



Fiebre de origen desconocido

Dres. Anaclara Firpo, Angel Leal
Prof. Adj. Dr. Henry Albornoz



Caso clínico

SM, 53 años. Procedente de Montevideo. Mecánico.

AP: Hipertensión arterial, hiperplasia prostática benigna.

MC: Fiebre

EA: 3 semanas de fiebre intermitente de hasta 39°C y diaforesis nocturna. Hace 5 días agrega polaquiuria, dolor lumbar y orinas fétidas, con planteo de **ITU** se inicia tratamiento antibiótico ambulatorio sin mejoría, por lo que se ingresa para estudio. No contamos con dato de antibiótico recibido.

Sin antecedentes de viajes al extranjero ni contacto con animales.

Al ingreso: febril (38,2°C), normotenso, saturando 95% VEA. Al examen físico completo no se encuentran alteraciones a destacar.

¿Cual es el planteo diagnóstico inicial?

¿Qué estudios paraclínicos se solicitarían para confirmarlo?



Paraclínica inicial: PCR 12,1, leucocitos 8.600, fórmula normal, plaquetas 230.000, VES 67.

Función renal, ionograma, hepatograma normales.

Examen de orina normal.

Se solicitan HC x 2 y UC.

→ Tratamiento antibiótico empírico con ceftriaxona 2 gr IV/día, por sospecha inicial de ITU.

Hemocultivos y urocultivo negativos. Se mantuvo el tratamiento antibiótico por sospecha de UC negativo por ATB previo.

Al día 7 de tratamiento persiste febril y parámetros inflamatorios en ascenso (PCR 24 y VES 107).

Con estos resultados y evolución, ¿Cambia el planteo diagnóstico inicial?

¿Fue correcta la acción terapéutica?



- TAC de tórax, abdomen y pelvis, sin alteraciones.
- Nuevos HC y UC, inmunofluorescencia en secreciones nasofaríngea para virus respiratorio (adenovirus, influenza, parainfluenza), serologías para CMV, VEB y VIH, negativos.
- ETT normal.
- ANA, ANCA, FR, complementemia, pruebas tiroideas, normales.

Dentro de las causas de FOD, ¿hacia cual nos orientamos con estos hallazgos paraclínicos?



Agrega hipercalcemia de 14,9 mg/dL y PTH disminuida (6,0 pg/ml).

Por hipercalcemia severa sin elementos de neoplasias sólidas o linfoproliferativas, se investiga la presencia de gammapatías monoclonales mediante inmunofijación de proteínas en orina, destacando la presencia de paraproteínas.

Mielograma: **mielomatosis severa con plasmocitos y plasmoblastos** en 65% de la muestra. Con diagnóstico de **Mieloma Múltiple** se inicia talidomida y dexametasona, presentando mejoría clínica.

En suma:

SM, 53 años. Fiebre de origen desconocido, de etiología no infecciosa: mieloma múltiple. Se estudian probables etiologías infecciosas sin hallazgos.



Fiebre de origen desconocido (FOD)

Fiebre: Aumento de la temperatura corporal sobre 37,5 °C de temperatura axilar.
Se considera subfebril entre 37 y 37,5 °C.

Fiebre de origen desconocido:

- Clásica → Del anciano
 - Del lactante y el niño
 - Del viajero
- Asociada a VIH
- Asociada a neutropenia
- Nosocomial o asociada a los cuidados de la salud.



FOD Clásica

Presencia en varias ocasiones de fiebre mayor de 38,3 °C con una duración mayor de 3 semanas como mínimo a pesar de 1 semana de evaluación hospitalaria.

