

Avances diagnósticos en la fiebre de origen desconocido: una revisión bibliográfica.

Diagnostic advances in fever of unknown origin: a bibliographic review.

Ana Gabriela Barros Pelaez¹, Juan José Reinoso Calle², Adriana Betsabé López Campoverde³, Jhomayra Michelle Segovia Valdiviezo⁴

1 Magíster en Obesidad y sus Comorbilidades, Docente Facultad de Medicina, Universidad Católica de Cuenca, Cuenca, Ecuador.

2, 3 y 4 Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Católica de Cuenca, Cuenca, Ecuador.

✉ Contacto de correspondencia: Juan José Reinoso Calle juan.reinoso.40@est.ucacue.edu.ec

RESUMEN

El fenómeno conocido como fiebre de origen desconocido (FOD), término acuñado por Petersdorf y Beeson en 1961, sigue siendo un reto persistente y complejo para la comunidad médica. A pesar de los avances significativos en las tecnologías de diagnóstico y en los conocimientos médicos, el diagnóstico definitivo sigue eludiendo a los médicos en más de la mitad de los casos. La FOU abarca una gran variedad de causas potenciales como trastornos infecciosos, reumáticos-inflamatorios, neoplásicos y diversos, cada uno de los cuales presenta un conjunto único de síntomas, manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio que desafían una categorización fácil. La tarea a la que se enfrentan los profesionales sanitarios es polifacética, ya que les exige evaluar meticulosamente estos indicios clínicos dispares y navegar por un laberinto de diagnósticos potenciales para descubrir la causa subyacente. Para abordar este dilema diagnóstico, se han desarrollado enfoques innovadores que aprovechan tecnologías como la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa, la secuenciación metagenómica de nueva generación y análisis genéticos exhaustivos como la secuenciación del exoma completo. Estas técnicas de vanguardia ofrecen nuevas vías de investigación y han demostrado resultados prometedores en la identificación de los orígenes elusivos del FOU, allanando en última instancia el camino para estrategias de tratamiento más específicas y eficaces.

Palabras clave: Fiebre de Origen Desconocido - Diagnóstico - Tomografía por emisión de positrones.

ABSTRACT

The phenomenon known as Fever of Unknown Origin (FUO), a term coined by Petersdorf and Beeson in 1961, remains a persistent and complex challenge for the medical community. Despite significant advancements in diagnostic technologies and medical knowledge, a definitive diagnosis continues to elude clinicians in more than half of all cases. FUO encompasses a diverse array of potential causes, including infectious, rheumatic-inflammatory, neoplastic, and miscellaneous disorders, each presenting with a unique set of symptoms, clinical manifestations, and laboratory findings that defy easy categorization. The task facing healthcare professionals is multifaceted, requiring

Cómo citar:

Barros Pelaez, A. G., Reinoso Calle, J. J., López Campoverde, A. B., & Segovia Valdiviezo, J. M. Avances diagnósticos en la fiebre de origen desconocido: una revisión bibliográfica. *Revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos*, 8(3). <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v8i3.785>

Recibido: 20/Abr/2024

Aceptado: 12/Ago/2024

Publicado: 13/Set/2024



them to meticulously evaluate these disparate clinical clues and navigate through a maze of potential diagnoses to uncover the underlying cause. To address this diagnostic dilemma, innovative approaches have been developed, leveraging technologies such as positron emission tomography with fluorodeoxyglucose, next-generation metagenomic sequencing, and comprehensive genetic analyses like whole exome sequencing. These cutting-edge techniques offer new avenues for investigation and have demonstrated promising results in identifying the elusive origins of FUO, ultimately paving the way for more targeted and effective treatment strategies.

Keywords: Fever of Unknown Origin - Diagnosis - Positron Emission Tomography.

INTRODUCCIÓN

La Fiebre de Origen Desconocido (FOD) definida en 1961 por Petersdorf y Beeson como: “múltiples fiebres superiores a 38,3°C (100,9°F) que persisten durante al menos 3 semanas sin diagnóstico a pesar de haber sido diagnosticadas en el hospital durante al menos 1 semana” (1), es considerada uno de los problemas que más intriga a los profesionales de salud (2). Las consideraciones detrás de esta definición era eliminar las patologías infecciosas y el aumento de fiebre espontánea (3). Más tarde, en 1991, Durack y Street realizaron dos cambios importantes en la definición original, clasificándose en cuatro grupos: “clásico, nosocomial, neutropénico y asociado al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)” (1, 3), con la finalidad de descartar otras causas de fiebre y, por tanto, la forma de diagnóstico y tratamiento de cada una de ellas (3). Además, recomendaron que se realizara una evaluación diagnóstica al menos tres visitas ambulatorias o tres días después de la hospitalización antes de que un caso fuera clasificado como FOD (3). Esta situación permitía el tiempo necesario para incubar los hemocultivos y determinar si las pruebas cutáneas de tuberculosis se volvían positivas (3, 4).

En 1997, Arnow y Flaherty actualizaron la definición de FOD y consideraron que la evaluación diagnóstica mínima para calificar como fiebre se basaba en la anamnesis integral, examen físico repetido y exámenes de laboratorio que incluían: hemograma completo (incluido recuento diferencial y de plaquetas), química sanguínea (incluyendo LDH, bilirrubina y enzimas hepáticas), uroanálisis, radiografía de tórax, anticuerpos antinucleares, factor reumatoide, enzima convertidora de angiotensina, hemocultivos de rutina (realizarlo tres veces) mientras no reciba antibióticos, anticuerpos de inmunoglobulina M contra citomegalovirus, prueba cutánea de tuberculina, TAC de abdomen y anticuerpos contra el VIH o ensayo de detección de virus (1, 5). No obstante, debido a las complicadas características clínicas y la falta de indicadores de laboratorio de la enfermedad, el diagnóstico es difícil y contribuye a un alto coste de hospitalización (1). Por tanto, la presente investigación tiene como objetivo realizar un análisis exhaustivo y crítico de la literatura científica existente en torno a las diferentes estrategias o métodos de diagnóstico utilizados para identificar las causas subyacentes de la fiebre en casos cuyo origen no ha sido inicialmente determinado.

