



Fiebre en pacientes inmunodeprimidos

Fever in immunocompromised patients

Danilo Weir-Restrepo¹ <https://orcid.org/0000-0002-8036-946X>

Mateo Zuluaga-Gómez^{2,3} <https://orcid.org/0000-0002-5768-4939>

Adrián Valverde-Legarda² <https://orcid.org/0000-0002-8404-5200>

Carlos Martín Ardila^{4*} <https://orcid.org/0000-0002-3663-1416>

¹Universidad CES. Medellín, Colombia.

²Hospital San Vicente Fundación. Rionegro, Colombia.

³Universidad Bolivariana. Medellín, Colombia.

⁴Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: martin.ardila@udea.edu.co

RESUMEN

Introducción: La fiebre es un marcador de enfermedades infecciosas e inflamatorias que se da por una respuesta inmune innata y por diferentes mediaciones entre marcadores moleculares. En el paciente inmunodeprimido, uno o varios mecanismos inmunológicos pueden estar alterados, debido a que la respuesta inmune puede estar deprimida y la fiebre puede denotar un estado patológico grave subyacente. Se realizó una búsqueda exploratoria en las bases de datos PubMed/Medline, Scopus y Scielo entre septiembre y octubre de 2022. Se incluyeron los términos fiebre, pacientes inmunodeprimidos, tratamiento y sistema inmune. Se seleccionaron 41 artículos científicos con diferentes diseños epidemiológicos.

Objetivo: Describir aspectos relacionados con la fisiopatología de la fiebre, el tratamiento de la presencia de fiebre en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana y síndrome de inmunodeficiencia

<http://scielo.sld.cu>

<https://revmedmilitar.sld.cu>



adquirida, así como también en pacientes receptores de trasplantes de órgano sólido y de trasplantes hematopoyéticos, pacientes neutropénicos y pacientes tratados con corticosteroides y terapia biológica.

Desarrollo: El tratamiento del paciente inmunodeprimido con fiebre incluye aspectos fundamentales como una adecuada anamnesis y examen físico, además de pruebas diagnósticas orientadas para establecer la causa de la fiebre. En estos pacientes, las infecciones juegan un papel protagónico y su intervención temprana es fundamental para impactar en la morbimortalidad.

Conclusiones: El paciente inmunodeprimido con presencia de fiebre presenta un panorama desafiante para su manejo médico integral. Entre otros aspectos es relevante considerar el tipo y tiempo de inmunosupresión, así como los factores de riesgo, con el fin de orientar los diagnósticos y tratamientos.

Palabras clave: fiebre; huésped inmunocomprometido; sistema inmunológico.

ABSTRACT

Introduction: Fever is a marker of infectious and inflammatory diseases that is caused by an innate immune response and by different mediations between molecular markers. In the immunocompromised patient, one or more immunological mechanisms may be altered because the immune response may be compromised, and fever may denote a serious underlying disease state. An exploratory search was conducted in the PubMed/Medline, Scopus, and Scielo databases between September and October 2022. The terms fever immunocompromised patients, treatment, and immune system. A total of 41 scientific articles with different epidemiological designs were selected.

Objective: To describe aspects related to the pathophysiology of fever, management of the presence of fever in patients with Human Immunodeficiency Virus and Acquired Immunodeficiency Syndrome, as well as in patients who have received solid organ transplants and hematopoietic transplants, neutropenic patients and patients treated with corticosteroids and biological therapy.

Developing: The approach to the immunocompromised patient with fever includes fundamental aspects such as an adequate history and physical examination, as well as diagnostic tests aimed at establishing the cause of the fever. In these patients, infections play a leading role and early intervention is essential to impact morbidity and mortality.



Conclusions: The immunocompromised patient with the presence of fever presents a challenging panorama for his/her comprehensive medical approach. Among other aspects, it is relevant to consider the type and duration of immunosuppression, as well as the risk factors, to guide diagnoses and treatments.

Keywords: fever; immunocompromised host; immune system.

Recibido: 24/08/2023

Aprobado: 04/12/2023

INTRODUCCIÓN

La fiebre se define como una temperatura rectal mayor a 38 °C o axilar superior a 37,5 °C.⁽¹⁾ Es un marcador de enfermedades infecciosas e inflamatorias que ha evolucionado y se ha refinado a lo largo de la historia del hombre. Hoy se conoce que está asociada a mejor sobrevida y resolución de múltiples enfermedades.^(2,3) Se ha instaurado como una respuesta evolutiva ante la infección por microorganismos patógenos y atenúa la virulencia de estos, por diferentes mecanismos, que van desde los efectos directos de la temperatura en el agente agresor hasta la inducción de lisis mediada por suero.^(4,5) En algunos casos el uso de antipiréticos se puede correlacionar con un aumento en la mortalidad; por ejemplo, en infecciones por virus de la influenza, los antipiréticos aumentan un 5 % la mortalidad.^(2,3,6)

Teniendo en cuenta que la fiebre requiere de la integridad de diferentes marcadores del sistema inmune, en pacientes inmunodeprimidos alguno o varios de ellos pueden estar ausentes o alterados; por ende, su respuesta inmune es diferente en comparación al paciente con inmunidad íntegra. A pesar de esto, los pacientes inmunodeprimidos pueden desarrollar fiebre por otras rutas inmunológicas y la presencia de fiebre como tal debe ser un signo de alarma en esta población ante el alto riesgo de infección.^(7,8)

En esta revisión la selección de artículos se realizó entre septiembre y octubre de 2022; para ello se incluyeron bases de datos de relevancia internacional como PubMed/Medline, Scopus y Scielo. Se utilizaron los conceptos de búsqueda fiebre, pacientes inmunodeprimidos, sistema inmune y tratamiento.