Categorías clínicas:

- 1- Infecciosas
- 2- Inflamatorias
- 3- Neoplásicas
- 4- Misceláneas

Infecciones		NIID	
Bacterias	Endocarditis infecciosa Abscesos pélvicos, intraabdominales (renales, hepáticos), dentales Tuberculosis pulmonar y extrapulmonar Infección urinaria (pielonefritis) Neumonía Brucelosis	Enfermedades del tejido conectivo	Enfermedad de Still Artritis reumatoide Lupus eritematoso sistémico
Virus	Citomegalovirus Virus Epstein-Barr	Enfermedades granulomatosas	Sarcoidosis Enfermedad de Crohn
Parásitos	Paludismo Leishmaniasis visceral Toxoplasmosis Absceso amebiano	Síndromes vasculíticos	Polimialgia reumática/ Arteritis temporal Poliarteritis nodosa
Hongos	Histoplasmosis diseminada		
Neoplasias		Misceláneas	
Linfomas (Hodgkin y No Hodgkin) Leucemia Cáncer colorrectal, hepático, renal, pancreático, pulmonar y de próstata		Fiebre por medicamentos Fiebre facticia Trombosis venosa profunda Embolia pulmonar	



Para el planteo etiológico tener en cuenta: Edad, sexo, procedencia, patologías de base, hábitos tóxicos, exposición ambiental y laboral.

Dentro de la edad encontramos 2 grupos a destacar: lactantes/niños y adultos mayores.

Adultos mayores (> 65 años)

- Predominan las alteraciones del tejido conjuntivo, como arteritis temporal y polimialgia reumática.
- En las causas infecciosas predominan los abscesos intraabdominales, ITU complicadas, BK y endocarditis.
- Peor pronóstico dado incidencia relativamente alta de tumores malignos.



TABLA 56-3 Diagnóstico final en pacientes mayores frente a pacientes más jóvenes con fiebre de origen desconocido

DIAGNÓSTICO	<65 AÑOS (N = 152)	>65 AÑOS (N = 201)
Infecciones	33 (21%) ←	72 (35%)
Abscesos	6	25
Endocarditis	2	14
Tuberculosis	4	20
Infecciones virales	8	1
Otras	13	12
Tumores	8 (5%)	37 (19%) ←
Hematológicos	3	19
Sólidos	5	18
Enfermedades multisistémicas*	27 (17%)	57 (28%) ←
Otros [†]	39 (26%)	17 (8%)
Sin diagnosticar	45 (29%) ←	18 (9%)

*Enfermedades reumáticas, enfermedades del tejido conjuntivo, vasculitis (incluyendo arteritis temporal), polimialgia reumática y sarcoidosis.

[†]Incluye fiebre facticia (7 casos), hipertermia habitual (5 casos) y fiebre inducida por fármacos (3 casos).

Modificada de Ikuni Y, Okada J, Kondo H y cols. Current fever of unknown origin 1982-1992. Intern Med. 1994;33:67-73; y Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ. Fever of unknown origin in elderly patients. J Am Geriatr Soc. 1993;41:1187-1192.



Personas que retornan de viajes

- Epidemiología de la zona visitada recientemente.
- Infecciones comunes como infecciones respiratorias o urinarias.
- Malaria, fiebre tifoidea e infección por VIH aguda son causa frecuente de FOD.
- No infecciosas: TVP y / o TEP por inactividad durante vuelos aéreos largos.



Evaluación clínica en FOD clásica

- *Historia clínica exhaustiva.*
- *Verificación de la fiebre y patrón febril.*
- *Examen físico completo.*
- *Laboratorio.*
- *Estudios de imagen.*
- *Procedimientos diagnósticos invasivos.*



Evaluación clínica en FOD clásica

→ *Historia clínica exhaustiva:*

- Antecedentes personales:

- Patologías de base: diabetes, valvulopatías, prótesis articulares o implantes osteoarticulares, dispositivos cardiacos, enfermedades hematológicas y reumatológicas, cirugías abdominales, enfermedades del tracto urinario, etc.
- Manipulaciones quirúrgicas recientes (dentales, sondajes, podología, etc.).
Accesos venosos recientes.
- Alergias a fármacos y animales.
- Hábitos tóxicos (alcohol, tabaquismo).

- Exposición ambiental: Contacto con animales (zoonosis). Ambiente laboral.

- Procedencia: Prevalencia de enfermedades según región geográfica, migración.

- Contactos: Individuos cercanos con síntomas similares.



