

# **ABORDAJE DEL PACIENTE ADULTO CON FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO**

**Anahí Rechimont**

**Jefa de Residentes de Infectología PAMI II-U.N.R**

**Septiembre 2021**

# DEFINICIONES

## ■ QUE ES FIEBRE?

✓ **Temperatura axilar > 38 °C**

✓ Febrícula  $\leq 37.5$  °C

✓ Temperatura bucal: variación normal de 0.5 °C

✓ Temperatura rectal: 0,4 °C más que la bucal

✓ Hiperpirexia >41,5 °C (infecciones graves y hemorragias SNC)

## ❖ Ritmo circadiano

❖ **Variaciones fisiológicas:** Ovulación, menstruación, postprandial, post ejercicio físico, estrés psicológico, embarazo, cambios estacionales

# DEFINICIONES

## HIPERTERMIA

**Aumento incontrolado de la T° corporal (>40°)**

**Sin respuesta a antipiréticos**

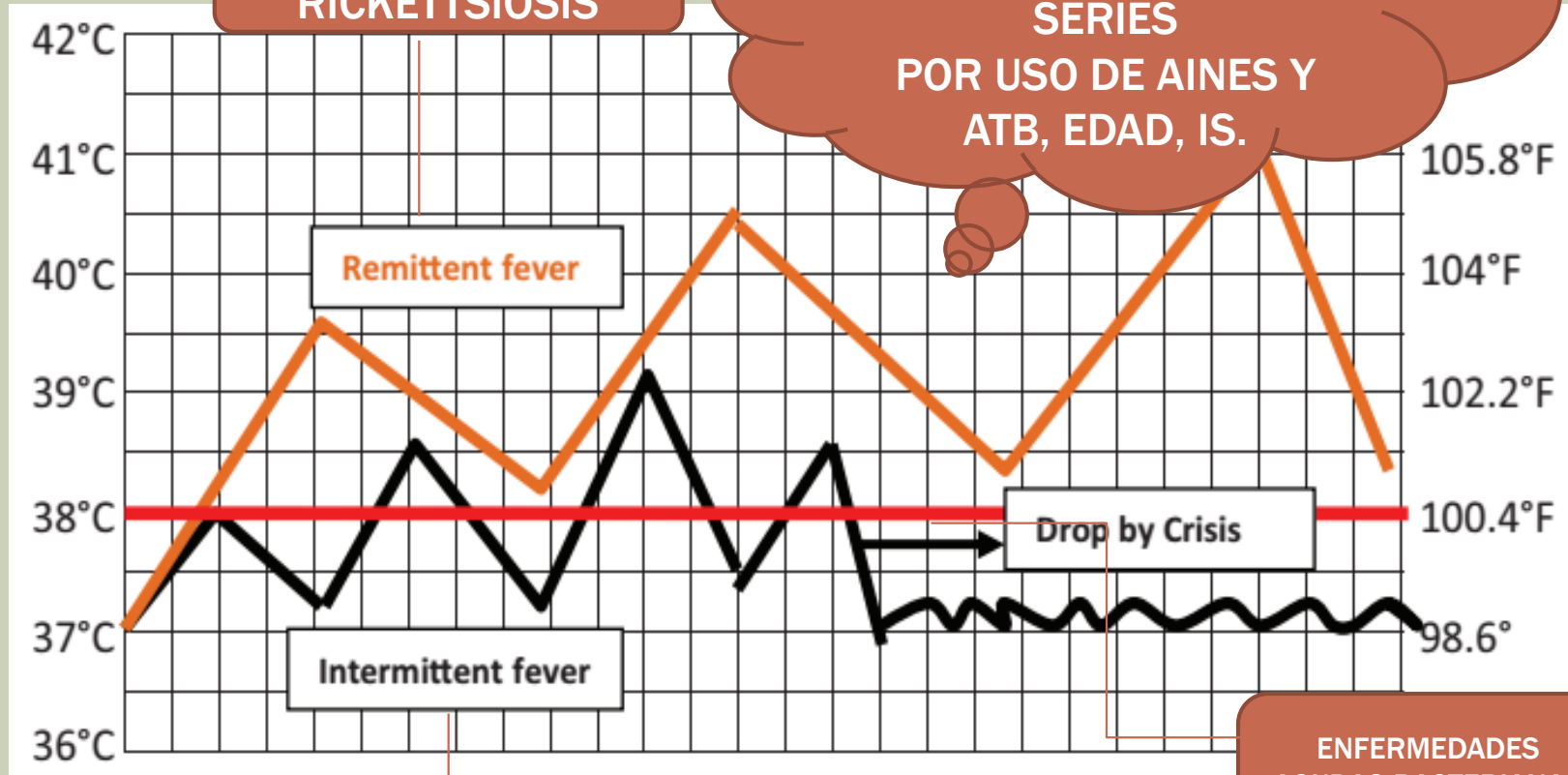
### Causas:

