando el sitio de afección principal son los ganglios retroperitoneales, pero la TC abdominal facilita mucho este diagnóstico. Aunque las llamadas fiebres recurrentes de Pel-Ebstein indican enfermedad de Hodgkin, se observan sólo en una minoría de los pacientes con este padecimiento. La aparición de fiebre en un paciente con mieloma o leucemia linfocítica crónica suele obedecer a una infección agregada y no al proceso neoplásico. Sin embargo, en algunos pacientes la evolución febril parece ser ocasionada por la leucemia misma. En ocasiones los enfermos con síndromes preleucémicos manifestarán fiebre y cambios atípicos en la sangre y en la médula ósea, lo cual sugiere metaplasia mieloide o una respuesta leucemoide. Sólo después de algunos meses se establece que el cuadro hematológico corresponde a una leucemia.

Los tumores sólidos pueden asociarse con fiebre y el hipernefroma es el ejemplo más evidente de esto. Hasta el 10 por ciento de los pacientes con carcinoma de colon y recto presentan fiebre, y el mecanismo fundamental es la extensión del tumor a través de la pared intestinal, formando un absceso paracolónico, o bien, necrosis y formación de un absceso en una lesión intraluminal polipoide. El cáncer con metástasis difusas puede ser la causa de que persista la fiebre; no es necesario que esté afectado el hígado para que ésta se presente. En ocasiones el neuroblastoma con invasión de hueso o tejidos blandos o el feocromocitoma evolucionan como padecimientos febriles. La fiebre producida por enfermedades malignas a menudo responde al tratamiento con antiinflamatorios no esteroides; la causada por infecciones tiene menos posibilidades de ceder completamente con estos agentes.

Enfermedades del tejido conjuntivo

Diversos trastornos del tejido conjuntivo y vasculitis pueden producir fiebres prolongadas antes de la aparición de manifestaciones articulares y otras características. En los ancianos, la polimialgia reumática y la arteritis de células gigantes (arteritis de la temporal), trastornos estrechamente relacionados, son los padecimientos del tejido conjuntivo que se manifiestan por FOI con más frecuencia. Las manifestaciones comunes son malestar, pérdida de peso, debilidad muscular y artralgias leves sin artritis franca, junto con un aumento notable en la velocidad de sedimentación globular (por lo general > 100 mm/h). La claudicación de la mandíbula, algunos síntomas visuales y dolor o engrosamiento de la arteria temporal orientan al diagnóstico de arteritis de células gigantes. Hasta 15 por ciento de los casos de arteritis de células gigantes se presentan como fiebre prolongada de origen indeterminado y en algunos pacientes la vasculitis misma no se detecta. De manera similar, todos los pacientes con enfermedad de Still de inicio en la vida adulta tienen fiebre, y los síntomas generales como la fiebre y la debilidad a veces preceden por semanas o meses las manifestaciones clínicas más características de la artritis reumatoide juvenil de inicio en el adulto. En otros pacientes, la afección de los senos paranasales y de la mastoides o la formación rápida de cavidades en una lesión pulmonar indican granulomatosis de Wegener. Muchas otras enfermedades del tejido conjuntivo también se manifiestan por fiebre prolongada de origen

indeterminado, desde las vasculitis típicas como el lupus eritematoso sistémico hasta los trastornos raros como la policondritis recidivante.

Categorías etiológicas menos comunes

Enfermedades granulomatosas Las enfermedades granulomatosas de origen no infeccioso pueden causar FOI. La fiebre prolongada no es común en la sarcoidosis, pero cuando ocurre suelen existir también adenopatía hiliar prominente, afección ocular, eritema nodoso y granulomas hepáticos. La biopsia de los ganglios linfáticos, músculo o hígado suele demostrar granulomas no caseosos. Además de la sarcoidosis, cerca de 40 enfermedades pueden asociarse con granulomas hepáticos, y es importante descartar las enfermedades granulomatosas infecciosas tratables (v.gr., tuberculosis, brucelosis, histoplasmosis y enfermedad por rasguño de gato) mediante cultivos, pruebas cutáneas o serológicas y tinciones especiales de los tejidos obtenidos por biopsia. En pocas ocasiones, a pesar de la investigación exhaustiva y de las pruebas terapéuticas con medicamentos antifímicos, no es posible establecer el diagnóstico etiológico en los pacientes con granulomas hepáticos no caseosos que tienen una enfermedad febril de muchos meses de duración.³⁵ Se han logrado buenos resultados en estos pacientes mediante la administración de esteroides una vez que se han descartado otras enfermedades granulomatosas específicas y también el metotrexate parece ser útil.³⁶ Se ha demostrado que los esteroides son útiles en algunos pacientes con granulomatosis idiopática y FOI.³⁷ La peritonitis por almidón representa una reacción granulomatosa febril al almidón que se deposita en la cavidad peritoneal a través de los guantes quirúrgicos. La índole del proceso patológico puede no apreciarse durante algunas semanas; al principio puede suponerse que la masa abdominal pastosa y la fiebre se deben a un absceso posoperatorio.

Enfermedad inflamatoria del intestino Casi todos los pacientes con colitis ulcerosa idiopática, colitis granulomastosa o enteritis regional manifiestan síntomas intestinales y el diagnóstico es evidente en estos enfermos febriles. Sin embargo, en algunos pacientes los síntomas intestinales pueden ser poco notables o ser tan prolongados que lleguen a aceptarse como normales. En estas circunstancias, la FOI es el síntoma inicial en pacientes con enfermedad inflamatoria del intestino.