→ *Verificación de la fiebre y patrón febril.*

Baja sensibilidad y especificidad pero pueden orientar a la etiología.

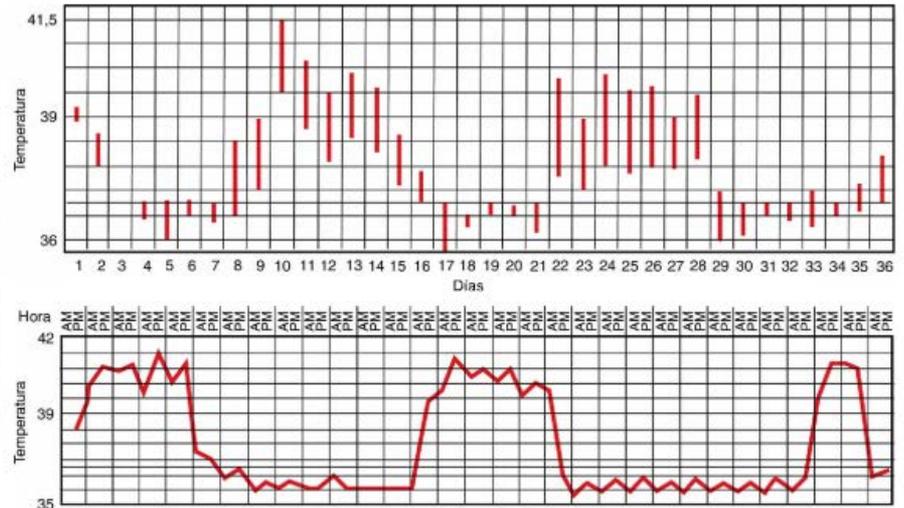
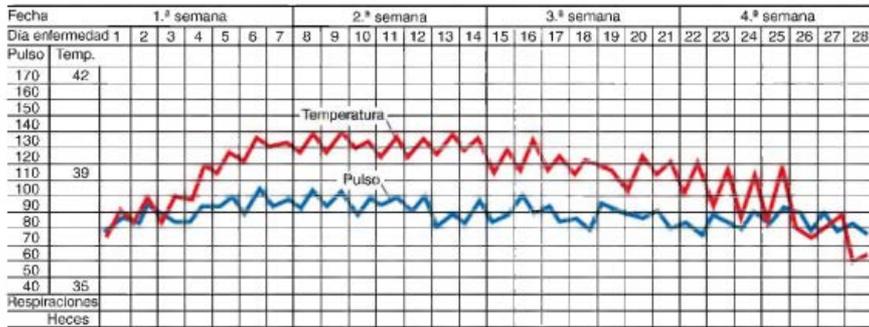
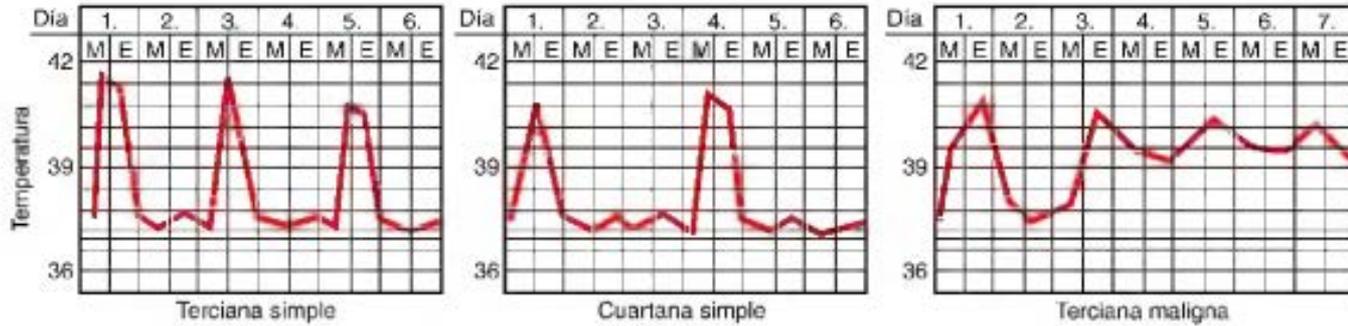


