



# ARTÍCULOS ORIGINALES

## ABORDAJE CLÍNICO DE ADULTOS CON FIEBRE PROLONGADA

### CLINICAL MANAGEMENT OF ADULTS WITH PROLONGED FEVER

Dr. Raúl Real Delor\*, Dra. Valeria Fridman D'Alessandro\*\*

RECIBIDO: 08/11/2016

ACEPTADO: 23/11/2016

#### RESUMEN

**Introducción:** el síndrome febril prolongado (SFP) es todo cuadro de hipertermia que persiste al menos 10 días, sin diagnóstico, a pesar de un estudio etiológico inicial.

**Objetivo:** determinar las causas más frecuentes de SFP en adultos del Hospital Nacional (Itauguá, Paraguay). **Metodología:** estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, de corte transversal, que incluyó 57 pacientes internados en el Servicio de Clínica Médica y salas de urgencias del Hospital Nacional a partir de enero 2010 hasta noviembre 2015. Se consideró SFP a todo cuadro de hipertermia que persiste al menos 10 días, sin diagnóstico, a pesar de estudios básicos. **Resultados:** el SFP se caracterizó por afectar preferentemente a varones, provenientes del Departamento Central, con una edad media  $41 \pm 17$  años. La duración media de la fiebre fue  $47 \pm 38$  días. El indicio diagnóstico más frecuente fue la visceromegalia. Las etiologías más frecuentes fueron la leishmaniasis visceral, la leucemia linfoblástica aguda y la endocarditis bacteriana. En 17,5% no se llegó al diagnóstico final. El tiempo medio requerido para llegar al diagnóstico fue 4 días. La mayoría, 90%, fueron dados de alta vivos, con o sin diagnóstico. Hubo 5 fallecidos, de los cuales en 2 sujetos se consideró a la fiebre como la causa del óbito. **Conclusiones:** las causas más frecuentes de SFP fueron las infecciones, sobre todo leishmaniosis visceral, y leucemias.

**Palabras claves:** síndrome febril prolongado, infecciones, neoplasias, indicio diagnóstico, leishmaniosis visceral

#### ABSTRACT

**Introduction:** Prolonged febrile syndrome (PFS) is all hyperthermia that persists for at least 10 days without diagnosis, despite an initial etiologic study. **Objective:** To determine the most frequent causes of adult with PFS. **Methodology:** observational, descriptive, retrospective, cross-sectional study that included 57 patients admitted to the Medical Clinic Service and emergency rooms from the National Hospital (Itauguá, Paraguay) from January 2010 to November 2015. It was considered PFS to all patients with hyperthermia that persists at least 10 days without diagnosis, despite basic studies. **Results:** The PFS affect preferentially men, from the Central Department, with an average age  $41 \pm 17$  years. The average duration of fever was  $47 \pm 38$  days. The most frequent diagnosis clue was visceromegaly. The most frequent etiology were visceral leishmaniasis, acute lymphoblastic leukemia and

\* Especialista en Medicina Interna. Dpto. de Medicina Interna. Hospital Nacional (Itauguá, Paraguay)

\*\* Residente de Medicina Interna. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Itapúa (Encarnación, Paraguay)

Autor correspondiente:

Dr. Raúl Real Delor

Dirección: R.I. 4 Curupayty 978, Asunción, Paraguay Teléfono: +595.981.261084

Correo electrónico: raulemilioreal@gmail.com

*bacterial endocarditis. En 17.5% we didn't reach the final diagnosis. The average time required for diagnosis was 4 days. The majority, 90%, were discharged alive, with or without diagnosis. There were 5 deaths, of which in 2 subjects the fever was considered as the cause of death. **Conclusions:** The most frequent causes of PFS were infections, especially visceral leishmaniasis, and leukemias.*

**Keywords:** prolonged febrile syndrome, infections, malignancies, diagnostic clue, visceral leishmaniasis

## INTRODUCCIÓN

El síndrome febril prolongado (SFP) es todo cuadro de hipertermia que persiste al menos 10 días sin diagnóstico<sup>1</sup>. En 1961 Petersdorf y Beeson acuñaron el término fiebre de origen desconocido (FOD), refiriéndose a la presencia de temperatura mayor de 38,3°C, en varias ocasiones, por lo menos en tres semanas de duración en pacientes ambulatorios o una semana de investigación en pacientes hospitalizados y en los cuales no se identifica la causa<sup>1,2</sup>. Posteriormente, en 1991, con el avance de la tecnología, el plazo de 1 semana de hospitalización se redujo a 3 días o 3 consultas ambulatorias<sup>3,4</sup>. Esta definición permite descartar procesos febriles limitados y comunes. A pesar de una buena investigación clínico-laboratorial, en ciertos pacientes no se determina la etiología de la fiebre en el lapso citado, de ahí la justificación de esta entidad. La demora en el diagnóstico es influenciado por el alto costo de recursos y tecnología disponible en cada centro sanitario<sup>2</sup>.