<http://scielo.sld.cu>

<https://revmedmilitar.sld.cu>



Para cumplir con los objetivos planteados se seleccionaron artículos observacionales clínicos y epidemiológicos sin fecha límite de publicación (criterios de inclusión). Se revisó la pertinencia de las publicaciones a partir de sus resúmenes para después revisar el texto completo. La búsqueda inicial arrojó 3301 resultados de los cuales se descartaron publicaciones duplicadas, artículos que no permitieran acceso a texto completo, editoriales, reportes y series de casos, publicaciones realizadas en idiomas diferentes al inglés y español (criterios de exclusión). Así, 41 publicaciones se incluyeron en esta revisión.

En este análisis se consideran condiciones que por sus características tienen una connotación especial para el manejo clínico del paciente febril inmunodeprimido, debido a que la presencia de fiebre, ante el alto riesgo de infección, es un signo de alarma en esta población, además de las consecuencias que puede tener en la conservación de la vida del paciente. También es importante conocer y tener presente el estado de integridad de diferentes factores fisiológicos del sistema inmune en pacientes febriles inmunodeprimidos con el fin de realizar un adecuado tratamiento. En estos pacientes es fundamental una intervención médica temprana relacionada con la presencia de fiebre.

En esta revisión se describen aspectos relacionados con la fisiopatología de la fiebre, el tratamiento de la presencia de fiebre en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana y síndrome de inmunodeficiencia adquirida, así como también en pacientes receptores de trasplantes de órgano sólido y de trasplantes hematopoyéticos, pacientes neutropénicos y pacientes tratados con corticosteroides y terapia biológica.

DESARROLLO

Fisiopatología

La inducción y mantenimiento de la fiebre requiere de una compleja interacción de mediadores entre el sistema inmune innato y circuitos neuronales en el sistema nervioso central y periférico.⁽³⁾ La cascada inicia con la unión de patrones moleculares asociados a patógenos, como el lipopolisacárido de bacterias gramnegativas a receptores de reconocimiento de patógenos como los receptores tipo Toll. Estos son



expresados en células del sistema inmune innato en las células dendríticas, macrófagos y neutrófilos.^(3,9,10)

Después, las células activan rutas moleculares en las que secretan mediadores proinflamatorios como las interleucinas (IL) 1 y 6, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), y la prostaglandina E2 (PGE2), mediadores que inducen la síntesis de ciclooxygenasa 2 (COX2) en los órganos circunventriculares de la barrera hematoencefálica. Esta enzima oxida el ácido araquidónico para producir PGE2, que estimula el núcleo preóptico y activa la región anterior del hipotálamo para realizar un reajuste en el punto de control de temperatura corporal. La PGE2 también estimula la liberación de noradrenalina y produce vasoconstricción y termogénesis mediada por tejido adiposo pardo.^(9,10,11)

Se han descrito otros mecanismos por los cuales se puede generar fiebre independiente de la producción de PGE2 a nivel central: la activación directa mediada por diferentes marcadores como IL-6, IL-1, bradiquinina, óxido nítrico, hormona adrenocorticotropa, sustancia P y endotelina 1, así como por mecanismos neuronales complejos que implican aferencias del nervio vago y retroalimentación con efectores proinflamatorios;^(12,13,14) sin embargo, precisar detalles sobre estas vías excede los objetivos de esta revisión.

Aunque en los pacientes inmunodeprimidos alguno o varios de los elementos celulares o humorales que están implicados en la fisiopatología de la fiebre están ausentes o defectuosos, las diferentes vías moleculares que dan lugar a la fiebre *per se* permiten que incluso estos pacientes manifiesten esta condición.^(15,16) Frente al paciente inmunodeprimido con fiebre, es fundamental conocer qué elementos de la inmunidad están alterados para establecer la probabilidad de cierta condición.^(17,18)

En general se observa una visión detallada de la fisiopatología de la fiebre en la que se destaca la interacción entre el sistema inmune y los circuitos neuronales. Se reconoce la complejidad de algunos mecanismos y se recalca la relevancia de comprender las alteraciones en la inmunidad en pacientes inmunodeprimidos con fiebre.

Fiebre en pacientes con VIH-SIDA

Los pacientes con VIH-SIDA tienen un defecto en la inmunidad celular, dado el tropismo del virus hacia los linfocitos T CD4, con diferentes alteraciones a nivel celular, inducidas por el virus que después



favorece la disfunción en inmunidad humoral de manera secundaria, por el rol que ejercen los linfocitos T CD4 en la respuesta inmune adaptativa.^(17,19,20)

La fiebre es un hallazgo frecuente en estos pacientes. En algunos estudios^(21,22) se buscó la etiología de la fiebre de origen desconocido en pacientes con VIH, anterior y posterior a la instauración de terapia antirretroviral. Se encontró que en ambos escenarios las infecciones en general fueron la primera causa, y las infecciones por *Mycobacterium tuberculosis* alcanzaron hasta el 50 % de los casos. Se deben considerar siempre causas no infecciosas en esta población, como es la presencia del sarcoma de Kaposi y los linfomas. Pese a que existen pocos estudios que evalúan la prevalencia de fiebre en esta población, una investigación⁽²³⁾ reportó que hasta el 46 % de los pacientes VIH positivos manifestaron fiebre al menos una vez, y hasta el 90 % en el momento del diagnóstico.