FIGURA 56-2 Patrones de fiebre característicos. **A**, Malaria. **B**, Fiebre tifoidea (con bradicardia relativa). **C**, Enfermedad de Hodgkin (patrón de Pel-Ebstein). **D**, Borreliosis (patrón de fiebre recurrente). (De Woodward TE. The fever pattern as a clinical diagnostic aid. En: Mackowiak PA, ed. Fever. Basic Mechanisms and Management. 2.ª ed. Filadelfia: Lippincott-Raven; 1997:215-236.)



→ *Examen físico completo.*

Debe ser exhaustivo y sistematizado, en búsqueda de cambios sutiles que puedan orientarnos al diagnóstico etiológico.

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 iliaca, esplenomegalia	Linfoma [†] , endocarditis, granulomatosis diseminada*
Recto	Fluctuación perirrectal, dolor Dolor prostático, fluctuación	Absceso Absceso
Genitales	Nódulo testicular Nódulo epididimario	Periarteritis nodosa 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

*Incluye tuberculosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis, sarcoidosis y sífilis.

[†]Véase el texto para obtener información sobre la falta de especificidad de la linfadenopatía identificada en la exploración física.



→ *Laboratorio e imagen.*

Solicitar estudios basados en anamnesis y examen físico para evitar retrasos diagnósticos y resultados falsos positivos.

- **Hemocultivos seriados:** HC previo inicio de tratamiento antibiótico. Seriados en al menos 3 ocasiones, con media hora de diferencia entre ambos.
- **Hemograma con reactantes de fase aguda:** PCR, VES, PCT.
- **Bioquímica:** función renal, ionograma, función y enzimograma hepático, glucosa.
- **Crisis.**
- **Radiografía simple de tórax.**
- **Orina:** Examen de orina y urocultivo.
- **Tomografía computarizada.**

De la historia clínica y paraclínica inicial derivan pruebas más específicas (ecografía abdominal, análisis de esputo, RM, etc.).



→ *Procedimientos diagnósticos invasivos:*

- Examen histopatológico de tejido mediante biopsia por escisión o biopsia con aguja fina.
- Punción de médula ósea (mielograma y mielocultivo)
- Laparotomía exploratoria (en desuso, sustituida por laparoscopia)
- Endoscopía digestiva.
- Punción lumbar.



Manejo terapéutico:

El tratamiento debe retrasarse, siempre que sea posible, hasta conocer la causa de la fiebre. El tratamiento empírico puede retrasar el diagnóstico.

Iniciar ante sospecha de:

1. Endocarditis con HC negativos.
2. Enfermedad tuberculosa.
3. Enfermedad tropical o zoonosis
4. Deterioro clínico y/o sepsis.

El uso empírico de corticoides muestra beneficios ante sospecha de arteritis temporal con riesgo de pérdida de visión.

Antipiréticos: Evitar su uso en forma reglada porque enmascaran la respuesta febril y alteran los patrones de fiebre.



Fiebre en paciente VIH

Definición:

- Fiebre igual o mayor a 4 semanas en pacientes ambulatorios o 3 días en pacientes hospitalizados.
- Al menos 2 días de incubación de cultivos microbiológicos negativos.
- Diagnóstico incierto posterior a 3 días de investigación apropiada.

Más común en estadios avanzados del VIH/SIDA dada menor respuesta inmunológica, clínica y radiológica.

12,5% de los casos puede tener 2 infecciones intercurrentes y 3,3% pueden presentar hasta 3.

En ausencia de diagnóstico, AINES o corticoides pueden ser usados como antipiréticos y el tratamiento para micobacterias es el primero a considerar.