Metodología

Mediante una revisión bibliográfica, se recopiló una serie de artículos científicos con la finalidad de conocer los métodos diagnósticos utilizados para identificar la Fiebre de Origen Indeterminado. Además de investigar su epidemiología, fisiopatología y etiología. La recopilación inicial se llevó a cabo en bases de datos como: Scielo, Scopus, Medigraphic, Web of Science, y Ovid. Por otro lado, debido a la gran cantidad de información encontrada, fue necesario definir criterios de inclusión y exclusión por separado, donde se determinaron las fechas para fines bibliográficos del 2019 al 2024, se utilizaron palabras claves como: “fiebre”, “criterios diagnósticos”, “factores riesgo”, “América Latina”, “etiología”; y se limitó el idioma priorizando el inglés y el español.

Este proceso ayudó a reducir el número de artículos a 60. Sin embargo, la cantidad de información contenida en esta revisión aún fue inmanejable, por lo que se utilizaron artículos originales, artículos de revisión, estudios, talleres, casos clínicos y congresos. La inclusión de estos criterios redujo la cantidad de información a 45 artículos científicos, los cuales, luego de una exhaustiva revisión documental, incluyeron 35 artículos que contenían información relevante al tema, de los cuales 29 fueron priorizados por el contenido requerido para cumplir con los parámetros.

Marco teórico

Epidemiología

La fiebre de origen desconocido o FOD, fue explicada por primera vez en el año 1961 por el Dr. Petersdorf y el Dr. Beeson, definida como una temperatura mayor a 38,3 grados o con una duración mínima de tres semanas sin un diagnóstico establecido (6). La epidemiología varía según el grupo de edad, la etiología, la geografía, el estado inmunológico y la exposición ambiental, por ejemplo, en el caso de países en desarrollo la causa más prevalente son las infecciones, mientras que en los países desarrollados la prevalencia se relaciona con enfermedades inflamatorias no infecciosas (6).

Debido a su dificultad para el diagnóstico existen muy pocos estudios que hablen sobre la epidemiología de la enfermedad. Un estudio realizado en 21 países de África y Asia, consideró a 788 pacientes cuyos resultados epidemiológicos fueron que la fiebre de origen desconocido se debía a infecciones en un 51,6%, neoplasias 11,4%, trastornos del colágeno vascular en un 9,3%, no diagnosticados un 20,1% y enfermedades diversas en un 7,7%. Demostrando así que la epidemiología de esta enfermedad se ve influenciada por distintas causas (7).

Otro estudio realizado por Wright W, Yenokyan G y Aumaterter P, revisaron 732 artículos, resultado de 2667 participantes; luego de realizar un metaanálisis, los trastornos inflamatorios no infecciosos tuvieron una prevalencia del 20,0%, las enfermedades no diagnosticadas tuvieron una prevalencia de 20,0% y la estimación para el cáncer fue del 15,5%. Posteriormente se analizó la epidemiología de FOD por subgrupos por regiones de la OMS, en donde se obtuvieron los siguientes resultados: los trastornos inflamatorios no infecciosos con un 27,0% tuvieron más prevalencia en la región del Pacífico Occidental, la cual incluye 28 países variados del Pacífico, Oceanía y partes de Asia, abarcando una amplia zona que va desde China y Mongolia en el norte hasta Nueva Zelanda en el sur; por otra parte, el cáncer con un 25,0% es más prevalente en la región del Mediterráneo Oriental. Las regiones de África y América no tenían datos para poder comparar (8).

Los principales diagnósticos por regiones fueron los siguientes (8):

- **Región del mediterráneo oriental:** brucelosis, lupus sistémico, infección viral, tuberculosis, endocarditis, infección del tracto urinario, absceso, fiebre entérica, linfoma no Hodgkin, VIH (8).
- **Región europea:** tuberculosis, enfermedad de Still que se presenta en la edad adulta, arteritis de células gigantes, endocarditis, infección del tracto urinario, linfoma no Hodgkin, absceso, infección viral, brucelosis, neumonía (8).
- **Región del sudeste asiático:** tuberculosis, leucemia, fiebre entérica, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Still que se presenta en la edad adulta, linfoma de Hodgkin, endocarditis, VIH, infección del tracto urinario, malaria (8).
- **Región del pacífico occidental:** tuberculosis, brucelosis, linfoma, enfermedad de Still que se presenta en la edad adulta, neumonía, infección viral, lupus sistémico, leucemia, absceso, endocarditis (8).
- **Regiones de África y América:** carecen de datos para comparar (8).

Fisiopatología

Los síndromes clínicos conocidos como FOD (Fiebre de Origen Desconocido) e IUO (Infección de Origen Desconocido) se caracterizan por la persistencia de fiebre durante al menos tres semanas, a pesar de investigaciones médicas exhaustivas que no revelan una causa identificada (9, 10). La duración exacta de estos síndromes sigue siendo motivo de discusión debido a su diversidad. Además, estos síndromes no representan una entidad uniforme desde el punto de vista biológico, sino que son manifestaciones comunes de diversas condiciones clínicas que pueden variar según el estado inmunológico del paciente, su historial de hospitalización y viajes (9).

Para ayudar en el abordaje de las afecciones relacionadas con la fiebre prolongada, se han categorizado en cuatro grupos principales, que incluyen infecciones, neoplasias malignas, trastornos inflamatorios no infecciosos y otras afecciones. A pesar de las limitaciones de esta clasificación, puede ser útil para abordar a los pacientes con fiebre prolongada (4). Aunque se ha sugerido que las condiciones inflamatorias son la causa principal de FOD, dos revisiones sistemáticas indican que las infecciones son el factor etiológico predominante de estos síndromes (9, 11).

Las infecciones desencadenan fiebre mediante las citocinas proinflamatorias, específicamente interleucina (IL)-1 beta, como resultado de la liberación de lipopolisacáridos (LPS) por parte de las bacterias a la célula; el LPS puede unirse al receptor Toll-Like-4 (TLR4), que está presente en los capilares fenestrados de la porción circunventricular de la barrera hematoencefálica. Una vez impulsado, TLR4 conduce a una cascada de sucesos, con la elaboración de ciclooxigenasa (COX-2) y su conversión en PGE2 que, a través de la barrera hematoencefálica, estimula las neuronas térmicas hipotalámicas en el área preóptica (POA) del hipotálamo. A este evento, se ha proporcionado evidencia de que la PGE2 actúa especialmente en el POA ventromedial rostral (rvm POA) para la inducción de fiebre (9).

