

## FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO EN PACIENTES INFECTADOS CON EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

SEBASTIAN A. MATHURIN, SERGIO LUPO, HECTOR O. ALONSO

*Primera Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario; Hospital Provincial del Centenario, Rosario*

**Resumen** La fiebre de origen desconocido (FOD) es frecuente en pacientes infectados por el HIV. Existen numerosas causas que pueden originar FOD y su frecuencia relativa depende de múltiples factores. Usualmente se debe a una infección oportunista agregada. La evaluación diagnóstica depende de la presentación clínica y del estadio de la infección por HIV. Existe una asociación entre el recuento de linfocitos CD4 y ciertas enfermedades oportunistas que pueden originar FOD. El área geográfica y la prevalencia local de infecciones endémicas es un factor importante. Las infecciones de distribución mundial como la tuberculosis siempre deben ser consideradas y otras como la histoplasmosis diseminada son causa frecuente de FOD en áreas endémicas como la Argentina. La mayor utilidad diagnóstica se obtiene con los cultivos de esputo y hemocultivos para micobacterias, y entre los métodos invasivos con cultivos a partir de la aspiración/biopsia de ganglio linfático, la biopsia de médula ósea y la biopsia hepática. La eficacia del tratamiento empírico ha sido documentada en ciertas infecciones.

**Abstract** *Fever of unknown origin in patients infected with the human immunodeficiency virus.* Fever of unknown origin (FUO) is frequent in patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV). Many conditions may be the origin of FUO and their relative frequency is influenced by multiple factors. It usually is due to a superimposed opportunistic infection. The diagnostic evaluation depends on the patient's symptoms and signs and the stage of HIV disease. There is a strong association between the CD4 cell count and certain opportunistic diseases that may be the origin of FUO. The geographical setting and the local prevalence of endemic infections are of the utmost importance. Infections that have a world-wide distribution, such as tuberculosis, always must be considered, others such as disseminated histoplasmosis are important in endemic areas such as Argentina. The highest diagnostic yield with non-invasive procedures are obtained with sputum culture and blood culture for mycobacteria. The most effective invasive diagnostic methods are cultures from lymph node biopsy or aspiration, bone marrow and liver biopsy. The efficacy of empirical treatments has been documented in several infections.

**Key words:** fever of unknown origin, HIV infection, AIDS related opportunistic infections

En 1991 Durack y Street<sup>1</sup> propusieron una nueva clasificación de las causas de fiebre de origen desconocido (FOD) que asigna primordial importancia al escenario en el que tiene lugar el cuadro clínico de fiebre. Así, esta clasificación divide a la FOD en cuatro categorías bien diferenciadas: 1) FOD clásica (en enfermos ambulatorios, por lo general inmunocompetentes). 2) FOD asociada a neutropenia (en pacientes intensamente neutropénicos, específicamente, con menos de 500 neutrófilos por mm<sup>3</sup>). 3) FOD nosocomial (durante una internación hospitalaria y con más de tres días de duración). 4) FOD asociada a la infección por HIV (en enfermos infectados con el HIV, con o sin enfermedades marcadoras de SIDA).

La fiebre es un síntoma común en los pacientes infectados con el HIV. Es posible afirmar que con frecuen-

cia inaugura la infección, acompaña al paciente en distintos períodos de su evolución, y, finalmente suele señalar o acompañar al episodio terminal. Cuando se presenta en forma prolongada sin un origen claro, se produce un verdadero desafío diagnóstico y terapéutico, que con frecuencia supera en su complejidad al de la FOD clásica<sup>2</sup>.

Existen relativamente pocos estudios publicados sobre el tema<sup>2-9</sup>. Los disponibles no son fácilmente comparables debido a los diferentes criterios utilizados para definir el cuadro, a las distintas poblaciones estudiadas, a la diversa categorización del riesgo, y al carácter retrospectivo de la mayoría de ellos<sup>10</sup>. A principios de 1999 publicamos un estudio prospectivo sobre treinta y ocho episodios de FOD en treinta y cinco pacientes infectados con el HIV<sup>11</sup>. En el presente artículo presentamos una actualización de los conocimientos sobre la FOD en pacientes infectados por el HIV, basada en nuestra experiencia y en los informes de la literatura.

Recibido: 22-VII-1999

Aceptado: 3-IV-2000

**Dirección postal:** Dr. Sebastián A. Mathurin, Moreno 993, 2000 Rosario, Argentina.

Fax: (54-0341) 4495578.

e-mail: alonso1@infovia.com.ar

Criterios: De acuerdo a los trabajos revisados para el presente artículo<sup>5, 6, 11</sup> los siguientes criterios fueron utilizados para definir los casos incluibles como FOD: 1) Fiebre mayor de 38.3 °C durante por lo menos cuatro semanas previas a la internación y presente en los tres días siguientes a la misma. 2) Fracaso en concretar un diagnóstico luego de tres días de estudios apropiados. 3) La fiebre no se presenta durante una internación por otro motivo, ni el paciente se encuentra neutropénico (menos de 500 neutrófilos por mm<sup>3</sup>) al momento de la presentación del cuadro<sup>1</sup>.