- Golpe de calor (relacionado o no con ejercicio)
- Síndrome serotoninérgico
- Síndrome neuroléptico maligno
- Endocrinopatías (tirotoxicosis, feocromocitoma)

# PATRONES DE LA CURVA TÉRMICA

EI, BRUCELOSIS,  
RICKETTSIOSIS

ESCASA UTILIDAD  
CLÍNICA REPORTE DEL  
12% EN ALGUNAS  
SERIES  
POR USO DE AINES Y  
ATB, EDAD, IS.



MALARIA, TB,  
LINFOMAS

ENFERMEDADES  
AGUDAS BACTERIANAS  
NAC,ITU,MENINGITIS

# DEFINICIONES

Petersdorf y  
Beenson  
1961

- $T^{\circ} > 38.3^{\circ} C$  en varias mediciones
- Mas de 3 semanas de duración
- No diagnóstico a pesar de una semana de hospitalización en su estudio

Durack y Street  
1991

- **No diagnóstico tras 3 días de estudio en hospital o 3 visitas por consultorio**
- **Subtipos de FOD: Clásica, Nosocomial, HIC, VIH**

Steven  
Vanderschueren  
2003

- Fiebre episódica: Episodios febriles con intervalos libres de fiebre

# FOD EN HUÉSPED INMUNOCOMPROMETIDO (HIC)

## DEFINAMOS

- NEUTRÓFILOS < 1500
- TRASTORNOS DE LA DEFENSA EN LAS
- NEOPLASIAS
- CTC de IS
- por m
- $\geq 0.4$
- $\geq 3$
- $\geq 1$
- Ag
- ASPLLENIA
- INMUNOCOMPROMETIDO
- $< 200$  CD4

## TENER EN CUENTA

- ❖ PRESENTACIONES CLÍNICAS ATÍPICAS
  - ❖ NO ATÍPICOS
  - ❖ TIPO DE TERAPIA IS SE ASOCIA CON DETERMINADAS INFECCIONES EJ. ANTI TNF Y TB O VHB
  - ❖ PRUEBAS DIAGNOSTICAS CON DISTINTA SENSIBILIDAD. EJ. FALSOS NEGATIVOS POR IS
- ❖ ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED (EICH)
  - ❖ POLI MEDICACIÓN

enso en las

A

ivalentes

# FOD NOSOCOMIAL

- FIEBRE DURANTE INTERNACIÓN DE MAS DE 48-72HS
- NO ES LA CAUSA DEL INGRESO
- > 3 DÍAS CON ESTUDIOS NEGATIVOS

## TENER EN CUENTA

BÚSQUEDA DE PORTACIÓN DE MO MDR  
CIRUGÍAS PREVIAS O INSTRUMENTACIONES  
TTOS FARMACOLÓGICOS  
CATÉTERES O MATERIAL PROTÉSICO  
Tromboflebitis en sitios de inserción de catéteres  
previos