Un mecanismo similar ocurre en los procesos neoplásicos, puesto que en el paciente inmunocomprometido los neutrófilos están disminuidos lo que propicia adquirir cualquier infección, dando como resultado un pico febril. Otro mecanismo es mediante la liberación del factor de necrosis tumoral que libera citoquinas y da como resultado la misma cascada de inflamación de la fiebre (9-11).

Etiología

La fiebre de origen indeterminado se caracteriza por un cuadro febril con presentación atípica de síntomas, lo que dificulta identificar la causa subyacente. La FOD clásica se ha clasificado en cuatro grupos etiológicos principales: enfermedades infecciosas, neoplasias, afecciones multisistémicas y diversas patologías. Las enfermedades infecciosas se clasifican según la ubicación anatómica y el agente causal (12).

Tipo	Definición
Clásico	Temperatura >38,3°C registrada en varias ocasiones durante > 3 semanas a pesar de investigaciones en 3 visitas ambulatorias o 3 días de estancia en el hospital o 1 semana de investigaciones ambulatorias invasivas.
Nosocomial	Temperatura >38,3°C registrada en varias ocasiones en un paciente hospitalizado que recibe cuidados agudos y en quien la infección no era manifiesta ni en incubación al ingreso. Requisito mínimo es 3 días de investigaciones, incluidos al menos 2 días de incubación de cultivos.
Neutropénico	Temperatura >38,3°C observada en varias ocasiones en un paciente cuyo recuento de neutrófilos es <500/ μ L o que se espera que baje a ese nivel en 1 a 2 días. Este diagnóstico debe considerarse para investigaciones que incluyan al menos 2 días de incubación de cultivos. Llamada también FEO inmunodeficiente.
Asociado al VIH	Temperatura >38,3°C encontrada en varias ocasiones durante > 4 semanas o > 3 días en pacientes hospitalizados con infección por VIH. Este diagnóstico se considera si las investigaciones apropiadas realizadas durante 3 días, incluidos 2 días de incubación de los cultivos, no revelan ninguna fuente.

Tabla No 1. Definiciones de fiebre de origen desconocido.

Fuente: Elaborado por los autores (2).

Los abscesos intraabdominales, endocarditis y otras infecciones, representan el 80% de los casos identificados. Las neoplasias más comúnmente asociadas con FOD incluyen las linfáticas, hemáticas, digestivas y renales. Dentro de las afecciones multisistémicas, la arteritis de células gigantes es la más común, presente en el 50% de los casos, seguida por granulomatosis de Wegener, la artritis reumatoide y sarcoidosis. En el grupo de trastornos misceláneos, se destacan las causas farmacológicas, el tromboembolismo pulmonar y el hipertiroidismo como las más prevalentes (12).

Otras clasificaciones de FOD incluyen la FOD nosocomial, relacionada con intervenciones intrahospitalarias como sondas y catéteres que pueden derivar en infecciones. La FOD asociada al paciente con neutropenia se vincula con infecciones potencialmente provocadas por bacterias, virus, protozoos y hongos. La FOD relacionada con pacientes con VIH muestra una alta prevalencia de infecciones, destacando agentes patógenos como *Mycobacterium avium*, toxoplasmosis y citomegalovirus, presentes en alrededor del 80% de los casos (12).

Categoría	Común	Poco común
<i>Enfermedades infecciosas</i>	Mycobacterium tuberculosis (principalmente extrapulmonar); Endocarditis; Infecciones por virus de Epstein-Barr con cultivo negativo; Infecciones por citomegalovirus.	Bartonelosis (principalmente Bartonella henselae); Brucelosis; Abscesos ocultos; Salmonelosis; Infecciones del tracto urinario; VIH agudo; Hepatitis A, B y E; Herpes virus humano 6 o 7; Infecciones de huesos y articulaciones.
<i>Neoplasias</i>	Linfoma (Hodgkin); Leucemia; Tumores de órganos sólidos (carcinoma de células renales y melanoma).	Síndrome mielodisplásico; Adenocarcinoma de colon; Mieloma múltiple; Carcinomas gástricos; Mesotelioma; Enfermedad de Castleman.
<i>Enfermedades inflamatorias</i>	Enfermedad de Still (edad adulta); Lupus eritematoso sistémico; Polimialgia reumática, Arteritis temporal; Enfermedad inflamatoria intestinal.	Artritis reumatoide; Poliarteritis nodosa; Sarcoidosis; Granulomatosis con poliangéitis; Enfermedad de Still; Enfermedad de Kawasaki.
<i>Viajeros regresados</i>	Dengue; Malaria.	Infección pulmonar; Infecciones del tracto urinario; Hepatitis A, B y E; Rickettsias; Leptospirosis; Esquistosomiasis; Gnatostomiasis; Cisticercosis; Tifoidea Aguda; VIH; Tuberculosis.
<i>Misceláneas</i>	Fiebre por medicamentos/drogas; Embolia pulmonar crónica; Hipertiroidismo; Hematomas.	Tiroiditis subaguda; Hipoadrenalismo; Linfadenitis necrotizante; Fiebres periódicas (genéticas); Linfocitosis hemafagocita; Fiebre facticia.

Tabla No 2. Ejemplos de causas comunes y poco comunes de fiebre prolongada.

Fuente: Elaborado por los autores (2).

Protocolo de diagnóstico

Diversas investigaciones han sugerido distintas estrategias que involucran un proceso de diagnóstico por etapas, además, han sugerido individualizar cada caso, puesto que es imposible realizar todas las pruebas en los pacientes (3). Por tanto, una vez valorado un caso de FOD, se debe comenzar una valoración sistemática basada en 3 exámenes: la historia clínica, el examen físico y el examen de sangre básico, considerados factores de valoración predictora de la enfermedad y elementos guía (12).

Historia clínica

La historia clínica minuciosa debe comenzar por una correcta anamnesis, en la que se tomará en cuenta los antecedentes personales, familiares y epidemiológicos que puedan orientar a la posible causa (10, 12).

