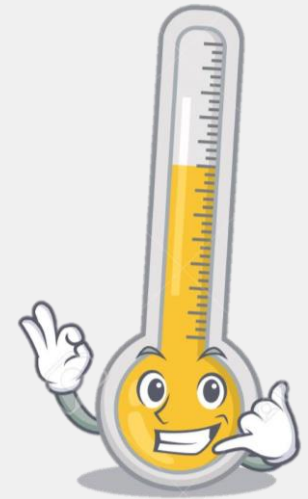




CASO CLÍNICO: FIEBRE RECURRENTE

Pablo Ortiz de Urbina Fernández - R3 Medicina Interna
Ángel Luis Martínez González – Adjunto Medicina Interna
Servicio de Medicina Interna
30 de agosto de 2023

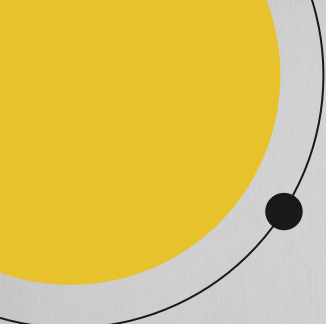




Exposición del caso

FIEBRE RECURRENTE





Mujer de 66 años que ingresa a causa de fiebre







Antecedentes personales



No alergias conocidas.
No hábitos tóxicos.
Ama de casa. Medio urbano. Dos hijos sanos.
Hipertensa.
Hipercolesterolemia.
Hernia de hiato.
Hipotiroidismo desde la juventud.
Linfadenectomía y mastectomía por
Carcinoma ductal infiltrante de mama
izquierda en 2013.

Tratamiento crónico:

-  Atenolol
-  Atorvastatina
-  Levothroid
-  AAS 100 mg



Enfermedad actual

Abril 23

Colecistectomía → colecistitis crónica
PostIQ: Colección perivesicular con respuesta a piper-tazo



01



Marzo 23

Episodios recurrentes fiebre 39°C de 3 días de duración
Eco abdomen: **colecistitis crónica**

02

03



Mayo 23

Continúan episodios fiebre (hasta 38,5°), sin síntomas salvo leve sd. pseudogripal. **Ingresa en MI**, por nuevo brote febril, realizándose estudios iniciales: **solo leucocituria**.
Tras ceftriaxona, mejora y alta.

04



Reingreso

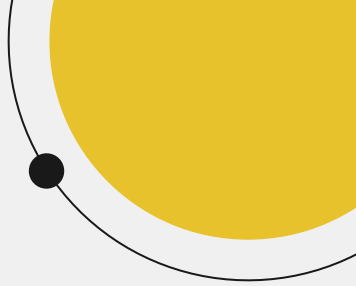
A los 5 días del alta
Nuevo repunte de fiebre (39°C)



Exploración física



- **Temperatura 39°C.** PA 140/90. Eupneica. COC. Neurológicamente sin déficit.
- Eupneica, sin adenopatías palpables ni bocio.
- Mastectomía izquierda.
- AC: rítmica, sin soplos. AP: normal.
- Abdomen: blando, no doloroso a la palpación.
- EEl: sin hallazgos.





Analítica sanguínea

HEMOGRAMA: leucocitos 9.800 (**80% N Cayados 7%**). **Hb 10.1 VCM 85** Plt. 110.000.

Coagulación normal. **VSG 85**

BIOQUÍMICA: iones, creatinina, Bilirrubina total y pruebas de función hepática normales. **Ferritina 843, PCR 241**

ORINA

Sistemático normal y sedimento negativo.

HEMOCULTIVOS

Negativos.



