

FIEBRE

DE ORIGEN
DESCONOCIDO

Pedro J. Otero

MIR-IV C.S. Sárdoma (Vigo)



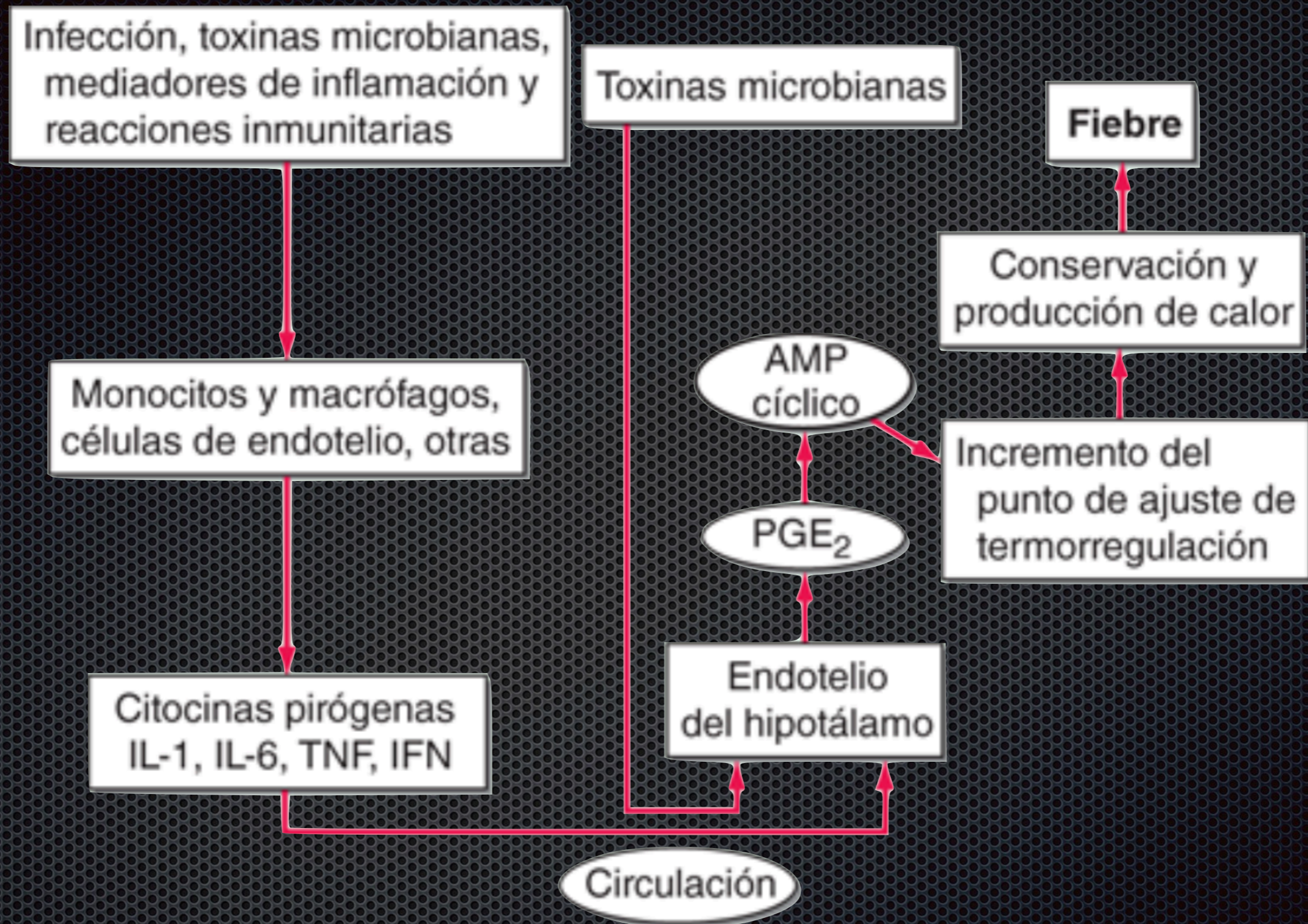
Temperatura normal y fiebre - en diferentes sitios corporales.

