

Fiebre de origen desconocido secundaria a cáncer de colon

¹López Marina V, ²Alcolea García R, ³Pizarro Romero G, ⁴Costa Bardají N

¹Centro de Atención Primaria Piera

²Centro de Atención Primaria Besós

³Centro de Atención Primaria Badalona 6-Llefiá

⁴Centro de Atención Primaria Río de Janeiro
Barcelona

Varón de 72 años de edad, bebedor de 20 gramos diarios de alcohol en la actualidad (en épocas anteriores tenía un consumo de alrededor de 50-60 gramos diarios de alcohol), sin hábito tabáquico. Como únicos antecedentes médico-quirúrgicos de interés presenta hiperplasia benigna de próstata grado I en tratamiento con tamsulosina (0,4 mg/24 horas) y gonartrosis grado I bilateral en tratamiento con Paracetamol (650 mg si precisa).

Consulta de forma urgente en nuestro centro de salud y al centro hospitalario de referencia por picos febriles (38,5-39 °C) de predominio vespertino, que ceden con paracetamol a demanda, sin otra clínica acompañante y de siete días de duración.

Las exploraciones físicas practicadas son anodinas

Pasado este tiempo, el paciente se mantiene afebril durante cinco días y posteriormente vuelve a presentar los picos febriles vespertinos. Tras seis días tomando paracetamol a demanda y con buena respuesta, acude a consulta.

La exploración física por aparatos es estrictamente normal.

Con la sospecha de fiebre de origen desconocido se le remite a Urgencias del hospital de referencia para ingreso hospitalario en Medicina Interna, donde se objetiva el síndrome febril.

Durante su ingreso se practican las siguientes pruebas diagnósticas, todas las cuales resultan normales:

- Analítica: hemograma y fórmula; coagulación; velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR); bioquímica con proteínas totales, albúmina, proteinograma, ionograma, perfil hepático y renal; función tiroidea; sedimento

urinario con urocultivo; urianálisis; factor reumatoide (FR), anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anti-DNA, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos con patrones de fluorescencia perinuclear y citoplasmático (p-ANCA y c-ANCA, respectivamente); antiestreptolisinas, serología para los virus de la hepatitis A, B, C, D y E, citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr (VEB), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), lúes, toxoplasma, fiebre Q, brucella, leishmania y fiebre tifoidea.

- Hemocultivos seriados
- Estudio de heces: coprocultivo, estudio de parásitos y prueba de sangre oculta
- Mantoux
- Electrocardiograma
- Radiografía y tomografía axial computerizada (TAC) de tórax y abdomen
- Gammagrafía con Tc-99m coloidal
- Aspirado de médula ósea

Figura 1: Tumoración detectada por fibrocolonoscopia en la flexura esplénica, a 36 cm del margen anal



Dada la negatividad de todas las exploraciones, que la fiebre cede a los cuatro días del ingreso y el buen estado general del paciente, se procede al alta hospitalaria para proseguir el estudio en consultas externas y establecer la etiología.

Durante dos meses permanece asintomático. Después de este tiempo se inicia de nuevo un cuadro de picos febriles vespertinos (38,5-39,2 °C), leve disnea, dolor abdominal cólico generalizado y estreñimiento.

Reingresa en el Servicio de Medicina Interna del hospital de referencia. Destacan los siguientes hallazgos en las exploraciones complementarias realizadas:

- Analítica: normal
- Ecografía abdominal y reno-vésico-prostática: dos quistes sinusales en ambos riñones, de tamaño 0,5-0,8 mm de diámetro; hiperplasia benigna de próstata grado I
- Radiografía de tórax: dos nódulos pulmonares, uno en cada lóbulo inferior
- Radiografía abdominal: normal
- TAC tóraco-abdominal: se confirman los nódulos en ambos lóbulos inferiores (uno en el inferior izquierdo, de 1 cm de diámetro, y otro en el inferior derecho, de 1,5 cm de diámetro) y se detecta engrosamiento parietal estenosante en la flexura esplénica del colon
- Fibrocolonoscopia: confirma la imagen estenosante en la flexura esplénica, a 36 cm del margen anal (figura 1). La anatomía patológica de la biopsia es compatible con adenocarcinoma de colon

Se practica una hemicolectomía izquierda con anastomosis colorrectal manual y se confirma con la anatomía patológica definitiva un adenocarcinoma de bajo grado (pT2N0). Como complicaciones postoperatorias presenta infección por candidas del catéter de la vía central y sepsis secundaria (requirió tratamiento con fluconazol endovenoso) y desprendimiento vítreo del ojo derecho.

