

## Capítulo 24

### FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO EN LA INFECCIÓN POR EL VIH

---

*Fernando Lozano de León-Naranjo y Juan Enrique Corzo Delgado*

#### INTRODUCCIÓN

La definición más usada de fiebre de origen desconocido en la infección por el VIH (FOD-VIH) es la de Durack y Street, quienes en 1991 fueron los primeros en considerar a esta entidad como una categoría independiente de FOD (1). Los criterios definitorios propuestos por estos autores son los siguientes: a) infección confirmada por el VIH; b) temperatura  $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$  comprobada en diversas ocasiones; c) duración de tres o más semanas en pacientes hospitalizados y de cuatro semanas o más en paciente externos; y d) ausencia de diagnóstico tras tres días de estudio adecuado, incluidos en ellos dos días de incubación de cultivos microbiológicos. En nuestra opinión esta definición es poco precisa y alarga arbitrariamente la duración de la fiebre exigida a los pacientes ambulatorios. Por ello, preferimos utilizar la siguiente: a) infección confirmada por el VIH; b) fiebre  $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$  de al menos tres semanas de duración; c) ausencia de datos clínicos y radiográficos indicativos de focalidad al comienzo de la investigación etiológica; y d) inexistencia de diagnóstico después de una semana de estudio, en régimen de hospitalización o ambulatorio, el cual ha de incluir al menos una radiografía de tórax, dos tandas de hemocultivos convencionales, un urocultivo y tinciones de Ziehl-Nielsen y de *Pneumocystis carinii* en tres muestras distintas de esputos (2-4). Con respecto al tercero de estos criterios, consideramos que las adenomegalias periféricas cuyo diámetro sea mayor de un centímetro deben ser consideradas como un signo de focalidad, al contrario que la existencia de hepatomegalia y de esplenomegalia moderadas, de tos, y de diarrea autolimitada en un periodo inferior a 48 horas, todas las cuales suelen ser en el contexto de la infección por el VIH muy inespecíficas desde el punto de vista etiológico (2,3).

La FOD-VIH es una manifestación clínica de infección avanzada por el VIH, pues una gran mayoría de los pacientes que la sufren presentan recuentos muy exigüos de linfocitos CD4+ y están en fase de SIDA (2,4-12). Su prevalencia era alta en la época en que aún no se disponía de tratamiento antirretrovírico de gran actividad (TARGA), pues entonces los pacientes con infección VIH sufrían numerosas infecciones oportunistas, las cuales, merced a sus peculiares características clínicas, a menudo se presentaban como FOD. Así, por ejemplo, en un estudio multicéntrico del Grupo Andaluz para el Estudio de las Enfermedades Infecciosas (GAEI), en el cual se utilizó la definición

anteriormente comentada, su frecuencia fue 3,5% (2). Pero, el uso generalizado del TARGA ha modificado esta circunstancia. En efecto, otro estudio más reciente de GAEI ha revelado que, paralelamente a lo sucedido con todas las infecciones oportunistas, la prevalencia de FOD-VIH ha decrecido de forma significativa en los pacientes que realizan TARGA, (0,6% frente al 3% en los pacientes del grupo control sin TARGA) (4). Dentro del colectivo de pacientes tratados, la FOD-VIH suele aparecer en aquéllos que tienen una profunda inmunodepresión, en los cuales el TARGA no logra incrementar el recuento de linfocitos CD4+, a pesar de que experimenten una respuesta virológica adecuada (4). Pese a ello, el pronóstico de la FOD-VIH en tales pacientes es mejor que en los que no se tratan, como sugiere la mortalidad muy inferior que se ha observado en ellos (4).