(Rango de temperatura con termómetros de mercurios / valores en termómetros electrónicos)

Sitio corporal	Tipo de termómetro	Rango normal (C°)	Fiebre (C°)
Axila	Mercurio / electrónico	34.7-37.3/ 36.4	37.4
Sublingual	Mercurio / electrónico	35.5 -37.5/ 36.6	37.6
Rectal	Mercurio / electrónico	36.6 -37.9/ 37.0	38.0
Membrana timpánica	Infrarrojo	35.7- 37.5	37.6

- A S El-Radhi. *Thermometry in paediatric practice. Arch Dis Child. 2006; 91:351–356.*

- **FIEBRE:** Temperatura bucal $> 37.2 - 37.7^{\circ} \text{C}$ debido a un incremento en el punto de ajuste hipotalámico.
 - Valor mínimo 6am, máximo 6pm.
- **HIPERTERMIA:** Incremento en la temperatura corporal no controlado (no cambia el punto de ajuste hipotalámico).
- **HIPERPIREXIA:** Fiebre de $> 41,5^{\circ} \text{C}$. A menudo por infección grave o hemorragia en el SNC.



Fuente: Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo: *Harrison. Principios de Medicina Interna*, 19e: www.accessmedicina.com

Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

- Cada 1° C por encima de 37° C aumenta un 13% el consumo de O₂ tisular, y la frecuencia cardíaca aumenta en 10-15 lpm.
- No hay pruebas concluyentes de que los antipiréticos retrasen la resolución de infecciones, ni de que la fiebre potencie el sistema inmune.

FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO (FOD/FUO)

- Petersdorf y Beeson (1961)
 - Fiebre > 38.3 C en al menos dos ocasiones.
 - >3 semanas de duración.
 - Diagnóstico incierto tras una semana de hospitalización con estudios pertinentes.
- Propuestas de modificación:
 - Durak y Street (1991): Ausencia de diagnóstico tras 3 días de hospitalización o 3 visitas a consulta.
 - FOD neutropénica, FOD en VIH, FOD nosocomial...

TABLA 1

Definición de los distintos tipos de fiebre de origen desconocido (FOD) y causas más frecuentes

Tipos de FOD	Definición	Causas más frecuentes
Clásica	Temperatura > 38,3 °C Duración > 3 semanas Evaluación > 3 visitas o 3 días en hospital	Infecciones, neoplasias, enfermedades inflamatorias no infecciosas
Nosocomial	Temperatura > 38,3 °C Paciente hospitalizado con fiebre de 24 horas o más, o incubación no presente al ingreso, sin causa aparente tras 3 días de estudio (incluyendo 2 días de incubación de cultivos)	Infecciones asociadas a atención sanitaria, complicaciones postoperatorias, fiebre por fármacos
Neutropénica	Temperatura > 38,3 °C Recuento de neutrófilos $\leq 500/\mu\text{l}$ Evaluación durante al menos 3 días, sin causa aparente (incluyendo 2 días de incubación de cultivos)	Mayoría debida a infecciones (bacterianas, fúngicas [por ejemplo, candidiasis, aspergilosis], víricas [por ejemplo, herpes simple])
Asociada al VIH	Temperatura > 38,3 °C Duración de más de 4 semanas en pacientes ambulatorios, > 3 días hospitalizados Infección por el VIH confirmada (incluyendo 2 días de incubación de cultivos)	VIH (infección primaria), micobacterias, (típicas o atípicas), CMV, linfoma, toxoplasma, criptococo, síndrome inflamatorio de reconstitución inmune

Tipos de FOD

- ✦ FOD infecciosa.
- ✦ FOD inflamatoria no infecciosa.
- ✦ FOD neoplásica.
- ✦ FOD por fármacos.
- ✦ FOD ficticia (Münchhausen, simulación, etc...)