Tras la intervención quirúrgica el paciente es derivado al Servicio de Oncología del centro de referencia, donde se le realiza nueva TAC torácica. En ella se evidencian dos nódulos en el lóbulo pulmonar superior izquierdo, además de los ya presentes en los inferiores, con marcadores tumorales negativos

Se solicita tomografía con emisión de positrones (PET) para la filiación de las lesiones nodulares pulmonares. Se observa hipercaptación en los cuatro nódulos, muy sugestivo de metástasis.

Se piden pruebas funcionales respiratorias, que resultan ser normales: índice de Tiffeneau 112 %, FEV1 3000 cc (99 %) y FVC 3360 cc (126 %).

Con preoperatorio correcto, y bajo anestesia general, se realiza toracotomía posterior izquierda con segmentectomía atípica para la exéresis de los dos nódulos del lóbulo superior y el del lóbulo inferior del pulmón izquierdo. En la TAC tóraco-abdominal de control a los dos meses presenta dos nódulos en el lóbulo superior y dos en el inferior de pulmón derecho, tres nódulos hepáticos y uno renal izquierdo, con hipercaptación de todos ellos en la PET, muy sugestivo de metástasis.

El paciente rehúsa hacer quimio y radioterapia y fallece a los ocho meses por carcinomatosis metastásica peritoneal.

COMENTARIO

La fiebre de origen desconocido (FOD) es un síndrome clínico producido habitualmente por enfermedades no raras que se presentan de forma atípica; en él la fiebre se constituye en la manifestación principal y/o prolongada y no existen otras características clínicas que definan un proceso bien determinado.

Su etiología implica a muchas entidades nosológicas (tabla 1)^{1,2}. Las más frecuentes son las infecciones en 40 % de los casos, las neoplasias en 30 %, patologías autoinmunes en 15 %, otras causas en 7% y sin demostración de una causa clara en 8 %³⁻⁷.

La prevalencia de la FOD no se conoce con exactitud y presenta variaciones dependiendo de las diferentes áreas geográficas y grupos de población que se estudien, los recursos sanitarios de que se disponga y, especialmente, del desarrollo de las técnicas diagnósticas. Se estima que es de 1,3-2,9 %.

El cáncer de colon es una causa muy rara de FOD, con una frecuencia según distintas series del 0-1 %³⁻⁸.

La definición de FOD fue establecida por Petersdorf y Beeson en 1961: temperatura superior a 38,3 °C, medida en varias ocasiones; duración de

más de tres semanas y no tener diagnóstico, a pesar de un estudio de una semana con el enfermo hospitalizado³.

La notable disminución o incluso desaparición de algunas enfermedades, la aparición de otras, el desarrollo de nuevas tecnologías diagnósticas, el aumento de enfermos con inmunosupresión grave y la mayor derivación del estudio diagnóstico a las consultas externas (muchos de estos pacientes presentan síntomas semiagudos o crónicos y el ingreso se reserva para enfermos más graves con el consiguiente aumento de las complicaciones nosocomiales) hicieron que en 1991 Durack y Street revisaran esta definición y establecieran cuatro categorías diagnósticas, todavía hoy vigentes². Las cuatro comparten el criterio de fiebre de 38,3 °C o superior, determinada en varias ocasiones:

- FOD clásica: más de tres semanas de duración y ausencia de diagnóstico etiológico después de tres días de estancia hospitalaria o tres visitas extrahospitalarias, a pesar de las exploraciones efectuadas
- FOD neutropénica: menos de 500 neutrófilos/ml (o en riesgo de disminución por debajo de esta cifra en uno o dos días) y ausencia de diagnóstico etiológico después de tres días, a pesar de las exploraciones adecuadas (incluyendo incubación al menos de 48 horas de los cultivos microbiológicos)
- FOD nosocomial: enfermo hospitalizado, ausencia de infección o incubación de la misma en el momento del ingreso y falta de diagnóstico después de tres días, a pesar de las exploraciones adecuadas (incluyendo incubación al menos de 48 horas de los cultivos microbiológicos)
- FOD asociada al VIH: infección por VIH confirmada, fiebre de más de cuatro semanas en el enfermo ambulatorio y superior a tres días en el hospitalizado, y ausencia de diagnóstico etiológico después de tres días de estancia hospitalaria o tres visitas extrahospitalarias, a pesar de las exploraciones adecuadas (incluyendo al menos tres días de incubación de cultivos)