# FOD EN EL POST VIAJE

UNA CUARTA PARTE DE LAS CONSULTAS POST VIAJE SON POR FIEBRE

TENER EN

- TIEMPO
- LUGAR
- ACTIVIDAD
- BUSCA
- INMUN

LA MAYOR PARTE SON INFECCIONES COMUNES

ITU

INFLUENZA/COVID 19

NAC

DIARREA

NO INFECCIOSAS COMO TVP O TEP

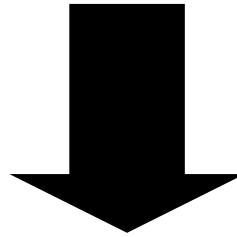


# ETIOLOGÍA

❓ > 200 causas

❓ Síndrome apasionante / odiado

❓ Cambios significativos en la últimas décadas



❓ Disponibilidad de técnicas de imagen (ecografía, TAC, PET-TAC, técnicas isotópicas)

❓ Avances y mayor utilización de estudios microbiológicos y serológicos

❓ Varía con la localización geográfica, la edad, la accesibilidad al sistema de salud.

# ETIOLOGÍA

## 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 <sup>¶</sup>
Case definition*	1	2	2	2	2	2
Number of cases	101	100	290	79	47	73
<b>Diagnostic categories<sup>Δ</sup></b>						
Infections	11	36	20	80	25	16
Neoplasms	6	19	10	8	12	7
Multisystem <sup>◇</sup>	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.

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

Δ Numbers represent percentages.

◇ Immunocompromised excluded.

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.

# ETIOLOGÍA

- 5 GRUPOS

1- INFECCIOSAS

2- INFLAMATORIAS

3- NEOPLÁSICAS

4- MISCELÁNEAS (POR DROGAS-FIEBRE FÁCTICA)

5- NO DIAGNOSTICADA

**CUANTO MAS PROLOGADO ES EL CUADRO MAS DIFICULTAD EN  
LLEGAR A UN DX**

Table 2: Final Diagnosis\*

Diagnosis	Final Diagnosis (n = 122)	Early Diagnosis (n = 67)	Intermediate Diagnosis (n = 25)	Late Diagnosis (n = 9)
<b>Infections</b>	<b>40 (32.8)</b>	<b>25 (37.3)</b>	<b>10 (40.0)</b>	<b>5 (55.6)</b>
<b>Bacterial</b>	<b>21 (52.5)</b>	<b>18 (72.0)</b>	<b>3 (30.0)</b>	<b>0 (0.0)</b>
Endocarditis	1	9	0	0
Tuberculosis	8	0	0	0
Urinary tract	6	3	0	0
Abdominal abscess	5	2	0	0
Bone and joint infections	4	2	0	0
Other bacterial infections	9	2	0	0
<b>Viral</b>	<b>10 (25.0)</b>	<b>5 (19.2)</b>	<b>3 (12.0)</b>	<b>2 (22.2)</b>
Cytomegalovirus	6	2	3	1
Epstein-Barr virus	3	3	0	0
Human immunodeficiency virus	1	0	0	1
<b>Parasitic†</b>	<b>4 (10.0)</b>	<b>2 (7.7)</b>	<b>1 (4.0)</b>	<b>1 (11.1)</b>
<b>Neoplasms</b>	<b>29 (23.8)</b>	<b>5 (7.5)</b>	<b>6 (24.0)</b>	<b>18 (20.0)</b>
<b>Hematological</b>	<b>22 (55.0)</b>	<b>2 (7.7)</b>	<b>6 (24.0)</b>	<b>14 (15.6)</b>
Non-Hodgkin lymphoma	9	0	2	7
Hodgkin disease	5	1	1	3
Leukemia	6	0	3	3
Angioimmunoblastic lymphadenopathy	2	1	0	1
<b>Solid</b>	<b>7 (17.5)</b>	<b>3 (12.0)</b>	<b>0 (0.0)</b>	<b>4 (4.4)</b>
Adenocarcinoma	5	0	0	3
Other‡	2	0	0	1
<b>Noninfectious inflammatory diseases</b>	<b>68 (55.4)</b>	<b>33 (49.3)</b>	<b>11 (44.0)</b>	<b>34 (37.8)</b>
<b>Connective tissue diseases</b>	<b>35 (44.1)</b>	<b>20 (30.0)</b>	<b>7 (28.0)</b>	<b>14 (15.6)</b>
Adult-onset Still disease	18	0	0	9
Systemic lupus erythematosus	8	1	1	2
Polymyalgia rheumatica	3	0	0	0
Rheumatoid arthritis	2	0	0	2
Sjögren syndrome	2	0	0	1
Other§	2	0	1	0
<b>Vasculitis syndromes</b>	<b>19 (23.5)</b>	<b>5 (7.5)</b>	<b>3 (12.0)</b>	<b>11 (12.2)</b>
Giant cell arteritis	11	4	3	4
Wegener disease	2	1	0	1
Polyarteritis nodosa	2	0	0	2
Other¶	4	0	0	4
<b>Granulomatous disorders</b>	<b>14 (17.5)</b>	<b>2 (3.0)</b>	<b>3 (12.0)</b>	<b>9 (9.9)</b>
Sarcoidosis	10	0	2	8
Crohn disease	4	2	1	1
<b>Miscellaneous</b>	<b>38 (30.7)</b>	<b>15 (22.4)</b>	<b>8 (32.0)</b>	<b>15 (16.5)</b>
Subacute thyroiditis	6	3	1	2
Addison disease	2	0	1	1
Dressler syndrome	2	1	0	1
Pulmonary embolism	2	1	0	1
Habitual hyperthermia	11	6	3	2
Drug fever	4	3	0	1
Factitious fever	1	1	0	0
Other#	10	0	3	7