Además de examinar el historial social y las prácticas culturales, se hará hincapié en aspectos como el país de origen, el estado de vacunación, las condiciones de vida y trabajo, el consumo de drogas recreativas o la exposición a fármacos, además, se considerarán la actividad sexual, las exposiciones medioambientales (relacionadas con mascotas e insectos), el contacto con animales no domésticos, el consumo de alimentos poco comunes, así como hábitos dietéticos inusuales como la ingesta de carnes crudas, lácteos no pasteurizados o mariscos. Se prestará atención especial a las actividades recreativas como la espeleología, la exposición a la tuberculosis o al “virus de inmunodeficiencia humana” (VIH), presencia de materiales extraños en el cuerpo

tales como: derivaciones, catéteres, placas, clavos o válvulas cardíacas, intoxicación con sustancias disponibles en el hogar como los organofosforados, y viajes recientes (especialmente fuera del país de origen) (11, 13).

Examen físico

En la exploración física debe evaluarse a detalle todas las regiones del cuerpo y todos los sistemas orgánicos (6). Los exámenes del sistema musculoesquelético y de la piel son de especial importancia, sobre todo si el paciente presenta dolor localizado, hinchazón, enrojecimiento, petequias, hematomas, erupciones, pápulas o restricciones de movimiento pasivo y activo (6).

Adicionalmente, es esencial realizar la exploración del fondo de ojo, la palpación de senos paranasales, la evaluación de focos dentarios, la auscultación pulmonar y de los ruidos intestinales, así como la valoración de los genitales y el área perianal. También se debe llevar a cabo la revisión del sistema linfático, el tacto rectal, una valoración detallada de la piel, las articulaciones y los pulsos periféricos. En situaciones que lo requieran, se contempla la posibilidad de llevar a cabo exploraciones físicas adicionales realizadas por otro profesional médico (11).

Protocolo básico inicial
<p>Historia clínica. Evaluación funcional. Exploración física. Hemograma (fórmula, recuentos frotis) VSG, PCR, FR, ANA, ENA, ANCA. Bioquímica convencional con proteinograma. Hormonas tiroideas. Hemocultivos x 3 (aerobios y anaerobios). Sedimento y cultivo de orina. Mantoux. Serología tifoidea, brucella, fiebre Q citomegalovirus, Epstein Barr. Serología hepatitis B y C (si transaminasas anormales). Electrocardiograma. Radiografía de tórax y abdomen. Baciloscopia y cultivo de esputo convencional y para bacilo de Koch (si radiografía de tórax anormal). Ecografía abdominal. Retirada de medicamentos no imprescindibles.</p>

Tabla No 3. Protocolo básico inicial.

Fuente: Elaborado por los autores (7).

Pruebas complementarias

Distintos autores indican que algunos valores básicos de laboratorio deben determinarse el primer día de la investigación de la fiebre de causa desconocida, ya que, pueden influir en el diagnóstico posterior y en su rapidez de evolución (13). Además, afirman disponer de un conjunto bastante amplio de pruebas estandarizadas, que incluyen un gran número de análisis de sangre, orina y heces, pruebas cutáneas, cultivos de diferentes puntos anatómicos, radiografías de tórax y ecografías de la parte superior del abdomen (3).

Por otro lado, para los pacientes cuyo diagnóstico aún no está claro, se recomienda otra serie de exámenes: serología de hepatitis B, prueba de tuberculina, IgD sérica, biopsia de hígado, cultivo de micobacterias, otras bacterias y hongos, biopsia de columna, ecografía cardíaca tomografía computarizada de abdomen y tórax, radiografía colorrectal y disección de la arteria temporal en pacientes mayores de 55 años (3).

Estas pruebas permiten descartar la presencia de neoplasias malignas como la leucemia o el linfoma, evaluar el nivel de actividad inflamatoria o determinar la afectación de sistemas orgánicos esenciales y frecuentemente afectados, como las vías urinarias y el corazón. Así mismo, permiten identificar signos de advertencia y aunque el inicio de la fiebre se haya producido hace varios días, se debe descartar causas agudas (13).

Patrones de fiebre

En causas poco claras de FOD, las curvas de fiebre son útiles para el diagnóstico y a menudo proporcionan la única pista para el diagnóstico. El primer paso para evaluar la fiebre es determinar la hora del pico febril durante un período de 24 horas. La mayoría de los pacientes con fiebre tienen temperaturas máximas al final de la tarde o temprano en la noche (14).

1. Picos de temperatura matutinos

Existen pocos trastornos asociados con elevaciones de temperatura matinales. Las causas de FOD asociadas a las elevaciones de temperatura matinales son tifoidea, tuberculosis y entre los trastornos no infecciosos: la periarteritis nudosa (14).

2. Fiebres doblemente cotidianas

Se caracterizan por la presencia de dos picos de temperatura dentro de un período de 24 horas. Las causas infecciosas de FOD asociadas con fiebres dobles cotidianas incluyen tuberculosis miliar, leishmaniasis visceral e infecciones mixtas de malaria (11, 14).

3. Fiebres de camello (dromedario)

Se presentan cuando la curva de fiebre es similar a la de camello o dromedario (dos jorobas), se caracteriza por ser aquella que tiene unos días con fiebre, separados por una disminución de la fiebre entre los episodios febriles durante una semana. Pueden presentarse en la leptospirosis, brucelosis y ehrlichiosis (14).

4. Fiebres recurrentes

Hace referencia a aquellas que son recurrentes y separadas por períodos con febrícula o sin fiebre. Suelen presentarse en casos de mordedura de rata, Bartonella, tuberculosis, Borrelia recurrentis tifoidea, malaria y brucelosis (13, 14). Dentro de las causas no infecciosas incluyen la neutropenia, fiebre mediterránea familiar, LES, vasculitis, síndrome de hiperinmunoglobulinemia D y síndrome de Schnitzler (14).