Por estudios apropiados debe entenderse una búsqueda inicial de signos de foco, radiografías de tórax y senos paranasales, exámenes de bioquímica sanguínea, pruebas serológicas, cultivos, exámenes de esputo, poblaciones linfocitarias y fondo de ojo.

Los estudios iniciales pueden ser realizados en forma ambulatoria si el estado del enfermo lo permite. No deben ser incluidos como FOD aquellas con diagnósticos concretados luego del tercer día de internación por demora en la realización de los estudios. El período de cuatro semanas parece razonable porque permite descartar las fiebres autolimitadas; asimismo, da lugar a la expresión clínica de infecciones oportunistas comunes en estos enfermos como la neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP), la meningitis por criptococo y la toxoplasmosis cerebral. Deben incluirse en la categoría de casos de FOD aquellos enfermos con uno o más diagnósticos iniciales, por ejemplo, sinusitis paucisintomáticas o infecciones urinarias, que no expliquen satisfactoriamente la fiebre<sup>5, 12</sup>.

Las causas más frecuentes de FOD en pacientes HIV<sup>+</sup> pueden encontrarse en la Tabla 1. A pesar de la larga lista de enfermedades capaces de producirla, un enfoque adecuado permite llegar al diagnóstico en la mayoría de los casos, o, eventualmente, diseñar un manejo terapéutico empírico.

Sobre un total de 435 episodios de FOD evaluados en 9 series revisadas originadas en EE.UU., España, Francia, Argentina<sup>2-6, 9, 11, 13, 14</sup> fue posible realizar un diagnóstico en 373 casos (86%). Los diagnósticos principales fueron: tuberculosis (31%), micobacterias atípicas (15%), leishmaniasis visceral (8%), PCP (5%), infección por citomegalovirus (4%), linfoma no Hodgkin (4%), histoplasmosis diseminada (3%) y criptococosis diseminada (2%).

*La fiebre en la historia natural de la infección por HIV:* La frecuencia de la FOD en pacientes internados HIV<sup>+</sup> varía según datos de la literatura, entre el 7 y el 21%, diferencias justificables en parte por los diversos criterios de inclusión y los distintos protocolos de manejo<sup>5</sup>. Pero como se dijo anteriormente, la fiebre acompaña a la infección desde sus primeras etapas. Así, la primera manifestación de la infección reciente por HIV, el síndrome retroviral agudo, se hace presente entre el 40 al

TABLA 1.— Causas de fiebre de origen desconocido (FOD) en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana

- 
- 1) Fiebre por HIV
  - 2) Complicaciones infecciosas:
    - a) Comunes:
      - Sinusitis
      - Neumonía bacteriana
      - Bronquitis, bronquiectasias
      - Infecciones de piel y partes blandas
      - Enfermedades de transmisión sexual
      - Salmonelosis
      - Endocarditis infecciosa
      - Tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (TBC)
      - Virales: herpes simple, varicella-zoster
      - Infecciones nosocomiales
      - Infecciones asociadas a la adicción endovenosa
    - b) Oportunistas
      - Neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP)
      - Pneumocistosis extrapulmonar
      - Criptococosis
      - Histoplasmosis diseminada
      - Citomegalovirus (CMV)
      - *Mycobacterium avium* complex (MAC)
      - Angiomatosis bacilar hepática, bartonella
      - *Mycobacterium kansasii*
      - Leishmaniasis visceral
      - Candidiasis
      - Babesiosis
      - Aspergillosis
  - 3) Complicaciones neoplásicas:
    - a) Linfoma no Hodgkin (LNH)
    - b) Sarcoma de Kaposi visceral
  - 4) Otras
    - a) Fiebre por drogas
    - b) Fiebre ficticia
    - c) Fiebre inducida
    - d) Neumonitis intersticial linfoidea
    - e) Neumonitis intersticial inespecífica
    - f) Vasculitis autoinmune
    - g) Síndrome hemofagocítico por virus Epstein Barr
- 

*Todas las causas mencionadas se encuentran reportadas en las series de FOD e infección por HIV o como casuística, pero las definiciones de FOD utilizadas en las mismas son diferentes<sup>2-11, 34-50</sup>.*

70% de los casos; en el resto, puede cursar como una infección viral inespecífica o ser asintomática. En su forma típica, el síndrome se presenta como un cuadro de tipo mononucleosiforme. Las manifestaciones neurológicas pueden ser graves, aunque no muy frecuentes. El diagnóstico de certeza se establece demostrando la viremia, con niveles elevados del antígeno p24 y anticuerpos negativos o indeterminados. En estas cir-

cunstances puede esperarse fiebre en el 95% de los casos de acuerdo a estudios efectuados<sup>10</sup>.