HEMATOLÓGICAS Y ADENOCARCINOMAS

EI, TBC, ITU, ABSCESO ABDOMINAL, IOA, VIRALES

ENFERMEDAD DE STILL DEL ADULTO, LES

# METODOLOGÍA DIAGNOSTICA: FASE 1



## ANAMNESIS

- AP
- INMUNIZACIONES
- FÁRMACOS
- CX
- PRÓTESIS
- INTERNACIONES PREVIAS
- VIAJES
- ANIMALES
- ANTEC LABORALES
- AC DEPORTIVAS O DE OCIO
- REPETIR EN CADA EVALUACIÓN



## EXAMEN FÍSICO MINUCIOSO

- METÓDICO
- SIGNOS VITALES
- DETERMINAR GRAVEDAD DEL CUADRO
- NO OLVIDAR GINECOLÓGICO/GENITOU RINARIO
- MAMAS
- REGIÓN ANAL
- REPETIR EN CADA DE EVALUACIÓN SI APARECE OTRO SINTOMA O SIGNO



## EX. COMPLEMENTARIOS

- RX DE TÓRAX Y ECOGRAFÍA ABDOMINAL
- LAB: HEMOGRAMA, HEPATOGRAMA, FR, REACTANTES FASE AGUDA, TSH, ORINA COMPLETA
- HCX3
- SEROLOGÍAS: VIH, VDRL, VHB, VHC.
- ECOCARDIOGRAMA

**TABLA 56-8 Ejemplos de hallazgos físicos sutiles que tienen un significado especial en los pacientes con fiebre de origen desconocido**

ZONA DEL CUERPO	HALLAZGO FÍSICO	DIAGNÓSTICO
Cabeza	Dolor en los senos	Sinusitis
Arteria temporal	Nódulos, pulsaciones reducidas	Arteritis temporal
Orofaringe	Ulceración; dientes sensibles	Histoplasmosis diseminada, absceso periapical
Fondo de ojo o conjuntiva	Tubérculo coroideo; petequias; manchas de Roth	Granulomatosis diseminada*, endocarditis
Tiroides	Aumento de tamaño, dolor	Tiroiditis
Corazón	Soplo	Endocarditis infecciosa o marántica
Abdomen	Aumento de tamaño de los ganglios linfáticos de la cresta ilíaca, esplenomegalia	Linfoma <sup>1</sup> , endocarditis, granulomatosis diseminada*
Recto	Fluctuación perirrectal, dolor	Absceso
	Dolor prostático, fluctuación	Absceso
Genitales	Nódulo testicular	Periarteritis nodosa
	Nódulo epididimario	Granulomatosis diseminada
Extremidades inferiores	Trombosis venosa profunda	Trombosis o tromboflebitis
Piel y uñas	Petequias, hemorragias en astilla, nódulos subcutáneos, dedos en palillo de tambor	Vasculitis, endocarditis