Case studies of fever of unknown origin

Author	Alt	Petersdorf	Vanderschueren	Miller	Knockaert	Bleeker-Rovers
Year	1913 to 1930	1952 to 1959	1990 to 1999	1989 to 1993	1980 to 1989	2003 to 2005
Location	Boston, United States	Seattle, United States	Belgium	London, United Kingdom	Belgium	Netherlands
Subpopulation	Adults	Adults	Adults	AIDS	Elderly	Adults ¶
Case definition*	1	2	2	2	2	2
Number of cases	101	100	290	79	47	73
Diagnostic categories ^Δ						
Infections	11	36	20	80	25	16
Neoplasms	6	19	10	8	12	7
Multisystem [◇]	0	17	24	1	31	22
Miscellaneous	6	21	13	2	20	4
No diagnosis	78	7	34	9	12	51

* 1: no diagnosis at time of hospital discharge; 2: temp >101°F (38.3°C), duration >3 weeks, undiagnosed >1 week; 3 = temp >101.3°F (38.5°C), duration >2 weeks, undiagnosed.

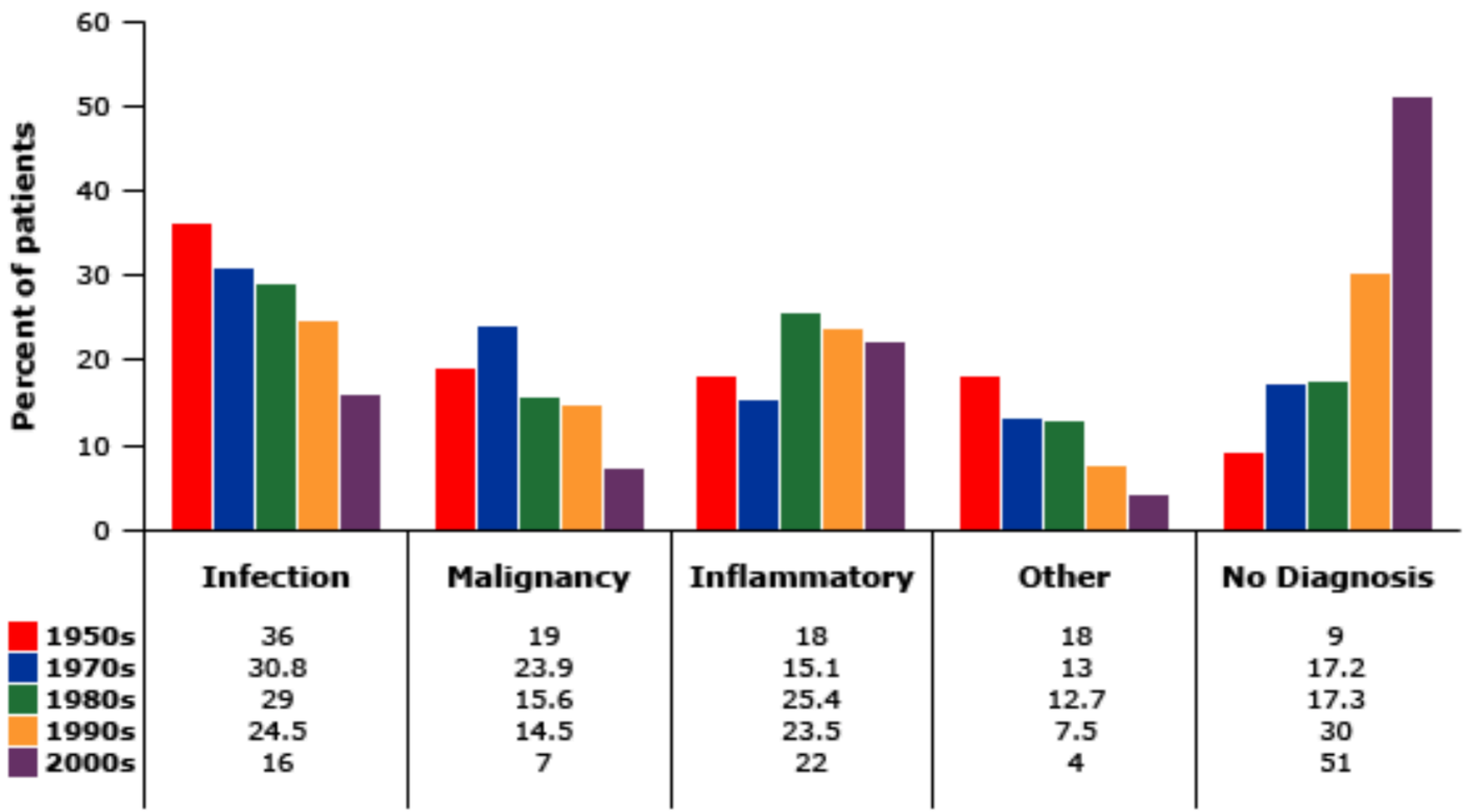
¶ Immunocompromised excluded.