La etiología varía con el tiempo, la región geográfica en estudio y los grupos etarios<sup>1,5,6</sup>. Con fines prácticos, actualmente se clasifican de acuerdo a las condiciones clínicas de los afectados: causas clásicas, en pacientes intrahospitalarios, en pacientes con VIH (virus de inmunodeficiencia humana) y pacientes neutropénicos febriles<sup>4,7</sup>.

Las causas del SFP clásico se clasifican en cuatro grupos: infecciones (30-40%), neoplasias (15-20%), colagenopatías o cuadros autoinmunes (10-20%) y misceláneas (10%) siendo más frecuente la etiología infecciosa en la mayoría de los estudios<sup>4,8,9</sup>. En 10-51% de los casos no se llega a esclarecer la causa de la fiebre<sup>3,9</sup>. Las infecciones más comunes son la tuberculosis,

endocarditis infecciosa, abscesos, salmonelosis, brucelosis, parasitosis, micosis profundas, entre otras<sup>10</sup>. Las neoplasias suelen ser los linfomas, sobre todo no Hodgking y carcinomas. Las colagenopatías incluyen al lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (AR), enfermedad de Still del adulto, etc<sup>12</sup>. Las misceláneas engloban a las enfermedades por depósito (sarcoidosis), fiebre por medicamentos, tromboembolismo pulmonar, fiebre ficticia, etc<sup>2</sup>.

El SFP intrahospitalario se caracteriza por la presencia de fiebre, que no se encontraba en incubación antes de la internación y en quienes no se encuentra la causa luego de tres días de investigación y dos días con cultivos negativos<sup>13</sup>. Generalmente el origen se relaciona a infecciones de catéteres, sinusitis, heridas infectadas, etc<sup>4</sup>.

El SFP en pacientes con VIH es la fiebre prolongada en este grupo de pacientes que se encuentran internados y en quienes no se haya hallado la causa de la fiebre en un lapso de tres días de internación, además de mínimo dos días de cultivos negativos. También incluye a la fiebre de más de cuatro semanas en pacientes ambulatorios sin causa definida<sup>13</sup>. Las causas incluyen a infecciones oportunistas como tuberculosis, infecciones por micobacterias atípicas, toxoplasmosis, leishmaniosis, histoplasmosis, o neoplasias como sarcoma de Kaposi y linfomas<sup>4,13</sup>.

El SFP en neutropénicos febriles caracteriza a los pacientes que presentan neutrófilos menos de 500 por mm<sup>3</sup> y en quienes no se haya definido la causa de la fiebre luego de tres días de estudios y mínimos dos días de cultivo negativos<sup>13</sup>. Su origen se debe a

infecciones por bacterias colonizantes como los cocos Gram positivos, bacterias Gram negativas y hongos de piel<sup>4,14</sup>.

La clave para el diagnóstico es objetivar la fiebre e identificar la curva térmica aunque se ha visto que determinar el grado de fiebre, la curva natural o su respuesta a los antipiréticos no provee suficiente especificidad para llegar al diagnóstico<sup>13,15</sup>. Además, en personas ancianas, la fiebre podría estar atenuada, por eso una historia clínica completa, que debería incluir datos sobre viajes, exposición a animales, inmunosupresión, usos de drogas o tóxicos, incluyendo antibióticos, debe ser realizada con detenimiento, debido a que detalles importantes para el diagnóstico podrían ser obtenidos de una historia clínica cuidadosa<sup>6,16</sup>.

El examen físico detallado inicial, debe ser seguido de estudios laboratoriales apropiados<sup>2</sup>. Mínimamente se debería solicitar inicialmente reactantes de fase aguda, cultivos, serología para enfermedades autoinmunes y test de ELISA para VIH, ya que es amplia la variedad de estudios que pueden ayudar para el diagnóstico. Se recomienda repetir el interrogatorio y el examen físico diariamente<sup>2</sup>. También se dispone de pruebas inespecíficas pero que pueden ayudar a diferenciar las causas infecciosas como el dosaje de procalcitonina y ferritina, aunque son inespecíficas<sup>3,13</sup>.

De no llegar al diagnóstico, se debe solicitar estudios especializados en imágenes, como una tomografía (TAC) abdominal ya que se puede observar adenomegalias, abscesos intraabdominales, tumores ocultos. La TAC ha reemplazado a la laparotomía exploradora<sup>13</sup>. De igual medida es importante la TAC de tórax pues permite identificar nódulos pulmonares o adenomegalias hiliares no visibles en una radiografía de tórax. La biopsia es un método diagnóstico dirigido por los hallazgos anormales, incluyendo la biopsia de médula ósea<sup>17,18</sup>. En algunas

situaciones clínicas se recurre a la centellografía, asociada al dosaje de procalcitonina<sup>19</sup>.