# METODOLOGÍA DIAGNOSTICA: FASE 2



LAB. INMUNOLÓGICO  
SEROLOGÍAS O  
BIOLOGÍA MOLECULAR  
CULTIVOS ESPECÍFICOS  
(ESPUTO, PSMF, ETC)



TAC  
RMI  
PET-SCAN  
MAMOGRAFÍA



BIOPSIA DE LESIONES  
VEDA/VCC  
PUNCIONES GUIADAS  
BAJO TAC O ECOGRAFÍA  
BAL



**Table 1. Potential second-line investigations for pyrexia of unknown origin**

<b>Infection</b>	<b>Inflammatory</b>	<b>Neoplastic</b>	<b>Miscellaneous</b>
Echocardiogram, preferably TOE	ANA	Colonoscopy	Pituitary screen
Line cultures if the patient has an intravascular device	ANCA	CT chest, abdomen and pelvis	Synacthen test
Lumbar puncture	Anti-CCP	Echocardiogram, preferably TOE	Thyroid function tests
Lymph node biopsy	Antiphospholipid antibodies (lupus anticoagulant and anticardiolipin)	LDH	
Malaria screen (RDT and three malaria films on consecutive days)	Complement levels	PET-CT	
PET-CT	Cryoglobulins	Serum calcium	
Serology for viral hepatitis	CT chest, abdomen and pelvis	Serum electrophoresis	
Specialised serological or molecular tests	Ferritin	Tissue, lymph node and/or bone marrow biopsy for histology	
Spinal MRI	Joint aspiration to detect crystals	Urine for Bence Jones protein	
Sputum test for culture (consider an induced sputum test if the patient is not expectorating)	LDH		
Stool samples for culture, PCR and OCP	MR or CT angiography		
Syphilis serology	PET-CT		
Two to three peripheral blood cultures	Rheumatoid factor		
Urine culture, plus three early morning urines for TB culture in sterile pyuria	Serum ACE level		
Wound swabs	Serum electrophoresis		
	Serum urate		
	Temporal artery biopsy		
	Urine for Bence Jones protein		

Note: This is not a comprehensive list of investigations to be carried out in every patient with PUO but instead a list of tests that should only be performed when there is a reasonable pretest probability of the condition investigated being present.

ACE = angiotensin converting enzyme; ANA = anti-nuclear antibodies; ANCA = antineutrophil cytoplasmic antibody; Anti-CCP: anti-cyclic citrullinated peptide; CT = computed tomography; LDH = lactate dehydrogenase; MR(I) = magnetic resonance (imaging); OCP = ova, cysts and parasites; PET-CT = positron emission tomography-computed tomography; PCR = polymerase chain reaction; RDT = rapid diagnostic test; TB = tuberculosis; TOE = transoesophageal echocardiogram





# ALGORITMOS SI O NO?

**HAY MUCHOS Y SON DE UTILIDAD PERO...**

**NO USAR A CIEGAS → INTERPRETACIÓN ERRÓNEA DE ESTUDIOS Y DEMORAS EN EL DX**

**TENER EN CUENTA LA PROBABILIDAD PRE-TEST → PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD Y CARACTERÍSTICAS DEL PTE.**

**EJ. CLARO ES LA POCA UTILIDAD DE LA PPD EN REGIONES DE ALTA PREVALENCIA DE TB.**

**SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE CADA MÉTODO**

**ORIENTAR LAS PRUEBAS A INDICIOS DE DX POTENCIALES**

**SIEMPRE INVOLUCRAR A OTROS ESPECIALISTAS**

# TRATAMIENTOS

## ~~■ ENSAYOS O PRUEBAS TERAPÉUTICAS~~

ANTIBIÓTICOS

CORTICOIDES

AINES (NAPROXENO)



FALSA IMPRESIÓN DE  
ÉXITO  
EFECTOS  
INDESEABLES  
DEMORAS EN EL DX  
CORRECTO

# EXCEPCIONES

- NEUTROPENIA FEBRIL:
  - ES UNA EMERGENCIA INFECTOLOGÍA
  - ELEVADA MORTALIDAD
  - SOLO EN UN 20-30% SE ENCUENTRA CAUSA
- SOSPECHA DE ARTERITIS TEMPORAL
  - RIESGO DE CEGUERA E ISQUEMIA
- SOSPECHA DE TB MILIAR, MENÍNGEA O PERICÁRDICA
- DETERIORO DEL CUADRO CLÍNICO QUE LO LLEVE A SEPSIS

