



### Introducción

El síndrome febril prolongado (SFP) es una de las entidades más complejas y difíciles de resolver con la que se enfrenta el médico en la práctica habitual. Recientemente, se verifican cambios en la etiología y el uso de los procedimientos diagnósticos invasivos y no invasivos; sin embargo, un considerable número de pacientes permanecen sin diagnóstico. De todos modos, las pruebas diagnósticas son, en general, exitosas con hallazgos característicos en el examen físico.

Se ha informado que la mortalidad es de aproximadamente 1.5% a 3% en pacientes internados; del 12% a 35% de estos enfermos mueren por problemas relacionados con el SFP. Los pacientes a quienes se les diagnostica un proceso maligno tienen mayor mortalidad (52% a 100% dentro de los 5 años del diagnóstico).

Se describen 3 situaciones:

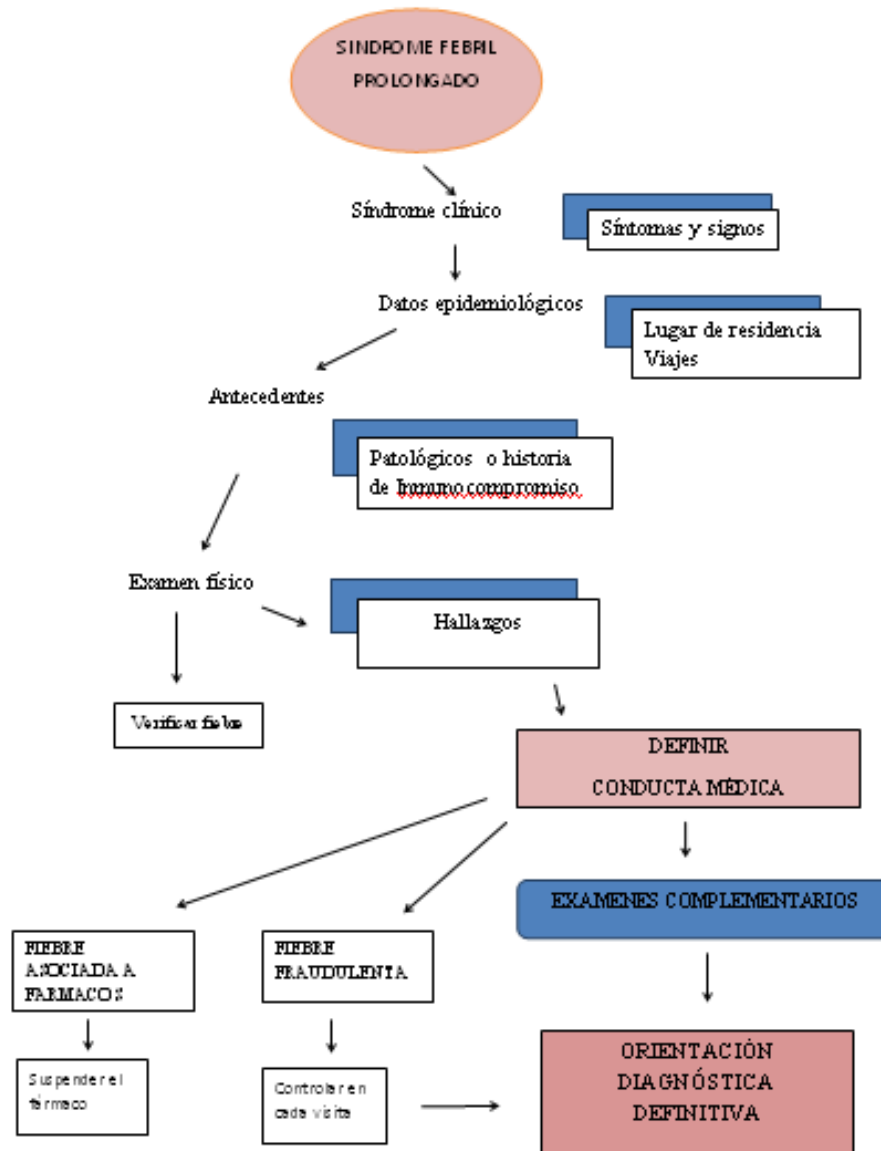
- fiebre de corta duración (menor o igual a 2 semanas), generalmente de causa infecciosa y origen viral, que se acompaña de manifestaciones clínicas inespecíficas que terminan autolimitándose.
- prolongación de la fiebre, cuya causa permanece sin diagnóstico por más de 2 semanas.
- situación en que la fiebre se autolimita, pero regresa periódicamente, con intervalos mayores de 2 semanas.