## ETIOLOGÍA

En casi todas las series de FOD-VIH publicadas en la época anterior al advenimiento del TARGA, la mayor parte de las cuales son españolas, predominaban netamente las causas infecciosas, que originaban más del 80% de los casos (2, 5-12). Esta circunstancia constituye una importante diferencia con respecto a la FOD "clásica" que ocurre en los pacientes inmunocompetentes, pues en ésta solo el 30-40% de aquéllos tienen una etiología infecciosa. En la Tabla 1 se muestran, agrupadas según su frecuencia, las causas de FOD-VIH observadas en las series de casos publicadas en nuestro país correspondientes a pacientes que no realizaban TARGA (2, 7-10). La tuberculosis es, con mucho, su etiología más común, pues constituye en conjunto el 42% de los diagnósticos (límites: 29-51%). Esta gran incidencia se debe sin duda a las peculiaridades clínicas que esta enfermedad presenta en los pacientes con infección avanzada por el VIH, las cuales le confieren una especial dificultad diagnóstica. Entre ellas cabe destacar el predominio de sus formas extra-respiratorias y diseminadas, y el hecho de que la tuberculosis pulmonar se presente a menudo con radiografías de tórax normales o atípicas y con baciloscopias de esputo negativas (13). Siguen a esta enfermedad la leishmaniasis visceral, cuya frecuencia media es del 18% (4-35%), y las micobacteriosis atípicas, entre las que predomina la infección por *Mycobacterium avium complex* (MAC), con el 9% (0-20%). Causas menos comunes, todas con frecuencia media inferior al 4%, son los linfomas, la enfermedad por citomegalovirus, la neumonía por *Pneumocystis carinii*, la toxoplasmosis cerebral, y la sinusitis. Por último, existe una miscelánea de causas, en su mayor parte también de índole infecciosa, que solo ocasionalmente originan FOD-VIH (tabla 1). Un hecho que conviene destacar es la frecuente coexistencia en un mismo enfermo de dos o más procesos potencialmente causantes de FOD-VIH. Ello implica que la persistencia de la fiebre después de la realización de un tratamiento apropiado para una determinada entidad que había sido diagnosticada puede anunciar la presencia de otra, hasta entonces oculta, lo cual obliga a proseguir el estudio y descartar otras causas concomitantes de FOD-VIH.

En los pacientes que realizan TARGA, pese a que, como ya se ha indicado anteriormente, ha disminuido de forma significativa la frecuencia de FOD-VIH (4), no parece, en cambio, haberse modificado sustancialmente la etiología de ésta. En efecto, en

el único estudio realizado hasta el momento en tales pacientes (4), las principales causas etiológicas de la FOD-VIH son las mismas que ocurren en los pacientes que no realizan aquel tratamiento: tuberculosis, leishmaniasis visceral e infección diseminada por MAC (Tabla 2). Además, el mencionado estudio sugiere también que sólo una minoría de los casos de FOD-VIH que presentan los pacientes con TARGA constituyen una manifestación de enfermedad por reconstitución inmune (4).

## DIAGNÓSTICO

La complejidad que presenta el estudio de la FOD-VIH y la potencial gravedad de sus causas etiológicas, aconsejan la utilización de protocolos que permitan un manejo más eficiente y rápido de esta entidad (2,3). A este respecto, puede resultar muy útil un algoritmo diagnóstico escalonado en diversas etapas sucesivas (Algoritmo 1). En general, se logra realizar el diagnóstico etiológico de la FOD-VIH en más de tres cuartas partes de los casos (2, 4-12).

### Antecedentes

El primer paso en el estudio de una FOD-VIH debe ser la realización de una anamnesis detallada. Ésta ha de incluir, como en cualquier investigación de fiebre o FOD, antecedentes de: enfermedades previas, actividad laboral, exposición ambiental, viajes, contactos con animales, picaduras de insectos o ácaros, hábitos tóxicos y sexuales, tratamientos farmacológicos, etc. Además, ha de indagarse sobre estancias en prisión, pues éstas incrementan el riesgo de desarrollar tuberculosis en los pacientes con infección por el VIH, y sobre la realización de TARGA y de quimioprofilaxis contra determinadas infecciones oportunistas. Esto último es muy importante, porque durante el TARGA, si su cumplimiento es adecuado, es mucho más rara la aparición de infecciones oportunistas, y cuando ocurren, casi siempre en pacientes con enfermedad muy avanzada y durante las primeras semanas de aquél, suelen ser una manifestación de reconstitución inmune. De igual modo, es muy improbable que la FOD-VIH sea debida a una infección oportunista (neumonía por *P. carinii*, tuberculosis, etc.) para la cual se hace una adecuada quimioprofilaxis.