# PRONOSTICO Y MORTALIDAD

- DEPENDE DE LA ETIOLOGÍA
- EN AQUELLOS SIN DIAGNOSTICO LA MORTALIDAD FUE DEL 3,2% EN UNA SERIE DE 61 PTES.
- MAYOR MORTALIDAD EN NEOPLASIAS

# NO TODO ES COVID...

## Missed case of fever of unknown origin during COVID-19 pandemic: patent ductus arteriosus endarteritis

Akash Batta , Samman Verma , Prashant Panda , Yash Paul Sharma

### SUMMARY

A 40-year-old woman presented with fever of unknown origin (FUO) for 2 months. Without a definitive diagnosis and having received multiple empirical antibiotics from outside without relief, she was referred to our centre. Cardiac auscultation was remarkable for a grade 3/6 continuous murmur in the upper left sternal border. Echocardiogram revealed a patent ductus arteriosus (PDA) and a 5×7 mm mobile vegetation at the pulmonary artery bifurcation. Blood culture grew *Streptococcus mutans*. Embolisation of the vegetation to the pulmonary circulation occurred after the start of intravenous antibiotics resulting in fever relapse. Antibiotics were continued for 6 weeks and the fever settled. She underwent device closure of PDA after 12 weeks and is currently doing fine. Infective endocarditis/endarteritis is an important differential in a patient of FUO. A thorough clinical examination is important in every case of FUO, gives an important lead into diagnosis and guides appropriate investigations to confirm it.

# Fever of Unknown Origin or Fever of Too Many Origins?

Harold W. Horowitz, M.D.



As an infectious-disease physician who has practiced at academic, tertiary care facilities in the metropolitan New York area for nearly three decades, I've been struck by the fact that traditionally caused FUOs are now rarer than the FUOs that I'm increasingly asked to evaluate. The new FUOs are often found in patients in the intensive care unit (ICU) who have traumatic brain injury, other neurologic events, or dementia; are mechanically ventilated; have some combination of urethral, central, and peripheral catheters placed; have recently undergone surgery; and are already receiving multiple broad-spectrum antibiotics. However, they continue to spike multiple fevers daily for weeks and sometimes months on end, usually without other signs or symptoms of sepsis.

# CONCLUSIONES

## ES UN DESAFÍO DESDE EL INICIO

«Utilizar la definición de FOD con precaución y humildad, en general implica la falta de recursos científicos, económicos o intelectuales» *Bryan CS. Fever of unknown origin: the evolving definition. Arch Intern Med. 2003 May 12*

Trabajar de manera metódica y dirigida a pistas diagnosticas

## SIEMPRE TRABAJO EN EQUIPO





# BIBLIOGRAFIA

- ***Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 2010.**
- Infecciones en el huésped inmunocomprometido. Htal Italiano de buenos Aires, seccion Infectologia.
- Clinical Medicine 2018 Vol 18, No 2: 170-4 Clinical Medicine 2017 Vol 17, No 6: 170-8. **Authors: Cristina FernandezA and Nick J Beeching**
- Ogoina D. Fever, fever patterns and diseases called 'fever'--a review. J Infect Public Health. 2011 Aug;4(3):108-24. doi: 10.1016/j.jiph.2011.05.002. Epub 2011 Jun 14. PMID: 21843857.
- Horowitz HW. Fever of unknown origin or fever of too many origins? N Engl J Med. 2013 Jan 17;368(3):197-9. doi: 10.1056/NEJMp1212725. PMID: 23323894.
- Knockaert DC, Vanderschueren S, Blockmans D. Fever of unknown origin in adults: 40 years on. J Intern Med. 2003 Mar;253(3):263-75. doi: 10.1046/j.1365-2796.2003.01120.x. PMID: 12603493.



MUCHAS

GRACIAS