El advenimiento de la terapia antirretroviral ha cambiado el perfil epidemiológico del paciente con VIH y fiebre. Esto ha llevado a un descenso significativo en las infecciones oportunistas, y ha permitido mayor sobrevida en estos pacientes.⁽¹⁸⁾

Las principales causas de hospitalización en pacientes con VIH son las infecciones como la neumonía bacteriana y la celulitis.⁽²⁴⁾ A pesar de esto, no se puede desestimar la probabilidad de infecciones oportunistas en pacientes con adherencia insuficiente a la terapia antirretroviral.⁽¹⁹⁾

Para el enfoque inicial de los pacientes con VIH y fiebre, se debe conocer, desde que sea posible, el estado inmunológico actual con el conteo de linfocitos T CD4 debido a que estos niveles se correlacionan con ciertos patógenos oportunistas; también aumentan el riesgo de diseminación de infecciones diseminadas (tabla 1).⁽¹⁸⁾



Tabla 1 - Relación entre el recuento de CD4 e infecciones

Conteo de CD4	Infección asociada
Cualquier recuento	Infecciones de la población general, primoinfección por VIH, tuberculosis, infecciones de transmisión sexual, infecciones asociadas a la atención en salud, enfermedades tropicales, sarcoma de Kaposi, linfoma.
< 500	Varicela, herpes
< 200	Neumonía por <i>Pneumocystis</i> , salmonelosis, toxoplasmosis, tuberculosis miliar y extrapulmonar.
< 100	Micobacterias no tuberculosas, criptococosis, micosis endémicas, citomegalovirus, toxoplasmosis.

El manejo debe tener en cuenta síntomas cardinales que orienten hacia el órgano o sistema afectado. La anamnesis y la exploración física completa permiten conocer la etiología subyacente, así como los factores de riesgo para diferentes condiciones (tabla 2).^(19,25)

Tabla 2 - Factores de riesgo para diferentes condiciones asociadas a fiebre

Factor de Riesgo	Condiciones
Inicio reciente de terapia antirretroviral	Síndrome de reconstitución inmune.
Abuso de alcohol	Hepatitis alcohólica, pancreatitis, infecciones por neumococo, neumonía aspirativa.
Uso de cigarrillo	Infecciones de tracto respiratorio inferior.
Uso de drogas ilícitas	Hepatitis B y C, leishmaniasis, endocarditis infecciosa.
Infecciones de transmisión sexual	Sífilis diseminada, infección por gonococo, shigelosis.
Viajes y migración	Malaria, dengue, fiebre tifoidea.
Hacinamiento o situación de calle	Tuberculosis.

Los síntomas respiratorios inferiores (tos, disnea, dolor pleurítico, expectoración) sugieren algún síndrome pulmonar por lo que se deben considerar como una neumonía bacteriana, específicamente por neumococo e infecciones oportunistas, se destacan la neumonía por *Pneumocystis* y por Micobacterias. El tiempo de evolución da pistas al respecto, se observan síntomas de inicio y progresión aguda en la neumonía bacteriana, subaguda en la neumonía por *Pneumocystis*, y crónica en tuberculosis. También es importante relacionar esta información con el conteo de CD4 del paciente.^(18,19)



Los exámenes de laboratorio iniciales deben incluir hemo-leucograma, valorar los niveles de proteína C reactiva, evaluación de la función renal, conteo de CD4, función hepática, y pruebas de esputo que es la prueba con mayor utilidad para establecer el agente etiológico; además, se recomiendan imágenes de tórax. En las imágenes se evidencian hallazgos similares a la población general en caso de neumonías bacterianas, opacidades en vidrio esmerilado en caso de *Pneumocystis* con quistes pulmonares, en caso de enfermedad avanzada, aunque la mayoría de los pacientes pueden tener imágenes normales. Para la tuberculosis en algunos casos se pueden evidenciar cavitaciones en lóbulo superior con adenopatía hiliar, aunque por la alteración en la inmunidad de estos pacientes es posible que estos cambios no se presenten.^(18,25)

El tratamiento se debe iniciar según la etiología del cuadro clínico del paciente y su presentación clínica; en contexto de sepsis se debe iniciar antibioticoterapia de amplio espectro en la primera hora desde el ingreso al servicio de urgencias. Si la situación no es crítica, el inicio de la antibioticoterapia se puede postergar hasta la confirmación de la infección en curso, o hasta que haya suficientes elementos clínicos y paraclínicos que justifiquen su prescripción.⁽¹⁸⁾

No se deben menospreciar otras etiologías de infecciones pulmonares como la histoplasmosis o coccidioidomicosis si se tiene el antecedente de exposición a factores de riesgo conocidos para dichos hongos.^(16,18,25)

Con respecto a síntomas neurológicos en el paciente VIH febril, se deben considerar diferentes etiologías, entre la que se destaca la meningitis por *Criptococo*, ya que es una de las principales causas de mortalidad en esta población.⁽²⁶⁾ La presentación usual de esta condición se caracteriza por un conjunto de síntomas que incluyen fiebre, cefalea y astenia por 1 a 2 semanas, en pacientes con conteos de CD4 menores de 100 mm³. Algunos pacientes manifiestan al inicio neumonía por este mismo agente etiológico, así como lesiones cutáneas similares a molusco contagioso. El diagnóstico definitivo se realiza con antígeno o cultivo para *Criptococo* en líquido cefalorraquídeo. Es así como en la punción lumbar, una presión de apertura elevada también sugiere esta condición.^(18,27,28)