Hay que tener en cuenta que frecuentemente la fiebre prolongada se debe a patología frecuente pero de presentación atípica y en menor proporción de una enfermedad rara<sup>13,20,21</sup>. Por eso, todas las recomendaciones van dirigidas a tratar de encontrar un síntoma o signo anormal que pueda guiar el algoritmo diagnóstico, evitando así exploraciones innecesarias, muchas veces costosas y cruentas<sup>13,16,20</sup>.

La fiebre es un signo frecuente en la consulta médica y, quizás, la primera manifestación de múltiples enfermedades. Cuando un paciente reúne los criterios de un SFP resulta muchas veces un desafío en la Medicina Interna por las múltiples posibilidades diagnósticas y la gran variedad de métodos de exploración disponibles en la actualidad. Se requieren habilidades y experiencia de los Internistas para detectar los indicios diagnósticos y utilizar adecuadamente los métodos diagnósticos más confiables. Todo SFP debería ser estudiado de manera inteligente y orientada para llegar al diagnóstico certero, debido a que las enfermedades deben ser tratadas de correcta y oportunamente<sup>13</sup>.

El propósito de esta investigación es describir las causas más frecuentes de SFP en adultos de un hospital general, centro de referencia de la red de Salud Pública del Paraguay. La población se halla expuesta a patologías regionales, de ahí que es difícil comparar casuísticas foráneas y aplicar guías de diagnóstico de otros países. La información obtenida de esta investigación permitirá al Internista la búsqueda dirigida de patologías que se presentan con fiebre prolongada.

Los objetivos de esta investigación fueron describir las características demográficas y clínicas de pacientes adultos con SFP del Hospital Nacional y determinar las causas más frecuentes de SFP, los indicios diagnósticos

presentes al ingreso, los métodos auxiliares que permitieron el diagnóstico final y el tiempo requerido para el diagnóstico definitivo.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, prospectivo de datos secundarios, de corte transversal en varones y mujeres mayores de edad, que ingresaron al Hospital Nacional por SFP a partir de enero 2010 hasta noviembre 2015.

Los criterios de inclusión fueron fiebre de más de 2 semanas de evolución sin causa conocida, pacientes internados en cualquier Servicio del Hospital Nacional, con o sin inmunodepresión por corticoides, infección por VIH, neutropenia. Se excluyeron los sujetos SFP de causa nosocomial. Se utilizó un muestreo no probabilístico, de casos consecutivos. Se midieron variables demográficas (edad, sexo, procedencia), clínicas (síntomas, duración de la fiebre, indicios diagnósticos, diagnóstico final, prueba que determinó el diagnóstico, estado al alta, duración de la internación, estado de inmunodepresión por corticoides, HIV o neutropenia) y laboratoriales (hemograma, PCR, VSG, cultivos).

Para el reclutamiento se acudió al libro de registro de ingresos a las salas de internación del Dpto. de Medicina Interna y del Dpto. de Urgencias. Posteriormente se revisaron los expedientes clínicos al alta o los obrantes en el Servicio de Archivo, de donde se extrajeron las variables. Las mismas se registraron en fichas técnicas y transcritas a planilla electrónica. Luego fueron sometidas a estadística descriptiva con el programa Epi Info 7<sup>®</sup>. Las variables cualitativas se expresaron en porcentajes y las cuantitativas en medias  $\pm$  DS.

Se respetaron los Principios de la Bioética. Al ser un estudio observacional de los datos obrantes en los expedientes clínicos no fue necesario un consentimiento informado. El protocolo fue sometido a evaluación por el Comité de Ética de la Universidad Nacional de Itapúa.

## RESULTADOS

Ingresaron al estudio 57 pacientes con fiebre prolongada, con predominio del sexo masculino: 40 casos (70,18%). La edad media fue  $41 \pm 17$  años (rango 16-79 años). La mayoría de los pacientes procedían de áreas urbanas o semiurbanas.

La duración media de la fiebre fue  $47 \pm 38$  días (rango 10-180 días). Los síntomas comunes asociados a la fiebre prolongada se detectaron en 26 pacientes y fueron principalmente la pérdida de peso y la astenia (Cuadro N° 1)

Tras el examen detallado, 55 pacientes presentaban algún indicio diagnóstico más frecuente fue la visceromegalia abdominal. Entre los signos neurológicos se encontraron parálisis del tercer par craneal, hemiparesia, paraplejía, rigidez de nuca y convulsiones (Cuadro N° 2).

Los pacientes fueron sometidos a estudios complementarios siguiendo los indicios diagnósticos llegando al diagnóstico definitivo en 47 de ellos. Predominaron la leishmaniasis visceral, la leucemia linfoblástica aguda y la tuberculosis. Los casos de tuberculosis fueron tres pulmonares y una meníngea. De las dos neoplasias, una era de tiroides y otra de estómago. Los abscesos estaban ubicados en región inguinal, hígado y cerebro, uno de cada caso. No se halló ningún caso de fiebre de origen medicamentosa. En 17,5% de los casos no se llegó al diagnóstico final (Cuadro N° 3).

Agrupando estas etiologías en causas comunes, predominaron las infecciones como etiología de la fiebre prolongada (figura 1).

