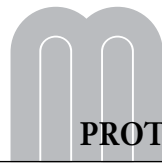




Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Protocolo diagnóstico del síndrome febril importado

E. García Vázquez^{a,b,*}, A. Hernández Torres^{a,b}, E. Moral Escudero^a, J.A. Herrero Martínez^{a,b}, J. Gómez Gómez^{a,b} y M. Segovia Hernández^c

^aServicio de Medicina Interna-Infecciosas. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España. ^bDepartamento de Medicina Interna. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia. Murcia. España. ^cUnidad Regional de Medicina Tropical. Servicio de Microbiología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

Palabras Clave:

- Infecciones importadas
- Malaria
- Fiebre hemorrágica
- Rickettsiosis
- Fiebre tifoidea

Keywords:

- Imported infections
- Malaria
- Haemorrhagic fever
- Rickettsiosis
- Typhoid fever

Resumen

En este protocolo expondremos los pasos a seguir en la evaluación clínica del paciente con fiebre y antecedente epidemiológico de estancia en zonas tropicales o subtropicales. No pretendemos ser exhaustivos, sino proporcionar una guía al médico que se enfrenta a una primera aproximación diagnóstica, en el Servicio de Urgencias o en la sala de hospitalización, de un enfermo procedente del trópico y que consulta por fiebre. El diagnóstico diferencial debe ir encaminado sobre todo y en primer lugar a excluir la malaria, pero también fiebres hemorrágicas, rickettsiosis, fiebre tifoidea y otras muchas infecciones, algunas solo propias de zonas tropicales y otras cosmopolitas pero de mayor prevalencia en dichas áreas.

Abstract

Diagnostic protocol for imported febrile syndrome

In this protocol we shall set out the steps to follow in the clinical assessment of the patient with fever and where there is an epidemiological history of travel to tropical or subtropical areas. This is not intended to be exhaustive, but as a guide to doctors in their initial diagnostic approach to the patient who has come from the tropics consulting with a fever in the Emergency Department or the hospital ward. Differential diagnosis should be approached first and foremost on the basis of excluding malaria, but haemorrhagic fevers, rickettsiosis, typhoid fever and many other infections, some that are unique to tropical areas, and others that are cosmopolitan but more prevalent in such areas should also be taken into account.

Introducción

La definición de fiebre en el viajero que procede de zonas tropicales incluye a enfermos con fiebre de más de 38°C durante más de un día, con o sin clínica focal. Antes de abordar el estudio de estos pacientes es importante destacar que el concepto de «infecciones tropicales» no es estricto. Así por ejemplo, la fiebre de chikungunya, infección causada por un *Arbovirus* «tropical» transmitido por mosquitos *Aedes aegypti* y *albopictus*, se identificó por primera vez en Tanzania en 1953 y desde entonces se consideraba endémico en África,

isla Mauricio, isla Reunión, islas Seychelles y Madagascar, así como en el Sudeste Asiático. En Europa se habían registrado casos importados por turistas que habían viajado a estas regiones, pero nunca se habían dado casos de transmisión local por mosquitos de la zona. En el verano de 2007 se describieron casos de transmisión local por el vector en la provincia italiana de Rávena. Más recientemente, en septiembre de 2010, se comunicó el primer caso de transmisión local del virus del dengue en Niza (Francia); el vector era también *Aedes albopictus*, un vector menos eficaz en la transmisión de esta viriasis que *Aedes aegypti*. En agosto de 2016 se produjo un primer caso de transmisión local de virus Crimea-Congo en la provincia de Ávila. Así pues, el mapa de infecciones propias de los trópicos no es estático y el médico que evalúa a estos pacientes debe tener conocimiento sobre la epidemiología cambiante y sobre la posibilidad de transmisión