Pruebas complementarias



● ●
● ●
● ●
● ●
● ●
● ●
● ●
● ●
● ●
● ●
● ●

Ecocardiograma transesofágico

Negativo para endocarditis



Radiografía de tórax

Sin datos patológicos

● ●
● ●
● ●
● ●



Discusión del caso

FIEBRE RECURRENTE



Síntoma guía: **FIEBRE**

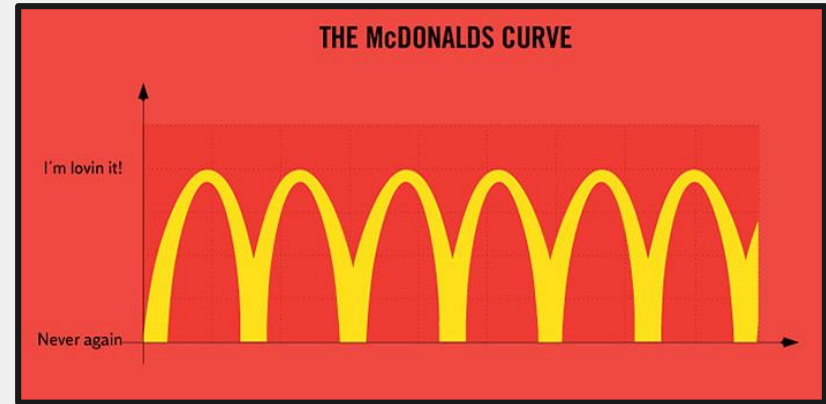
- Premisa principal es realizar exploraciones complementarias dirigidas de acuerdo con los **hallazgos de la historia clínica**.
- Determinados contextos clínicos o factores de riesgo específicos (VIH, alcoholismo...) pueden modificar sospecha clínica y probabilidad preprueba de las distintas etiologías de forma sustancial, **modificando, por tanto, la rentabilidad de las diferentes pruebas**.
- Si duración: < 1 semana y no focalidad infecciosa o gravedad **probablemente virus**.
 - *No usar antibiótico*
- Si fiebre persistente entramos en terreno de fiebre de origen desconocido (FOD)