Δ Numbers represent percentages.

◇ Includes collagen vascular disorders (eg, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and vasculitis), and granulomatous diseases (eg, sarcoidosis).

Alt H, et al. *JAMA* 1930; 94:1457. Petersdorf RG, et al. *Medicine (Baltimore)* 1961; 40:1. Vanderschueren S, et al. *Arch Intern Med* 2003; 163:1033. Miller RF, et al. *Int J STD AIDS* 1996; 7:170. Knockaert DC, et al. *Clin Infect Dis* 1994; 18:601. Bleeker-Rovers, CP, et al. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86:26.

The percentage of patients with fever of unknown origin by cause during four decades



Adapted from: Mourad O, Palda V, Detsky AS. Arch Intern Med 2003; 163:545.

Table 1 Frequent causes

Causes	Number (%)
Infection	28 (23.1)
Infectious endocarditis	4
HIV/AIDS	4
Tuberculosis	3
Other	17
NIID	37 (30.6)
Polymyalgia rheumatica	9
Still's disease	7
Sarcoidosis	3
ANCA-associated vasculitis	3
Rheumatoid arthritis	3
Other	12
Malignancy	13 (10.7)
Malignant lymphoma	8
Castleman's disease	2
Other	3
Other	15 (12.4)
Drug fever	3
Fraudulent fever	3
Other	9
Unknown	28 (23.1)

ANCA, anti-neutrophil cytoplasmic antibody; NIID, non-infectious inflammatory disease;.

Naito T, Mizooka M, Mitsumoto F, et al.
Diagnostic workup for fever of unknown origin: a multicenter collaborative retrospective study.
BMJ Open 2013;3:e003971.
doi:10.1136/bmjopen-2013-003971