### Clínica

Por definición, el cuadro clínico de la FOD se circunscribe a la presencia de fiebre, acompañada o no de síntomas constitucionales y de malestar inespecífico. No obstante, la anamnesis ha de investigar también la existencia de otros síntomas que orienten a una afectación orgánica sobre la que basar el diagnóstico diferencial. Este mismo objetivo tiene la exploración física, la cual, completada siempre con el estudio del fondo de ojo, debe buscar lesiones cutáneas y mucosas, linfadenopatías, visceromegalias, anomalías neurológicas, etc.

### Procedimientos diagnósticos

En las dos primeras etapas del Algoritmo 1 se muestran las pruebas complementarias más utilizadas en el estudio de la FOD-VIH. Las que componen el primer eslabón

constituyen el estudio básico de ésta, y, para no provocar retrasos innecesarios, conviene solicitarlas simultáneamente al comenzar la investigación. En la segunda etapa, por el contrario, no es oportuno realizar todas las pruebas en bloque, sino que hay que ir seleccionándolas según el contexto y el estado de cada paciente. En lo que respecta a las pruebas invasoras, tanto la biopsia hepática (2,6,10,14-17) como la biopsia/aspirado de médula ósea (7,8,18-20) tienen una utilidad bien contrastada (A-II), aunque la primera de ellas ha sido superior en un mayor número de estudios. Además, puesto que ambas resultan seguras en circunstancias adecuadas, no conviene demorar demasiado su realización. No obstante, puede ser difícil establecer la prioridad de una de ellas sobre la otra. A este respecto, consideramos que es preferible realizar antes una biopsia hepática si no existe plaquetopenia, pues, según nuestra experiencia (2), la leishmaniasis visceral es muy improbable (valor predictivo negativo del 95%) en ausencia de trombocitopenia  $\leq 100.000$  plaquetas/ $\mu\text{L}$  (A-II). Otros autores han observado que la rentabilidad de la biopsia hepática aumenta en presencia de hepatomegalia y de cifras elevadas de fosfatasa alcalina (15,16). La biopsia/aspirado de médula ósea, que resulta especialmente valiosa en zonas geográficas con una alta tasa de leishmaniasis (2,7,19,20), en nuestra opinión tiene prioridad en caso de trombopenia (A-II) y debe realizarse también cuando la biopsia hepática no resulte diagnóstica (2).

## TRATAMIENTO

La terapia de la FOD-VIH es la de su proceso causante. No obstante, como existe un porcentaje no despreciable de casos en los que éste no se logra diagnosticar con certeza a pesar de haberse llevado a cabo un estudio adecuado, puede ser necesaria la instauración de un tratamiento empírico. Este proceder está legitimado por la gravedad de la mayoría de las causas de FOD-VIH, y porque ésta tiene una mortalidad considerable en los pacientes que no realizan TARGA (de 8 a 22% en las distintas series) (2,4,5-10). Llegado el caso (Algoritmo 1), y dado que en nuestro entorno la tuberculosis es la etiología más frecuente, debe ensayarse primero el tratamiento antituberculoso (2,5-11) (B-III). Si, transcurrido un tiempo razonable desde la instauración del mismo, persistiese la fiebre, es lícito probar un tratamiento para la leishmaniasis visceral, o añadir claritromicina o una quinolona fluorada al régimen antituberculoso estándar, para cubrir la eventualidad de una micobacteriosis atípica (B-III).

Tabla 1. **Causas de fiebre de origen desconocido en pacientes con infección por el VIH sin TARGA en España** [Modificada de Lozano F et al (3)].

