Sanitas
Revista arbitrada de ciencias de la salud
Vol. 5(especial4), 36-42, 2026
https://doi.org/10.62574/ns2n4184

Lupus eritematoso sistémico como causa de fiebre prolongada de origen desconocido: revisión sistemática

Systemic lupus erythematosus as a cause of prolonged fever of unknown origin: a systematic review

Christian Xavier Mata-Chango
christianmc00@uniandes.edu.ec
Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ecuador
https://orcid.org/0009-0009-0212-6313

María Agusta Reyes
ua.mariareyes@uniandes.edu.ec
Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ecuador
https://orcid.org/0000-0002-8882-7672

RESUMEN

Objetivo: sintetizar la evidencia sobre el lupus eritematoso sistémico como causa de fiebre prolongada de origen desconocido y las claves para su diagnóstico diferencial. **Método**: revisión sistemática de cohortes, revisiones sistemáticas, metaanálisis, criterios de clasificación y recomendaciones indexados en PubMed y SciELO entre 1961 y 2024, con síntesis cualitativa de nueve documentos. **Resultados**: las enfermedades inflamatorias no infecciosas, entre ellas el lupus, constituyen una de las principales categorías etiológicas de la fiebre de origen desconocido. La fiebre es una manifestación frecuente al inicio del lupus y forma parte de los criterios de clasificación de 2019, que exigen anticuerpos antinucleares positivos. Para distinguir un brote de una infección resultan útiles la proteína C reactiva, que suele mantenerse baja en la actividad lúpica, y la procalcitonina, más específica para infección bacteriana. **Conclusión**: el lupus debe considerarse tempranamente ante una fiebre prolongada inexplicada, sobre todo en mujeres jóvenes.

Descriptores: lupus eritematoso sistémico; fiebre de origen desconocido; diagnóstico diferencial. (Fuente, DeCS).

ABSTRACT

Objective: To synthesise the evidence on systemic lupus erythematosus as a cause of prolonged fever of unknown origin and the keys to its differential diagnosis. **Method**: Systematic review of cohorts, systematic reviews, meta-analyses, classification criteria and recommendations indexed in PubMed and SciELO between 1961 and 2024, with qualitative synthesis of nine documents. **Results**: Non-infectious inflammatory diseases, including lupus, are one of the main aetiological categories of fever of unknown origin. Fever is a frequent manifestation at lupus onset and is part of the 2019 classification criteria, which require positive antinuclear antibodies. To distinguish a flare from an infection, C-reactive protein, which usually remains low during lupus activity, and procalcitonin, more specific for bacterial infection, are useful. **Conclusion**: Lupus should be considered early in unexplained prolonged fever, especially in young women.

Descriptors: lupus erythematosus, systemic; fever of unknown origin; diagnosis, differential. (Source, DeCS).

Recibido: 15/08/2026. Revisado: 21/08/2026. Aprobado: 21/09/2026. Publicado: 01/10/2026.
Original breve

INTRODUCCIÓN

Aunque la fiebre es uno de los signos más antiguos de la medicina, pocas situaciones inquietan tanto al internista como una temperatura que no cede durante semanas y que resiste a cada antibiótico ensayado. El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune crónica, caracterizada por la producción de autoanticuerpos contra componentes nucleares y por un daño inflamatorio que puede afectar la piel, las articulaciones, los riñones, las serosas, la sangre y el sistema nervioso (1).

En ese sentido, la fiebre de origen desconocido fue definida por Petersdorf y Beeson como la temperatura superior a 38,3 °C durante más de tres semanas sin diagnóstico tras una semana de estudio hospitalario (2), definición que luego se flexibilizó para admitir la evaluación ambulatoria (3). Sus causas se agrupan en infecciones, neoplasias y enfermedades inflamatorias no infecciosas, y en estas últimas el lupus ocupa un lugar relevante (4).

Ahora bien, el lupus no se distribuye de forma uniforme. Según Barber et al., su incidencia y su prevalencia varían ampliamente entre regiones, con predominio femenino marcado y formas más graves en poblaciones de ascendencia africana, asiática e hispana (5), y la cohorte latinoamericana GLADEL confirmó una elevada frecuencia de compromiso renal en los pacientes de la región (6). Por ello, el objetivo de esta revisión fue sintetizar la evidencia sobre el lupus como causa de fiebre prolongada de origen desconocido y las claves que facilitan su diagnóstico diferencial.