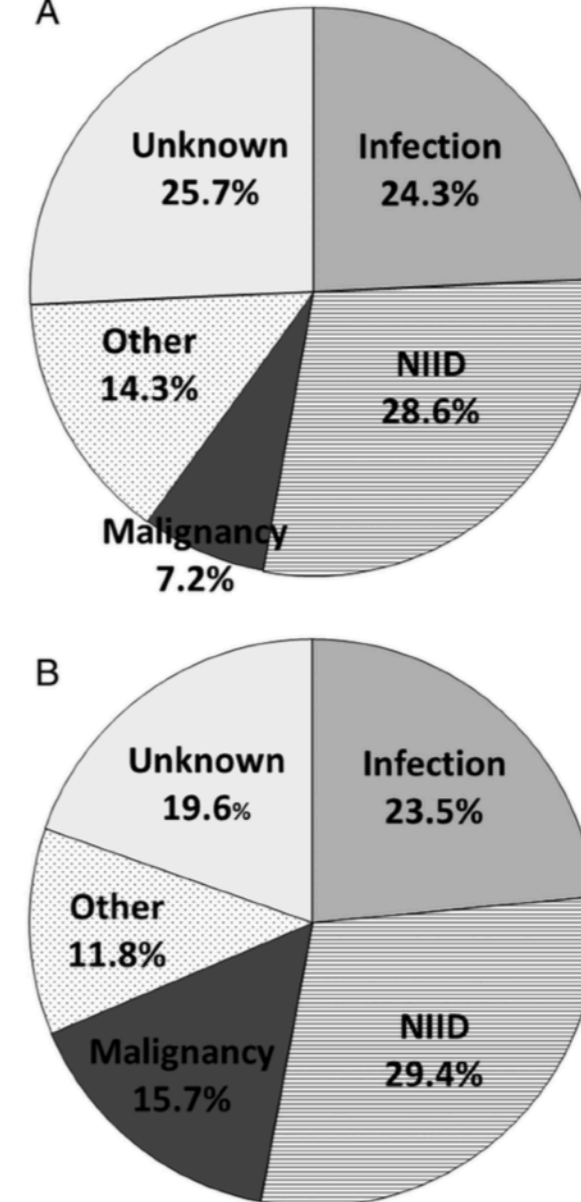


Figure 3 (A) Causative disease in patients <65 years (70 patients). (B) Causative disease in patients ≥65 years (51 patients).

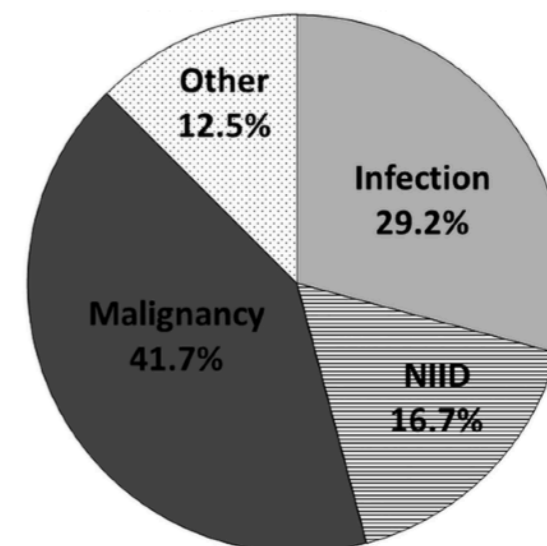


Figure 4 Causative disease in patients requiring ≥100 days until diagnosis (24 patients).

TABLA 1

Causas de fiebre prolongada de origen desconocido

Neoplasias	<p>Malignas: cáncer de colon, cáncer de páncreas, <u>carcinoma renal</u>, carcinoma de vesícula, granulomatosis linfomatoide, <u>hepatocarcinoma</u>, leucemia, linfoma de Hodgkin, <u>linfoma no Hodgkin</u>, linfoma T inmunoblástico, sarcoma</p> <p>Benignas: angiomiolipoma renal, enfermedad de Castleman, mixoma auricular</p>
Inflamatorias	<p>Vasculopatías: <u>arteritis de células gigantes</u>, artritis reumatoide, granulomatosis de Wegener, enfermedad de Behçet, enfermedad de <u>Still del adulto</u>, enfermedad de Weber-Christian, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad mixta del tejido conectivo, eritema multiforme, eritema nudoso, <u>fiebre reumática</u>, lupus eritematoso sistémico, neumonitis por hipersensibilidad, poliarteritis nodosa, sarcoidosis, síndrome de Schnitzler, vasculitis de Takayasu, crioglobulinemia</p> <p>Enfermedades granulomatosas: enfermedad de Crohn, granuloma de la línea media, hepatitis granulomatosa</p> <p>Agente no identificado: enfermedad de Kawasaki, linfadenitis necrotizante de Kikuchi</p>
Infecciones	<p>Piógenas circunscritas: <u>abscesos</u>, apendicitis, colangitis, colecistitis, diverticulitis, <u>endocarditis/aortitis bacteriana</u>, enfermedad pélvica inflamatoria, infección de catéter intravascular, <u>linfadenitis mesentérica</u>, malacoplaquia renal, <u>osteomielitis</u>, espondilodiscitis, sinusitis, mastoiditis, tromboflebitis supurada</p> <p>Bacterianas generalizadas: bartonelosis, brucelosis, infección por <i>Campylobacter</i> spp., infección por <i>Chlamydia</i> spp., Enfermedad de Lyme, fiebre recurrente, fiebre tiroidea, fiebre por mordedura de rata, gonococemia, legionelosis, leptospirosis, listeriosis, meloidosis, meningococemia, infección por <i>Mycoplasma</i> spp., salmonelosis, sífilis, tularemia, vibriosis, infección por <i>Yersinia</i> spp., actinomicosis, nocardiosis, enfermedad de Whipple</p> <p>Micobacterias: <u>tuberculosis/micobacterias atípicas</u></p> <p>Rickettsiosis: anaplasmosis, erlichiosis, fiebre Q, fiebre botonosa mediterránea, tifus exantemático</p> <p>Víricas: <u>citomegalovirus</u>, <i>Coxsackie</i>, dengue, hepatitis A, B, C, D y E, virus del herpes humano, virus de la inmunodeficiencia humana</p> <p>Micosis: aspergilosis, candidiasis, criptococosis, esporotricosis, mucormicosis</p> <p>Parasitosis: amebiasis, babesiasis, enfermedad de Chagas, leishmaniasis, paludismo</p>
Miscelánea	<p>Trastornos diversos: cirrosis hepática, disección aórtica, embolia pulmonar recurrente, fiebre medicamentosa, gota, hematoma, hemoglobinopatías, infartos tisulares, pancreatitis, síndrome posinfarto de miocardio, tiroiditis de Quervain</p> <p>Enfermedades hereditarias y metabólicas: amiloidosis, criourticaria familiar, enfermedad de Fabry, fiebre mediterránea familiar, neutropenia cíclica, síndrome periódico asociado al receptor de factor de necrosis tumoral</p> <p>Trastornos de la termorregulación: encefalitis, tumor encefálico, disfunción hipotalámica, accidente cerebrovascular</p>
Fiebre facticia	