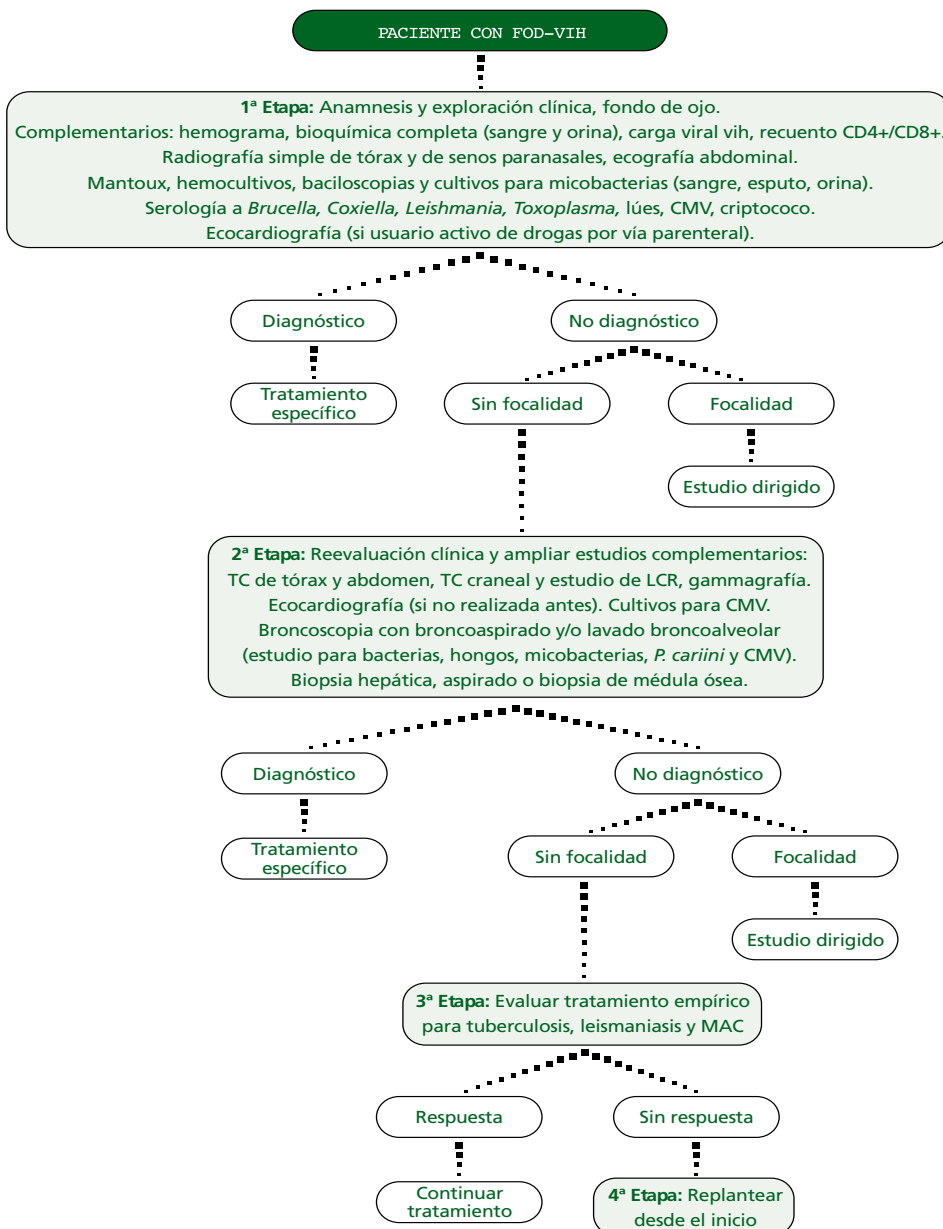
Frecuentes	Menos frecuentes	Raras
Tuberculosis	Linfomas	Criptococosis
Leishmaniasis visceral	Infección por <i>Pneumocystis carinii</i>	Encefalitis por virus herpes
Micobacteriosis atípicas	Infección por citomegalovirus	Salmonelosis
	Toxoplasmosis	Campilobacteriosis
	Sinusitis	Nocardiosis
		Neumonías bacterianas
		Fiebre Q
		Brucelosis
		Aspergilosis
		Mucormicosis
		Candidiasis diseminada
		Criptosporidiosis
		Isosporadiosis
		Angiomatosis bacilar
		Neurosífilis
		Infección por Parvovirus B19
		Fiebre debida al VIH
		Sarcoma de Kaposi
		Fiebre ficticia

Tabla 2. **Causas de fiebre de origen desconocido en 4858 pacientes con infección por el VIH que realizaban TARGA** [Modificada de Lozano F, et al. (4)].