En el caso de ser sintomático, el cuadro de primoinfección dura dos a tres semanas, luego de lo cual comienza un período de duración variable, estimado entre siete a doce años para el 80% de los casos, en el que no se registran manifestaciones clínicas de la infección por el HIV. Esta es una etapa en la que el paciente puede tener fiebre por interurrencias infecciosas similares a las de un individuo sano, pero no por causas atribuibles a la enfermedad básica en sí. De hecho, los pacientes HIV<sup>+</sup> con más de 500 CD4 deberán ser evaluados como inmunocompetentes. Con la progresión de la enfermedad, algunos pacientes experimentan fiebre, diarrea, adenopatías generalizadas y pérdida de peso causadas por la actividad del HIV, sin necesidad de otros comensales. En algún momento de la evolución, los enfermos pueden mostrar una incidencia aumentada de infecciones bacterianas comunes, a veces en forma recurrente, como neumonía por *Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae*, sinusitis e infecciones en piel.

TABLA 2.— Correlación de complicaciones con el recuento de linfocitos CD4<sup>10</sup>

CD4	Complicaciones
Mayor de 500/mm <sup>3</sup>	Síndrome retroviral agudo** Vaginitis candidiásica Linfadenopatía generalizada persistente
200 a 500/mm <sup>3*</sup>	Neumonía por neumococo y otras bacterias** Tuberculosis (pulmonar)** Herpes zoster** Muguet Candidiasis esofágica Criptosporidiosis (autolimitada) Linfoma no Hodgkin**
Menor de 200/mm <sup>3*</sup>	Neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i> ** Herpes simple crónico/disseminado** Toxoplasmosis** Criptococosis** Histoplasmosis diseminada** Coccidioidomicosis diseminada** Criptosporidiosis (crónica) Microsporidiosis Tuberculosis (miliar/extrapulmonar)** Leishmaniasis visceral**
Menor de 50/mm <sup>3</sup>	Citomegalovirus diseminado** <i>Mycobacterium avium</i> complex diseminado**

\* La mayoría de las complicaciones ocurren con mayor frecuencia con menores recuentos de CD4

\*\* Asociado con fiebre

Cuando los CD4 se encuentran entre 200 y 500 existe un riesgo aumentado de infecciones en especial por *Salmonella*, *Varicella-zoster* y *Mycobacterium tuberculosis*. La fiebre vuelve a hacerse presente creando consecuentemente los problemas clínicos que examinamos en este trabajo, cuando los CD4 se ubican por debajo de 200 por mm<sup>3</sup>. Este es el período típico para la presentación de la FOD en los pacientes HIV<sup>+</sup>, y el momento de la aparición de las infecciones por microorganismos oportunistas relacionadas a la inmunosupresión. Una correlación entre los niveles sanguíneos de los linfocitos CD4 y la aparición de complicaciones infecciosas en los pacientes HIV<sup>+</sup> se ofrece en la Tabla 2<sup>10</sup>. Aunque en este contexto la fiebre podría ser producida solamente por el agente etiológico primario, el HIV, es axiomático decir que siempre debe en estos pacientes buscarse una posible complicación infecciosa, o más raramente, neoplásica<sup>7</sup>.

*Elementos clínico-epidemiológicos a considerar en la estrategia diagnóstica:* Varios elementos de tipo clínico y epidemiológico son importantes para decidir la metodología de estudio en un paciente determinado, aparte de las consideraciones más generales enunciadas arriba.

El componente epidemiológico es fundamental. Todos los estudios demuestran variantes regionales que es necesario considerar. Así, las series europeas no presentan casos de histoplasmosis diseminada, y sí de leishmaniasis visceral<sup>2, 5</sup>; lo opuesto sucede en algunas regiones de América como la Argentina, en la que la histoplasmosis entra de lleno en las consideraciones diagnósticas<sup>11</sup>. En la Tabla 3 presentamos un resumen comparativo de las causas más frecuentes de FOD en tres estudios seleccionados. La necesidad de conocer la prevalencia regional de ciertas infecciones, importante en el estudio de cualquier caso de FOD, se hace mucho más imperativa en el caso de los pacientes HIV<sup>+</sup>. Incluso, variaciones en la modalidad de tratamiento de algunas infecciones pueden condicionar la incidencia de agentes etiológicos en casos de FOD, aun en un mismo lugar geográfico. Dos estudios realizados en la ciudad de Nueva York mostraron diferentes etiologías, mientras en una serie la tuberculosis (TBC) fue la causa más frecuente con un solo caso de *Mycobacterium avium* complex (MAC)<sup>13</sup>; en otro las principales causas fueron PCP y MAC con un solo caso de TBC<sup>7</sup>. Los autores justifican la frecuencia elevada de PCP en el uso de profilaxis con pentamidina en aerosol que determinaría casos de PCP parcialmente tratados con una clínica más solapada y la rareza de la tuberculosis en el nivel socioeconómico más elevado de la población estudiada<sup>7</sup>.