Las pruebas confirmatorias más utilizadas para llegar al diagnóstico fueron la determinación de RK 39 y la punción de médula ósea, sola o combinada, seguido de la biopsia de ganglios (Cuadro N° 4).

Agrupando a los pacientes con diagnóstico definido al alta, según las causas clásicas de fiebre prolongada (infecciosas, autoinmunes, neoplásicas

y misceláneas), se comparó la duración de la fiebre y los parámetros laboratoriales del ingreso, observándose menor duración de la fiebre en las enfermedades inflamatorias. En el hemograma se observó que en las neoplasias se encuentra más anemia y menor hematocrito, entre los marcadores de inflamación PCR y VSG no se encontró diferencias estadísticamente significativas entre las enfermedades infecciosas, inflamatorias y neoplásicas (Cuadro N° 5).

Incluyendo a todos los sujetos con fiebre prolongada, aún a aquellos en los que no se llegó al diagnóstico, se encontró que el tipo de fiebre prolongada más frecuente fue la forma clásica, es decir, aquella que ocurre en sujetos no inmunodeprimidos (91%) (figura 2).

El tiempo medio requerido para llegar al diagnóstico fue 4 ±4 días (rango 1-20 días). La mayoría de los pacientes fueron dados de alta vivos (90%), con o sin diagnóstico. Hubo 5 fallecidos, dos de ellos con fiebre persistente y sin etiología aclarada.

**Cuadro N° 1**  
**Síntomas comunes en pacientes con fiebre prolongada. N 26**

Síntomas comunes	Frecuencia	Porcentaje
Pérdida de peso, astenia	9	34,62%
Pérdida de peso	8	30,77%
Pérdida de peso, astenia, anorexia	3	11,54%
Astenia	2	7,69%
Astenia, anorexia	2	7,69%
Pérdida de peso, anorexia	2	7,69%

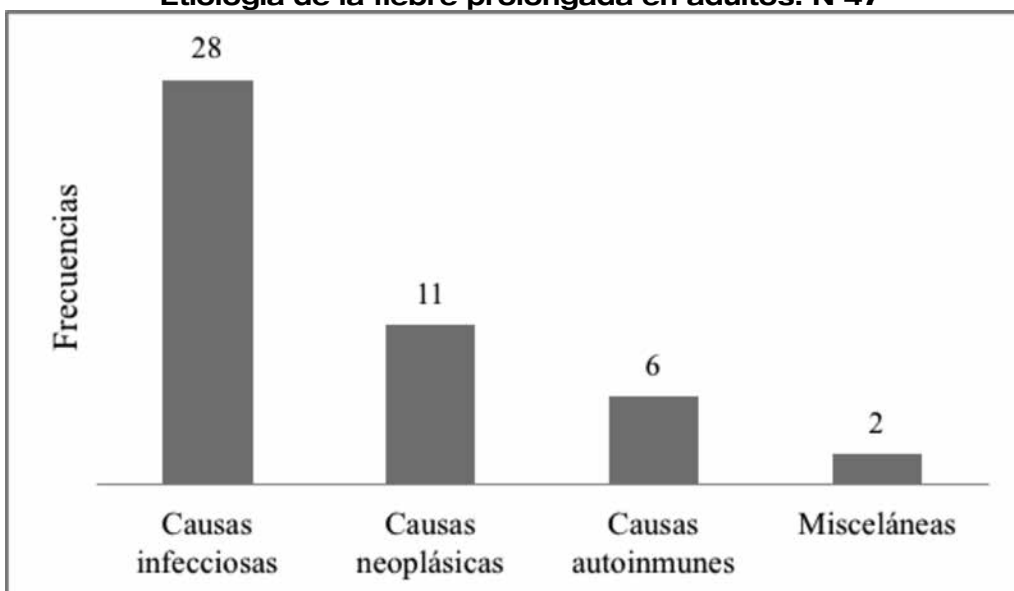
**Cuadro N° 2**  
**Indicios diagnósticos en pacientes con fiebre prolongada. N 55**

Indicios diagnósticos	Frecuencia	Porcentaje
Visceromegalia abdominal	20	36,3
Adenomegalias	5	9
Signos neurológicos	5	9
Diarreas	4	7
Esplenomegalia	4	7
Ictericia	4	7
Tos	3	5
Disnea	2	3,5
Eritema malar, caída de cabello	1	1,8
Fiebre post hemodiálisis	1	1,8
Hemoptisis	1	1,8
Pérdida de peso, astenia	1	1,8
Poliartralgias	1	1,8
Soplo cardíaco	1	1,8
Tumoración en epigastrio	1	1,8
Tumoración en región inguinal izquierda	1	1,8
Úlcera inguinal, condiloma acuminado, muguet	1	1,8