*Correspondencia
Correo electrónico: elisagv@um.es

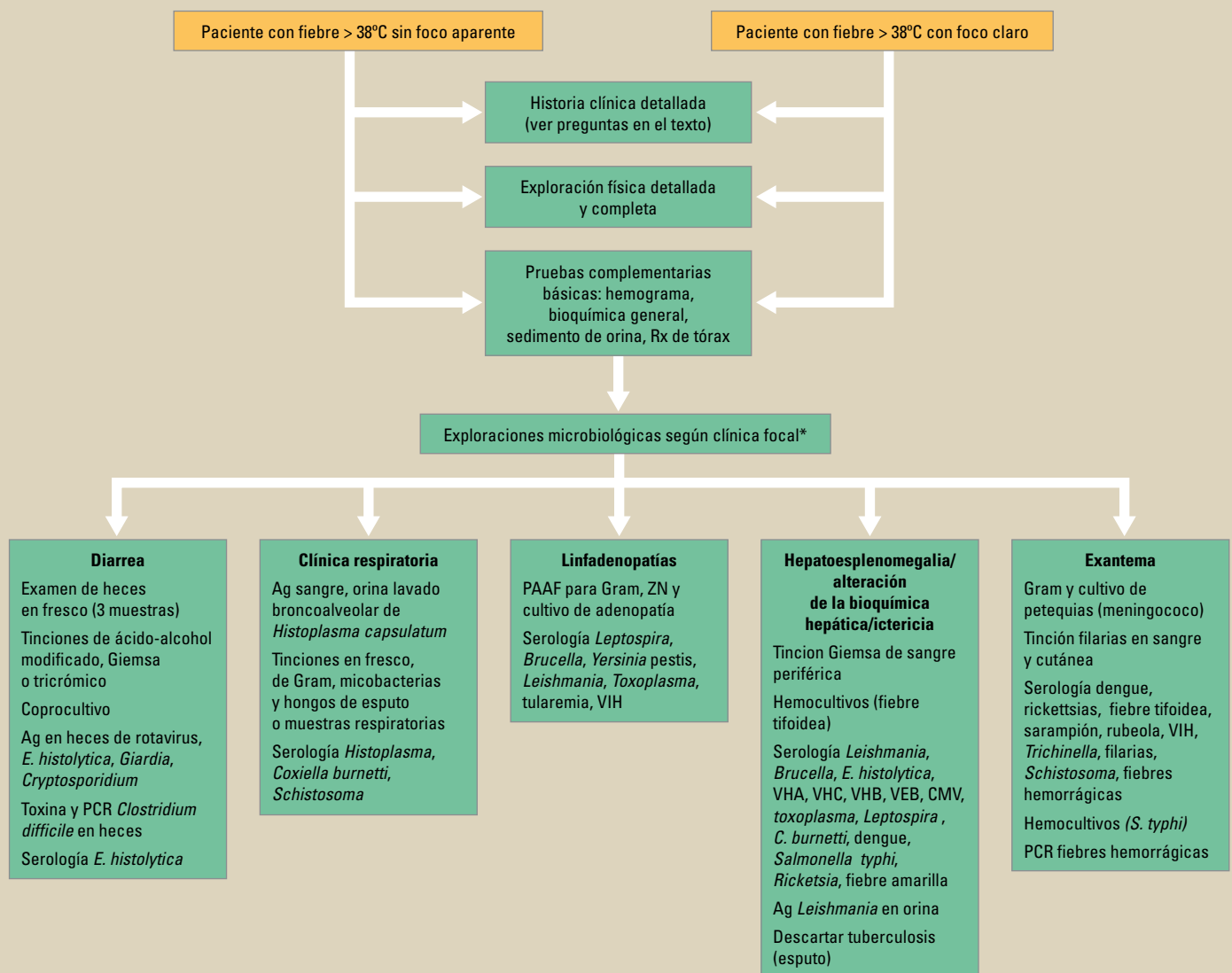


Fig. 1. Algoritmo de actuación en el síndrome febril de importación.

CMV: citomegalovirus; PAAF: punción aspiración con aguja fina; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; Rx: radiografía; VEB: virus de Epstein-Barr; VHA: virus de la hepatitis A; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

*Para el diagnóstico de síndrome de meningoencefalitis (focalidad neurológica) ver el protocolo dedicado a él en esta misma unidad temática.

local de infecciones no presentes hasta la fecha en una determinada región geográfica (fig. 1).