El conocimiento del tratamiento antirretroviral que ha recibido el paciente en estudio es también fundamental. Aunque el impacto de los nuevos fármacos y sus combinaciones terapéuticas sobre la incidencia, presentación

TABLA 3.– Estudios de fiebre de origen desconocido en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Etiologías

Lugar	Hospital Bichat-Claude Bernard. París. Francia <sup>2</sup>	Hospital General Gregorio Marañón. Madrid. España <sup>5</sup>	Hospital Provincial del Centenario. UNR. Rosario. Argentina <sup>10</sup>
N =	57	50	38
SIDA =	35 (61%)	42 (84%)	19 (54%)
CD4 =	94 (1-1586)	71 (1-1127)	171 (33-546)
Causas determinadas	49 (86%)	44 (88%)	33 (87%)
Infecciosas	41 (72%)	41 (82%)	31 (81.5%)
	TBC 10	TBC 21	TBC 17
	MAC 10	MAC 7	Histoplasmosis 9
	Micobacterias 3	Leishmaniasis 7	Criptococosis 2
	CMV 5	PCP 1	PCP 1
	Leishmaniasis 4	CMV 1	CMV 1
	PCP 1	Toxoplasmosis 1	Angiomatosis bacilar hepática 1
	Sinusitis 1	Aspergilosis 1	Sinusitis 1
	Bronquitis 1	Encefalitis VZ 1	Bronquitis 1
	Criptococosis 1	Prostatitis 1	Bronquiectasia 1
	Encefal. HIV 1		
No infecciosas	LNH 4	LNH 2	LNH 1
	Fiebre ficticia 1	Fiebre por drogas 1	Sarcoma Kaposi 1
	Fiebre inducida 1		Fiebre ficticia 1
	Toxicidad AZT 1		Neumonitis intersticial inespecífica 1
	Amiotrofia neurálgica 1		
Causas no determinadas	8 (14%)	6 (12%)	5 (13%)
Autolimitada	1	2	1
Doble etiología	0	4	5

TBC: tuberculosis; MAC: Mycobacterium avium complex; CMV: citomegalovirus; PCP: neumonía por Pneumocystis carinii; VZ: Varicella zoster; LNH: linfoma no Hodgkin; AZT: zidovudina

clínica y etiología de la FOD no ha sido evaluado, es posible prever cambios en este sentido. El éxito de las modalidades terapéuticas actuales en controlar la deficiencia inmunológica de estos pacientes quizás produzca un cambio en la frecuencia relativa de las causas de fiebre, con un aumento probable de la etiología neoplásica.

En resumen, anotamos a continuación algunos puntos de interés en este terreno: 1) Debe determinarse el estadio clínico de la infección por el HIV con estudios adecuados de poblaciones linfocitarias y carga viral. 2)

El diagnóstico diferencial debe considerar la presentación clínica y el estadio de la infección de base (Tabla 2). 3) La presentación clínica del proceso actual debe dirigir en parte la metodología de estudio. 4) En estadios avanzados de la enfermedad de base es necesario prestar atención a la posibilidad de un origen multifactorial de la fiebre; aquí varios agentes etiológicos pueden coincidir en un mismo enfermo. En un estudio prospectivo de 100 casos, 14 tuvieron dos diagnósticos concomitantes lo que además se asoció con una mayor mortalidad<sup>4</sup>. 5) Condiciones asociadas como la drogadicción,

sexualidad y el estado socioeconómico del enfermo deben ser correctamente estimados. 6) La procedencia del paciente y la prevalencia de determinadas infecciones en esa área geográfica son de capital importancia (Tabla 3). 7) Hay que tener en cuenta el período del estudio, ya que en un síndrome tan cambiante y rápidamente evolutivo como la infección por HIV y sus complicaciones lo informado en la literatura puede no ser aplicable en un período de tiempo diferente<sup>5</sup>.