Hepatitis y cirrosis alcohólica En ocasiones existe fiebre en pacientes con cirrosis,³⁸ y en ellos la investigación debe enfocarse primero a la atención de posibles infecciones secundarias, como peritonitis bacteriana espontánea, bacteremia de origen intestinal, o tuberculosis, o algún trastorno no relacionado. Puede presentarse necrosis hepatocelular activa durante la evolución de una hepatitis alcohólica, y esta puede explicar la aparición de febrícula.

Embolos pulmonares Algunas veces un enfermo sufre múltiples émbolos pulmonares pequeños que no causan cambios importantes en los gases en sangre arterial o en las radiografías torácicas y se manifestarán principalmente como un problema de fiebre inexplicable. Esta puede rebasar los 39.0°C (102.2°F) pero es poco frecuente que en pacientes con embolia pulmonar persistan temperaturas elevadas por más de una semana. La tromboflebitis puede causar fiebre prolongada, incluso en ausencia de embolia pulmonar.

Fiebre por medicamentos Puede ocurrir fiebre por medicamentos sin que existan otras manifestaciones de hipersensibilidad, como exantema y eosinofilia. Entre los fármacos agresores más frecuentes están los antibióticos (v.gr., β -lactámicos, sulfonamidas, nitrofurantoína e isoniácida), los antihipertensivos (v.gr., hidralacina y metildopa), los anticonvulsivantes (v.gr., fenitoína) y el alopurinol, pero muchos otros medicamentos se han relacionado con fiebre en casos aislados. Casi siempre el diagnóstico de fiebre por medicamentos se toma en cuenta durante las primeras semanas de iniciada la FOI y se suspende cualquier medicamento iniciado en forma reciente. Sin embargo, varios fármacos, como la fenitoína, la metildopa y la isoniácida, pueden ocasionar fiebre hasta semanas o meses después de iniciados. Estos compuestos suelen no tenerse en cuenta como posibles causas de FOI sólo porque se han administrado por algún tiempo sin haber causado efectos colaterales. Los analgésicos inyectados por vía intramuscular pueden producir FOI, que se acompaña o no de abscesos estériles u otros signos evidentes de lesión tisular.

Fiebre ficticia Raras veces algunos pacientes simulan estar enfermos, produciendo deliberadamente elevaciones falsas en la temperatura.³⁹ La fiebre ficticia es una de las categorías etiológicas de la FOI que más pone a prueba la capacidad diagnóstica del médico. Los pacientes por lo general son mujeres y suelen ser personal paramédico. El problema fundamental es la simulación o un trastorno emocional más complejo. La discrepancia entre las elevaciones intensas en la temperatura y la frecuencia del pulso, la distorsión en la curva de temperatura diurna habitual y la ausencia de diaforesis cuando la fiebre se abate orientan hacia este diagnóstico.

Causas diversas El diagnóstico de fiebre familiar del Mediterráneo es sugerido por los antecedentes étnicos, la aparición episódica de fiebre relacionada con dolor abdominal y otros signos de poliserositis, además del bienestar entre los episodios sintomáticos. El diagnóstico de esta enfermedad puede ser difícil cuando la fiebre es el único síntoma.⁴⁰ La enfermedad de Whipple es una infección multisistémica causada por un actinomiceto gram negativo que ha sido denominado en forma tentativa *Tropheryma whippelli*. Puede manifestarse como una enfermedad febril de larga duración asociada a pérdida de peso, artralgias y debilidad. En la actualidad se ha desarrollado una prueba de reacción de polimerasa en cadena para el organismo causal.⁴¹ En raras ocasiones los seudotumores inflamatorios de los ganglios linfáticos abdominales pueden manifestarse como FOI.⁴² Las características clínicas de este padecimiento pueden parecerse a las de la enfermedad de Whipple, pero los datos patológicos son típicos y la extirpación quirúrgica de los ganglios afectados puede causar remisiones prolongadas.

La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto es otra causa rara de fiebre y linfadenopatía.⁴²

Sin duda que las lesiones del sistema nervioso central son causas poco comunes de FOI, excepto en pacientes obnubilados con daño cerebral extenso. Las alteraciones endócrinas como la tiroiditis subaguda o los trastornos metabólicos como la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia o la enfermedad por almacenamiento de glucoesfingolípidos (enfermedad de Fabry) pueden en ocasiones presentarse como FOI. Muchos otros padecimientos tan diversos como la anemia perniciosa⁴⁴ y la

malacoplaquia renal⁴⁵ se han identificado como causas poco frecuentes de FOI.

FOI en pacientes con SIDA

La fiebre es muy común en los pacientes infectados por el VIH y típicamente el reto no es determinar el origen de la fiebre sino cuál de los varios procesos pirógenos potenciales es el más importante. Sin embargo, los pacientes con SIDA pueden tener también fiebre prolongada de difícil diagnóstico. Casi siempre estos casos corresponden a pacientes con SIDA avanzado, con cuentas de células CD4 de menos de 100/mm³.⁴⁶ Las infecciones son responsables del 75 por ciento de los casos de FOI en estos pacientes.

⁴⁷ En una serie, los diagnósticos más comunes fueron infección diseminada por complejo *Mycobacterium avium* (31 por ciento), neumonía por *Pneumocystis carinii* (13 por ciento), infección por CMV (11 por ciento), histoplasmosis diseminada (7 por ciento) y linfoma (7 por ciento).⁴⁸ Otras infecciones fueron toxoplasmosis, criptococosis, salmonelosis y virus varicela-zoster. En Europa la leishmaniasis es otra causa importante de FOI en pacientes con SIDA.⁴⁷ Entre las causas no infecciosas el linfoma y la fiebre por medicamentos son importantes. El VIH en sí es una causa poco común de FOI. Los hemocultivos son las pruebas diagnósticas más útiles, aunque los estudios más invasivos como la biopsia de médula ósea,⁴⁹ de hígado,⁵⁰ o de ganglio linfático puede proporcionar un diagnóstico más rápido al permitir la visualización directa de los organismos. Otras pruebas útiles incluyen TC de tórax y abdomen, y determinación sérica de antígeno de criptococosis.