La etiología de la FOD también ha sufrido algunas variaciones por los mismos motivos que la llevaron a redefinirla. Así, si en las primeras series las infecciones (tuberculosis, colecistitis, abscesos abdominales, endocarditis, infección por citomegalovirus...) eran la primera causa de FOD con mucha diferencia y la falta de demostración de causa y la

fiebre simulada eran también muy frecuentes^{3,4}, a partir de los años noventa la epidemiología etiológica varía (cobra gran importancia la infección por VIH, sobre todo hasta principios de siglo XXI), en el sentido de que estos procesos disminuyen su prevalencia a favor de las enfermedades oncológicas (linfomas, leucemias, carcinomatosis y metástasis), enfermedades por hipersensibilidad y patologías autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, arteritis de células gigantes, panarteritis nodosa y enfermedad de Still del adulto) y de la fiebre por fármacos^{6,7,10}.

En la metódica diagnóstica de la FOD no existen algoritmos de decisión científicos definitivos, aunque se dispone de algunas aproximaciones diagnósticas. La metodología más comúnmente aceptada es la utilización de tres líneas de exploración para llegar a su etiología (tabla 2)^{1,11}. La primera línea es la más consensuada y la tercera es la última batería diagnóstica según algunos autores^{7,11}; sin embargo, para otros la laparoscopia diagnóstica, la laparotomía exploradora y el ensayo terapéutico (hoy día prácticamente nunca se han de realizar) constituyen una cuarta línea de exploración¹. Las exploraciones de una línea y otra no son excluyentes: siempre se irán efectuando según del resultado de las previas y dependiendo de la evolución del cuadro se podrán repetir. Por otra parte, dado que el cáncer de colon es una causa muy poco frecuente de FOD, en los últimos años existe una tendencia al aumento de su incidencia como causa de ésta (más de 70 casos hay descritos en la literatura)¹², por lo que abogamos por realizar la fibrocolonoscopia en la segunda línea de exploración en vez de en la tercera o cuarta, sobre todo cuando haya clínica sugerente o antecedentes familiares o personales de patología intestinal.

La fiebre en los pacientes con cáncer de colon se ha atribuido a la rotura de la barrera mucosa y a la invasión local o a distancia por bacterias propias del intestino. De esta manera, se han relacionado con el cáncer de colon las bacteriemias por *S. bovis* y por *E. coli* sin origen génito-urinario; estas bacteriemias se consideran un signo precoz de cáncer de colon en la FOD⁸.

Los pacientes que cursan con un cuadro de FOD como forma de presentación de un cáncer tienen peor pronóstico que si cursan sin ella: mayor morbimortalidad y mayor probabilidad de desarrollar metástasis a distancia¹³.

El papel del médico de atención primaria es

muy importante en el abordaje de la FOD, sobre todo en la realización de una buena historia clínica (anamnesis y exploración física por aparatos exhaustiva), en la constatación de la fiebre, en la realización de gran parte de las exploraciones de primera línea, en la derivación al nivel especializado cuando esté indicado (cuadro inicial grave, no llegar al diagnóstico etiológico con las pruebas realizadas de primera línea, llevar muchos días de fiebre cuando el paciente consulta –como en nuestro caso– por el peligro de deshidratación y/o desnutrición, o empeoramiento del estado general del paciente que requiera ingreso) y en el seguimiento del paciente junto con las consultas externas de Medicina Interna del hospital de referencia.

BIBLIOGRAFIA

1. Gatell JM. Fiebre de origen desconocido. En: Ferreras Rozman. Medicina interna (12ª edición). Barcelona: Doyma 1992; pág 2507-11.