Estudios metagenómicos

La secuenciación metagenómica cuantitativa de próxima generación (Q-mNGS), también conocida como secuenciación de alto rendimiento o paralela masiva, es el método actual para detectar patógenos FOD relacionados con infecciones. Permite la secuenciación simultánea e independiente de cientos a miles de millones de fragmentos de ADN y puede ser útil para diagnosticar diversas enfermedades infecciosas, incluida la enfermedad por SARS-CoV 2, neumonía por Chlamydia psittaci, infección por el virus del Ébola (EBOV) y talaromicosis (1).

Pruebas de imagen

Las imágenes como la TAC y la RM han ayudado en la evaluación de la FOD. Sin embargo, existen nuevas técnicas que tienen el potencial de identificar procesos inflamatorios o infecciosos focales en una etapa

temprana, antes de que los pacientes cumplan con criterios de FOD o cuando las imágenes convencionales no fueron concluyentes (3).

Las imágenes planas y la tomografía computarizada por emisión de fotón único con citrato de galio-67 (Ga-SPECT) y la tomografía por emisión de positrones con flúor-18- fluorodesoxiglucosa, combinadas con la tomografía computarizada (FDG-PET/CT), son pruebas de imágenes nucleares que tienen la capacidad de realizar un cribado amplio para localizar los focos de fiebre o inflamación (14- 17).

El citrato de galio-67 se acumula en infecciones, inflamaciones y tumores, mientras que el flúor-18- fluorodesoxiglucosa (FDG) aumenta la captación presente en numerosas afecciones hipermetabólicas, incluidos tumores, infecciones e inflamación no infecciosa (18, 19), presentando una efectividad de localizar focos de FOD en el 60% de los pacientes (14, 18).

Pruebas invasivas

Las pruebas de tipos invasivas asociadas a la fiebre de origen desconocido son las biopsias, este tipo de pruebas se realizan cuando el cuadro clínico o las pruebas iniciales arrojan datos de que es necesaria una evaluación histopatológica. Las biopsias se emplean con más frecuencia para el diagnóstico de enfermedades malignas, infecciones, trastornos mieloproliferativos y afecciones inflamatorias (14, 20).

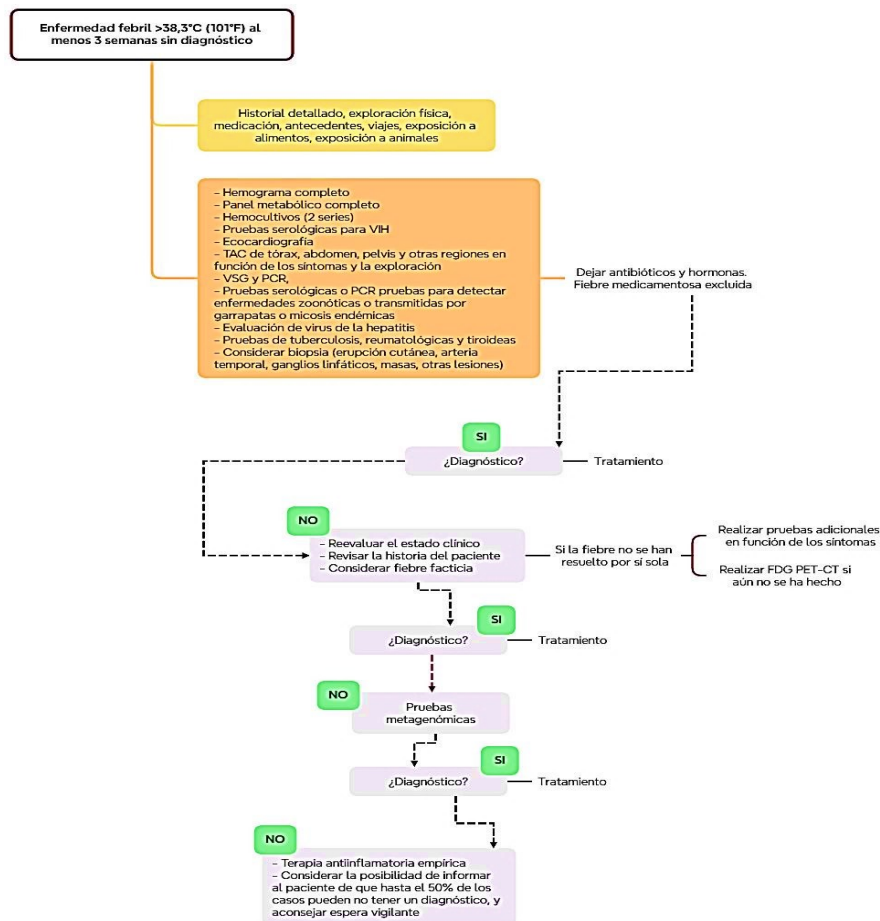


Figura 1. Diagrama de flujo de diagnóstico y tratamiento de FOD.

Fuente: Elaborado por los autores (1)

Resultados y discusión

En un estudio prospectivo que comparó el rendimiento del protocolo diagnóstico estructurado frente al no estructurado en pacientes que cumplían los criterios de fiebre de origen desconocido, se concluyó que el uso de un protocolo no estructurado no mostró una asociación significativa con una mayor precisión diagnóstica en comparación con un diagnóstico estructurado (OR: 0,98; IC del 95 %, 0,65-1,49) (21). No obstante, el análisis de la fiebre de origen desconocido (FOD) reveló variaciones significativas según la ubicación geográfica, con diferencias estadísticas en términos de tipo y frecuencia (5).

Se determinó que la prevalencia de FOD debido a infecciones fue del 49,0% en el sudeste asiático, un 34,0% correspondió a enfermedades inflamatorias no infecciosas en el Pacífico Occidental, en la región de China y se atribuyó un 24,0% a causas oncológicas en el Mediterráneo. Estos hallazgos respaldan la necesidad de que el personal médico utilice tablas de prevalencia en la evaluación de los pacientes, especialmente aquellas que deben ser incorporadas en los protocolos estructurados de la región, teniendo en cuenta la variabilidad entre diferentes sectores geográficos (5).