En el paciente que manifiesta fiebre, cefalea, cambios comportamentales, convulsiones, alteración del estado mental, o déficit neurológico focal se debe considerar toxoplasmosis cerebral, sobre todo en pacientes con conteos menores de 100 mm³. El diagnóstico definitivo se realiza mediante biopsia, sin



embargo, con hallazgos en imágenes caracterizados por lesiones cerebrales con realce en anillo, a veces asociadas con lesiones calcificadas, son sugestivas de esta enfermedad y ameritan tratamiento empírico. En caso de que luego de 2 semanas de tratamiento no haya mejoría clínica significativa se deben considerar diagnósticos diferenciales como linfoma del sistema nervioso central que se presenta en la clínica de una manera similar, pero hasta el 80 % de los pacientes manifiestan síntomas asociados.^(29,30) Otros síndromes febriles que se deben considerar en pacientes con conteos de CD4 menores a 50 mm^3 incluyen las infecciones de tracto gastrointestinal que por lo general se acompañan de diarrea. La infección por citomegalovirus tiene tropismo por todo el tracto gastrointestinal por lo que sus manifestaciones pueden ser múltiples y asociadas al órgano más afectado. En el caso de infecciones por *Mycobacterium avium*, en pacientes sin tratamiento antirretroviral, en general se presentan con enfermedad diseminada consistente en síntomas constitucionales, dolor abdominal y diarrea.⁽¹⁸⁾ La revisión ofrece una visión detallada sobre la relación entre la fiebre y el VIH-SIDA en la que se resalta la importancia de considerar tanto las infecciones como las enfermedades no infecciosas en la evaluación de pacientes con fiebre. Se reconoce el papel crucial de la terapia antirretroviral en cambiar el panorama epidemiológico y mejorar la supervivencia de estos pacientes.

Fiebre en paciente receptor de trasplante de órgano sólido

Los pacientes receptores de trasplantes de órganos sólidos están en un riesgo mayor de infecciones en el periodo postrasplante, y este riesgo se correlaciona con la inmunosupresión empleada y la exposición a patógenos.⁽³¹⁾ En este grupo de pacientes se debe considerar cualquier síndrome febril de etiología infecciosa; esta situación requiere terapia antimicrobiana empírica debido a que las infecciones no reconocidas pueden progresar rápido, dado que los signos y síntomas de infecciones pueden ser silenciados por la inmunosupresión.⁽³²⁾ Además de esto, en estos pacientes se deben tener en cuenta otras etiologías no infecciosas de fiebre, tales como rechazo del injerto o reacciones medicamentosas.⁽¹⁸⁾

El tipo de infecciones que puede padecer un paciente receptor de trasplante se relaciona con el tiempo de evolución y por sí mismo a su origen potencial. Las infecciones del primer mes se relacionan a patógenos derivados del donante, bacteriemia, infecciones nosocomiales, e infecciones del sitio operatorio. Desde el primer mes hasta el sexto mes postrasplante, se relacionan con infecciones asociadas al tratamiento inmunosupresor, como reactivación de Herpesvirus, virus hepatotrópicos, tuberculosis, nocardia, listeria



y hongos. Además, en este periodo de tiempo, la fiebre también puede ser sugestiva de rechazo del injerto. A partir del sexto mes en adelante, si se ha logrado una titulación adecuada de la inmunosupresión, las infecciones tienen un comportamiento similar a la población general por lo que cobran importancia las infecciones adquiridas en la comunidad, sin desconocer la posibilidad de infecciones oportunistas; por ejemplo, *Citomegalovirus*, *Aspergillus* o micosis endémicas.^(31,32)

En la valoración en el servicio de urgencias, un enfoque sindromático guiado por síntomas cardinales del paciente favorece una aproximación diagnóstica y terapéutica acertada. Es importante conocer las exposiciones epidemiológicas, la adherencia y uso de la terapia inmunosupresora, las serologías pretrasplante, el uso de profilaxis antibiótica, e incluso antecedentes de estancias y prescripciones antibióticas previas con el fin de establecer riesgos de patógenos en específico.⁽¹⁸⁾

En el paciente que se presenta con síntomas respiratorios se debe conocer que entre el 30 % y el 80 % de esta población de pacientes pueden cursar con neumonía en el periodo posoperatorio temprano y sobre todo en pacientes trasplantados de corazón y pulmón. No se debe desestimar que la mortalidad global por neumonía en estos pacientes puede ascender hasta el 40 %.⁽³¹⁾

Todos los pacientes receptores de órgano sólido tienen riesgo de infecciones y complicaciones del sitio operatorio. Los pacientes receptores de trasplante de hígado, riñón y páncreas tienen un trance aumentado de infecciones del sitio operatorio, además de hematomas peri-injerto, linfocelos y fistulas urinarias, así como trombosis venosa portal, oclusión de vena hepática, trombosis de arteria hepática y complicaciones biliares. Los receptores de corazón y pulmón tienen riesgo de mediastinitis, aortitis y rupturas de anastomosis bronquiales y vasculares.⁽³¹⁾

Los síntomas gastrointestinales son muy comunes. Hasta el 51 % de los pacientes los pueden experimentar, y son indiferentes al tipo de trasplante realizado; a pesar de esto, solo el 15 % de ellos ameritan estudios o manejo complementario. El 5 % de los casos se relaciona con abdomen agudo quirúrgico e infecciones por *Clostridium*. *Citomegalovirus* y *Clostridium* son los principales agentes etiológicos de diarrea infecciosa en esta población. No se debe desestimar la posibilidad de causas no infecciosas como diverticulitis, isquemia intestinal, cáncer y trastornos linfoproliferativos asociados al virus Epstein-Barr, además de diarrea relacionada con medicamentos como el micofenolato, ciclosporina, tacrolimus y sirolimus.^(31,32)