**Cuadro N° 3**  
**Diagnóstico final de pacientes con fiebre prolongada. N 47**

Diagnóstico de egreso	Frecuencia	Porcentaje
Leishmaniasis visceral	14	29,7
Leucemia linfoblástica aguda	4	8,6
Tuberculosis	4	8,6
Absceso	3	6,4
Endocarditis bacteriana	3	6,4
Linfoma no Hodking	3	6,4
Artritis reumatoide	2	4,3
Cáncer	2	4,3
Lupus eritematoso sistémico	2	4,3
SIDA	2	4,3
Empiema pleural sin germen	1	2,1
Enfermedad de Crohn	1	2,1
Enfermedad de Still	1	2,1
Espondilodiscitis cervical	1	2,1
Infección de catéter de hemodiálisis	1	2,1
Linfoma de Hodking	1	2,1
Necrosis hepática medicamentosa	1	2,1
Uncinariasis	1	2,1

**Figura 1**  
**Etiología de la fiebre prolongada en adultos. N 47**





**Cuadro N° 4**  
**Pruebas confirmatorias utilizadas en pacientes con fiebre prolongada. N 47**

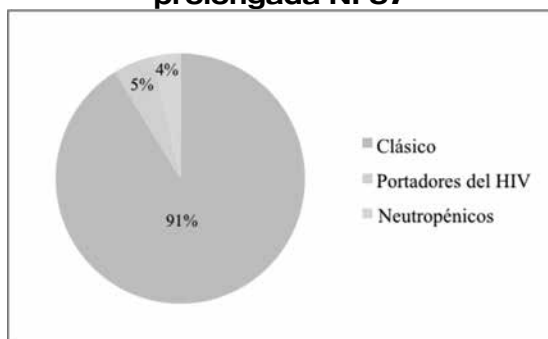
Pruebas confirmatorias	Frecuencia	Porcentaje
Detección de antígeno RK 39	9	19,1
Punción de médula ósea	6	12,7
Biopsia de ganglio	4	8,6
Ecocardiografía	4	8,6
Punción de médula ósea y RK 39	3	6,4
ANA, Anti DNA, C3, C4	2	4,3
Baciloscopia	2	4,3
Coproparasitológico	2	4,3
ELISA + Western Blott	2	4,3
Tomografía de cráneo, cultivo de secreción	2	4,3
Biopsia hepática	1	2,1
Colonoscopia	1	2,1
Factor Reumatoide	1	2,1
Cultivo del líquido cefalorraquídeo	1	2,1
Ecografía de partes blandas, cultivo de secreción	1	2,1
ELISA + Western Blott, biopsia duodenal	1	2,1
Endoscopia digestiva alta y biopsia	1	2,1
Hemocultivos	1	2,1
Punción de tiroides	1	2,1
Resonancia magnética con gadolinio	1	2,1
Radiografía de tórax, cultivo del líquido pleural	1	2,1

**Cuadro N° 5**  
**Parámetros laboratoriales en pacientes con fiebre prolongada. N 48**

Parámetros	Infecciones N: 28	Neoplasias N: 11	Autoinmunes N: 6	Valor de p (prueba)
Días de fiebre <sup>1</sup>	30 (21-105)	30 (15-60)	29 (22-33)	0,7 Kruskal-Wallis
Leucocitos <sup>1</sup>	5150 (1750-10550)	12400 (3600-33800)	6380 (260-6800)	0,2 Kruskal-Wallis
Hemoglobina <sup>2</sup>	9,6 ±2,6	7,2 ±2,8	10,9 ±2,7	0,03 ANOVA
Hematocrito <sup>2</sup>	28,9 ±7,4	21,5 ±8,4	32,6 ±8,1	0,02 ANOVA
Plaquetas <sup>1</sup>	162000 (100000-349000)	140000 (66000-183000)	325000 (156000-411000)	0,09 Kruskal-Wallis
PCR <sup>2</sup>	14,5 ±11,4	13 ±5,1	14,3 ±9,3	0,9 ANOVA
VSG <sup>2</sup>	65 ±39	97 ±40	70 ±10	0,1 ANOVA

<sup>1</sup> mediana y rango intercuartílico    <sup>2</sup> media y DE

**Figura 2**  
**Frecuencia de tipos de fiebre**  
**prolongada N: 57**



## DISCUSIÓN

La fiebre es un signo clave de muchos padecimientos y el SFP tiene uno de los protocolos de estudio más amplios y extenuantes en el área de la Medicina Interna pues requiere valoraciones multidisciplinarias y no puede limitarse a las enfermedades infecciosas, porque existen padecimientos inmunológicos, inflamatorios y neoplásicos que se presentan con fiebre. Los protocolos se complican por la aparición de nuevas categorías de SFP: portadores de HIV, neutrópicos y pacientes que se encuentran ya internados<sup>22</sup>. Se requieren habilidades y experiencia de los Internistas para detectar los indicios diagnósticos y utilizar adecuadamente los métodos diagnósticos más confiables. Todo SFP debería ser estudiado de manera inteligente y orientada para llegar al diagnóstico certero, debido a que las enfermedades deben ser tratadas correcta y oportunamente y no en forma sintomática<sup>23</sup>. El SFP suele corresponder a la presentación rara de una enfermedad común. Por otra parte, sus causas, los métodos implementados para alcanzar un diagnóstico definitivo y el tiempo necesario para estudiar esta condición, han ido cambiando en los últimos años. Sin embargo, este síndrome sigue siendo un reto para los médicos<sup>8</sup>.