2. Gelfand JA, Dinarello CHA, Wolf SHM. Fiebre y fiebre de origen desconocido. En: Harrison. Principios de medicina interna (13ª edición). Madrid: McGraw-Hill- Interamericana 1994; pág 94-104.
3. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report of 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1961;40:1-30.
4. Larson EB, Featherstone HJ. Fever of undetermined origin: diagnosis and follow up of 105 cases, 1970-80. *Medicine (Baltimore)* 1982;61:269-92.
5. Knockaert DC, Vanneste LJ, Vanneste SB, Bobbaers HJ. Fever of unknown origin in the 1980s. An update of the diagnostic spectrum. *Arch Intern Med* 1992;152:51-5.
6. Ramos RJM, Ramos GR, Herrero HF. Fiebre de origen desconocido en Medicina Interna. Experiencia de autores españoles durante 20 años. *Ann Med Int* 1997;14:585-92.
7. Gaeta GB, Fusco FM, Nardiello S. Fever of unknown origin: a systematic review of the literature for 1995-2004. *Nil Med Commun* 2006;27:205-11.
8. Fernández GML, Jiménez RA, De Julián JA, Górgolas HMM, González CR. Fiebre recurrente como primera manifestación del cáncer de colon. *Rev Clin Esp* 2002;202:592-5.
9. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin: reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis* 1991;11:35-51.
10. Díaz MM, Barbado HFJ, Gómez CJ, Fabra CS, Zamora VFX, López DM, et al. Fiebre de origen desconocido clásica: cambios en dos series asíncronas en un hospital universitario. *Rev Clin Esp* 2007;207:13-15.
11. Curran A. Protocolo diagnóstico de los síndromes febriles prolongados sin focalidad. *Medicine* 2006;9:3310-13.
12. Karachalios GN, Karachaliou IG, Bablekos G, Charalabopoulos K. Fever of unknown origin in carcinoma of the colon. *Med Princ Pract* 2004;13:169-70.
13. Sorensen HT, Møllekjær L, Skriver MV, Johnsen SP, Nørgård B, Olsen JH, et al. Fever of unknown origin and cancer: a population-based study. *Lancet Oncol* 2005;6:851-5.

TABLA 1
Etiología de la FOD^{1,2}

Infecciones

- Bacterias:
 - Tuberculosis* y otras enfermedades por micobacterias
 - Colecistitis*
 - Colangitis*
 - Abscesos intraabdominales*
 - Endocarditis infecciosa*
 - Abscesos hepáticos
 - Hepatitis bacteriana
 - Enfermedad inflamatoria pélvica
 - Diverticulitis
 - Apendicitis
 - Pielonefritis
 - Prostatitis y abscesos prostáticos
 - Abscesos intrarenales
 - Abscesos perinefríticos
 - Abscesos dentarios
 - Sinusitis
 - Vasculopatías infecciosas
 - Meningococemia crónica
 - Gonococemia
 - Vibriosis
 - Listeriosis
 - Brucelosis
 - Bartonelosis
 - Bacteriemias en pacientes cirróticos
 - Leptospirosis
 - Borreliosis
 - Enfermedad por arañazo de gato
 - Enfermedad de Lyme
 - Fiebre por mordedura de rata
 - Salmonelosis
 - Sífilis
 - Legionelosis
 - Fiebre tifoidea
 - Tularemia
 - Actinomicosis
 - Nocardiosis
 - Bacilo de Whipple
 - Hongos:
 - Aspergilosis
 - Blastomicosis
 - Candidiasis
 - Coccidioidomicosis
 - Criptococosis
 - Histoplasmosis
 - Mucormicosis
 - Paracoccidioidomicosis
 - Esporotricosis
 - Parásitos:
 - Toxoplasmosis
 - Amebiasis
 - Paludismo
 - Triquinosis
 - Toxocariasis
 - Leishmaniasis
 - Enfermedad de Chagas
 - Babesia
 - Pneumocystis carinii
 - Strongyloides
 - Rickettsias:
 - Tifus murino
 - Viruela rickettsial
 - Ehrlichiosis
 - Fiebre Q
 - Enfermedad por arañazo de gato/
angiomas bacilar (*Rochlimaea henselae*)
 - Clamidas:
 - Psitacosis
 - Linfogranuloma venéreo
 - Virus:
 - Virus de la Inmunodeficiencia Humana*
 - Citomegalovirus *
 - Virus de Epstein Barr
 - Coxsackie B
 - Hepatitis A, B, C, D y E
 - Dengue
 - Micoplasmas
- ### Neoplasias
- Linfomas (Hodgkin y no Hodgkin)*
 - Carcinomatosis / metástasis*
 - Leucemias*
 - Mieloma Múltiple
 - Cáncer renal / angiomiolipoma renal
 - Cáncer pulmonar
 - Neoplasias de páncreas
 - Cáncer hepático
 - Cáncer de colon
 - Sarcoma óseo
 - Mixoma auricular
 - Melanoma maligno
 - Linfadenopatía angioinmunoblástica
 - Granulomatosis linfomatoide
 - Sarcoma de Kaposi epidémico
- ### Enfermedades por hipersensibilidad Patologías autoinmunes
- Lupus eritematoso sistémico*
 - Enfermedad de Still del adulto*
 - Arteritis de células gigantes*
 - Panarteritis nudosa*
 - Fiebre reumática
 - Artritis reumatoide
 - Vasculitis por hipersensibilidad o idiopática
 - Policondritis recidivante
 - Polimialgia reumática
 - Aortitis de Takayasu
 - Granulomatosis de Wegener
 - Enfermedad mixta del tejido conjuntivo
 - Eritema multiforme
 - Enfermedad del suero
 - Enfermedad de Behçet
 - Neumonitis por hipersensibilidad
 - Enfermedad de Weber-Christian
- ### Enfermedades hereditarias y metabólicas
- Insuficiencia suprarrenal
 - Amiloidosis
 - Fiebre mediterránea familiar
 - Hiperlipoproteinemia tipos I y V