FOD por fármacos

Sólo el 25% de la FOD por fármacos se acompaña de rash y eosinofilia.

- Alopurinol.
- Captopril.
- Heparina.
- Fenitoina.
- Hidralazina.
- Hidroclorotiazida.
- Isoniazida.
- Meperidina.
- Metildopa
- Nifedipino.
- Nitrofurantoína.
- Penicilina.
- Procainamida.

Diagnóstico por ensayo terapéutico

La FOD suele deberse más a una presentación atípica de una patología común que a una enfermedad rara.

ANAMNESIS

- Antecedentes personales
 - Antecedentes familiares (cáncer, enfermedades inflamatorias...)
 - Enfermedades.
 - Intervenciones qx.
 - Transfusiones.
 - Fármacos.

ANAMNESIS

- ✦ Antecedentes personales
 - ✦ Consumo de fármacos y tóxicos.
 - ✦ Contactos sexuales de riesgo.
 - ✦ Viajes recientes.
 - ✦ Exposición ambiental y laboral (animales...).

ANAMNESIS

- ✦ Inicio de la fiebre.
- ✦ Patrón y evolución de la fiebre.
- ✦ Sintomatología acompañante.
- ✦ Anamnesis por aparatos.

EXPLORACIÓN FÍSICA

- Piel (lesiones cutáneas, mordeduras...) y mucosas.
- Cabeza y cuello (ojos, oídos, orofaringe, tiroides)
- Adenopatías.