En este estudio se observó que la mayoría de los pacientes fueron del sexo masculino, aunque la literatura no distingue las etiologías del FOD de acuerdo al sexo, excepto para las

enfermedades autoinmunes. No así con la edad, donde se vio que pacientes mayores de 60 años predominan las neoplasias en 42,5%<sup>24</sup>.

La duración media de la fiebre fue  $47 \pm 38$  días (rango 10 -180 días). Esto podría no estar relacionado por la etiología de la fiebre, sino por la demora en la consulta de los pacientes o la falta de una adecuada historia clínica y examen físico que conducen a la realización de estudios diagnósticos. Según Lambertucci<sup>4</sup> existen algunas características en la fiebre que pueden inducir que sea de origen infeccioso o neoplásico, como cuanto mayor es la duración de la fiebre menor es la probabilidad que sea infecciosa. No obstante, en esta investigación no se halló diferencias en la media de duración de la fiebre entre las etiologías de SFP.

Los síntomas comunes más frecuentes observados en este estudio fueron la pérdida de peso y la astenia. Estos difícilmente podrían conducir al diagnóstico, pero acompañados de los indicios diagnósticos ayudan a buscar patologías que se manifiestan de esa forma. El indicio diagnóstico más frecuente fue la visceromegalia (hepatoesplenomegalia) y se relaciona con la enfermedad más común: leishmaniasis visceral (26,42%). Es una patología mortal de no ser tratada, que se diagnosticó por primera vez en el Paraguay en 1911 por el Dr. Migone. La misma es una enfermedad de notificación obligatoria en este país donde se reporta aumento creciente de su incidencia, aún en sujetos inmunocompetentes<sup>25</sup>. Últimamente ha aumentado en forma considerable el número de pacientes con leishmaniasis, coincidiendo este hecho con una gran frecuencia de reservorios caninos en zonas urbanas y periurbanas del país<sup>26</sup>. La proliferación urbana del agente vector de este parásito es un ejemplo de la dinámica de la epidemiología.

La elevada frecuencia de tuberculosis y abscesos abdominales y pélvicos detectada en esta investigación coincide



con la de otros autores<sup>27</sup>. Es reconocido el hecho que las causas de SFP varían con la región y con los tiempos pero la tuberculosis sigue siendo endémica en países en vías de desarrollo aunque también está aflorando en todo el mundo por el efecto inmunosupresor del HIV, aunque ninguno de los pacientes con tuberculosis era portador de este virus<sup>28</sup>. Las formas observadas eran de presentación pulmonar, uno de presentación miliar extrapulmonar y una meningoencefalitis bacilar. En dos pacientes se realizó prueba terapéutica con antituberculosos, ya que en ambos se encontraban comprometidos órganos vitales (sistema respiratorio y sistema nervioso central) y no se disponía de criterio diagnóstico de certeza<sup>29</sup>. Esto es mencionado en la literatura, siendo de suma importancia comprender que la prueba terapéutica no reemplaza a las pruebas diagnósticas y sólo debe hacerse cuando ocurra un rápido deterioro del estado del paciente y siempre debe ser muy específica<sup>29</sup>.

Entre las causas infecciosas también se observó en un paciente con parasitosis intestinal a la cual se atribuyó la fiebre prolongada. Dicho paciente era inmunocompetente y la fiebre cedió tras la desparasitación. Esto es interesante debido a que en la literatura no se describen a los nematodos como causa de SFP sino más bien a los protozoarios intestinales<sup>30</sup>.

Las neoplasias de la serie linfóide fueron frecuentes en este reporte. Esto demuestra la importancia del estudio de la médula ósea entre los primeros métodos diagnósticos que se pueden aplicar al estudiar una paciente con fiebre prolongada<sup>31</sup>. Anteriormente se sugería que las biopsias deberían ser el 2° escalón en el estudio de un SFP pero considerando estas neoplasias y la elevada frecuencia de leishmaniasis en el país, el estudio de médula ósea se impone como el primer escalón. Esto debería validarse en otras series.

La frecuencia de los pacientes en los cuales no se concluyó un diagnóstico

(17,5%) coincide con la literatura ya que es amplio el rango de estos pacientes: 7,5% al 51%<sup>9,26</sup>. También se debe considerar que en este estudio se presentó el inconveniente de perder el seguimiento a cuatro pacientes en los cuales no se pudo determinar la causa.