**Metodología de estudio:** Tal como se ha considerado tradicionalmente para la FOD clásica, una correcta evaluación de la presentación clínica es fundamental para diagramar la metodología de estudio. En la práctica, debe elaborarse una historia clínica precisa y detallada. El examen físico debe prestar particular atención al fondo

de ojo (retinitis por *Cytomegalovirus*), al aparato respiratorio (TBC, PCP, neumonía), la búsqueda de hepatomegalia y/o esplenomegalia (micobacteriosis, histoplasmosis, linfomas), lesiones de piel (histoplasmosis, herpes simple y zoster, reacciones a drogas), adenopatías (TBC, linfomas, histoplasmosis), y, finalmente, a la semiología neurológica (meningitis por criptococo, toxoplasmosis cerebral, linfoma primario de sistema nervioso central)<sup>10</sup>.

De acuerdo a los criterios anotados más arriba, los estudios iniciales deberían haberse realizado sin resultados positivos. En esta segunda etapa de la investigación, la metodología dependerá de la presencia o no de hallazgos que orienten a un foco aparentemente responsable del proceso. Se define como foco cualquier

TABLA 4.— Metodología de estudio en pacientes con fiebre de origen desconocido infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana con foco

Foco	Primario	Secundario	Terciario
Diarrea	Fecalograma Coprocultivo PMF seriado	Colonofibroscopia con biopsia	
Hemorragia digestiva	Endoscopías con con biopsia		
Disfagia	Endoscopia con Biopsia		
Dolor abdominal	Ecografía abdominal	Tomografía de abdomen con punción. CPRE.	Cirugía
Hepatomegalia o hepatograma alterado	Ecografía abdominal	Punción biopsia hepática. CPRE.	
Alteración neurológica	TAC de cráneo punción lumbar	RMN	Biopsia cerebral
Pulmonar	Examen de esputo para micobacterias hongos y <i>Pneumocistis carinii</i>	Broncofibroscopia lavado bronquiolo- alveolar y biopsia transbronquial	TAC de tórax con punción Biopsia de pulmón por toracotomía
Derrame pleural	Punción y biopsia		
Adenopatía	Aspiración/biopsia ganglionar		
Citopenias	Aspiración, biopsia y cultivo de médula ósea		
Lesión de piel y mucosas	Escarificación, biopsia y cultivos		
Hemocultivos positivos/ embolias	Ecocardiograma		
Alteración visual	Fondo de ojo		

TAC: tomografía axial computada; RMN: resonancia magnética nuclear; CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; PMF: parasitológico de materia fecal

elemento clínico o complementario que oriente de manera definida y concreta hacia un aparato, sistema, u órgano responsable del cuadro febril. Así la metodología deberá dirigirse al estudio del foco sospechado como origen del proceso. Es necesario un enfoque agresivo y rápido, que jerarquice investigaciones microbiológicas y anatomopatológicas. El hecho de que la mayoría de las causas del cuadro de FOD en estos pacientes sean potencialmente curables, justifica este enfoque invasivo de la investigación<sup>5</sup>. Un esquema de los procedimientos aconsejados según el foco orientador se ofrece en la Tabla 4.

En aquellos pacientes con estudios iniciales negativos y sin foco detectable, y en los que el estudio del foco no fue decisivo luego de estudios apropiados, se recomienda realizar los siguientes estudios: hemocultivos para micobacterias, hemocultivos para hongos, biopsia de médula ósea (BMO) con medulocultivo y antígeno criptocócico sérico por látex<sup>3, 5, 9, 14, 15</sup>.

Los hemocultivos para micobacterias tienen buena sensibilidad utilizando la tecnología apropiada, usualmente el sistema radiométrico BACTEC TB o el sistema de lisis-centrifugación<sup>10</sup>. En esas condiciones, un 95% de pacientes con infección diseminada por MAC tiene hemocultivos positivos con un tiempo medio de positividad de 5 a 12 días<sup>16</sup> comparado con 21 a 29 días de los medios convencionales<sup>10</sup>. La sensibilidad de los hemocultivos se reduce para el *Mycobacterium tuberculosis*, probablemente por menor bacteriemia, siendo positivos entre un 26% a un 42% de los casos<sup>17</sup>, principalmente en aquellos con fiebre mayor de 39.5 °C, un patrón miliar en la radiografía de tórax y/o elevación de la fosfatasa alcalina o LDH<sup>18</sup>. En la serie de Miralles<sup>5</sup> resultaron positivos un 18% de los hemocultivos para micobacterias, todos por *M. avium*. Los hemocultivos para hongos pueden ser de utilidad, en especial en regiones donde la histoplasmosis es endémica<sup>11</sup>. El sistema de lisis centrifugación mejora la sensibilidad de este método diagnóstico<sup>19</sup>. La utilidad del antígeno criptocócico sérico es controvertida; aunque tiene una sensibilidad del 95% en la meningitis por este hongo, algunos niegan su utilidad en situaciones como la FOD<sup>3, 5, 20, 21</sup>.