ESTUDIOS DIAGNOSTICOS

Con raras excepciones, ni la temperatura ni el patrón de la fiebre permite la discriminación entre las causas de FOI. Es esencial revisar detalladamente los antecedentes, sobre todo en lo que se refiere a viajes, contacto con animales, riesgos ocupacionales y otros factores epidemiológicos; traumatismos o intervenciones quirúrgicas previas, o manifestaciones relevantes para cada uno de los diagnósticos mencionados. Cuando se están valorando los datos físicos, debe prestarse particular atención a estructuras como el sistema cardiovascular, las vísceras abdominales y el aparato genitourinario, que pueden ser el origen inadvertido de la fiebre. Es necesario examinar los ganglios linfáticos en la distribución habitual pero también en las regiones epitrocleares y en la superficie medial del brazo. La búsqueda de petequias y lesiones vasculíticas en la piel, lechos ungueales y mucosas dará indicios importantes respecto al diagnóstico de endocarditis o de enfermedades del tejido conjuntivo. El examen de fondo de ojo puede revelar tubérculos coroidales o signos de vasculitis o endocarditis. El tacto rectal es especialmente importante en los ancianos o en pacientes comatosos en quienes a veces se pasa por alto un absceso perirrectal o prostático.

Estudios comunes de laboratorio

Hemocultivos Los hemocultivos deben realizarse en medio aeróbico (con tensión de bióxido de carbono de 5 a 10 por ciento) y anaeróbico, incubándose por lo menos durante 2 semanas. En algunos pacientes, en especial en los VIH positivos, pueden ser útiles las técnicas más recientes de hemocultivo,

incluyendo la centrifugación con lisis y el sistema de cultivo radiométrico de micobacterias BACTEC.

Pruebas serológicas Las pruebas serológicas que se emplean en los casos de FOI incluyen aglutinación de *Brucella*, aglutinación de *Salmonella* (que por lo general no es útil), el título de antiestreptolisina-o (ASO) si se sospecha fiebre reumática aguda, la prueba de VDRL (*Venereal Disease Research Laboratories*) para sífilis, las pruebas serológicas para infecciones menos frecuentes (v.gr., psitacosis, toxoplasmosis y citomegalovirus) y las pruebas de factor reumatoide y anticuerpos antinucleares. La muestra de suero obtenida durante la respuesta de fase aguda del huésped puede congelarse para compararse después con una muestra en fase tardía o de convalecencia, con el fin de buscar aumento en los títulos contra patógenos específicos. Debe realizarse una prueba de VIH para evaluar los factores del huésped que pudieran predisponer a FOI.

Velocidad de sedimentación La velocidad de sedimentación globular mayor de 100 mm/hr sugiere vasculitis, pero no distingue entre este padecimiento y las neoplasias, tuberculosis o infecciones piógenas.

Enzimas séricas y químicas sanguínea Los resultados de las pruebas de funcionamiento hepático a veces indican afección primaria (v.gr, debida a hepatitis o absceso hepático) o infiltración secundaria (v.gr., tuberculosis miliar) del hígado.

Pruebas cutáneas Estas ayudan al diagnóstico si se obtienen resultados positivos (por ejemplo, una prueba de tuberculina positiva indicaría tuberculosis) o si se demuestra anergia, un dato característico en la sarcoidosis, la enfermedad de Whipple y la enfermedad de Hodgkin.

Examen del líquido cefalorraquídeo El examen del líquido cefalorraquídeo por lo general no es útil, a menos que el paciente tenga algunos síntomas o signos de afección del sistema nervioso central, como cefalea o rigidez de nuca.

Estudios radiológicos

Diversos estudios además de las radiografías torácicas ayudan a establecer el diagnóstico.

1. La TC y la ultrasonografía han resultado muy valiosas para detectar abscesos intrabdominales pélvicos y adenopatía retroperitoneal. El uso de la TC ha reducido el número de biopsias de tejidos normales en pacientes estudiados por FOI.⁵¹

2. Los gamagramas óseos con radionúclidos son bastante más sensibles que las radiografías simples en la detección de metástasis óseas o focos de osteomielitis. Los gamagramas hepáticos pueden ayudar a definir las metástasis hepáticas. En ocasiones los gamagramas con galio son útiles para detectar abscesos ocultos, pero esta técnica no ha sido útil en pacientes con FOI.⁵² En la actualidad se analiza la utilidad de los gamagramas con leucocitos marcados con indio-111, lo mismo que los que emplean inmunoglobulina

G humana marcada con indio-111⁵³ y ciprofloxacina marcada con tecnecio-99m.⁵⁴

3. La urografía excretora ayuda a detectar abscesos intrarrenales, perirrenales o tumores renales. Algunas lesiones parenquimatosas sólo se demuestran realizando una arteriografía renal.
4. Las radiografías de las porciones superior e inferior del aparato digestivo ayudan a demostrar enteritis regional, colitis ulcerosa, o neoplasias del intestino grueso.
5. Las radiografías de los huesos por lo general no son útiles cuando no hay síntomas esqueléticos.
6. También son útiles otros exámenes radiográficos como colangiografía, aortografía y angiografía del tronco celiaco; sin embargo, estos estudios sólo deben realizarse cuando los datos clínicos sugieran diagnósticos específicos.