Como pruebas confirmatorias para los diagnósticos sospechados en cada paciente, se debe considerar que en esta región sería imprescindible la realización del RK 39 y la punción de médula ósea, ya que son pruebas que ayudaron a confirmar la leishmaniasis visceral en pacientes que se presentaron con fiebre prolongada, visceromegalias y pancitopenia. La demostración del amastigote de los parásitos en muestras de médula ósea es la prueba confirmatoria aunque la detección del antígeno RK39 tiene alta sensibilidad (91,9%) y especificidad (92,4%)<sup>32</sup>.

Los datos del laboratorio (hemograma, PCR y VSG) al ingreso de los pacientes ayudan a dirigir los siguientes pasos a seguir. A pesar de que se describe que la VSG muy alta debe hacer pensar en patologías inflamatorias, en este estudio se observó que no existen diferencias estadísticamente significativas que ayuden a dirigir el estudio hacia una enfermedad inflamatoria o infecciosa.

El tiempo medio requerido para el diagnóstico fue 4 días, que se considera como suficiente como para detectar la etiología en forma precoz e intermedia<sup>4</sup>. Esto es importante debido a que el retraso en el estudio de un paciente con SFP implica altos costos de recursos y tecnología disponible en cada centro sanitario<sup>2</sup>.

Se observó también que, coincidiendo con la literatura, el SFP presenta buen pronóstico, quedando demostrado que solo dos pacientes fallecieron por causa de la fiebre. Conste que es muy difícil comparar tasas de mortalidad en sujetos con tan diversas patologías.

Las limitaciones de este estudio fueron la dificultad para el seguimiento de pacientes que solicitaron su alta anticipada o fallecieron sin una necropsia,

para poder llegar al diagnóstico final.

Concluyendo, las causas más frecuentes de SFP en adultos del Hospital Nacional fueron la leishmaniasis visceral, la leucemia linfoblástica aguda y la tuberculosis. En 17,5% no se llegó al diagnóstico final. La duración media de la fiebre fue 47±38 días (rango 10 -180 días). Los síntomas comunes asociados a la fiebre prolongada fueron la pérdida de peso y la astenia. Tras el examen detallado, el indicio diagnóstico más

frecuente fue la visceromegalia, sola o asociada a otros síntomas o signos. Las pruebas confirmatorias más utilizadas para llegar al diagnóstico fueron la antígeno RK 39 y la punción de médula ósea, sola o combinada, seguido de la biopsia de ganglios. El tiempo medio requerido para llegar al diagnóstico fue de 4 días (rango 1-20 días). La mayoría (90%) fue dada de alta con vida, con o sin diagnóstico. Hubo 5 fallecidos, de los cuales 2 se consideró a la fiebre como la causa del óbito.

## REFERENCIAS

1. Sandoval C, Pinochet C, Peña A, Rabello M, Prado A, Viviani T. Fever of unknown origin: a challenge for the pediatric infectious diseases specialist. *Rev Chilena Infectol.* 2014 Feb;31(1):87-91.
2. Roth AR, Basello GM. Approach to the adult patient with fever of unknown origin. *Am Fam Physician.* 2003 Dec 1;68(11):2223-8.
3. Kim SE, Kim UJ, Jang MO, Kang SJ, Jang HC, Jung SI, Lee SS, Park KH. Diagnostic use of serum ferritin levels to differentiate infectious and noninfectious diseases in patients with fever of unknown origin. *Dis Markers.* 2013;34(3):211-8.
4. Lambertucci JR, Avila RE, Voieta I. Fever of unknown origin in adults. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2005 Nov-Dec;38(6):507-13.
5. Jin-ling M, Jian C, Yu-tang W, Yan-yan G, Qing-yi M. Etiology and clinical features of fever of unknown origin. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2011 Feb;33(1):83-7.
6. Kucukardali Y, Oncul O, Cavuslu S, Danaci M, Calangu S, Erdem H et al. The spectrum of diseases causing fever of unknown origin in Turkey: a multicenter study. *Int J Infect Dis.* 2008 Jan;12(1):71-9.
7. Damery S, Nichols L, Holder R, Ryan R, Wilson S, Warmington S, Stokes-Lampard H, Manavi K. Assessing the predictive value of HIV indicator conditions in general practice: a case-control study using the THIN database. *Br J Gen Pract.* 2013 Jun;63(611):e370-7.
8. Arce-Salinas CA, Morales-Velá JL, Villaseñor-Ovies P, Muro-Cruz D. Fiebre de origen indeterminado (FOI): causas actuales en México. *Rev Invest Clin* 2005; 57(6): 762-769.
9. Madera C, García S, Monsalve P, Simonovis N. Fiebre prolongada: una visión contemporánea de un viejo problema clínico de difícil diagnóstico. *Rev Fac Med. (Caracas)* 2000; 23(2): 102-106.
10. McGregor AC, Moore DA. Infectious causes of fever of unknown origin. *Clin Med (Lond).* 2015 Jun;15(3):285-7.
11. Zhang J, Chen B, Xu X, Lin Z, Huang B, Song J, Lin G. Clinical features of 66 lymphoma patients presenting with a fever of unknown origin. *Intern Med.* 2012;51(18):2529-36.
12. Senthilvel E, Papadakis A, McNamara M, Adebambo I. Adult-Onset Still Disease (AOSD). *J Am Board Fam Med.* 2010 May-Jun;23(3):418-22.
13. Palafox Castelán G, Martín del Campo Hurtado JP. Fiebre de origen desconocido. El reto de la medicina interna. *Med Int Mex* 2011; 27 (6): 573-585
14. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica.* 2013 Dec;98(12):1826-35.
15. Moawad MA, Bassil H, Elsherif M, Ibrahim A, Elnaggar M, Edathodu J, Alharthi A, Albugami M, Sabry A, Shoukri M, Bakhsh I, Laudon U. Fever of unknown origin: 98 cases from Saudi Arabia. *Ann Saudi Med.* 2010 Jul-Aug;30(4):289-94
16. Varghese GM, Trowbridge P, Doherty T. Investigating and managing pyrexia of unknown origin in adults. *BMJ.* 2010; 341: C5470.
17. Ben-Baruch S, Canaani J, Braunstein R, Perry C, Ben-Ezra J, Polliack A, Naparstek E, Herishanu Y. Predictive parameters for a diagnostic bone marrow biopsy specimen in the work-up of fever of unknown origin. *Mayo Clin Proc.* 2012 Feb;87(2):136-42
18. Mete B, Vanli E, Yemisen M, Balkan II, Dagtekin H, Ozaras R, Saltoglu N, Mert A, Ozturk R, Tabak F. The role of invasive and non-invasive procedures in diagnosing fever of unknown origin. *Int J Med Sci.* 2012;9(8):682-9.