Etiologías de FOD en paciente VIH

Etiología	Comentario
Micobacterias	Causa más frecuente. Presentaciones extrapulmonares y diseminadas. Esputo/LBA (Baciloscopia, cultivo y PCR), TC/RM o biopsias
PCP	5 – 13 % en pacientes con FOD
CMV	5% en FOD en pacientes < 100 CD4/mm ³ . Espectro clínico variado.
Micosis endémicas	Histoplasmosis: LDH, hemocultivo/BMO, serología, antígeno en orina o suero.
Leishmaniasis visceral	Fiebre más pancitopenia y hepatomegalia, S 75%. Anticuerpos en inmunocompetente 40 – 50% y 50 veces menor en VIH. Estudio parasitológico en bazo es el gold standard, hemocultivos NNN S 50% y PCR sangre periférica S 95% - MO S 100%.
Neoplasias	8% (LPSNC, sarcoma de Kaposi, otros).
Farmacológicas	Rash y eosinofilia. Evaluar uso de cotrimoxazol, aciclovir, abacavir, nevirapina, rifampicina, betalactámicos.
HIV	Síndrome retroviral agudo: Fiebre, rash y linfadenopatía S 40 – 70%. SIRS se asocia 25 – 35% hasta 2 años posterior a inicio de TARV



Algoritmo FOD + VIH

Valoración inicial

HC – Edad y sexo, epidemiología, drogadicción, estatus socioeconómico, reclusión previa, exposición ambiental.

Antecedentes de VIH (TARV ¿Cuál? ¿Cuándo?, coinfecciones previas, oportunistas previas, profilaxis, inmunizaciones, toxicidades a fármacos)

Examen físico con valoración oftalmológica

Hemograma, frotis de sangre, F/E hepáticas, CV VIH, T CD4, LDH, hemocultivo, urocultivo radiografía de tórax y senos paranasales

Inmunidad

> 500 linfocitos T CD 4: Algoritmo FOD clásico.

> 200 linfocitos T CD4: Serologías (VDRL, VHB, VHC, toxoplasmosis, CMV, EB, chagas), estudio para micobacterias, coprocultivo, coproparasitario y/o TAC tórax/abdomen.

< 200 linfocitos T CD4: Algoritmo > 200 *cel/s* + más antígeno *cryptococcus* en suero, estudio para micosis endémicas, FBC LBA (bacteriológico, micológico, micobacterias, IFD PCP y según sospecha), CV CMV, TAC/RM cráneo y/o estudio para neoplasias oportunistas.

Según sospecha

Punción lumbar, biopsia hepática, médula ósea, ganglio o piel; ecocardiograma, endoscopia digestiva y/o TC - PET.



Fiebre y neutropenia

El paciente con neutropenia presenta menor respuesta inflamatoria, clínica y alteraciones radiológicas atípicas.

Incidencia de 10 – 30% en pacientes con tumores sólidos y 80% en paciente con enfermedades hematológicas malignas.

Emergencia infectológica: Inicio de tratamiento antibiótico en un lapso de 2 horas desde el inicio de los síntomas por alta mortalidad.

Para el tratamiento empírico se debe tomar en cuenta la epidemiología y las tasas de resistencias microbianas.

La gravedad de la afección dependerá del tipo de inmunosupresión y las infecciones asociadas a la flora en la piel y vía digestiva.



Neutropenia
Febril

Neutropenia < 500 cels/mm³ o 1000 con probabilidad de caer a 500 o menos entre 24 a 48 horas.

Temperatura oral > 38,3 ° C en 2 oportunidades dentro de 12 horas

<i>Grado</i>	<i>Valor (células/mm³)</i>
Leve	> 1500
Moderada	1500 – 1000
Grave	1000 – 500
Severa	< 500
Profunda	< 100

Prolongada > 7 días

Neutropenia funcional

Defecto cualitativo de los neutrófilos circulantes, a pesar de presentar un recuento normal o aumentado.