Biopsias

Todas las muestras de biopsia deben someterse a cultivo de bacterias, micobacterias y hongos, y también examinarse histológicamente. Las biopsias que ayudan a determinar el diagnóstico en pacientes con FOI son:

1. Biopsia hepática percutánea. Las enfermedades neoplásicas o granulomatosas por lo general se detectan con más facilidad mediante biopsia hepática percutánea que por biopsia de la médula ósea, sobre todo si existe hepatomegalia, alteraciones de la función hepática o ambas.
2. Biopsia de médula ósea. Esta técnica también ayuda a detectar enfermedades granulomatosas o tumores metastásicos; es de utilidad en pacientes que manifiestan alteraciones hematológicas.
3. Biopsia de ganglios linfáticos. Los ganglios linfáticos aumentados de tamaño, irregulares o situados en sitios poco comunes son los más favorables para la biopsia. Es frecuente la inflamación crónica de los ganglios linfáticos inguinales, por lo que la biopsia de estos tiene poca utilidad.
4. Biopsia de piel y músculo. La biopsia de piel y tejido muscular resulta útil en el diagnóstico de las enfermedades del tejido conjuntivo (por ejemplo, poliarteritis o dermatomiositis); también es útil en la sarcoidosis.
5. Biopsia de arteria temporal. Esta puede ser el único recurso para confirmar el diagnóstico de arteritis de células gigantes en pacientes ancianos con FOI, velocidad de sedimentación globular elevada y engrosamiento parcial de la arteria temporal.

Pruebas terapéuticas

Por lo general las pruebas terapéuticas han resultado más engañosas que útiles cuando se aplican a pacientes con FOI. La desaparición pasajera de la fiebre coincidente con estas pruebas puede sugerir que ha ocurrido una respuesta terapéutica específica y retardar las medidas que podrían ayudar a establecer el diagnóstico correcto. En ocasiones es conveniente una prueba terapéutica cuando se dirige a un diagnóstico específico. Así, cuando la endocarditis es una posibilidad real, se hará la prueba con penicilina y un aminoglucósido durante una o dos semanas; en pacientes con diagnóstico probable de artritis reumatoide juvenil de inicio en el adulto puede intentarse la administración de aspirina. Los pacientes con tuberculosis diseminada que manifiestan FOI suelen mejorar con la quimioterapia apropiada al cabo de dos semanas.

Laparotomía exploradora

Se ha propuesto y empleado satisfactoriamente la laparotomía en algunas ocasiones para confirmar el diagnóstico etiológico en pacientes con FOI. Sin embargo, las técnicas radiológicas no cruentas modernas, sobre todo cuando se combinan con biopsias por punción percutánea (ver antes), han reemplazado a la laparotomía en el diagnóstico de FOI. La laparotomía debe utilizarse específicamente en los pacientes en quienes los datos clínicos y de laboratorio orientan hacia una causa intrabdominal o retroperitoneal de la fiebre, en particular cuando ésta ha tenido un curso prolongado y debilitante.

FOI NO DIAGNOSTICADA

En el 10 a 15 por ciento de los enfermos con FOI la evaluación cuidadosa fracasa en cuanto a la obtención de un diagnóstico.⁵⁵ En alrededor de la mitad de estos casos la fiebre se resuelve en forma espontánea. La revaloración del paciente algunas semanas o incluso meses después puede proporcionar el diagnóstico. El pronóstico de los pacientes con FOI no diagnosticada es sorprendentemente bueno,⁵⁵ pocos requieren tratamiento esteroideo empírico y muchos pueden tratarse desde el punto de vista sintomático con antiinflamatorios no esteroideos.

Bibliografía

1. Mackowiak PA, Wasserman SS, Levine MM: A critical appraisal of 98.6°F, the upper limit of the normal body temperature, and other legacies of Carl Reinhold August Wunderlich. JAMA 268:1578, 1992
2. Webb P: The physiology of heat regulation. Am J Physiol 268:R838, 1995
3. Saper CB, Breder CD: The neurologic basis of fever. N Engl J Med 330:1880, 1994 [PMID 7832832]

4. Simon HB: Hyperthermia. *N Engl J Med* 329:483, 1993
5. Simon HB: Extreme pyrexia. *JAMA* 236:2419, 1976
6. Dinarello CA, Cannon JG, Wolff SM: New concepts on the pathogenesis of fever. *Rev Infect Dis* 10:168, 1988 [PMID 2451266]
7. Boraschi D, Nencioni L, Villa L, et al: In vivo stimulation and restoration of the immune response by the noninflammatory fragment 163-171 of human interleukin 1b. *J Exp Med* 168:675, 1988 [PMID 2970520]
8. Boraschi D, Volpini G, Villa L, et al: A monoclonal antibody to the IL-1b peptide 163-171 blocks adjuvanticity but not pyrogenicity of IL-1b in vivo. *J Immunol* 143:131, 1989 [PMID 2786529]
9. Warner SJC, Auger KR, Libby P: Interleukin 1 induces interleukin 1: II. Recombinant human interleukin 1 induces interleukin 1 production by adult human vascular endothelial cells. *J Immunol* 139:1911, 1987
10. Akahoshi T, Oppenheim JJ, Matsushima K: Interleukin 1 stimulates its own receptor expression on human fibroblasts through the endogenous production of prostaglandin(s). *J Clin Invest* 82:1219, 1988 [PMID 2971671]
11. Donnelly RP, Fenton MJ, Finbloom DS, et al: Differential regulation of IL-1 production in human monocytes by IFN- γ and IL-4. *J Immunol* 145:569, 1990
12. Cannon JG, Tatro JB, Reichlin S, et al: a Melanocyte stimulating hormone inhibits immunostimulatory and inflammatory actions of interleukin 1. *J Immunol* 137:2232, 1986 [PMID 3489761]
13. Arend WP: Interleukin 1 receptor antagonist: a new member of the interleukin 1 family. *J Clin Invest* 88:1445, 1991
14. Hunninghake GW, Glazier AJ, Monick MM, et al: Interleukin-1 is a chemotactic factor for human T-lymphocytes. *Am Rev Respir Dis* 135:66, 1987 [PMID 2948432]
15. Reed SG, Pihl DL, Conlon PJ, et al: IL-1 as adjuvant: role of T cells in the augmentation of specific antibody production by recombinant human IL-1a. *J Immunol* 142:3129, 1989 [PMID 2523425]
16. Hanson DF, Murphy PA, Silicano R, et al: The effect of temperature on the activation of thymocytes by interleukins I and II. *J Immunol* 130:216, 1983 [PMID 6600177]
17. Herrmann F, Oster W, Meuer SC, et al: Interleukin 1 stimulates T lymphocytes to produce granulocyte-monocyte colony-stimulating factor. *J Clin Invest* 81:1415, 1988