Causa	Nº (%)
Tuberculosis	12 (37)
Leishmaniasis visceral	6 (19)
Infección por <i>Mycobacterium avium complex</i>	4 (12,5)
Linfomas	2 (6)
Miscelánea <sup>1</sup>	4 (12)
Desconocida	4 (12)

(1): Neumonitis por citomegalovirus: 1; fiebre Q: 1; neumonía bacteriana: 1; absceso de páncreas: 1.

**Algoritmo 1: Diagnóstico y tratamiento de la fiebre de origen desconocido en pacientes con infección por el VIH.**



## Bibliografía

1. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin: reexamined and redefined. En: Remington JS, Swartz MN (ed): Current topics in infectious diseases. Blackwell Scientific Publications, Boston, 1991, p. 35-51.
2. Lozano F, Torres-Cisneros J, Bascuñana A, et al. Prospective evaluation of fever of unknown origin in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 705-11.
3. Lozano de León F, León Jiménez EM, Gómez Mateos JM, Corzo Delgado JE. Fiebre de origen desconocido: actitudes diagnósticas. *Medicine (Madrid)* 1998; 7 (77): 3558-66.
4. Lozano F, Torre-Cisneros J, Santos J, et al. Fever of unknown origin in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 137-139.
5. Genné D, Chave JP, Glauser MP. Fièvre d'origine indéterminée dans un collectif de patients HIV positifs. *Schweiz Med Wschr* 1992; 122:1797-1802.
6. Bissuel F, Lepout C, Peronne C, Longuet P, Vilde JL. Fever of unknown origin in HIV-infected patients: a critical analysis of a retrospective study of 57 cases. *J Intern Med* 1994; 236: 529-535.
7. Miralles P, Moreno S, Pérez-Tascón M, Cosín J, Díaz MD, Bouza E. Fever of uncertain origin in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 872-75.
8. Carbonell Biot C, Ena Muñoz J, Pasquau Liaño J, et al. Fiebre de origen desconocido en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Rev Clin Esp* 1996; 196: 4-8.
9. Knobel H, Supevia A, Salvadó JM, et al. Fiebre de origen desconocido en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: Estudio de 100 casos. *Rev Clin Esp* 1996; 196: 349-53.
10. Riera M, Altés J, Homar F, et al. Fiebre de origen desconocido en pacientes con infección por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1996; 14: 581-85.
11. Mayo J, Collazos J, Martínez E. Fever of unknown origin in the HIV-infected patient: new scenario for an old problem. *Scand J Infect Dis* 1997; 29: 327-336.
12. Armstrong WS, Katz JT, Kazanjian PH. Human immunodeficiency virus-associated fever of unknown origin: a study of 70 patients in the United States and review. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 341-345.
13. Hopewell PD. Impact of human immunodeficiency virus infection on the epidemiology, clinical features, management, and the control of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 540-547.
14. Prego V, Glatt AE, Roy V, Thelmo W, Dincsoy H, Raufman JP. Comparative yield of blood culture for fungi and micobacteria, liver biopsy and bone marrow biopsy in the diagnosis of fever of undetermined origin in human immunodeficiency virus infected patients. *Arch Intern Med* 1990; 150: 333-336.
15. Cappell MS, Schawrtz MS, Biempica L. Clinical utility of liver biopsy in patients with serum antibodies to the human immunodeficiency virus. *Am J Med* 1990; 88: 123-130.
16. Cavicchi M, Pialoux G, Carnot F, et al. Value of liver biopsy for the rapid diagnosis of infection in human immunodeficiency virus-infected patients who have unexplained fever and

- elevated serum levels of alkaline phosphatase or g-glutamyl transferase. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 606-610.
17. García-Ordóñez MA, Colmenero JD, Jiménez-Oñate F, Martos F, Martínez J, Juárez C. Diagnostic utility of percutaneous liver biopsy in HIV-infected patients with fever of unknown origin. *J Infect* 1999; 38: 94-8.
  18. Engels E, Marks PW, Kazanjian P. Usefulness of bone marrow examination in the evaluation of unexplained fevers in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 427-428.
  19. Benito M, Núñez A, De Górgolas M, et al. Bone marrow biopsy in the diagnosis of fever of unknown origin in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1577-1580.
  20. Fernández-Avilés F, Ribera JM, Romeu J, et al. Utilidad del examen de la médula ósea en el diagnóstico etiológico de la fiebre prolongada en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 641-645.