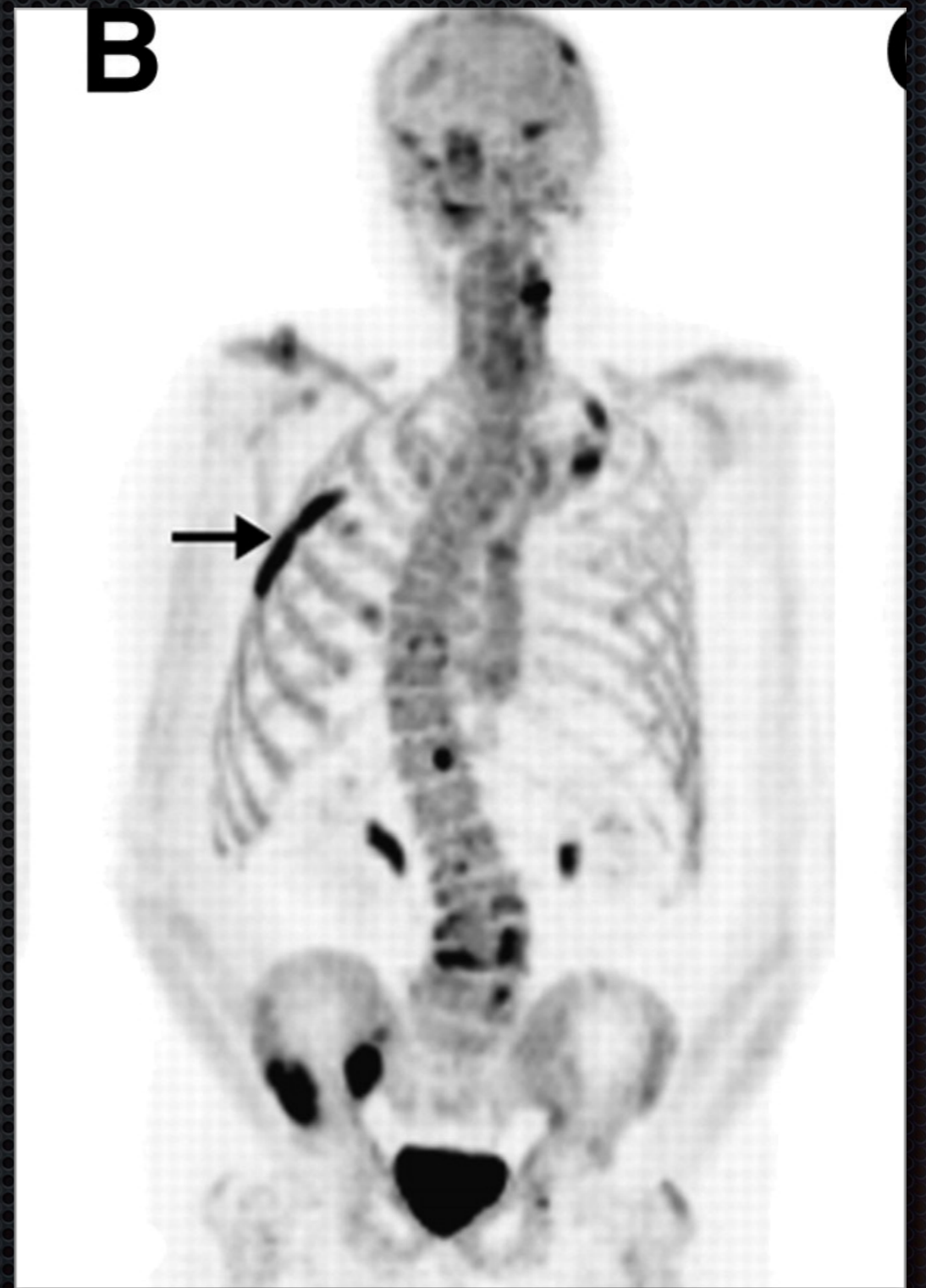


EXPLORACIÓN FÍSICA



- ✦ Cardiopulmonar.
- ✦ Abdominal (hepato/esplenomegalia)
- ✦ Locomotor.
- ✦ Neurológico.
- ✦ Tacto rectal, genitales y exploración ginecológica.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS



Es recomendable solicitar pruebas complementarias antes de iniciar antibioterapia o tratamiento con corticoides.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS (1)

- Hemograma con VSG.
- Coagulación.
- Bioquímica.
 - PCR.
 - Perfil renal.
 - Glucosa.
 - Transaminasas y CPK.
 - TSH.
- Orina: Sedimento y cultivo.
- Rx tórax PA y lateral.