18. Parker KP, Benjamin WR, Kaffka KL, et al: Presence of IL-1 receptors on human and murine neutrophils: relevance to IL-1-mediated effects in inflammation. *J Immunol* 142:537, 1989 [PMID 2521349]
19. Martin S, Maruta K, Burkart V, et al: IL-1 and IFN- γ increase vascular permeability. *Immunology* 64:301, 1988 [PMID 3134297]
20. Beasley D, Cohen RA, Levinsky NG: Interleukin 1 inhibits contraction of vascular smooth muscle. *J Clin Invest* 83:331, 1989 [PMID 2783426]
21. Cannon JG, Tompkins RG, Gelfand JA, et al: Circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor in septic shock and experimental endotoxin fever. *J Infect Dis* 161:79, 1990 [PMID 2295861]
22. Krueger JM, Obal F Jr, Opp M, et al: Somnogenic cytokines and models concerning their effects on sleep. *Yale J Biol Med* 63:157, 1990 [PMID 2205056]
23. Jacobs RF, Tabor DR, Burks AW, et al: Elevated interleukin-1 release by human alveolar macrophages during the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 140:1686, 1989 [PMID 2604296]
24. Ziegler EJ: Tumor necrosis factor in humans. *N Engl J Med* 318:1533, 1988
25. Ikejima T, Okusawa S, Ghezzi P, et al: Interleukin-1 induces tumor necrosis factor (TNF) in human peripheral blood mononuclear cells in vitro and a circulating TNF-like activity in rabbits. *J Infect Dis* 162:215, 1990 [PMID 2113076]
26. Tomasovic SP, Barta M, Klostergaard J: Temporal dependence of hyperthermic augmentation of macrophage-TNF production and tumor cell-TNF sensitization. *Int J Hyperthermia* 5:625, 1989 [PMID 2671183]
27. Desiderio JV, Kiener PA, Lin PF, et al: Protection of mice against *Listeria monocytogenes* infection by recombinant human tumor necrosis factor alpha. *Infect Immun* 57:1615, 1989 [PMID 2496036]
28. Ghiara P, Boraschi D, Nencioni L, et al: Enhancement of in vivo immune response by tumor necrosis factor. *J Immunol* 139:3676, 1987 [PMID 3500228]
29. Gaillard RC, Turnill D, Sappino P, et al: Tumor necrosis factor α inhibits the hormonal response of the pituitary gland to hypothalamic releasing factors. *Endocrinology* 127:101, 1990 [PMID 2163305]
30. Goldblum SE, Hennig B, Jay M, et al: Tumor necrosis factor α -induced pulmonary vascular endothelial injury. *Infect Immun* 57:1218, 1989
31. Warner SJC, Libby P: Human vascular smooth muscle cells: target for and source of tumor necrosis factor. *J Immunol* 142:100, 1989

32. Michie HR, Manogue KR, Spriggs DR, et al: Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N Engl J Med* 318:1481, 1988 [PMID 2835680]
33. Girardin E, Grau GE, Dayer J-M, et al: Tumor necrosis factor and interleukin-1 in the serum of children with severe infectious purpura. *N Engl J Med* 319:397, 1988
34. Tracey KJ, Wei H, Manogue KR, et al: Cachectin/tumor necrosis factor induces cachexia, anemia, and inflammation. *J Exp Med* 167:1211, 1988 [PMID 3351436]
35. Lahdevirta J, Maury CPJ, Teppo AM, et al: Elevated levels of circulating cachectin/tumor necrosis factor in patients with acquired immuno deficiency syndrome. *Am J Med* 85:289, 1988 [PMID 3414726]
36. Jirik FR, Podor TJ, Hirano T, et al: Bacterial lipopolysaccharide and inflammatory mediators augment IL-6 secretion by human endothelial cells. *J Immunol* 142:144, 1989 [PMID 2783321]
37. Schindler R, Mancilla J, Endres S, et al: Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1, and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF. *Blood* 75:40, 1990 [PMID 2294996]
38. Jablons DM, Mule JJ, McIntosh JK, et al: IL-6/IFN-2 as a circulating hormone: induction by cytokine administration in humans. *J Immunol* 142:1542, 1989
39. Hirano T: Interleukin-6 and its relation to inflammation and disease. *Clin Immunol Immunopathol* 62:S60, 1992
40. Heney D, Lewis IJ, Evans SW, et al: Interleukin-6 and its relationship to C-reactive protein and fever in children with febrile neutropenia. *J Infect Dis* 165:886, 1992
41. Roberts NJ Jr: Impact of temperature elevation on immunologic defenses. *Rev Infect Dis* 13:462, 1991
42. Mackowiak PA: Fever: blessing or curse? A unifying hypothesis. *Ann Intern Med* 120:1037, 1994
43. Cheers C, Zhan YF, Egan PJ: *In vivo* IL-1 potentiates both specific and non-specific arms of immune response to infection. *Immunology* 70:411, 1990 [PMID 2379944]
44. Shann F: Antipyretics in severe sepsis. *Lancet* 345:338, 1995
45. Mackowiak PA: Direct effects of hyperthermia on pathogenic microorganisms: teleologic implications with regard to fever. *Rev Infect Dis* 3:508, 1981