En presencia de síntomas neurológicos, incluso déficit neurológico focal o global, se debe considerar siempre infección del sistema nervioso central. En este grupo de pacientes su principal causa es la infección por Herpesvirus, *Listeria monocytogenes*, *Cryptococcus neoformans* y *Toxoplasma gondii*.⁽³¹⁾ Otras causas de fiebre y síntomas neurológicos pueden obedecer a infecciones por tuberculosis, hongos, *Nocardia*, virus John Cunningham, leucoencefalopatía tóxica, metabólica o por inmunosupresores, también enfermedad cerebrovascular y malignidad del sistema nervioso central.^(31,32,33)

Las infecciones del torrente sanguíneo son comunes en estos pacientes en el periodo posoperatorio o durante estancia en unidades de alta dependencia. En cuanto a la etiología se comportan diferente a la población general, y por lo general obedecen a microorganismos raros. En el caso de endocarditis, el 50 % son causadas por *Aspergillus fumigatus* y *Staphylococcus aureus*, y solo el 4 % por *Streptococcus viridans*.^(31,32)

La revisión informa detalladamente las complicaciones y las posibles causas de fiebre en pacientes receptores de trasplantes de órganos sólidos. Se destaca la importancia de considerar las infecciones en diferentes periodos postrasplante y la necesidad de un enfoque sindromático en la valoración en urgencias.

Fiebre en paciente receptor de trasplante hematopoyético

Las complicaciones infecciosas son la principal causa de morbimortalidad en pacientes receptores de trasplante hematopoyético. Esta población tiene un riesgo inherente elevado de contraer alguna infección que se relaciona con el nivel de inmunosupresión y las exposiciones a patógenos del paciente.^(18,34)

En el paciente receptor de trasplante hematopoyético, similar a lo que sucede en el paciente receptor de trasplante de órgano sólido, los tipos de infección varían de acuerdo con el tiempo de presentación posterior al trasplante. Los tipos de infección son condicionados con el tipo de trasplante, el tipo de donante, los regímenes de inmunosupresión y la manipulación de células madre;⁽³⁴⁾ abarcar los detalles de estas condiciones excede los propósitos de esta revisión.

En el periodo del preinjerto temprano (primeras 2-4 semanas), la neutropenia y lesión de las mucosas son los principales compromisos inmunológicos del receptor, por lo que existe mayor probabilidad de infecciones bacterianas y candidiasis. En el posinjerto temprano (3 semanas a 3 meses), existe una recuperación paulatina de la inmunidad mediada por células, los principales patógenos durante este



periodo son los Herpesvirus, *Citomegalovirus*, infecciones bacterianas asociadas a dispositivos vasculares, e infecciones por gérmenes oportunistas. En el posinjerto tardío (3 meses en adelante) se ha recuperado en gran medida la inmunidad celular y humoral, por eso las infecciones oportunistas son raras, y en este periodo de tiempo cobran importancia las infecciones por gérmenes encapsulados, infecciones adquiridas en la comunidad, infecciones virales por *Citomegalovirus* y virus varicela-zóster, e infecciones por hongos.⁽³⁴⁾

En presencia de diarrea, también son múltiples sus etiologías, y dependerán del momento postrasplante del paciente. Se destaca la enterocolitis neutropénica, la enfermedad injerto contra huésped, infección por *Citomegalovirus* y por *Clostridium difficile*. El paciente requiere diferentes estudios para establecer la etiología.⁽³⁴⁾

En conjunto con las manifestaciones sistémicas ya mencionadas, en piel y tejido tegumentario puede haber hallazgos orientadores sobre la etiología de la fiebre en el paciente. En caso de enfermedad injerto contra huésped se evidencia erupción cutánea eritematosa maculopapular generalizada, predominante en palmas, plantas y lóbulos de las orejas. Las lesiones vesiculares en dermatomas definidos son características de infección por el virus varicela-zóster; la paroniquia en pacientes graves inmunodeprimidos puede ser causada por *Fusarium* y esta puede progresar en el organismo.⁽³⁴⁾

Esta revisión describe las complicaciones infecciosas en receptores de trasplante hematopoyético e incluye la variación en los tipos de infección a lo largo del tiempo postrasplante. La identificación de manifestaciones cutáneas asociadas con ciertas etiologías de la fiebre es útil para los clínicos.

Fiebre en paciente neutropénico

La neutropenia febril se define como una temperatura oral mayor a 38,3 °C o 2 tomas consecutivas con temperatura mayor a 38 °C por 2 horas, con un conteo de neutrófilos menor a 500 mm³ o con una caída esperada superior a 500 mm³.⁽³⁵⁾ Esta condición es una de las principales y más serias complicaciones de la quimioterapia, con una frecuencia de 8/1000, una morbilidad del 20-30 % y una mortalidad estimada del 10 %.⁽³⁵⁾

En primer lugar, para el manejo de estos pacientes, se debe establecer el riesgo de curso complicado por neutropenia febril bajo el puntaje MASCC (Asociación Multinacional de Cuidado y Soporte del Cáncer);



un puntaje superior a 21 identifica pacientes con riesgo estándar que identifica un grupo de pacientes con una alta probabilidad de curso clínico de la infección sin complicaciones.⁽³⁶⁾

La antibioticoterapia empírica debe iniciarse en todo paciente con neutropenia febril. A pesar de que hasta en un 50 % de los pacientes no se logra aislamiento microbiológico para ajuste de la terapia, los principales patógenos identificados son *S. aureus*, *Streptococcus spp.*, *Enterococci*, Estafilococo coagulasa negativo, Enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa*; con respecto a agentes fúngicos, *Candida* y *Aspergillus spp.* son los prevalentes, y se asocian a neutropenias prolongadas en pacientes de alto riesgo.⁽³⁶⁾