Clasificación clínica

A efectos diagnósticos, podemos considerar 3 grandes grupos de pacientes con fiebre procedentes del trópico:

1. Aquellos que tienen fiebre de causa no infecciosa, entre los que cabe destacar el grupo con fiebre por hipersensibilidad a alguno de los fármacos empleados en las pautas de profilaxis.

2. Los que tienen fiebre en relación con una infección originada por un microorganismo «cosmopolita», sin relación con una patología específica del trópico.

3. Los que tienen fiebre en el contexto de una infección «específica» (con las salvedades que antes hemos comentado) del trópico.

Es en este tercer grupo en el que nos centraremos en este protocolo, que a su vez se divide en aquellos que tienen fiebre sin foco aparente y los que además de fiebre presentan clínica focal: diarrea, infección respiratoria, infección urinaria o cualquier otro foco que resulte obvio en la anamnesis, exploración física o pruebas diagnósticas básicas.

En la anamnesis es imprescindible interrogar sobre: país o países visitados o de procedencia; razón y duración de la estancia; actividades desarrolladas; ingesta de alimentos preparados en puestos callejeros; consumo de agua embotellada o de cubitos de hielo; consumo de alimentos crudos (frutas,

TABLA 1

Microorganismos causales según periodo de incubación

Tiempo desde el regreso del viaje	Microorganismos	
	Frecuentes	Menos frecuentes o raros
Menos de 21 días	<i>Plasmodium spp</i> ¹	<i>Arbovirus</i> (virus de las fiebres hemorrágicas) ⁴ : arenavirus ⁵ , bunyavirus ⁶ , filovirus ⁷ , flavivirus ⁸ y togavirus ⁹
	Dengue ²	<i>Leptospira</i>
	Chikungunya	<i>Yersinia pestis</i>
	Zika	<i>Schistosoma</i> ¹⁰
	<i>Rickettsia</i>	VHA ¹¹
	<i>S. typhi</i> , <i>S. paratyphi</i>	Micosis endémicas (<i>Histoplasma</i>) ¹²
		Virus de la encefalitis transmitida por garrapatas ¹³
		<i>Coronavirus</i> del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) ¹⁴
		Otros ¹⁵
Más de 21 días	<i>Plasmodium spp.</i> ³	<i>S. typhi</i> ¹¹ y <i>S. paratyphi</i>
		<i>Schistosoma</i>
		<i>Leishmania</i>
		<i>E. histolytica</i> ¹⁶
		<i>Trypanosoma</i>
		VHA ¹³ , VHB, VIH
		Micosis endémicas (<i>Histoplasma</i>) ¹⁴
		Virus de la encefalitis transmitida por garrapatas ¹³
		Otros ¹⁷

¹ En el paciente no tratado, el paludismo suele presentarse a partir del octavo día desde el contagio en forma de fiebre de aparición súbita con escalofríos y cefalea. La existencia de signos o síntomas de aparente focalidad (diarreas, vómitos, tos, disnea) no permite descartar el diagnóstico. De hecho, todo paciente que tenga fiebre tras viajar a una zona endémica debería considerarse afecto de paludismo hasta demostrar lo contrario. *P. vivax* y *P. ovale* tienen un periodo de latencia de hasta 4 meses. El haber realizado profilaxis no permite excluir el diagnóstico, porque ningún régimen tiene una efectividad del 100%.

² Cursa con fiebre de comienzo súbito con mialgias, cefalea, dolor retroocular y, a menudo, adenopatías y exantema.

³ El antecedente de vacunación no excluye la posibilidad de fiebre tifoidea. La vacuna protege en torno al 80% de los vacunados.

⁴ El diagnóstico diferencial de la fiebre con hemorragias debe incluir, además de los arbovirus, a la leptospirosis, la meningococemia, las rickettsiosis, la peste y la fiebre purpúrica del Brasil (*Haemophilus influenzae* biotipo *egyptus*). Pueden producirse hemorragias en forma de petequias, púrpura, hematemesis, melenas, hematuria, epistaxis, gingivorragias y hemorragias conjuntivales o en puntos de venopunción.