FOD es una enfermedad desafiante y un reto diagnóstico para los médicos en la actualidad. Estudios recientes han demostrado la importancia de realizar distintas pruebas complementarias con la finalidad de tener un diagnóstico claro. En caso de la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (FDG-PET/TC), es un método diagnóstico que combina el estudio anatómico con el funcional (21). Una técnica mediada por imagen que, mediante la acción del radioisótopo glucosa fluorodeoxiglucosa, detecta focos de aumento de acción metabólica y con ello, la exposición de transportadores (GLUT) en los diferentes grupos de tejidos, con preferencia por procesos inflamatorios y neoplásicos. Además, permite la evaluación del sistema linfático, enfermedades autoinmunes y la valoración de pacientes con FOD frente a un tratamiento, para ser aplicado en la fiebre de origen desconocido.

Las guías aprueban su uso siempre que no se haya revelado previamente un origen responsable de la FOD (21, 22). En el estudio realizado por Phil et al, en un estudio retrospectivo realizado a 110 pacientes pediátricos sometidos a FDG-PET/TC como método diagnóstico en la FOD en donde los resultados obtenidos fueron que en el 48% (53 pacientes) el FDG-PET/TC logró identificar positivamente la causa de la FOD, alcanzando una sensibilidad del 85,5%, una especificidad del 79,2% y un valor predictivo positivo del 84,1%. Esto se contrasta con la investigación realizada por Qianrui Li, et al., en la cual los resultados obtenidos fueron que los pacientes con FOD que se realizaban FDG-PET/TC tenían 17 veces más probabilidades de lograr un diagnóstico definitivo (odds ratio [OR]: 16,75; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 8,0-35, P < 0,00001), demostrando así la utilidad de este examen. La futura incorporación del FDGPET/CT como método diagnóstico no invasivo en casos de FOD requerirá más investigación, en busca de generar un protocolo definitivo.

Además, es importante tener en cuenta que la combinación diagnóstica espera la sensibilidad de PET/CT por separado (23, 24). En relación con la técnica previamente mencionada, algunos investigadores también sugirieron la aplicación de SPECT utilizando galio-65. Esta modalidad combina una tomografía computarizada por emisión única de fotón con la acción del radioisótopo galio-67 para visualizar focos inflamatorios, infecciones y neoplasias como posibles causas de fiebre de origen desconocido (FOD). Sin embargo, al comparar su impacto con FDG-PET/CT, se observó que esta última presentaba una mayor sensibilidad del 91%, en contraste con el 57% de sensibilidad de la SPECT con galio-65 (25).

Otros investigadores han llevado a cabo comparaciones entre la procalcitonina (PCT) y la proteína C reactiva (PCR) como herramientas diagnósticas para la fiebre de origen desconocido (FOD), debido a su alta sensibilidad y especificidad para enfermedades de origen infeccioso bacteriano, permitiendo descartar

causas no bacterianas. La sensibilidad de la PCT para distinguir entre focos bacterianos y no bacterianos resultó ser significativamente mayor en comparación con la PCR, registrando un valor de 0,85 (IC del 95%, 0,78 a 0,91) frente a 0,69 (IC del 95%, 0,49 a 0,83) respectivamente, con una diferencia estadísticamente significativa ($P < 0,05$). En cuanto a la especificidad, no se observaron diferencias significativas entre ambas pruebas.

Estos hallazgos sugieren que estas pruebas, en particular la PCT, podrían ser utilizadas de manera efectiva en la búsqueda de una etiología bacteriana en el diagnóstico clínico de la fiebre de origen desconocido causada por infecciones bacterianas graves (23). Por otra parte, otra herramienta utilizada es la secuenciación metagenómica de próxima generación (Q-mNGS), esta prueba consiste en el uso de un ácido nucleico para la detección de microorganismos patógenos desconocidos y difíciles relacionados con la etiología de la FOD. Un estudio realizado por Fu et al., demostró el valor diagnóstico de la secuenciación metagenómica cuantitativa (Q-mNGS) en el estudio de pacientes que padecen fiebre de origen desconocido. Este estudio retrospectivo contó con 175 pacientes con FOU y el objetivo era comparar la técnica Q-mNGS con cultivo y los métodos tradicionales, incluidos frotis, pruebas serológicas y amplificación de ácidos nucleicos (PCR tradicional). Los autores concluyeron que la Q-mNGS de sangre podría aumentar la tasa general de detección de nuevos organismos en un 22,9 y 19,79 %, y mejorar la tasa de diagnóstico en un 38,0 y 32,0 %, respectivamente (2, 26). Esto se complementa con el estudio realizado por Hong, et al., en dicho estudio se estudió a 149 pacientes con FOD hospitalizados, ellos fueron sometidos a Q-mNGS y se analizó retrospectivamente la detección de patógenos de rutina, los resultados obtenidos fueron que esta prueba detectó más especies que métodos microbiológicos convencionales, además tuvo una mayor tasa de predicción negativa (67,6%) y de conformidad total de 65,1%, asimismo, los pacientes que utilizaron esta prueba como método diagnóstico temprano tuvieron un tiempo significativamente más corto el momento de obtener un diagnóstico (6,05+/-6,23 frente a 10,5+/-6,4 días, $P < 0,001$), incluso un consumo menor de antibióticos (13,3+/-7,8 frente a 19,5+/-8,0, $P < 0,001$) en comparación con los pacientes que se realizaron esta prueba tiempo después (27).

De la misma manera, debido a la dificultad diagnóstica se han empleado estudios genéticos como la secuenciación completa del exoma (WES), este método diagnóstico sirve para identificar mutaciones genéticas asociadas al fenotipo clínico de los pacientes. En el estudio realizado por Wanru, et al., en 15 pacientes hospitalizados con FOD entre el año 2019 y 2021, con un diagnóstico poco claro, se recolectaron muestras de sangre para el estudio WES, los principales resultados obtenidos fueron que en 7 pacientes se identificaron 8 variaciones genéticas (CFTR, CD209, IRF2BP2, ADGRV 1, TYK2, MEFV, THBD y GATA2). En otro estudio realizado por Bijun, et al., en 145 pacientes con FOD a los que se les realizó WES, se obtuvo que el 5,5%, es decir 8 pacientes, presentaron anomalías cromosómicas, se identificaron trisomía 8, 7q11.23 dup, 3p26.3-p26.1 del/17q12 dup, 22q11.21 del y 6q23.3-q24. Estos estudios demuestran la utilidad de esta prueba para poder identificar anomalías cromosómicas que pueden cambiar el diagnóstico y tratamiento de la FOD en los pacientes a los que se aplica dicho examen, sin embargo, este estudio es considerado cuando otros exámenes no han arrojado un resultado confiable (28, 29).