TABLA 1 (contº)

<p>Enfermedades hereditarias y metabólicas (contº)</p> <p>Neutropenia cíclica Enfermedad de Fabry Hiperinmunoglobulinemia D y fiebre periódica</p> <p>Patologías que alteren la regulación de la temperatura corporal</p> <p>A nivel central:</p> <p>Tumor cerebral Accidente cerebrovascular Encefalitis Disfunción hipotalámica A nivel periférico: Hipertiroidismo Feocromocitoma</p> <p>Otras patologías</p> <p>Fiebre secundaria a fármacos*: salicilatos, penicilina, novobiocina, ácido paraaminosalicílico, anfotericina B, antitérmicos, barbitúricos, cefalosporinas, fenitoína, quinidina, sulfamidas, yoduros, propiltiouracilo, procainamida, cloramfucil, difenilhidantoínas, hidrala-</p>	<p>zina, isoniazida, 6-mercaptopurina, alfa-metildopa, nitrofurantoína, rifampicina, etc Hipertermia habitual (exageración del ritmo circadiano)* Embolias pulmonares recidivantes y/o múltiples Reabsorción de hematomas Aneurisma disecante de aorta Gota Sarcoidosis Urticarias Tiroiditis subaguda de De Quervain Hepatitis aguda alcohólica Hepatitis granulomatosa Cirrosis de Laennec Síndrome de Budd-Chiari Enfermedades hemolíticas / hemoglobinopatías Enfermedad de Crohn Síndrome del postinfarto de miocardio Infarto/necrosis hística Otras fiebres periódicas</p> <p>Fiebre simulada*</p> <p>Casos de FOD no diagnosticados*</p> <p>*Etiologías más frecuentes de FOD</p>
---	---

TABLA 2

Líneas de exploración para llegar al diagnóstico etiológico de la FOD^{1,11}

Primera línea de exploración	Segunda línea de exploración
<p>Historia clínica minuciosa, detallada e individualizada, con anamnesis completa y exploración física por aparatos pormenorizada Hemograma, bioquímica en sangre y orina, extensión/ frotis sanguíneo Proteinograma, T4 libre, T3 y TSH VSG, PCR, FR, ANA, p-ANCA y c-ANCA BK y cultivo de orina, y si procede de esputo Hemocultivos para bacterias y micobacterias Sedimento urinario y urocultivo Estudio de heces: coprocultivo, estudio de parásitos y test de sangre oculta Mantoux Serologías: antiestreptolisinas, serologías para los virus de la hepatitis A, B, C, D y E, CMV, VEB, VIH, lúes, toxoplasma, fiebre Q, brucella, leishmania y fiebre tifoidea Gota gruesa (si viajes) Radiografía de tórax y radiografía simple de abdomen TAC tóraco-abdominal Fondo de ojo Electrocardiograma, ecocardiograma Ecografía abdominal y pélvica</p>	<p>Serologías: yersinia, borrelia, leptospira, chlamidia Enzima convertidora de la angiotensina, crioglobulinas, anticuerpos anti-DNA, complemento (CH50, C3 y C4) Aspirado de médula ósea Gammagrafía con Tc 99m coloidal, Indio 111 o Galio 67 Eco-doppler color de la arteria temporal Eco-doppler de extremidades inferiores Resonancia Magnética Nuclear y/o TAC craneal PET</p> <p>Tercera línea de exploración</p> <p>Tránsito intestinal, enema opaco, angiografía abdominal y renal Panendoscopia oral, fibrobroncoscopia Fibrogastroscopia, fibrocolonoscopia Electromiograma Punción lumbar Mamografía Biopsias: piel, músculo, nervio periférico, arteria temporal, ganglionar, ósea, hepática, renal, intestinal Laparoscopia diagnóstica Laparotomía exploradora Ensayo terapéutico</p>