⁵ *Arenavirus*: Junin (Argentina), fiebre de Lassa (África), Machupo (Bolivia), Guanarito (Venezuela), Sabia (Brasil).

⁶ *Bunyavirus*: virus Congo-Crimea (Rusia, Balcanes, África), *Hantavirus* (norte de Europa, Asia, América del Sur), fiebre del valle del Rift (África).

⁷ *Filovirus*: ébola y Marburg (África).

⁸ *Flavivirus*: dengue (regiones tropicales), Kyasanur Forest (India), Omsk (Rusia), fiebre amarilla (África y Centroamérica y Sudamérica), Oeste del Nilo (África). El antecedente de vacunación excluye el diagnóstico de fiebre amarilla.

⁹ *Togavirus*: chikungunya (África, Asia), O'nyong-nyong (este de África), Ross river (Australia).

¹⁰ Antecedente de exposición al agua dulce en áreas endémicas. Suele cursar con fiebre alta, rash cutáneo (exantema de los nadadores), eosinofilia, aumento de IgE y clínica respiratoria (fiebre de Katayama).

¹¹ La vacunación frente al VHA ofrece una protección > 90 % a partir del mes de la administración.

¹² Endémico en Sudamérica. Antecedente de visitas a cuevas o actividades de espeleología.

¹³ De distribución en Europa central, Escandinavia, Siberia, Rusia oriental, China y Japón. Tiene un periodo de incubación que va desde 4 a 28 días. Por lo general, produce una infección leve o incluso asintomática, pero también puede originar un cuadro bifásico en el que tras una semana de fiebre, un 20-30% de los pacientes desarrollan meningoencefalitis (en los subtipos más orientales del virus la gravedad del cuadro es mayor). La actividad de las garrapatas es máxima en los meses cálidos.

¹⁴ Pacientes procedentes de Arabia Saudita y otros países de la península Arábiga, así como de Líbano e Irán. Contagio de dromedarios o murciélagos a seres humanos y entre seres humanos.

Cursa desde formas asintomáticas a cuadros de fiebre, tos, disnea y con mayor frecuencia diarrea y vómitos, con una mortalidad > 20-40%.

¹⁵ *N. meningitidis*, *Brucella*, *Borrelia*, *F. tularensis*, *Coxiella burnetii*, *Trichinella spiralis*, *Strongyloides*.

¹⁶ El absceso hepático amebiano puede cursar con fiebre aislada sin el antecedente de enterocolitis.

¹⁷ Tuberculosis, *T. pallidum*, *Brucella*, *B. pseudomallei* (melioidosis), *Strongyloides*, filarias.

VH: virus de la hepatitis A; VHB: virus de la hepatitis B; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Modificada con permiso de Mensa J, et al.

verduras, pescado, carnes) o de lácteos; baños en aguas dulces; visitas a cuevas; caminar con calzado cerrado; tiempo transcurrido desde el regreso y profilaxis realizadas, tanto vacunaciones como quimioprofilaxis de malaria.

Diagnóstico etiológico

A la hora de realizar la aproximación diagnóstica a los microorganismos potencialmente causantes de fiebre, es importante tener en cuenta el tiempo transcurrido desde el regreso del viaje. En la tabla 1 resumimos los microorganismos principales según el periodo de incubación.

Dado que, tras la malaria, las infecciones por *Arbovirus* (dengue, chikungunya, zika) se encuentran entre las más frecuentes y que todas ellas tienen un cuadro clínico similar, en la tabla 2 resumimos algunas características que pueden ayudar a diferenciar estos cuadros.