Varios estudios han informado sobre la utilidad de la aspiración y biopsia de médula ósea con cultivos apropiados del material para el diagnóstico de FOD en pacientes HIV<sup>+</sup>. El rédito diagnóstico informado en diferentes estudios oscila entre el 23 y el 51%<sup>5, 14, 15, 22-24</sup>. En nuestra serie fue del 31,5%<sup>11</sup>. Los diagnósticos principales que pueden alcanzarse por este método son tuberculosis, infección por MAC, histoplasmosis, linfoma y leishmaniasis visceral. Aunque los cultivos aumentan la sensibilidad, es el examen microscópico el que permite un diagnóstico precoz, como puede verse en el trabajo de Benito y col<sup>15</sup>. La utilidad de los cultivos de biopsia de médula ósea (BMO) en el diagnóstico de la infección por

MAC ha sido cuestionada por la mayor sensibilidad de los hemocultivos. Al menos en una serie, todos los pacientes con BMO y cultivos positivos tuvieron a la vez hemocultivos positivos<sup>15</sup>.

La punción-biopsia hepática (PBH) ha sido utilizada exitosamente con propósitos diagnósticos en el problema que nos ocupa<sup>14, 25</sup>. Diferentes comunicaciones muestran una utilidad que varía entre el 11 y el 80%<sup>5, 26, 27</sup>. Es especialmente eficaz en pacientes con infecciones por micobacterias y aumento de la fosfatasa alcalina<sup>9, 25</sup>. Sin embargo, existe un riesgo definido de hemorragia con este procedimiento en pacientes con trombocitopenia o hepatopatía crónica, situaciones no infrecuentes en pacientes HIV<sup>+</sup>. Por este motivo la recomendación es que debe reservarse para cuando otros métodos menos riesgosos hayan fracasado en obtener diagnóstico, y siempre que existan evidencias bioquímicas, ecográficas o tomográficas de compromiso hepático, no justificado por otras causas<sup>28</sup>. Con esta sistemática la PBH tuvo en nuestra serie una positividad del 60%<sup>11</sup>.

Otros estudios propuestos en la evaluación de FOD sin foco incluyen el lavado bronquioloalveolar (BAL), la punción lumbar y los estudios de Cámara Gama con Galio o leucocitos marcados. Tanto el BAL como el estudio del LCR tienen poca utilidad diagnóstica en ausencia de clínica, mientras que los estudios con Cámara Gama tienen una utilidad relativa y no se recomiendan para *screening*<sup>5, 29</sup>. Recientemente se ha incorporado en el estudio de estos pacientes la detección de antígeno de histoplasma en sangre y orina. Este es un método sensible y específico, y a pesar de que existe poca experiencia sobre su uso en pacientes con FOD se muestra potencialmente útil en áreas donde la histoplasmosis es endémica<sup>30</sup>. Otros estudios como las ecografías y tomografías pueden resultar útiles en guiar otros procedimientos diagnósticos pero tienen menor utilidad que en la FOD clásica<sup>5, 10, 31</sup>.

Se debe jerarquizar la toma de muestras para estudios microbiológicos e histopatológicos. Entre los estudios dirigidos al foco de presentación se puede destacar la aspiración/biopsia de ganglio linfático y el cultivo de esputo para micobacterias, como los de mayor utilidad diagnóstica<sup>4-6, 11</sup>. En nuestra serie, el estudio de los ganglios linfáticos permitió el diagnóstico de tuberculosis, histoplasmosis, criptococosis y linfoma no Hodgkin<sup>11</sup>. La positividad del cultivo de esputo para *Mycobacterium tuberculosis* en la evaluación diagnóstica de pacientes HIV<sup>+</sup> con FOD, ha estado entre el 34.2 y 39%<sup>4, 5, 11</sup>. Dos nuevas pruebas pueden identificar el ARN ribosomal (MTD, Gen-Probe, San Diego, Calif.) o el ADN (Amplicor, Roche Molecular Systems, Branchburg, N. J.) del *M. tuberculosis* en muestras clínicas dentro de las 24 horas. Estas pruebas no reemplazan al examen directo para bacilos ácido-alcohol resistentes que proporciona un índice de contagiosidad o los cultivos para micobacterias

que permiten realizar la prueba de sensibilidad para drogas. El examen directo, los cultivos y las pruebas de sensibilidad se recomiendan en todos los pacientes. Los tests rápidos son costosos y sólo deben indicarse cuando influyen la decisión de iniciar tratamiento antituberculoso o la realización de procedimientos diagnósticos adicionales<sup>32</sup>.

La utilidad de los diferentes procedimientos diagnósticos depende de las causas que provocan la fiebre, por lo que para diseñar un enfoque diagnóstico y terapéutico apropiado es necesario conocer las causas más frecuentes de FOD en cada región<sup>5, 33</sup>.