PRUEBAS COMPLEMENTARIAS (2)

- Serologías: CMV, VEB, VIH, VHA/B/C, Coxiella, Borrelia, Rickettsia, parvovirus B19, Salmonella, brucelosis, lúes, toxoplasma.
- Hemocultivo (x3). Incluir HACEK.
- Proteinograma.
- ECG.
- Esputo: BK
- Mantoux.
- Ecografía abdominal.
- Autoinmunidad (FR, ANAs, crioglobulinas, fracciones del complemento...)
- Coprocultivo.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS... (3)



PRUEBAS COMPLEMENTARIAS (3)

- ✦ Rx: senos paranasales, sacroilíacas.
- ✦ Biopsia ganglionar si adenopatía.
- ✦ Ecocardiograma.
- ✦ Contemplar derivación.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS (4)

- Biopsias dirigidas (médula ósea/hepática/temporal...)
- TC toraco-abdomino-pélvico.
- PET ^{18}F -fluorodesoxiglucosa (PET- ^{18}F FDG)
 - Capta en tejidos con aumento de glucólisis.
 - No distingue entre actividad inflamatoria o neoplásica
- Arteriografía mesentérica
- Endoscopia digestiva alta y baja.
- Broncoscopia.

ACTITUD EN CONSULTA

- ✦ Reevaluación cada 48-72 horas mientras no haya orientación diagnóstica.
- ✦ Pautar antitérmicos.
- ✦ **Derivación:**
 - ✦ Empeoramiento o riesgo de empeoramiento del estado general.
 - ✦ > 3-4 semanas sin diagnóstico.
 - ✦ Pruebas complementarias no accesibles desde A.P.

ACTITUD EN CONSULTA

- ✦ Reevaluación cada 48-72 horas mientras no haya orientación diagnóstica.
- ✦ Pautar antitérmicos.
- ✦ **Derivación:**
 - ✦ Empeoramiento o riesgo de empeoramiento del estado general.
 - ✦ > 3-4 semanas sin diagnóstico.
 - ✦ Pruebas complementarias no accesibles desde A.P.

ANTITÉRMICOS

- ✦ No hay pruebas concluyentes de que los antipiréticos retrasen la resolución de infecciones, ni de que la fiebre potencie el sistema inmune.
- ✦ Paracetamol.
- ✦ AINEs.
- ✦ Metamizol.

En un estudio sobre las 2 últimas cohortes de FOD en los Países Bajos, que incluían 274 pacientes, la causa de la fiebre en 131 (48.7%) seguía siendo desconocida al alta.

53 de los 131 (40.5%) recibieron tratamiento empírico durante su estancia.

En los pacientes no tratados, la tasa de remisión espontánea de la FOD fue del 47.3%.

9 pacientes murieron durante los siguientes 5 años. En los 6 que se conocieron las causas de la muerte, sólo 1 muerte podría estar relacionada con la fiebre, pero se desconoce si la causa (ca.mama) era el origen de la FOD.

BIBLIOGRAFÍA

- Lucio-Villegas, E. (2009). Fiebre sin foco. *AMF: Actualización En Medicina De Familia*, 5(2), 98-105.
- NAITO, Toshio, et al. Diagnostic workup for fever of unknown origin: a multicenter collaborative retrospective study. *BMJ open*, 2013, vol. 3, no 12, p. e003971.
- Longo, D. L. (2012). Harrison: principios de medicina interna (18a. McGraw Hill Mexico.)
- Mulders-Manders, C. M., Engwerda, C., Simon, A., van der Meer, J. W., & Bleeker-Rovers, C. P. (2018). Long-term prognosis, treatment, and outcome of patients with fever of unknown origin in whom no diagnosis was made despite extensive investigation: A questionnaire based study. *Medicine*, 97(25), e11241.
- Sánchez, F. G., Durán, M. G., Pérez, S. P., & Gómez, A. D. (2018). Diagnóstico diferencial de la fiebre infecciosa prolongada sin focalidad. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(53), 3157-3161.
- Bor, D. H. (2013). Approach to the adult with fever of unknown origin. *UpToDate*, Basow, DS (Ed), *UpToDate*, Waltham, MA.
- Bor, D. H., Weller, P. F., & Thorner, A. R. (2014). Etiologies of fever of unknown origin in adults. *UpToDate*, Post TW (Ed), *UpToDate*, Waltham, MA, (accessed on July 7 th).