CONCLUSIÓN

El abordaje de la fiebre de origen desconocido (FOD) representa un desafío clínico complejo. Los métodos diagnósticos tradicionales no han mostrado una mejora significativa en la precisión diagnóstica. El FDG PET/TC es una herramienta diagnóstica de gran valor, especialmente en el contexto de la fiebre de origen desconocido (FOD), ya que permite la identificación de focos de actividad metabólica anormal asociados a procesos inflamatorios e infecciosos. Su integración de imágenes anatómicas y funcionales mejora significativamente la precisión diagnóstica, ofreciendo una sensibilidad del 85.5% y una especificidad del 79.2%, con un valor predictivo positivo del 84.1%.

Desde una perspectiva de costo-beneficio, aunque el FDG PET/TC es una técnica relativamente costosa, su capacidad para proporcionar diagnósticos precisos y rápidos puede reducir la necesidad de procedimientos diagnósticos adicionales y hospitalizaciones prolongadas, lo cual se traduce en una reducción global de los

costos médicos a largo plazo. Además, estudios han demostrado que los pacientes con FOD que se someten a FDG PET/TC tienen una probabilidad significativamente mayor de recibir un diagnóstico definitivo, lo que justifica su uso desde un punto de vista económico y clínico.

El FDG PET/TC está particularmente indicado en patologías inflamatorias y neoplásicas, cuya capacidad para detectar focos de alta actividad metabólica es crucial. También se ha mostrado útil en la evaluación de enfermedades autoinmunes y en la monitorización de tratamientos oncológicos, dado que permite una evaluación precisa del sistema linfático y de los procesos inflamatorios en curso.

En cuanto a los estudios genómicos y genéticos, la combinación de FDG PET/TC con técnicas avanzadas como la secuenciación metagenómica de próxima generación (Q-mNGS), ofrece un enfoque integrado que potencia la identificación de etiologías infecciosas y genéticas subyacentes. Esta integración puede optimizar la precisión diagnóstica y terapéutica, aunque su implementación debe ser analizada cuidadosamente en términos de costo-beneficio, considerando el alto costo inicial de estos estudios y la infraestructura necesaria para su realización.

El diagrama de flujo de diagnóstico y tratamiento de Fiebre de Origen Desconocido (FOD) desarrollado por los autores es una herramienta clínica integral que optimiza el proceso diagnóstico. Este algoritmo guía a los profesionales de la salud mediante un enfoque estructurado que comienza con una evaluación inicial exhaustiva, incluyendo la historia clínica y el examen físico.

Incorpora pasos clave para identificar causas comunes y raras de FOD, facilitando la selección de pruebas diagnósticas adecuadas según los hallazgos iniciales, mejorando la precisión diagnóstica y reduciendo pruebas innecesarias. Además, incluye recomendaciones basadas en la evidencia para el uso de tecnologías avanzadas como el FDG PET/TC y estudios genómicos y genéticos, destacando su utilidad en la identificación de etiologías infecciosas, inflamatorias y neoplásicas.

Declaración de conflicto de intereses

Se declara que ninguno de los autores presenta algún conflicto de interés por el artículo..

Declaración de financiamiento

La publicación no presentó ningún medio de financiamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dong Y, Gao Y, Chai Y, Shou S. Use of Quantitative Metagenomics Next-Generation Sequencing to Confirm Fever of Unknown Origin and Infectious Disease [Internet]. *Frontiers in Microbiology*. 2022 [citado el 4 de noviembre de 2023];13:931058. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9289621/>
2. Wright W, Auwaerter P. Fever and Fever of Unknown Origin: Review, Recent Advances, and Lingering Dogma [Internet]. *Open Forum Infectious Diseases*. 2020 [citado el 4 de noviembre de 2023];7(5). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7237822/>
3. Unger M, Karanikas G, Kerschbaumer A, Winkler S, Aletaha D. Fever of unknown origin (FUO) revised [Internet]. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2019 [citado el 4 de noviembre de 2023];128(21):796-801. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5104815/>

4. Wright W, Mulders C, Auwaerter P, Bleeker P. Fever of Unknown Origin (FUO) – a call for new research standards and updated clinical management [Internet]. *The American Journal of Medicine*. 2021 [citado el 4 de noviembre de 2023]. Disponible en: doi:10.1016/j.amjmed.2021.07.038
5. Wright W, Yenokyan G, Auwaerter P. Prospective Studies Comparing Structured vs Nonstructured Diagnostic Protocol Evaluations Among Patients With Fever of Unknown Origin [Internet]. *JAMA Network Open*. 2022 [citado el 4 de noviembre de 2023];5(6). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9164007/>
6. Brown I, Finnigan A. Fever of Unknown Origin [Internet]. *Stat Pearls*. 2023 [citado el 4 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532265/>
7. Erdem H, Baymakova M, Alkan S, Letaief A, Yahia B, Dayyab F, et al. Classical fever of unknown origin in 21 countries with different economic development: an international ID-IRI study [Internet]. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2023 [citado el 4 de noviembre de 2023];42:387-398. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10096-023-04561-5>
8. Wright W, Yenokyan G, Auwaerter P. Geographic Influence Upon Noninfectious Diseases Accounting for Fever of Unknown Origin: A Systematic Review and Meta-Analysis [Internet]. 2022 [citado el 4 de noviembre de 2023];9(8). Disponible en: <https://academic.oup.com/ofid/article/9/8/ofac396/6652987>
9. Santacroce L, Colella M, Charitos IA, Di Domenico M, Palmirotta R, Jirillo E. Microbial and Host Metabolites at the Backstage of Fever: Current Knowledge about the Co-Ordinate Action of Receptors and Molecules Underlying Pathophysiology and Clinical Implications [Internet]. *Role of Microbial Metabolites in the Regulation of Host Immunity and Metabolism*. 2023 [citado el 4 de noviembre de 2023];13(3):461-466. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2218-1989/13/3/461>
10. Calle I, Dacosta A, Cervantes E. Síndrome febril prolongado y fiebre de origen desconocido [Internet]. *Sociedad Española de Infectología Pediátrica*. 2023 [citado el 4 de noviembre de 2023];2:347-368. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/21_sd_febril.pdf
11. Lara M, Álzate C, Carrera F. Fiebre de origen desconocido. Un enfoque para el Internista [Internet]. *Interdisciplinary Journal of Epidemiology and Public Health*. 2022 [citado el 4 de noviembre de 2023];5(2). Disponible en: <https://revistas.unilibre.edu.co/index.php/iJEPH/article/view/9879/9096>
12. De la Fuente C, Montes M. Fiebre de Origen Desconocido. *Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología. Tratado de Geriátrica para Residentes*. Madrid: International Marketing & Communication, S.A. (IM&C); 2020. p. 395-407.
13. Iko H. Fieber unklarer Genese [Internet]. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2021 [citado el 15 de enero de 2024];169(5):416-425. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7950420/>
14. Cunha V. Fever of Unknown Origin: Focused Diagnostic Approach Based on Clinical Clues from the History, Physical Examination, and Laboratory Tests [Internet]. 2020 [citado el 15 de enero de 2024];21(7):1137-1187. Disponible en: doi:10.1016/j.idc.2007.09.004
15. Tsuzuki S, Watanabe A, Iwata M, Toyama H, Terasawa T. Predictors of Diagnostic Contributions and Spontaneous Remission of Symptoms Associated with Positron Emission Tomography with Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose Combined with Computed Tomography in Classic Fever or Inflammation of Unknown Origin: a Retrospective Study [Internet]. *Journal of Korean Medical Science*. 2021 [citado el 15 de enero de 2024];36(22) Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8185121/>