En 1961, Petersdorf y Beeson impusieron una definición y una metodología de estudio. Se considera síndrome febril de origen desconocido a la presencia de fiebre superior a 38.3°C en varias ocasiones, que persiste sin diagnóstico por 3 semanas o más, o aquellos casos sin diagnóstico durante una semana de estudio hospitalario. A partir de 1991, tras el trabajo de Durack y Street se reencuadró el perfil de SFP y se propusieron 4 categorías:

1. SFP en el adulto inmunocompetente
2. SFP hospitalario
3. SFP en inmunocomprometidos
4. SFP en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<i>Revisó</i>	<i>Aprobó</i>
<i>Nombre</i>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
<i>Firma</i>		
<i>Fecha</i>	08/05	23/05

Evaluación del SFP





Es fundamental elaborar una historia clínica detallada, que se repetirá cada vez que se tenga contacto con el paciente, indagando sobre datos clínicos, epidemiológicos, antecedentes personales y familiares, hábitos, enfermedades de base genética, ingesta de medicamentos, viajes recientes, exposiciones a situaciones, alimentación no habitual, contacto con pájaros u otros animales, ambientes laborales y contacto reciente con personas que tuvieron síntomas similares. Con respecto a los datos epidemiológicos, son importantes los factores demográficos en la orientación inicial, dada la relevancia de las enfermedades regionales en Argentina.

El primer paso en la evaluación de los pacientes con SFP, es verificar la presencia de fiebre.

### **Exámenes Complementarios**

#### **Laboratorio**

En la mayoría de las series, las pruebas no invasivas de laboratorio han contribuido al diagnóstico en un 25% de los casos. Dentro de los exámenes complementarios básicos de laboratorio se encuentran:

- hemograma completo
- hepatograma
- plaquetas
- eritrosedimentación
- proteína C reactiva
- orina completa
- fosfatasa alcalina
- ferritina
- lactato deshidrogenasa
- perfil tiroideo
- hemocultivos de sangre periférica: con utilización de técnica estéril, 2 hemocultivos periféricos en sitios diferentes, con una diferencia entre ellos de 15 minutos, con recolección de 7 a 10 ml de sangre
- serologías: entre ellas, contra el virus de Epstein Barr, citomegalovirus, ELISA contra VIH, virus de las hepatitis A, B y C, VDRL, serologías para *Salmonella typhi* y *paratyphi*, brucelosis, leptospirosis.
- marcadores de enfermedades autoinmunes: factor reumatoideo, anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), anti-Sm, anti-DNA, etc. Estos tests contribuyen en un 50% en el diagnóstico de pacientes que tienen un resultado positivo.

### Estudios por Imágenes

Los estudios de imágenes ayudan a localizar anomalías que guían para la realización de procedimientos invasivos. Entre ellos, se citan la ecografía abdominal, el ecocardiograma, la tomografía computada (tórax, abdomen, pelvis u otros sitios), la tomografía con emisión de positrones, la resonancia magnética y el centellograma. Se comienza por los más sencillos, como la radiografía de tórax (detección de infiltrados, opacidades, derrame pleural, cavitaciones, etc.) y se continúa por la ecografía de abdomen y las tomografías. Cuando las lesiones son pequeñas, por lo cual existen otras técnicas que nos orientan en el diagnóstico, como ocurre con el centellograma con leucocitos marcados con indio o galio, que permite identificar procesos neoplásicos o inflamatorios antes que otras técnicas.

La resonancia magnética provee excelente resolución estructural para visualizar estados avanzados de enfermedad. Ayuda a la evaluación de estructuras internas (hueso, músculos, tendones, ligamentos, cartílago y pequeños órganos, tales como glándula prostática, testículos, útero y regiones aledañas). También es útil la tomografía por emisión de positrones, que presentan un 80% de sensibilidad y especificidad en algunos estudios, siendo menor el porcentaje informado en otros ensayos.

La ecografía Doppler de miembros inferiores puede proveer información en pacientes con tromboembolismo de pulmón recurrente.