Consideraciones en la evaluación del neutropénico febril

1. Intensidad de los síntomas, ¿Cuán enfermo se encuentra el paciente?
2. ¿Fiebre en casa o en el hospital?
3. Estatus del cáncer: remisión, estable o en progresión.
4. Evaluación de PQT: ¿Riesgo de neutropenia prolongada? ¿Toxicidades?
5. Riesgo de infección fúngica invasiva.
6. Uso de profilaxis antimicrobianas.
7. Comorbilidades: EPOC, falla cardíaca, ERC.
8. Signos de deshidratación.
9. Presencia de mucositis.
10. Signos de sepsis.
11. Dispositivos invasivos: ¿Catéteres, sonda vesical?
12. Hemograma, función renal, enzimograma hepático, radiografía de tórax, hemocultivo (periférico, retrocultivo) y urocultivo **.



TABLA 310-6 Factores asociados a un riesgo bajo de infección grave o asociados a una evolución clínica no complicada en los pacientes con cáncer y neutropenia febril

PUNTUACIÓN MASCC		
	Parámetros clínicos	Puntuación
Datos clínicos en el momento de inicio de la neutropenia febril o poco tiempo después de la hospitalización	1. Sintomatología leve o inexistente	5
	2. Ausencia de hipotensión	5
	3. Ausencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica	4
	4. Tumor sólido o ausencia de infección fúngica previa	4
	5. Ausencia de deshidratación	3
	6. Paciente atendido en el contexto ambulatorio	3
	7. Sintomatología clínica moderada	3
	8. Paciente menor de 60 años	2

MASCC, Multinational Association for Supportive Care in Cancer.

Los puntos atribuidos a la sintomatología clínica no son acumulativos. Por tanto, la puntuación teórica máxima es de 26.

Paciente con riesgo bajo: puntuación ≥ 21 .



Consideraciones terapéuticas en neutropenia febril

Bacteriemia documentada sólo 25% de los casos

80% BGN
Escherichia coli
Pseudomonas aeruginosa †

Riesgo	Antimicrobiano *	
Bajo	Ciprofloxacino + Amoxicilina / ácido clavulánico Levofloxacino o moxifloxacino	Tener teléfono y ayuda en casa Acceso a hospital < 1 hora Posibilidad de atención 24/7 Ausencia de comorbilidades Neutropenia < 7 días
Alto	Ceftriaxona (Internación domiciliaria) Ceftazidime (Bajo riesgo de BLEE) Cefepime Piperacilina tazobactam Ceftalozano tazobactam Meropenem	+/- Aminoglucósido

* Considerar profilaxis antimicrobianas según factores de riesgo de cada paciente



Consideraciones terapéuticas en NF

Adición de vancomicina

Inestabilidad hemodinámica
Signos de infección por CGP (IPPB, flebitis, neumonía severa)
3 días con persistencia de fiebre bajo tratamiento empírico
Alta tasa de SAMR o *St. viridans* en la institución
Antecedentes de colonización
Profilaxis con quinolonas
Mucositis severa