16. Bharucha T, Rutherford A, Skeoch S, Alavi A, Brown M, Galloway J. Diagnostic yield of FDG-PET/CT in fever of unknown origin: a systematic review, meta-analysis, and Delphi exercise [Internet]. *Clinical Radiology*. 2021 [citado el 15 de enero de 2024];72(9):764-771. Disponible en: doi:10.1016/j.crad.2017.04.014
17. Kubota K, Tanaka N, Miyata Y, Ohtsu H, Nakahara T, Sakamoto S, et al. Comparison of 18F-FDG PET/CT and 67Ga-SPECT for the diagnosis of fever of unknown origin: a multicenter prospective study in Japan [Internet]. *ClinicalTrials*. 2021 [citado el 15 de enero de 2024];35(1):31-46. Disponible en: doi:10.1007/s12149-020-01533-z
18. Schönau V, Vogel K, Englbrecht M, Wacker J, Schmidt D, Manger B, et al. The value of 18F-FDG-PET/CT in identifying the cause of fever of unknown origin (FUO) and inflammation of unknown origin (IUO): data from a prospective study [Internet]. 2019 [citado el 15 de enero de 2024];77(1):70-77. Disponible en: doi:10.1136/annrheumdis-2017-211687
19. Kouijzer IJE, Mulders-Manders CM, Bleeker-Rovers CP, Oyen WJG. Fever of Unknown Origin: the Value of FDG-PET/CT [Internet]. *Seminars in Nuclear Medicine*. 2019 [citado el 15 de enero de 2024];48(2):100-107. Disponible en: doi:10.1053/j.semnuclmed.2017.11.004
20. Palestro C, Love C. Nuclear Medicine Imaging in Fever of Unknown Origin: The New Paradigm [Internet]. *Current Pharmaceutical Design*. 2019 [citado el 15 de enero de 2024];24(7):814-820. Disponible en: doi:10.2174/1381612824666171129194507
21. García JR. Síndrome febril de origen desconocido. Indicaciones de la PET/TC con 18 F-FDG en los procesos inflamatorios e infecciosos [Internet]. *Radiología*. 2019 [citado el 14 de enero de 2024];59(3):253-263. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rx.2016.07.007>
22. Hu L, Shi Q, Shi M, Liu R, Wang C. Diagnostic Value of PCT and CRP for Detecting Serious Bacterial Infections in Patients With Fever of Unknown Origin: A Systematic Review and Meta-analysis [Internet]. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*. 2019 [citado el 14 de enero de 2024];25(8) Disponible en: <https://journals.lww.com/00129039-201709000-00013>
23. García M, Soler P, Perez S. Fiebre de origen desconocido [Internet]. *Pediatría Integral*. 2023 [citado el 4 de noviembre de 2023];27(5):257-268. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7950420/>
24. Trapani S, Fiordelisi A, Stinco M, Resti M. Update on Fever of Unknown Origin in Children: Focus on Etiologies and Clinical Approach [Internet]. *Children*. 2023 [citado el 15 de enero de 2024];11(1). Disponible en: <https://www.mdpi.com/2227-9067/11/1/20#B67-children-11-00020>
25. Pijl J, Kwee T, Legger G, Peters H, Armbrust W, Schölvink E, et al. Role of FDG-PET/CT in children with fever of unknown origin [Internet]. 2020 [citado el 15 de enero de 2024];47:1596-1604. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-020-04707-z>
26. Li Q, Tian R, Wang H, Li L, Wu T, Ren Y, et al. Quantifying the contribution of 18F-FDG PET to the diagnostic assessment of pediatric patients with fever of unknown origin: a systematic review and meta-analysis [Internet]. 2022 [citado el 15 de enero de 2024];52:1500-1511. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00247-022-05333-7>
27. Chen H, Tang M, Yao L, Zhang D, Zhang Y, Zhao Y, et al. Early application of metagenomics next-generation sequencing may significantly reduce unnecessary consumption of antibiotics in patients

with fever of unknown origin [Internet]. 2023 [citado el 15 de enero de 2024];478. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12879-023-08417-3>

28. Guo W, Feng X, Hu M, Shangguan Y, Xia J, Hu W, et al. The Application of Whole-Exome Sequencing in Patients With FUO [Internet]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2022 [citado el 15 de enero de 2024];11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8790153/>
29. Sun B, Yang M, Hou J, Wang W, Ying W, Hui X, et al. Chromosomal abnormalities related to fever of unknown origin in a Chinese pediatric cohort and literature review [Internet]. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2022 [citado el 15 de enero de 2024];17(1):292. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35897075/>