46. Tyrrell D, Barrow I, Arthur J: Local hyperthermia benefits natural and experimental common colds. *BMJ* 298:1280, 1989 [PMID 2500196]
47. Falconer J, Hayes KW, Chang RW: Therapeutic ultrasound in the treatment of musculoskeletal conditions. *Arthritis Care Res* 3:85, 1990 [PMID 2285747]
48. Anderson RL, Kapp DS: Hyperthermia in cancer therapy: current status. *Med J Aust* 152:310, 1990 [PMID 2179688]
49. Robins HI, Hugander A, Cohen JD: Whole body hyperthermia in the treatment of neoplastic disease. *Radiol Clin North Am* 27:603, 1989 [PMID 2648462]
50. Berg AT, Shinnar S, Hauser WA, et al: Predictors of recurrent febrile seizures: a metaanalytic review. *J Pediatr* 116:329, 1990 [PMID 2137875]
51. Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB, et al: Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med* 316:493, 1987 [PMID 3807992]
52. Farwell JR, Lee YJ, Hirtz DG, et al: Phenobarbital for febrile seizures: effects on intelligence and on seizure recurrence. *N Engl J Med* 322:364, 1990
53. Rosman NP, Colton T, Labazzo J, et al: A controlled trial of diazepam administered during febrile illnesses to prevent recurrence of febrile seizures. *N Engl J Med* 329:79, 1993 [PMID 8510706]
54. Karjalainen J, Viitasalo M: Fever and cardiac rhythm. *Arch Intern Med* 146:1169, 1986 [PMID 2424378]
55. Frey MAB, Kenney RA: Cardiac response to whole-body heating. *Aviat Space Environ Med* 50:387, 1979
56. McCarthy PL, Dolan TF Jr: Hyperpyrexia in children: eight-year emergency room experience. *Am J Dis Child* 130:849, 1976 [PMID 941884]
57. Bull JM, Lees D, Schuette W, et al: Whole body hyperthermia: a phase-I trial of a potential adjuvant to chemotherapy. *Ann Intern Med* 90:317, 1979
58. Styrt B, Sugarman B: Antipyresis and fever. *Arch Intern Med* 150:1589, 1990
59. Bor DH, Makadon HJ, Friedland G, et al: Fever in hospitalized medical patients: characteristics and significance. *J Gen Intern Med* 3:119, 1988 [PMID 3357068]
60. McGowan JE Jr, Rose RC, Jacobs NF, et al: Fever in hospitalized patients: with special reference to the medical service. *Am J Med* 82:580, 1987 [PMID 3826121]

61. Filice GA, Weiler MD, Hughes RA, et al: Nosocomial febrile illnesses in patients on an internal medicine service. Arch Intern Med 149:319, 1989 [PMID 2916876]
62. DiNubile MJ: Acute fevers of unknown origin: a plea for restraint. Arch Intern Med 153:2525, 1993
63. Petersdorf RG, Beeson PB: Fever of unexplained origin: report on 100 cases. Medicine (Baltimore) 40:1, 1961
64. Weinstein L: Clinically benign fever of unknown origin: a personal retrospective. Rev Infect Dis 7:692, 1985
65. Advancing the cause of advance directives (editorial). Arch Intern Med 152:22, 1992
66. Jacoby GA, Swartz MN: Fever of undetermined origin. N Engl J Med 289:1407, 1973
67. Larson EB, Featherstone HJ, Petersdorf RG: Fever of undetermined origin: diagnosis and follow-up of 105 cases, 1970-1980. Medicine (Baltimore) 61:269, 1982
68. Kazanjian PH: Fever of unknown origin: review of 86 patients treated in community hospitals. Clin Infect Dis 15:968, 1992
69. Knockaert DC, Vanneste LJ, Vanneste SB, et al: Fever of unknown origin in the 1980s. Arch Intern Med 152:51, 1992 [PMID 1728929]
70. Duvack DT, Street AC: Fever of unknown origin: reexamined and redefined. Current Clinical Topics in Infectious Disease, Vol. II. Pennington JS, Swartz MN, Eds. Blackwell Scientific, Boston, 1991, p 35
71. Slavin RE, Walsh TJ, Pollack AD: Late generalized tuberculosis: a clinical pathologic analysis and comparison of 100 cases in the preantibiotic and antibiotic eras. Medicine (Baltimore) 59:352, 1980 [PMID 7432152]
72. Proudfoot AT, Akhtar AJ, Douglas AC, et al: Miliary tuberculosis in adults. Br Med J 2:273, 1969 [PMID 5780453]
73. Glasser RM, Walker RI, Herion JC: The significance of hematologic abnormalities in patients with tuberculosis. Arch Intern Med 125:691, 1970 [PMID 5437894]
74. Von Reyn CF, Levy BS, Arbeit RD, et al: Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions. Ann Intern Med 94:505, 1981 [PMID 7011141]
75. Pesanti EL, Smith IM: Infective endocarditis with negative blood cultures: an analysis of 52 cases. Am J Med 66:43, 1979 [PMID 420248]