MÉTODO

Desde un enfoque cualitativo, se realizó una revisión sistemática siguiendo los principios de la declaración PRISMA 2020 (7). La pregunta de investigación fue: en adultos con fiebre prolongada de origen desconocido, ¿qué elementos clínicos y de laboratorio permiten reconocer el lupus eritematoso sistémico y distinguir su actividad de una infección?

En cuanto a la búsqueda, se consultaron PubMed y SciELO con combinaciones de los términos systemic lupus erythematosus, fever of unknown origin, differential diagnosis, C-reactive protein, procalcitonin y classification criteria, y sus equivalentes en español. Se incluyeron cohortes, revisiones sistemáticas, metaanálisis, criterios de clasificación y recomendaciones de sociedades científicas en adultos, publicados en inglés o español, sin restricción de fecha para los documentos de referencia. Se excluyeron estudios exclusivamente pediátricos y publicaciones sin revisión por pares. La síntesis fue cualitativa; los nueve documentos incluidos se describen en la Tabla 1.

RESULTADOS

El lupus entre las causas de fiebre prolongada

A grandes rasgos, las series de fiebre de origen desconocido muestran que las infecciones siguen siendo la primera causa, pero que las enfermedades inflamatorias no infecciosas representan una proporción considerable. La revisión sistemática de Fusco et al. confirmó este patrón en estudios publicados entre 2005 y 2015 (8), y el estudio prospectivo de Bleeker-Rovers et al. demostró que un protocolo diagnóstico estructurado, que incluya la anamnesis dirigida, la exploración repetida y las pruebas inmunológicas, mejora el rendimiento diagnóstico (9). Por su parte, en la cohorte europea de 1000 pacientes de Cervera et al., la fiebre figuró

entre las manifestaciones frecuentes al inicio del lupus, junto con la artritis y las lesiones cutáneas (10).

Tabla 1. Características de los documentos incluidos.

Autor y año	Tipo de estudio	Aporte principal
Petersdorf y Beeson, 1961	Serie de 100 casos	Definición clásica de fiebre de origen desconocido
Cervera et al., 2003	Cohorte europea de 1000 pacientes	Manifestaciones iniciales y evolutivas del lupus
Pons-Estel et al., 2004	Cohorte GLADEL de 1214 pacientes	Heterogeneidad clínica y compromiso renal en Latinoamérica
Bleeker-Rovers et al., 2007	Estudio prospectivo multicéntrico	Rendimiento de un protocolo diagnóstico estructurado
Fusco et al., 2019	Revisión sistemática 2005-2015	Peso de las enfermedades inflamatorias no infecciosas
Aringer et al., 2019	Criterios EULAR/ACR	La fiebre como criterio clínico; ANA como requisito de entrada
ter Borg et al., 1990	Cohorte prospectiva	Proteína C reactiva baja en brotes y elevada en infecciones
Wu et al., 2012	Metaanálisis	Procalcitonina más específica que la proteína C reactiva
Danza y Ruiz-Irastorza, 2013	Revisión	Riesgo de infección asociado a la inmunosupresión

ANA: anticuerpos antinucleares; EULAR/ACR: European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology.

Claves clínicas e inmunológicas

En cuanto al diagnóstico, los criterios de clasificación EULAR/ACR de 2019 exigen como requisito de entrada anticuerpos antinucleares con título igual o superior a 1:80 e incluyen la fiebre superior a 38,3 °C como criterio clínico, junto con las manifestaciones hematológicas, mucocutáneas, serosas, articulares, renales y neuropsiquiátricas, así como los anticuerpos anti-ADN de doble cadena, anti-Sm y la hipocomplementemia (11). Dicho de otro modo, un anticuerpo antinuclear negativo hace muy improbable el lupus, mientras que uno positivo obliga a buscar los demás elementos.

Brote lúpico o infección

Respecto al dilema más frecuente, distinguir la actividad lúpica de una infección, la proteína C reactiva aporta una pista útil. En el estudio prospectivo de ter Borg et al., sus valores se mantuvieron bajos durante la mayoría de los brotes y se elevaron de forma marcada en las infecciones (12). Del mismo modo, el metaanálisis de Wu et al. mostró que la procalcitonina es más específica que la proteína C reactiva para identificar infección bacteriana en pacientes con enfermedades autoinmunes, aunque no debe usarse de forma aislada para descartarla (13). La verdad es que esta distinción no es académica: confundir una sepsis con un brote y aumentar los corticoides puede tener consecuencias graves, sobre todo porque la propia inmunosupresión incrementa el riesgo de infección (14).