Antifúngicos empíricos

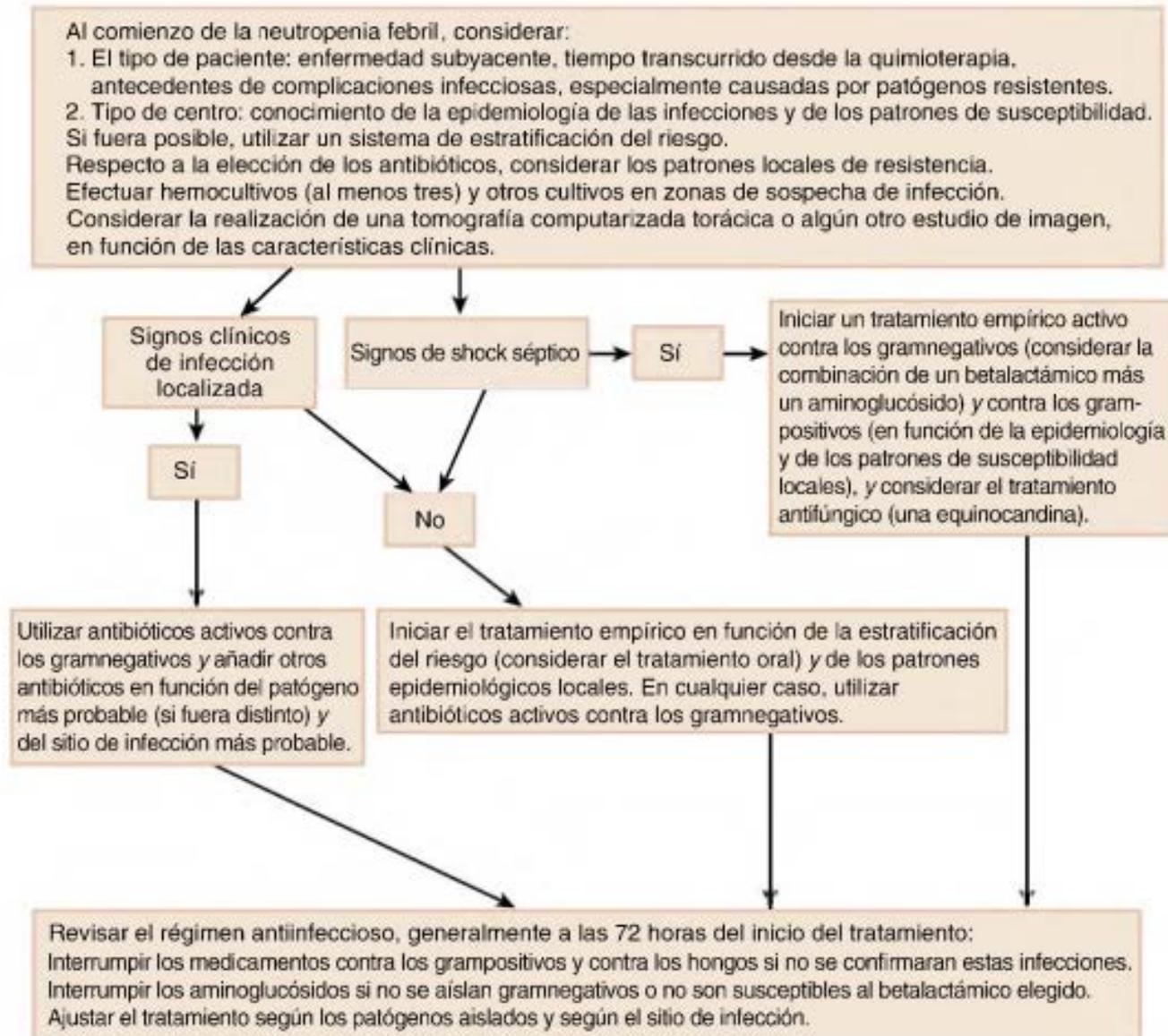
Factores de riesgo para *Cándida spp* o *Aspergillus spp*
5 días de tratamiento empírico sin respuesta
Hallazgos sugestivos de IFI
Historia previa de antifúngicos