Algunas presentaciones clínicas se han asociado a tipos específicos de microorganismos. La presencia de eritema y dolor en accesos vasculares sugiere *E. coagulasa negativo*, mientras que la existencia de úlceras en mucosas sugieren Estreptococos alfa-hemolíticos o Cándida. Las lesiones necrotizantes en piel sugieren *P. aeruginosa* o presencia de hongos filamentosos. La presencia de diarrea y meteorismo sugieren *Clostridium difficile*, enterocolitis o lesiones perianales que incluyen infecciones polimicrobianas. Los infiltrados pulmonares con sinusitis sugieren hongos filamentosos o *Pneumocystis jirovecii*, y los infiltrados retinianos sugieren candidemia.⁽³⁶⁾

Los síntomas cardinales del paciente y los hallazgos a la exploración física pueden orientar la etiología del cuadro clínico, y así, los estudios a realizar bajo sospecha clínica y datos epidemiológicos.^(35,36)

La revisión ofrece una comprensión detallada de la neutropenia febril en la que se describen aspectos clave como su definición, la importancia de la estratificación de riesgos, la iniciación de antibioticoterapia y la asociación de presentaciones clínicas con microorganismos específicos.

Fiebre en paciente usuario de corticoesteroides

Los corticoesteroides son medicamentos ampliamente usados para diferentes enfermedades inflamatorias que exhiben complejos mecanismos inmunosupresores cuantitativos y cualitativos que llevan predominantemente a supresión de la inmunidad celular. Entre ellos se destacan la alteración en la opsonización y la actividad fagocítica, alteración en la migración y la proliferación de las células T y alteración en la proliferación eosinofílica con incremento en su apoptosis; por lo tanto, todas las líneas celulares pueden ser afectadas y los pacientes en terapia con corticoesteroides tienen riesgo de infecciones bacterianas, virales, parasitarias y fúngicas.⁽³⁷⁾



La dosis a partir de la cual se puede aumentar el riesgo de infecciones en usuarios de corticoesteroides es desde 5 mg/día por 1 semana en pacientes susceptibles; sin embargo, se tiene establecido que dosis diarias de 10 mg equivalentes a prednisona, o acumulativas de 700 mg en 3 meses, tienen importantes efectos a nivel inmunitario.⁽³⁷⁾

Los factores asociados con un aumento en riesgo de infección con corticoesteroides sistémicos incluyen edad mayor de 65 años, bajo estado funcional, comorbilidades preexistentes como diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y desnutrición, además de dosis de esteroides mayores a 20 mg/día equivalente a prednisona.^(37,38,39)

Aunque el uso de esteroides puede elevar el riesgo de infección general, algunos agentes etiológicos son más relevantes en esta población de pacientes. La neumonía por *P. jirovecii* se asocia a una dosis media de esteroides de 30 mg/día, mientras que las infecciones por el virus varicela-zóster pueden aparecer con dosis desde 10 mg/día. La estrongiloidiasis tiene el potencial de progresar a enfermedad sistémica con una alta tasa de mortalidad cercana al 62,7 %, en una condición descrita como síndrome de hiperinfección. El riesgo de tuberculosis es mayor en usuarios de corticoesteroides, con un *odds ratio* (OR) ajustado de casi 3 para dosis inferiores a 15 mg/día, y de 7,7 para dosis mayores a 15 mg/día, estimado en un estudio en población inglesa.⁽³⁹⁾

La revisión ofrece una visión clara de los efectos inmunosupresores de los corticoesteroides y cómo esto puede aumentar el riesgo de infecciones. También destaca factores asociados y dosis específicas relacionadas con el riesgo de infecciones.

Fiebre en paciente usuario de terapia biológica

Los avances en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias inmunomediadas con terapia biológica han resultado en una mejoría en la calidad de vida de los pacientes, así como también en la disminución en la progresión de estas enfermedades; sin embargo, esta terapia no es inocua y por sus diferentes mecanismos de acción aumentan el riesgo de infecciones oportunistas. En algunos pacientes, específicamente con un OR de 1,7 de manera global, de 3,73 para tuberculosis, y 1,91 para infecciones virales.^(38,40)

Teniendo en cuenta los diversos mecanismos de acción de los agentes de terapia biológica, estos mecanismos hacen proclives al paciente a diferentes perfiles infecciosos, que se resumen en la tabla 3.⁽⁴¹⁾



Tabla 3 - Principales infecciones asociadas a terapia biológica

Agente	Principales Infecciones asociadas
Anti CD20 (Rituximab)	Retinitis por <i>Citomegalovirus</i> , tuberculosis, Pneumocystis, Salmonelosis, Candidiasis, Complejo <i>Mycobacterium avium</i>
Anti-Factor de necrosis tumoral (Infliximab, Adalimumab, Etanercept, Certolizumab, Golimumab)	Tuberculosis, reactivación de tuberculosis, <i>Mycobacterium avium</i> , Histoplasmosis, Coccidioidomicosis, Cryptococosis, Listeria, Legionella, Salmonelosis.
Anti Interleukina 1 (Anakinra, Rilonacept)	Neumonía, infecciones bacterianas
Anti-CD 52 (Alemtuzumab)	Herpesvirus, infecciones virales, infecciones fúngicas invasivas
Anti-CD 25 (Daclizumab, Basliximab)	Rara vez reactivación de <i>Citomegalovirus</i> , raras las infecciones, con microorganismos poco comunes.
Bloqueadores co-estimulación de linfocitos T (Abatacept, Belatacept)	Infecciones bacterianas, tuberculosis
Inhibidores de migración de Linfocitos T (Natalizumab, Efalizumab)	Leucoencefalopatía multifocal progresiva, Meningitis viral, CMV, <i>Pneumocystis</i> , virus varicela-zóster.
Anti CD2 (Alefcept)	Oportunistas raramente

El paciente inmunodeprimido con presencia de fiebre presenta un panorama desafiante para su tratamiento médico integral. Entre otros aspectos, es relevante considerar el tipo y tiempo de inmunosupresión, así como los factores de riesgo, con el fin de orientar los diagnósticos y tratamientos. Al comienzo es acertada una aproximación guiada por síndromes bajo síntomas cardinales; sin embargo, se necesitan ayudas diagnósticas para confirmar la presunción y guiar la terapia médica.