### Procedimientos Diagnósticos Invasivos

- El examen histopatológico de las muestras obtenidas por biopsia, laparotomía o laparoscopia puede brindar el diagnóstico definitivo en algunos casos; no obstante, en la mayoría de las publicaciones, la biopsia da el diagnóstico final en menos de la mitad de los pacientes.
- Se prefiere la laparoscopia exploradora a la laparotomía; se realiza cuando las técnicas de diagnóstico por imágenes detectan una anomalía, particularmente para el diagnóstico de tumores sólidos, tuberculosis y linfomas.
- Se sugiere la exéresis de ganglios linfáticos en lugar de la punción-aspiración. El rendimiento va del 46% al 80 % de las casuísticas.
- La biopsia de médula ósea con cultivo puede contribuir al diagnóstico en cerca del 39% de los pacientes. En varios estudios se ha informado un rendimiento de 10% a 35%, que se eleva cuando se asocian alteraciones hematológicas, utilización de drogas inmunosupresoras, infección por VIH o adenopatías.
- La biopsia de hígado contribuye al diagnóstico cuando se encuentran anomalías en el hepatograma, o masas o lesiones focales.

### Presentación Clínica

La presentación clínica de la fiebre suele asociarse con otras manifestaciones:

- Exantema
- Adenopatías
- Manifestaciones articulares
- Hepatoesplenomegalia
- Soplo
- Ictericia
- Eosinofilia

Todos estos hallazgos orientan al diagnóstico y permiten definir la conducta médica adecuada. Las **causas** pueden dividirse en 4 grupos:

- **infecciosas:** virales (herpes virus, citomegalovirus, Epstein Barr: la serología contribuye al diagnóstico en cerca del 5% a 10% de los casos); parasitarias (como toxoplasmosis), fúngicas (histoplasmosis, aspergilosis); bacterianas (fiebre tifoidea, micobacterias, etc.)
- **autoinmune:** se caracterizan por fiebre, compromiso articular cutáneo y renal. Entre ellas se encuentran la enfermedad de Still del adulto, la artritis reumatoidea, la enfermedad mixta del tejido conectivo, el lupus eritematoso sistémico, la vasculitis por hipersensibilidad, la arteritis de células gigantes, la periarteritis nodosa, el eritema multiforme, la neumonitis, etc.
- **neoplasias:** síndromes linfoproliferativos, entre otros.
- **miscelánea:** sarcoma de Kaposi, enfermedad de Castelman, etc.

**Tabla 1. Comparación de las causas de SFP en algunas series**

Diagnósticos	<i>Petersdorf, 1961 (n = 100)</i>	<i>Larson, 1982 (n = 105)</i>	<i>Jacob, 1984 (n = 50)</i>	<i>Knockaert, 1992 (n = 199)</i>	<i>Lui, 2002 (n = 78)</i>
Infecciones	36	30.4	42	22.7	42.3
Neoplasias	19	31.4	22	7	6.4
Autoinmunes	19	15	20	21.5	20.5
Miscelánea	15	8.5	8	14.5	7.7
Sin diagnóstico	9	16	8	25.6	23.1

Un número variable de pacientes con SFP en las series publicadas no tienen diagnóstico etiológico.



### **Situaciones Especiales**

#### **Fiebre por Fármacos**

Es importante conocer exactamente que fármacos estaba recibiendo el paciente al momento del inicio del SFP y tener en cuenta algunas recomendaciones:

- Comprobar la existencia de la fiebre con mediciones frecuentes.
- Secuencia temporal entre la administración del fármaco y la fiebre
- Identificar la acción farmacológica y la elevación térmica.
- Desaparición de la fiebre en las siguientes 96 horas.
- Reaparición de la fiebre con la reinstauración del fármaco.
- Cualquier fármaco puede producir fiebre, pero excepcionalmente el paciente puede tener otras manifestaciones, como exantema y prurito. También la administración puede asociarse con vasculitis, poliadenopatias o nefritis intersticial.
- Los fármacos más involucrados pueden ser antimicrobianos (beta-lactámicos, antituberculosos, trimetoprima-sulfametoxazol), antineoplásicos (bleomicina, metrotrexato), antiepilépticos u otros (alfa-metildopa, quinidina, etc.)

#### **Fiebre Fraudulenta**

El diagnóstico requiere un alto grado de sospecha. Existen 2 formas:

1. Fiebre ficticia, en la que el paciente no tiene fiebre sino que altera los valores del termómetro.
2. Fiebre facticia, en la que el paciente tiene fiebre autoprovocada por inoculación de sustancias pirogénicas diversas.

Algunos datos, pueden generar el alerta al médico:

- Pertenencia al equipo de salud
- Es más frecuente en mujeres
- Antecedentes de trastornos psicológicos o psiquiátricos.
- Ausencia de fiebre cuando el control térmico es vigilado por otro profesional o un familiar.
- Temperaturas extremas en intervalos cortos entre una y otra toma.
- Buen estado general con exámenes clínicos negativos.