TABLA 2

Diagnóstico diferencial de las infecciones por *Arbovirus*

Síntoma/signo	Dengue	Chikungunya	Zika
Fiebre	+++	+++	++
Mialgias	++	+	+
Cefalea	++	++	+
Hemorragia	++	-	-
Rash	+	++	+++
Conjuntivitis	-	-	++
Cuadro de shock	+	-	-
Artralgia	+	+++	++

En nuestra experiencia, las etiologías más frecuentes en los pacientes que consultan por fiebre tras una estancia en zonas tropicales/subtropicales sin ninguna focalidad clara son: malaria (confirmación mediante gota gruesa), dengue

TABLA 3

Pruebas complementarias

Indicados en la evaluación inicial	Indicados en situaciones específicas
Análítica	
Análisis generales ¹	
Microbiología	
Examen de gota gruesa ²	Test rápido de detección de Ag de virus del dengue por inmunocromatografía en sangre y de <i>Leishmania</i> spp. ⁴ en orina
Test rápido de detección de Ag de <i>Plasmodium</i> spp. ³	Muestras de sangre para detección por PCR de virus chikungunya, zika, Crimeá-Congo o ébola (y otros virus según sospecha)
Hemocultivos, coprocultivo, urocultivo	Serología ⁵ para VHA, VHB, VHC, <i>Leishmania</i> , <i>Rickettsia</i> , <i>Leptospira</i> , <i>Schistosoma</i> , <i>E. histolytica</i> , <i>Histoplasma</i> , dengue, zika, chikungunya, <i>Plasmodium</i>
	Prueba del rosa de Bengala
	Examen de parásitos en heces y orina, en fresco y concentradas
	Cultivos de distintas muestras en medios para aislamiento de virus
	Examen de sangre en fresco en muestras concentradas o filtradas (estudio de microfilarias)
	Tinción de Ziehl-Neelsen en esputo y cultivo para micobacterias ⁶
Pruebas de imagen	
Radiografía de tórax	Ecografía abdominal ⁷
Otras pruebas	
Habitualmente no son necesarias	Prueba de Mantoux
	Test de IGRA ⁸

¹Hemograma, bioquímica general (incluidas pruebas de función renal y enzimas hepáticas), sedimento de orina. La existencia de leucopenia y trombopenia puede observarse tanto en el paludismo como en el dengue, zika, chikungunya, las fiebres hemorrágicas y la fiebre tifoidea. La coexistencia de anemia, trombopenia e hiperbilirrubinemia sugiere el diagnóstico de paludismo. La presencia de eosinofilia puede observarse en la esquistosomiasis, en la triquinosis y en pacientes con parasitación intestinal por helmintos (no protozoos).

²El examen de una gota gruesa (tinción de Giemsa) debe realizarlo personal experto. Es necesario además practicar extensiones finas para identificar la especie de *Plasmodium* y cuantificar el grado de parasitemia. El diagnóstico de paludismo suele hacerse en el primer examen; sin embargo, si la parasitemia es baja (en fases iniciales de la infección o en pacientes que han realizado profilaxis o han recibido doxiciclina, fluorquinolonas o clindamicina por otras indicaciones) el diagnóstico puede retrasarse. Mientras persista la sospecha deben repetirse los exámenes cada 12 horas durante al menos 3 días. *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae* están siempre en la sangre periférica (no hay un momento óptimo para la extracción de la muestra), en cambio *P. falciparum* solo permanece en la circulación durante unas 12 horas después de la aguja febril. Pueden ocurrir infecciones mixtas. El hallazgo de una especie no excluye la presencia de otra (parasitemias mixtas). Las extensiones de sangre periférica son útiles además para establecer el diagnóstico de infección por *Borrelia*, *Babesia*, *Ehrlichia* y *Trypanosoma*.

³Detecta el Ag HRII propio de *P. falciparum* y el Ag común a todas las especies de *Plasmodium*; la positividad de la prueba por detección exclusiva del Ag común (Ag HRII negativo) excluye infección por *P. falciparum*; es importante porque es esta especie la que tiene riesgo de complicaciones clínicas (fallo renal, encefalopatía, distrés respiratorio) y terapéuticas (resistencia a cloroquina). En los últimos años se han detectado casos en seres humanos de infección por *P. knowlesi*, en Filipinas y otras islas del Pacífico; esta parasitación también puede cursar con gravedad clínica, sobre todo ictericia, afectación renal y pulmonar, pero igualmente el Ag HRII es negativo.