La revisión destaca el aumento del riesgo de infecciones oportunistas asociado con la terapia biológica y se reconoce la complejidad en la gestión de pacientes inmunodeprimidos con fiebre.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, Bleck T, Carroll K, Kalil AC, et al. American College of Critical Care Medicine; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the

<http://scielo.sld.cu>

<https://revmedmilitar.sld.cu>



- Infectious Diseases Society of America. Crit Care Med. 2008;36(4):1330-49. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318169eda9
2. Keck JM, Wingler MJB, Cretella DA, Vijayvargiya P, Wagner JL, Barber KE, et al. Approach to fever in patients with neutropenia: a review of diagnosis and management. Ther Adv Infect Dis. 2022;26(9):20499361221138346. DOI: 10.1177/20499361221138346
 3. Hampton T. Fever Induces a Molecular Homing Response in Immune Cells During Infection. JAMA. 2019;321(17):1657-1658. DOI: 10.1001/jama.2019.4475
 4. Siggins MK, MacLennan CA. An adsorption method to prepare specific antibody-depleted normal human serum as a source of complement for human serum bactericidal assays for Salmonella. Vaccine. 2021;39(51):7503-7509. DOI: 10.1016/j.vaccine.2021.10.023
 5. Dolan JR. Re-Claiming Adrien Certes (1835-1903), Pioneer Deep-Sea Microbiologist, as a Protistologist. Protist. 2020;171(6):125772. DOI: 10.1016/j.protis.2020.125772
 6. Drewry A, Mohr NM. Temperature Management in the ICU. Crit Care Med. 2022;50(7):1138-1147. DOI:10.1097/CCM.0000000000005556
 7. Wright WF, Mulders-Manders CM, Auwaerter PG, Bleeker-Rovers CP. Fever of Unknown Origin (FUO) - A Call for New Research Standards and Updated Clinical Management. Am J Med. 2022;135(2):173-8. DOI: 10.1016/j.amjmed.2021.07.038
 8. Walter EJ, Hanna-Jumma S, Carraretto M, Forni L. The pathophysiological basis and consequences of fever. Crit Care. 2016;20(1):200. DOI: 10.1186/s13054-016-1375-5
 9. Pedaci M, Londoni C, Bertè R, Buscarini E. A stubborn fever. Dig Liver Dis. 2022;54(10):1444-5. DOI: 10.1016/j.dld.2021.09.013
 10. Pincus D. Regulation of Hsf1 and the Heat Shock Response. Adv Exp Med Biol. 2020; 1243:41-50. DOI: 10.1007/978-3-030-40204-4_3
 11. Wright WF, Auwaerter PG. Fever and Fever of Unknown Origin: Review, Recent Advances, and Lingering Dogma. Open Forum Infect Dis. 2020;7(5):ofaa132. DOI: 10.1093/ofid/ofaa132
 12. Xu J, Ma C, Hua M, Li J, Xiang Z, Wu J. CNS and CNS diseases in relation to their immune system. Front Immunol. 2022;13:1063928. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1063928



13. Osterhout JA, Kapoor V, Eichhorn SW, Vaughn E, Moore JD, Liu D, et al. A preoptic neuronal population controls fever and appetite during sickness. *Nature*. 2022; 606(7916):937-44. DOI: 10.1038/s41586-022-04793-z
14. Carnevale L, Perrotta M, Lembo G. A Focused Review of Neural Recording and Stimulation Techniques With Immune-Modulatory Targets. *Front Immunol*. 2021; 12:689344. DOI:10.3389/fimmu.2021.689344
15. Bonadio W. Commentary on New Guidelines for the Evaluation and Management of the Febrile Young Infant. *Pediatrics*. 2022;149(1):e2021055005A. DOI: 10.1542/peds.2021-055005A
16. Hasbun R. Progress and Challenges in Bacterial Meningitis: A Review. *JAMA*. 2022;328(21):2147-2154. DOI:10.1001/jama.2022.20521
17. Tuano KS, Seth N, Chinen J. Secondary immunodeficiencies: An overview. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;127(6):617-626. DOI: 10.1016/j.anai.2021.08.413
18. Vishnevetsky A, Anand P. Approach to Neurologic Complications in the Immunocompromised Patient. *Semin Neurol*. 2021;41(5):554-71. DOI: 10.1055/s-0041-1733795
19. Hajiabdolbaghi M, Ataenia B, Ghadimi F, SeyedAlinaghi S, Badie BM, Dadras O, et al. Bone Marrow Aspiration/Biopsy in the Evaluation of Fever of Unknown Origin in Patients with AIDS. *Infect Disord Drug Targets*. 2021;21(3):394-8. DOI: 10.2174/1871526520666200705212903
20. Roberts MB, Fishman JA. Immunosuppressive Agents and Infectious Risk in Transplantation: Managing the "Net State of Immunosuppression". *Clin Infect Dis*. 2021;73(7):e1302-e1317. DOI:10.1093/cid/ciaa1189
21. Lozano F, Torre-Cisneros J, Santos J, León E, Domínguez A, Montesdeoca M, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy on fever of unknown origin in HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002;21(2):137-9. DOI: 10.1007/s10096-001-0676-y
22. Haidar G, Singh N. Fever of Unknown Origin. *N Engl J Med*. 2022;386(5):463-477. DOI: 10.1056/NEJMra2111003
23. Sepkowitz KA, Telzak EE, Carrow M, Armstrong D. Fever among outpatients with advanced human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med*. 1993 [acceso: 01/07/2023];153(16):1909-12. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/617709>