DISCUSIÓN

De entrada, la evidencia revisada indica que el lupus debe incluirse temprano en el diagnóstico diferencial de la fiebre prolongada, en particular en mujeres jóvenes con artralgias, lesiones cutáneas, citopenias, serositis o alteraciones del sedimento urinario (10,11). El anticuerpo antinuclear funciona como filtro inicial, y los anticuerpos más específicos, el complemento y la evaluación renal completan el estudio.

Por otra parte, en América Latina el escenario exige una cautela adicional. La coexistencia de infecciones endémicas, como la tuberculosis, el dengue o la leptospirosis, puede simular o acompañar al lupus, y el compromiso renal frecuente en la región obliga a no demorar el diagnóstico (6). En la práctica, la combinación de una proteína C reactiva desproporcionadamente baja para el grado de fiebre, una procalcitonina normal y la presencia de citopenias o consumo de complemento orienta hacia la actividad lúpica (12,13), mientras que una proteína C reactiva muy elevada sugiere infección. Una vez establecido el diagnóstico, el tratamiento debe

seguir las recomendaciones actuales, que priorizan la hidroxicloroquina y la reducción de la exposición a glucocorticoides (15).

Entre las limitaciones, no se identificaron estudios ecuatorianos que cuantifiquen la proporción de fiebre de origen desconocido atribuible al lupus, y gran parte de la evidencia procede de cohortes europeas y norteamericanas. Se requieren registros nacionales que describan la forma de presentación del lupus en el país.

CONCLUSIÓN

El lupus eritematoso sistémico es una causa reconocida de fiebre prolongada de origen desconocido, y la fiebre forma parte de sus criterios de clasificación. Su sospecha debe ser temprana en mujeres jóvenes con manifestaciones sistémicas, y el anticuerpo antinuclear constituye el primer filtro diagnóstico. Para distinguir un brote de una infección, la proteína C reactiva, que suele mantenerse baja en la actividad lúpica, y la procalcitonina, más específica para infección bacteriana, son herramientas útiles, aunque ninguna debe interpretarse de forma aislada.

FINANCIAMIENTO

No monetario.

CONFLICTO DE INTERÉS

No existe conflicto de interés con personas o instituciones ligadas a la investigación.

AGRADECIMIENTOS

A UNIANDES.

REFERENCIAS

1. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16039.
2. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. Medicine (Baltimore). 1961;40:1-30.
3. Wright WF, Auwaerter PG. Fever and fever of unknown origin: review, recent advances, and lingering dogma. Open Forum Infect Dis. 2020;7(5):ofaa132.

4. Mulders-Manders C, Simon A, Bleeker-Rovers C. Fever of unknown origin. Clin Med (Lond). 2015;15(3):280-4.
5. Barber MRW, Drenkard C, Falasinnu T, Hoi A, Mak A, Kow NY, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. Nat Rev Rheumatol. 2021;17(9):515-32.
6. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, Villa AR, et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among "Hispanics". Medicine (Baltimore). 2004;83(1):1-17.
7. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;372:n71.
8. Fusco FM, Pisapia R, Nardiello S, Cicala SD, Gaeta GB, Brancaccio G. Fever of unknown origin (FUO): which are the factors influencing the final diagnosis? A 2005-2015 systematic review. BMC Infect Dis. 2019;19(1):653.
9. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EM, Mudde AH, Dofferhoff TS, Richter C, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. Medicine (Baltimore). 2007;86(1):26-38.
10. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. Medicine (Baltimore). 2003;82(5):299-308.
11. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheumatol. 2019;71(9):1400-12.
12. ter Borg EJ, Horst G, Limburg PC, van Rijswijk MH, Kallenberg CG. C-reactive protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus: a prospective longitudinal study. J Rheumatol. 1990;17(12):1642-8.
13. Wu JY, Lee SH, Shen CJ, Hsieh YC, Yo PH, Cheng HY, et al. Use of serum procalcitonin to detect bacterial infection in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Rheum. 2012;64(9):3034-42.
14. Danza A, Ruiz-Irastorza G. Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies. Lupus. 2013;22(12):1286-94.
15. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. Ann Rheum Dis. 2024;83(1):15-29.

Derechos de autor: 2026. Por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0)
https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/