Terapia antiviral

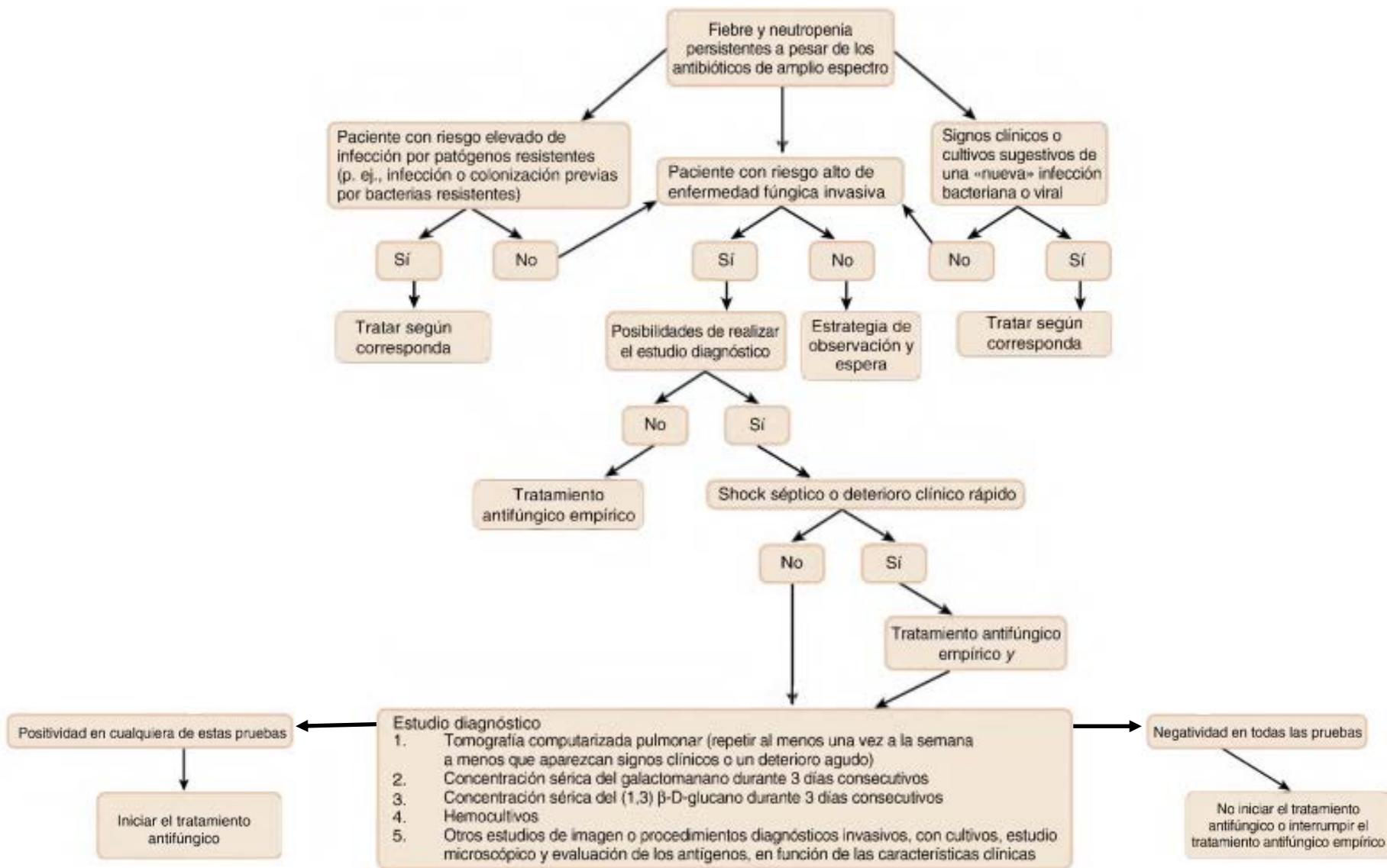
No está recomendado de forma empírica



Estrategia inicial en un paciente con neutropenia febril



Algoritmo de neutropenia febril persistente



Fiebre asociado a la asistencia sanitaria

Afección en la que los pacientes manifiestan fiebre durante el tratamiento médico activo por otras enfermedades.



Infeciosas

- Infección respiratoria
- Infección del sitio quirúrgico
- Bacteriemia, flebitis o tromboflebitis séptica
- Infección urinaria
- Infección por *Clostridioides difficile*



No infecciosas

- Cirugía mayor
- Flebitis química
- Dispositivos invasivos
- Fármacos
- Trombosis venosa profunda o embolia pulmonar
- Ictus

Aprendizajes

El espectro de diagnósticos en FOD incluye: infecciones, neoplasias, enfermedades del tejido conjuntivo, causas diversas y fiebre sin diagnóstico.

Considerar el modelo de paciente para orientación etiológica y evitar estudios que puedan falsear o retrasar el diagnóstico.

Utilizar tratamiento empírico en situaciones específicas con compromiso del médico de seguir investigando.

El pronóstico depende de la etiología y enfermedades subyacentes. La mayoría de los pacientes sin causa identificada tienen un pronóstico favorable.





Cátedra de Enfermedades Infecciosas, 2020.