76. Abraham AK, MacCulloch D, Neutze JM, et al: Culture negative infective endocarditis. *Aust NZ J Med* 14:223, 1984
77. Hilton E, Lerner CW, Lowy FD, et al: 'Culture-negative' prosthetic valve endocarditis: hazards of postoperative steroid therapy for unexplained fever. *Arch Intern Med* 144:2083, 1984 [PMID 6486992]
78. Peterson PK, Balfour HH Jr, Fryd DS, et al: Fever in renal transplant recipients: causes, prognostic significance and changing patterns at the University of Minnesota Hospital. *Am J Med* 71:345, 1981 [PMID 6269425]
79. Altemeier WA, Culbertson WR, Fullen WD, et al: Intra-abdominal abscesses. *Am J Surg* 125:70, 1973 [PMID 4566907]
80. Rubin RH, Swartz MN, Malt R: Hepatic abscess: changes in clinical, bacteriologic and therapeutic aspects. *Am J Med* 57:601, 1974 [PMID 4372883]
81. Siminoski K: Persistent fever due to occult dental infection: case report and review. *Clin Infect Dis* 16:550, 1993
82. Aderka D, Hausmann M, Santo M, et al: Unexplained episodes of fever: an early manifestation of colorectal carcinoma. *Isr J Med Sci* 21:421, 1985 [PMID 4019125]
83. Aderka D, Kidron D, Weinberger A, et al: Absence of correlation between liver metastases and unexplained fever episodes. *Cancer* 55:2830, 1985 [PMID 3158387]
84. Gordon DL, Atamian SD, Brooks MH, et al: Fever in pheochromocytoma. *Arch Intern Med* 152:1269, 1992 [PMID 1599357]
85. Neoplastic fever: a proposal for diagnosis. *Arch Intern Med* 149:1728, 1989
86. Calamia KT, Hunder GG: Giant cell arteritis (temporal arteritis) presenting as fever of undetermined origin. *Arthritis Rheum* 24:1414, 1981 [PMID 7317119]
87. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, et al: Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)* 70:118, 1991
88. Bujak JS, Aptekar RG, Decker JL, et al: Juvenile rheumatoid arthritis presenting in the adult as fever of unknown origin. *Medicine (Baltimore)* 52:431, 1973
89. Michet CJ Jr, McKenna CH, Luthra HS, et al: Relapsing polychondritis: survival and predictive role of early disease manifestation. *Ann Intern Med* 104:74, 1986

90. Simon HB, Wolff SM: Granulomatous hepatitis and prolonged fever of unknown origin: a study of 13 patients. *Medicine (Baltimore)* 52:1, 1973 [PMID 4689171]
91. Malatack JJ, Jaffe R: Granulomatous hepatitis in three children due to cat-scratch disease without peripheral adenopathy: an unrecognized cause of fever of unknown origin. *Am J Dis Child* 147:949, 1993 [PMID 8362809]
92. Knox TA, Kaplan MM, Gelfand JA, et al: Methotrexate treatment of idiopathic granulomatous hepatitis. *Ann Intern Med* 122:592, 1995 [PMID 7887553]
93. Telenti A, Hermans PE: Idiopathic granulomatosis manifesting as fever of unknown origin. *Mayo Clin Proc* 64:44, 1989 [PMID 2911215]
94. Murray HW, Ellis GC, Blumenthal DS, et al: Fever and pulmonary thromboembolism. *Am J Med* 67:232, 1979 [PMID 463928]
95. Mackowiak PA, LeMaistre CF: Drug fever: a critical appraisal of conventional concepts: an analysis of 51 episodes in two Dallas hospitals and 97 episodes reported in the English literature. *Ann Intern Med* 106:728, 1987 [PMID 3565971]
96. Young EJ, Fainstein V, Musher DM: Drug-induced fever: cases seen in the evaluation of unexplained fever in a general hospital population. *Rev Infect Dis* 4:69, 1982
97. Semel JD: Fever associated with repeated intramuscular injections of analgesics. *Rev Infect Dis* 8:68, 1986
98. Aduan RP, Fauci AS, Dale DC, et al: Factitious fever and self-induced infection: a report of 32 cases and a review of the literature. *Ann Intern Med* 90:230, 1979
99. Halabe-Cherem J, Islas-Andrade S, Lifshitz A, et al: Persistent fever as the only symptom of familial Mediterranean fever. *Arch Intern Med* 150:1347, 1990
100. Schwabe AD, Nishizawa A: Recurrent polyserositis (familial Mediterranean fever) in a Japanese. *Jpn J Med* 26:370, 1987 [PMID 3694919]
101. Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L, et al: Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *N Engl J Med* 326:1509, 1992
102. Matzner Y, Ayesh S, Hochner-Celniker D, et al: Proposed mechanism of the inflammatory attacks in familial Mediterranean fever. *Arch Intern Med* 150:1289, 1990 [PMID 2353861]
103. Relman DA, Schmidt TM, MacDermott RP, et al: Identification of the uncultured bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med* 327:293, 1992 [PMID 1377787]