#### **Fiebre en el Paciente Inmunocomprometido, sin Infección por VIH**

Se integran en este grupo sujetos que reciben drogas inmunosupresoras o citotóxicas; frecuentemente estas patologías febriles son de origen infeccioso.



Los individuos con neutropenia febril o trasplante (órgano sólido o médula ósea) presentan alteración de la inmunidad humoral y celular, por lo cual son más propensos a padecer infecciones causadas por bacterias (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*), hongos (aspergilosis, *Candida* spp.) y parásitos (*Pneumocystis jiroveci*, *Toxoplasma gondii*).

### **Fiebre en Pacientes VIH Positivos**

La primera fase de la infección por VIH está caracterizada por un síndrome similar mononucleosis, pudiendo estar acompañada de otros síntomas que se resuelven. Luego se ingresa en un fase de latencia en la que, si no se indica terapia antirretroviral de gran actividad según las recomendaciones habituales, aparecen enfermedades oportunistas. Para evaluar un paciente VIH positivo es fundamental la historia clínica previa, el recuento de linfocitos CD4+ y las enfermedades marcadoras, para definir cuál es la conducta médica a seguir. En la mayoría de los casos, las enfermedades oportunistas están asociadas con recuentos de linfocitos CD4+ < 200 elementos/ $\mu$ l (neumonía por *P. jiroveci*, linfomas, tuberculosis, infección por micobacterias atípicas, criptococosis, enfermedades endémicas como histoplasmosis y enfermedad de Chagas).

### **Fiebre en Pacientes Hospitalizados**

En pacientes con fiebre determinada en varias oportunidades después de 3 días de internación se sospechan enfermedades que no se estaban incubando en la etapa previa a la hospitalización. En la mayoría de los casos se trata de infecciones asociadas a los cuidados de la salud (intrahospitalarias), como complicaciones de cirugías, utilización de catéteres (vasculares, sonda vesical, sonda nasogástrica), procedimientos diagnósticos invasivos, etc. También pueden ser secundarias a fármacos, tromboflebitis, posteriores a una transfusión, relacionadas con escaras por decúbito, etc.

En la mayoría de los casos, **no se recomienda un tratamiento empírico**, ya que la fiebre puede remitir espontáneamente durante con la terapia, dando la falsa impresión de éxito terapéutico. Sin embargo, algunas situaciones clínicas determinan la indicación de tratamientos empíricos hasta la obtención de un diagnóstico definitivo:

- Antibióticos de amplio espectro:
  - Paciente esta descompensado hemodinámicamente o críticamente enfermo.
  - Neutropenia febril
  - Endocarditis con cultivos negativos
- Antituberculosos: sospecha de meningitis por *M. tuberculosis* o de tuberculosis en pacientes inmunocomprometidos.
- Corticoides: arteritis temporal, enfermedad de Wegener, enfermedad de Behçet
- Antiinflamatorios: naproxeno en la neoplasias



### **Bibliografía**

1. Harron A, Zumla A et al. Role of fluorine 18 fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography in Focal and Generalized Infectious and Inflammatory Disorders. CID 2012;54 (1 May) 1333- 1341.
2. Mete B, Vanli E et al. The role of invasive and non Invasive Procedures in diagnosing fever of unknown origin. IJMS. 2012;9(8):682-689.
3. Cunha BA. Fever of Unknown Origin: Focused Diagnostic Approach Based on Clinical Clues from the History, Physical Examination, and Laboratory Tests. Infect Dis Clin N Am 21 (2007) 1137–1187.
4. Bryan CS; Ahuja D et.al. Fever of Unknown Origin: Is There a Role for Empiric Therapy? Infect Dis Clin N Am 21 (2007) 1213–1220.
5. Mackowiak P; Durack D. Infections disease. Mandel, A. Fever of unknow origin.
6. Hayakawa K, Ramasamy B. Fever of unknown origin: An evidence-based review. Am J Med Sci 2012;344(4):307-316.
7. Vanderschueren S, Knockaert D et al. From Prolonged febrile illness to Fever of unknown origin. Arch Inter Med.2003;163:1033-1041.
8. Ben-Baruch S, Canaani J et al. Predictive Parameters for a Diagnostic Bone Marrow Biopsy Specimen in the Work-Up of Fever of Unknown Origin. Mayo Clin Proc. February 2012;87(2):136-142.