19. Zhang Q, Shan C, Wu P, Huang XE. Clinical value of dual-phase 18F-FDG SPECT with serum procalcitonin for identification of etiology in tumor patients with fever of unknown origin. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(2):683-6
20. Hersch EC, Oh RC. Prolonged febrile illness and fever of unknown origin in adults. *Am Fam Physician.* 2014 Jul 15;90(2):91-6.
21. Vanderschueren S, Knockaert D, Adriaenssens T, Demey W, Durnez A, Blockmans D, Bobbaers H. From prolonged febrile illness to fever of unknown origin: the challenge continues. *Arch Intern Med.* 2003 May 12;163(9):1033-41.
22. Kaya A, Ergul N, Kaya SY, Kilic F, Yilmaz MH, Besirli K, Ozaras R. The management and the diagnosis of fever of unknown origin. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013 Aug;11(8):805-15.
23. Michon A, Arlet JB. Prolonged fever: special situations that modify the diagnostic approach. *Rev Prat.* 2015 Feb;65(2):257-8.
24. Roca Campaña V, Senra Armas L, Rodríguez Silva H, Jiménez Paneque R, Cepero Rosales B. Fiebre de origen desconocido en pacientes mayores de 60 años: Reporte de 40 casos. *Rev Cubana Med .* 2009 Mar; 48(1):0-0
25. Cibils Farrés P, Bedoya Ayala P, Burga Kuroda GH, Zegarra Domínguez M, Luna JD, Velazco Casapía J. Foveal hemorrhage in an immunocompetent patient with visceral leishmaniasis. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2015 Dec;90(12):597-599.
26. Manual de diagnóstico y tratamiento. Leishmaniosis. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. 2011. Disponible en: [http://www.imt.edu.py/admin/uploads/Documento/manual\\_leish.pdf](http://www.imt.edu.py/admin/uploads/Documento/manual_leish.pdf)
27. Statler VA, Marshall GS. Characteristics of Patients Referred to a Pediatric Infectious Diseases Clinic With Unexplained Fever. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2015 Mar 8. pii: piv008.
28. Hot A, Schmulewitz L, Viard JP, Lortholary O. Fever of unknown origin in HIV/AIDS patients. *Infect Dis Clin North Am.* 2007 Dec;21(4):1013-32, ix.
29. Lozano de León F, León Jiménez EM, Gómez-Mateos JM, Corzo Delgado JE. Fiebre de origen desconocido: actitudes diagnósticas. *Medicine* 1998;7(77): 3558-3566
30. Akkad T, Kirchgatterer A, Kranewitter W, Aschl G, Höbling W, Knoflach P. Fever and weight loss as leading symptoms of infection with giardia lamblia. *Z Gastroenterol.* 2002 Feb;40(2):73-6.
31. Labrador J, Pérez-López E, Martín A, Cabrero M, Puig N, Díez-Campelo M. Diagnostic utility of bone marrow examination for the assessment of patients with fever of unknown origin: a 10-year single-centre experience. *Intern Med J.* 2014 Jun;44(6):610-2.
32. Boelaert M, Verdonck K, Menten J, Sunyoto T, van Griensven J, Chappuis F, Rijal S. Rapid tests for the diagnosis of visceral leishmaniasis in patients with suspected disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jun 20;6:CD009135.