24. Ramos-Rincon JM, Menchi-Elanzi M, Pinargote-Celorio H, Mayoral A, González-Alcaide G, de Mendoza C, et al. Trends in hospitalizations and deaths in HIV-infected patients in Spain over two decades. *AIDS*. 2022;36(2):249-56. DOI: 10.1097/QAD.0000000000003105
25. Hajiabdolbaghi M, Ataenia B, Ghadimi F, SeyedAlinaghi S, Badie BM, Dadras O, et al. Bone Marrow Aspiration/Biopsy in the Evaluation of Fever of Unknown Origin in Patients with AIDS. *Infect Disord Drug Targets*. 2021;21(3):394-398. DOI: 10.2174/1871526520666200705212903
26. Rajasingham R, Govender NP, Jordan A, Loyse A, Shroufi A, Denning DW, et al. The global burden of HIV-associated cryptococcal infection in adults in 2020: a modelling analysis. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(12):1748-55. DOI: 10.1016/S1473-3099(22)00499-6
27. Temfack E, Rim JJB, Spijker R, Loyse A, Chiller T, Pappas PG, et al. Cryptococcal Antigen in Serum and Cerebrospinal Fluid for Detecting Cryptococcal Meningitis in Adults Living With Human Immunodeficiency Virus: Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies. *Clin Infect Dis*. 2021;72(7):1268-1278. DOI: 10.1093/cid/ciaa1243
28. Rajasingham R, Wake RM, Beyene T, Katende A, Letang E, Boulware DR. Cryptococcal Meningitis Diagnostics and Screening in the Era of Point-of-Care Laboratory Testing. *J Clin Microbiol*. 2019;57(1):e01238-18. DOI: 10.1128/JCM.01238-18
29. Harjani RG, Hinduja RH, Iyer AK. Intracranial lymphoma in human immunodeficiency virus-infected patients: A diagnostic dilemma?. *Indian J Sex Transm Dis AIDS*. 2022;43(1):82-84. doi:10.4103/ijstd.ijstd_10_21
30. Arora N, Kotwani S, Chhabra M, H M. Hemorrhagic Lesions in the Central Nervous System: Toxoplasmosis in a Person Living With Human Immunodeficiency Virus Infection and Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Cureus*. 2022;14(5):e24827. DOI: 10.7759/cureus.24827
31. Ison MG. Transplant infectious disease: Renewing a home for TID research. *Transpl Infect Dis*. 2022;24(1):e13760. DOI: 10.1111/tid.13760
32. Dettori M, Riccardi N, Canetti D, Antonello RM, Piana AF, Palmieri A, et al. Infections in lung transplanted patients: A review. *Pulmonology*. 2022:S2531-0437(22)00118-0. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2022.04.010



33. Mrzljak A, Novak R, Pandak N, Tabain I, Franusic L, Barbic L, et al. Emerging and neglected zoonoses in transplant population. *World J Transplant.* 2020;10(3):47-63. DOI: 10.5500/wjt.v10.i3.47
34. Olnes MJ. Immune Therapies for Hematologic Malignancies. *Cancers (Basel).* 2021;13(2):295. Published 2021 Jan 15. DOI:10.3390/cancers13020295
35. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. ESMO Guidelines Committee. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2016;27(suppl 5):v111-v118. DOI: 10.1093/annonc/mdw325
36. Heinz WJ, Buchheidt D, Christopeit M, von Lilienfeld-Toal M, Cornely OA, Einsele H, et al. Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2017;96(11):1775–92. DOI.org/10.1007/s00277-017-3098-3
37. Malpica L, Moll S. Practical approach to monitoring and prevention of infectious complications associated with systemic corticosteroids, antimetabolites, cyclosporine, and cyclophosphamide in nonmalignant hematologic diseases. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2020;2020(1):319–27. DOI: 10.1182/hematology.2020000116
38. Shobha V, Chandrashekhara S, Rao V, Desai A, Jois R, Dharmanand BG, et al. Biologics and risk of tuberculosis in autoimmune rheumatic diseases: A real-world clinical experience from India. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(2):280-287. DOI: 10.1111/1756-185X.13376
39. Malpica L, Moll S. Practical approach to monitoring and prevention of infectious complications associated with systemic corticosteroids, antimetabolites, cyclosporine, and cyclophosphamide in nonmalignant hematologic diseases. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2020;2020(1):319-327. DOI:10.1182/hematology.2020000116
40. Takabayashi K, Ando F, Ikeda K, Nakajima H, Hanaoka H, Suzuki T. Incidence of opportunistic infections in patients with rheumatoid arthritis treated with different molecular-targeted drugs: A population-based retrospective cohort study. *Mod Rheumatol.* 2022:roac133. DOI: 10.1093/mr/roac133
41. Voelker R. Biologic Treatment Approved for Rare Blood Disorders. *JAMA.* 2020;324(17):1715. DOI:10.1001/jama.2020.21140



Conflictos de interés

Los autores no declaran ningún conflicto de interés relacionado con esta investigación.