⁴Detección de Ag de *Leishmania* en orina (útil en leishmaniasis visceral).

⁵Congelar una muestra de suero de la fase aguda para posteriores estudios comparativos con muestras obtenidas durante la fase de convalecencia.

⁶En caso de alteración en la radiografía de tórax o clínica respiratoria.

⁷En caso de sospecha de absceso hepático amebiano.

⁸Determinación de interferón gamma (contacto con *Mycobacterium tuberculosis*; no distingue infección de enfermedad, al igual que la prueba de Mantoux).

PCR: reacción en cadena de la polimerasa; VHA: virus de la hepatitis A; VHB: virus de la hepatitis B; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Modificada con permiso de Mensa J, et al.

(confirmación serológica), fiebre tifoidea (confirmación mediante hemocultivos o cultivo de médula ósea), hepatitis vírica (confirmación mediante serología), absceso hepático amebiano (confirmación mediante ecografía abdominal y aspiración) y rickettsiosis (diagnóstico serológico). En la tabla 3 se resumen los estudios necesarios en estos pacientes.

Criterios de ingreso

Son los siguientes:

1. La existencia de criterios de sepsis (hipotensión arterial, alteración del nivel de conciencia, taquipnea, etc.).
2. La procedencia de un área endémica de *Plasmodium* (es aconsejable el ingreso hasta descartar al menos con 3 gotas gruesas la posibilidad de que el paciente sufra un paludismo).
3. Sospecha de fiebre hemorrágica. En este caso es necesario el aislamiento estricto (habitación individual con baño y control de la dirección del flujo de aire; empleo de bata, mascarilla, guantes y polainas; equipo de protección individual EPI, riesgo biológico de nivel 4).
4. Fiebre con focalidad infecciosa que requiera ingreso (neumonía, sepsis urinaria, absceso hepático, etc.).

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía recomendada

● Importante ●● Muy importante

✓ Metaanálisis

✓ Artículo de revisión

- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Epidemiología
- ✓ Guía de práctica clínica
- ✓ Carneiro SC, Cestari T, Allen SH, Ramos e-Silva M. Viral exanthems in the tropics. *Clin Dermatol.* 2007;25:212-20.
- ✓ Centers for Disease Control and Prevention. Zika virus - What clinicians need to know? Clinician Outreach and Communication Activity (COCA) Call, January 26, 2016. Disponible en: http://emergency.cdc.gov/coca/ppt/2016/01_26_16_zika.pdf
- ✓ ● House HR, Ehlers JP. Travel-related infections. *Emerg Med Clin North Am.* 2008;26:499-516.
- ✓ ●● Kotlyar S, Rice BT. Fever in the returning traveler. *Emerg Med Clin North Am.* 2013;31:927-44.
- ✓ ●● Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JE, Letang E, López-Suñé E, Marco F. *Guía de terapéutica antimicrobiana.* Barcelona: Antares; 2017.
- ✓ Powell J. Fever in the vaccinated returning traveller. *BMJ.* 2009;339:b2985.
- ✓ Reddy EA, Shaw AV, Crump JA. Community-acquired bloodstream infections in Africa: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2010;10:417-32.
- ✓ ●● Schlagenhauf P, Weld L, Goorhuis A, Gautret P, Weber R, von Sonnenburg F, et al; EuroTravNet. Travel-associated infection presenting in Europe (2008-12): an analysis of EuroTravNet longitudinal, surveillance data, and evaluation of the effect of the pre-travel consultation. *Lancet Infect Dis.* 2015;15:55-64.
- ✓ Taylor SM, Molyneux ME, Simel DL, Meshnick SR, Juliano JJ. Does this patient have malaria? *JAMA.* 2010;304:2048-56.
- ✓ ● Wilson ME, Freedman DO. Etiology of travel-related fever. *Curr Opin Infect Dis.* 2007;20:449-53.