104. Bayless TM, Knox DL: Whipple's disease: a multisystem infection. *N Engl J Med* 300:920, 1979
105. Wilcox GM, Tronic BS, Schechter DJ: Periodic acid-Schiff-negative granulomatous lymphadenopathy in patients with Whipple's disease. *Am J Med* 83:165, 1987 [PMID 2440303]
106. Fisher RG, Wright PF, Johnson JE: Inflammatory pseudotumor presenting as fever of unknown origin. *Clin Infect Dis* 21:1492, 1995 [PMID 8749642]
107. Simon HB, Daniels GH: Hormonal hyperthermia: endocrinologic causes of fever. *Am J Med* 66:257, 1979 [PMID 218448]
108. Wolff SM, Fauci AS, Dale DC: Unusual etiologies of fever and their evaluation. *Annu Rev Med* 26:277, 1975 [PMID 1096764]
109. Geraci JE, Wilson WR, Thompson JH: Visceral leishmaniasis (kala-azar) as a cause of fever of unknown origin. *Mayo Clin Proc* 55:455, 1980 [PMID 6247584]
110. Wolff SM, Adler RC, Buskirk ER, et al: A syndrome of periodic hypothalamic discharge. *Am J Med* 36:956, 1964
111. Miralles P, Moreno S, Perez-Tascon M, et al: Fever of uncertain origin in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 20:872, 1995
112. Nichols L, Florentine B, Lewis W, et al: Bone marrow examination for the diagnosis of mycobacterial and fungal infections in the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 115:1125, 1991 [PMID 1747030]
113. Prego V, Glatt AE, Roy V, et al: Comparative yield of blood culture for fungi and mycobacteria, liver biopsy, and bone marrow biopsy in the diagnosis of fever of undetermined origin in human immunodeficiency virus-infected patients. *Arch Intern Med* 150:333, 1990
114. Musher DM, Fainstein V, Young EJ: Fever patterns: their lack of clinical significance. *Arch Intern Med* 139:1225, 1979 [PMID 574377]
115. Fincher R-ME, Page MI: Clinical significance of extreme elevation of the erythrocyte sedimentation rate. *Arch Intern Med* 146:1581, 1986
116. Rowland MD, Del Bene VE: Use of body computed tomography to evaluate fever of unknown origin. *J Infect Dis* 156:408, 1987 [PMID 3598240]
117. Littenberg RL, Taketa RM, Alazraki NP, et al: Gallium-67 for localization of septic lesions. *Ann Intern Med* 79:403, 1973 [PMID 4748257]

118. Knockaert DC, Mortelmans LA, De Roo MC, et al: Clinical value of gallium-67 scintigraphy in evaluation of fever of unknown origin. *Clin Infect Dis* 18:601, 1994 [PMID 8038316]
119. de Kleijn EM, Oyen WJ, Claessens RA, et al: Utility of scintigraphic methods in patients with fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 155:1989, 1995 [PMID 7575053]
120. Vinjamuri S, Hall AV, Solanki KK, et al: Comparison of ^{99m}Tc infection imaging with radiolabelled white-cell imaging in the evaluation of bacterial infection. *Lancet* 347:233, 1996 [PMID 8551884]
121. Geraci JE, Weed LA, Nichols DR: Fever of obscure origin-the value of abdominal exploration in diagnosis: report of seventy cases. *JAMA* 169:1306, 1959
122. Baker RR, Tumulty PA, Shelley WM: The value of exploratory laparotomy in fever of undetermined etiology. *Johns Hopkins Med J* 125:159, 1969 [PMID 4391119]

Figuras

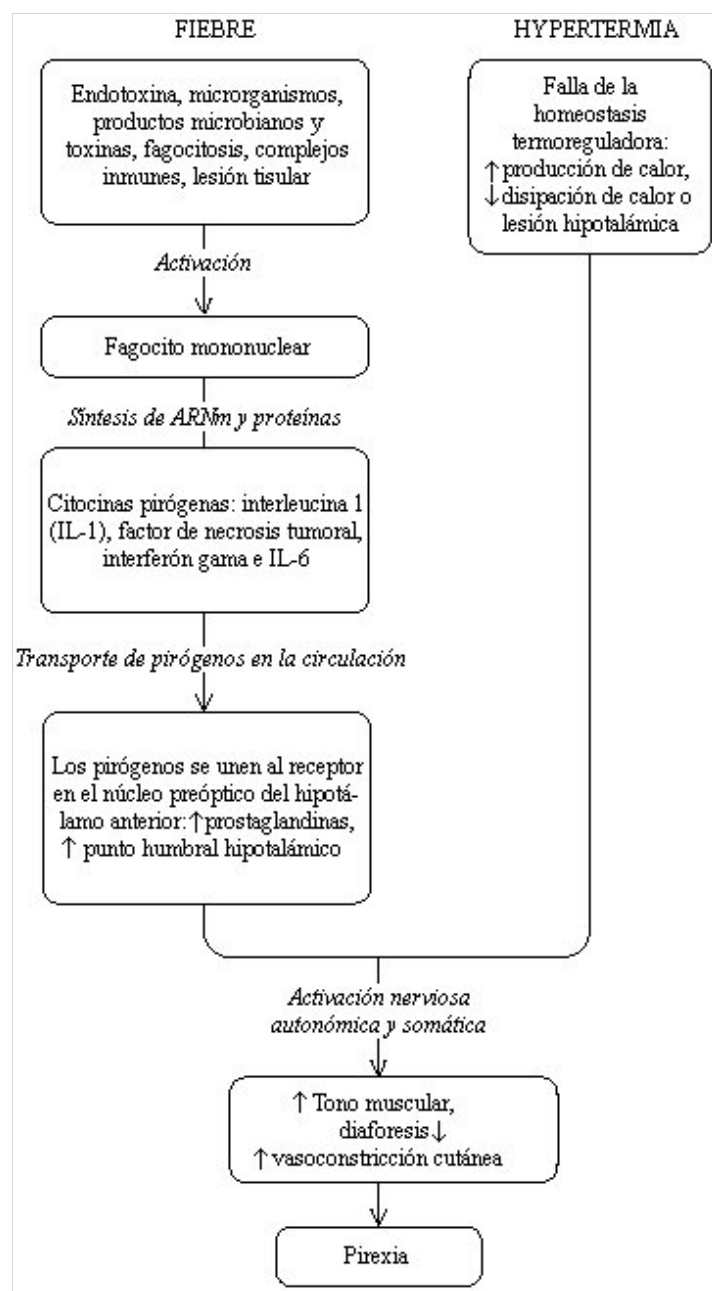


Figura 1 Mecanismos de aumento en la temperatura. La temperatura corporal puede alcanzar niveles anormales por dos mecanismos: hipertermia o fiebre. En la hipertermia fallan los mecanismos de control térmico. Por el contrario, en la fiebre aumenta el punto termostático del hipotálamo.