En resumen, la metodología de estudio recomendada para el diagnóstico de FOD en pacientes HIV<sup>+</sup> parte de la demostración o no de un foco aparente. En casos en los que existe un foco manifiesto se recomienda un enfoque diagnóstico agresivo con el órgano afectado destacando en nuestro medio la utilidad de las muestras obtenidas de piel, ganglio linfático y el cultivo de esputo para micobacterias<sup>11</sup>.

*Una nota sobre tratamiento empírico:* Aunque este trabajo enfoca fundamentalmente el diagnóstico de los cuadros febriles en pacientes HIV<sup>+</sup>, es necesario señalar algunos puntos de manejo general, siendo el principal de ellos la oportunidad e indicación de tratamientos empíricos. Considerando las dificultades reales para concretar un diagnóstico de certeza, derivadas de los múltiples estudios que con frecuencia deben realizarse, y la tardanza en disponer de resultados, es enteramente legítimo plantear en algunos casos la posibilidad de tratamientos no avalados por demostraciones objetivas de laboratorio, imágenes o patología.

En líneas generales, está justificado iniciar tratamientos empíricos en aquellos pacientes gravemente enfermos con riesgo de vida, en los que no es razonable esperar confirmaciones diagnósticas y aparece como imperativo el salvataje. El tratamiento específico en estas circunstancias dependerá de la orientación diagnóstica que aporten la clínica, la epidemiología y los estudios disponibles.

El tratamiento empírico más frecuentemente indicado es con tuberculostáticos<sup>2, 5, 10</sup>. Aquí se hace imperativo el uso de cuatro drogas: isoniazida, rifampicina, pirazinamida y estreptomycinina o etambutol<sup>32</sup>. El agregado de este último permite ampliar el intento terapéutico a la infección por MAC si se combina con claritromicina o azitromicina; esto es particularmente razonable en pacientes con menos de 50 CD4 por mm<sup>3</sup><sup>10, 15</sup>. En regiones donde la histoplasmosis es demostradamente causa frecuente de FOD, debe considerarse el uso de antimicóticos, preferentemente anfotericina B, combinada con tratamiento para micobacterias<sup>11</sup>.

La eventual falta de respuesta al tratamiento con tuberculostáticos no descarta totalmente el diagnóstico, dada la incidencia creciente de tuberculosis multirre-

sistente en pacientes infectados por HIV. Frente a una fuerte sospecha clínica o epidemiológica, el tratamiento debe adecuarse a esta circunstancia.

## Bibliografía

- Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin: reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis* 1991; 11: 35-51.
- Bissuel F, Leport C, Perrone C, Longuet P, Vilde JL. Fever of unknown origin in HIV-infected patients: a critical analysis of retrospective series of 57 cases. *J Intern Med* 1994; 236: 529-35.
- Carbonell Biot C, Ena Muñoz J, Pasquau Liano F, Badía Ferrando P, Ortiz de Salazar Martín A, Vilar Zanon A. Fiebre de origen desconocido en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Rev Clin Esp* 1996; 196: 4-8.
- Knobel H, Supevia A, Salvado M, Gimeno JL, López Colomes JL, Saballs P 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.
- 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: 872-5.
- Riera M, Altes J, Homar F, Picco G, Salas A, Leyes M, et al. Fiebre de origen desconocido en pacientes con infección por el HIV. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1996; 14: 581-5.
- Sepkowitz KA, Telzak EE, Carrow M, Armstrong D. Fever among outpatients with advanced human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1909-12.
- Miller RF, Hingorami AD, Foley NM. Pyrexia of undetermined origin in patients with human immunodeficiency virus infection and AIDS. *Int J STD AIDS* 1996; 7: 170-5.
- 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: 341-5.
- Sullivan M, Feinberg J, Bartlett JG. Fever in patients with HIV infection. *Infect Dis Clin NA* 1996; 10: 149-65.
- Mathurin S, Lupo S, Bortolozzi R, Nannini E, Alonso H. Fiebre de origen desconocido en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Estudio prospectivo de 35 casos. *Revista Argentina de SIDA* 1999; 1: 3-9.
- Petersdorf RG. Fever of unknown origin. An old friend revisited. Editorials. *Arch Intern Med* 1992; 152: 21.
- Pieron G, Lin J, Masci J, Nicholas P. Fever of unknown origin in AIDS (abstract ThB540) Program and Abstract, Sixth International Conference on AIDS, San Francisco, 1990.
- Prego V, Glatt AE, Roy V, Thelmo W, Dincsoy H, Raufman JP. Comparative yield of blood culture for fungi and mycobacteria, liver biopsy, and bone marrow biopsy in the diagnosis of fever of undetermined origin in HIV-infected patients. *Arch Intern Med* 1990; 150: 333-6.
- Benito N, Nuñez A, Gorgolas M, Esteban J, Calabuig T, Rivas MC, et al. Bone marrow biopsy in the diagnosis of fever of unknown origin in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1577-80.
- Woods GL. Disease due to *Mycobacterium avium* complex in patients infected with human immunodeficiency virus:

- Diagnosis and susceptibility testing. *Clin Infect Dis* 1994; 18 (Suppl 3): S227-32.
17. Barnes PF, Bloch AB, Davidson PT, Snider Jr DE. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991; 324: 1644-50.
  18. Shafer RW, Goldberg R, Sierra M, Glatt AE. Frequency of *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia in patients with tuberculosis in an area endemic for AIDS. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1611-3.
  19. Bianchi M, Negroni R. Estudio comparativo de dos sistemas de hemocultivos en micosis sistémicas asociadas al SIDA. *Rev Argent Micol* 1992 15: 5-10.
  20. Chuck SL, Sandem A. Infections with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1989; 321: 794-9.
  21. Feldmesser M, Harris C, Reichberg S, Khan S, Casadevall A. Serum Cryptococcal antigen in patients with AIDS. Editorial. *Clin Infect Dis* 1996, 23: 827-30.
  22. Engels E, Marks PW, Kasanjian P. Usefulness of bone marrow examination in the evaluation of unexplained fevers in patients infected with immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 427-8.
  23. Nichols L, Florentine B, Lewis W, Sattler F, Rarick MV, Brynes RK. Bone marrow examination for the diagnosis of mycobacterial and fungal infections in the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1991; 115: 1125-32.
  24. 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: 641-45.
  25. Cavicch M, Platoux G, Carnot F. 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 gammaglutamyl transferase. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 606-10.
  26. Cappell MS, Schwartz MS, Biempica L. Clinical utility of liver biopsy in patients with serum antibodies to the human immunodeficiency virus. *Am J Med* 1990; 88: 123-30.
  27. Escartin Muñoz Ortiz P, López G Asenjo, JA, García González C, et al. El espectro de la hepatopatía en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: estudio de 50 biopsias hepáticas. *Med Clin (Barc)* 1991; 97: 201-5.
  28. Bonacini M. Hepatobiliary complications in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 1992; 92: 404-10.
  29. Fineman DS, Palestro CJ, Kim CK, et al. Detection of abnormalities in febrile AIDS patients with In-labeled leucocyte and Ga-67 scintigraphy. *Radiology* 1989; 170: 677-80.
  30. Wheat LJ, Connolly Stringfield P, Blair R, et al. Effect of successful treatment with amphotericin B on *Histoplasma capsulatum* variety capsulatum polysaccharide antigen levels in patients with AIDS and histoplasmosis. *Am J Med* 1992; 92: 153-60.
  31. Sansom H, Seddon B, Padley SP. Clinical utility of abdominal CT scanning in patients with HIV disease. *Clin Radiol* 1997; 52: 698-703.
  32. Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1999; 340: 367-73.
  33. 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: 327-36.
  34. Iseman MD. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 1993; 329: 784-91.
  35. Kopelman RG, Zolla-Panzer S. Association of human immunodeficiency virus infection and autoimmune phenomena. *Am J Med* 1988; 84: 82-8.
  36. Bach MC, Bagwell SG, Fanning JP. Primary pulmonary Kaposi's sarcoma in the acquired immune deficiency syndrome: a cause of persistent pyrexia. *Am J Med* 1988; 85: 274-5.
  37. Kemper CA, Lombard CM, Deresinski SC, Tompkins LS. Visceral bacillary epithelioid angiomatosis: possible manifestations of disseminated cat scratch disease in the immunocompromised host: report of two cases. *Am J Med* 1990; 89: 216-22.
  38. Kallen AJ, Wallace MR. Atypical *Pneumocystis carinii* infection in AIDS: massive cervical lymphadenitis and fever of unknown origin. *South Med J* 1998; 91: 759-60.
  39. Albrecht H, Schafer H, Stellbrink HJ, Greten H. Epstein Barr virus associated hemophagocytic syndrome. A cause of fever of unknown origin in human immunodeficiency virus infection. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121: 853-8.
  40. Falagas ME, Klempner MS. Babesiosis in patients with AIDS: a chronic infection presenting as fever of unknown origin. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 8089-12.

----

Se ha dicho que la ciencia no tiene patria, y esto es exacto; mas, como contestaba Pasteur en ocasión solemne, "los sabios sí que la tienen". El conquistador de la Naturaleza no solamente pertenece a la humanidad, sino a una raza que se envanece con sus talentos, a una nación que se honra con sus triunfos y a una región que le considera como el fruto selecto de su terruño.

Santiago Ramón y Cajal (1852-1934)

*Reglas y Consejos sobre Investigación Científica: Los Tónicos de la voluntad.* 7ª edición, Madrid, 1935