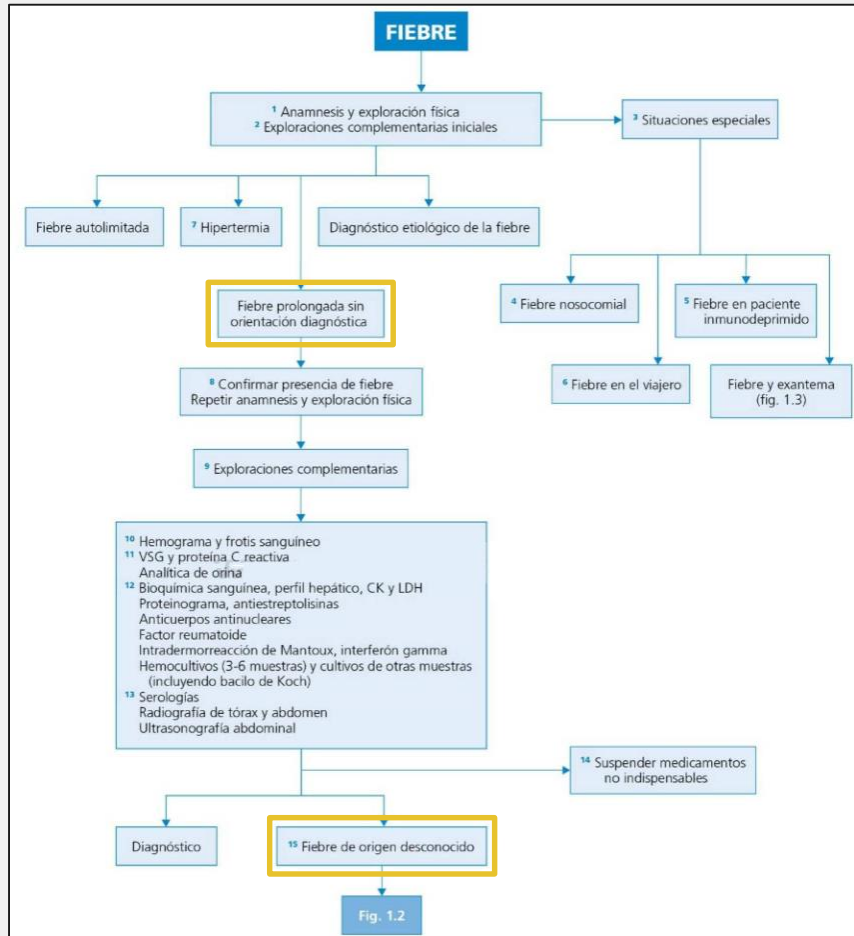


Síntoma guía: **FIEBRE**

Registro cuidadoso para **discernir patrón:**

1. **Patrón tífico invertido:** mayor T^a por la mañana, en TBC
2. **Disociación pulso-temperatura**
3. **Bradicardia relativa:** anomalía conducción cardíaca (fiebre reumática, Lyme, miocarditis vírica o endocarditis...)
4. **Fiebre cotidiana doble:** TBC miliar, gonococemia, kala-azar o Still
5. **Fiebre en agujas:** absceso
6. **Buena tolerancia de la fiebre** en paciente TBC
7. **Fiebre de Pel-Ebstein:** Hodgkin y otros linfomas
8. **Fiebre recurrente o periódica con episodios de duración variable a lo largo de meses:** autoinflamatorio (FMF...)





● ● ● ●

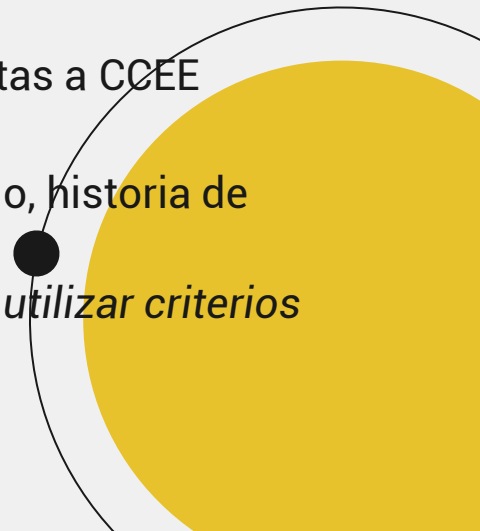
Fiebre

Fiebre de origen desconocido (FOD)

Ausencia de diagnóstico, a pesar de proceso diagnóstico razonable, tanto ingresado como ambulante, y persistencia de fiebre el tiempo suficiente para descartar fiebre autolimitadas.

1. **Criterios de Petersdorf and Beeson (1961):** $>38,3^{\circ}\text{C}$ durante tres semanas sin diagnóstico a pesar de una semana de ingreso.
 2. **Criterios revisados de Durack y Street:** 3 días de ingreso o 3 visitas a CCEE
- **Diferentes clasificaciones:** situación inmunitaria, nosocomial o no, historia de viajes.

No usar criterio temporal, puede variar por países de origen, mejor utilizar criterios basados en los tests negativos realizados.



FOD clásica vs. nosocomial

CLÁSICA:

1. Infecciones:

- Bacterianas → TBC, endocarditis con cultivos negativos, abscesos
- Víricas: herpesvirus (VEB, CMV...) A veces reactivación por proceso intercurrente y no causa primaria FOD
- Hongos: micosis endémicas vs. micosis oportunistas (aspergillus, coccidioides, mucor)

2. Neoplasias: 2-25%. Carcinoma renal, linfomas, hepatocarcinoma, ovario, mixoma auricular, enfermedad de Castleman...

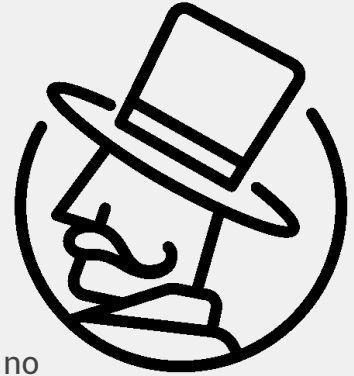
- Producción de citocinas o necrosis tumoreal espontánea.
- *Naproxen challenge*

3. Autoinmune y autoinflamatorio: 5-32%. RFA elevados, hiperferritinemia...

- Síndrome reconstitución inmune: no solo en VIH, también en TBC, lepra, trasplante, tratamiento con anti-TNF

4. Miscelánea:

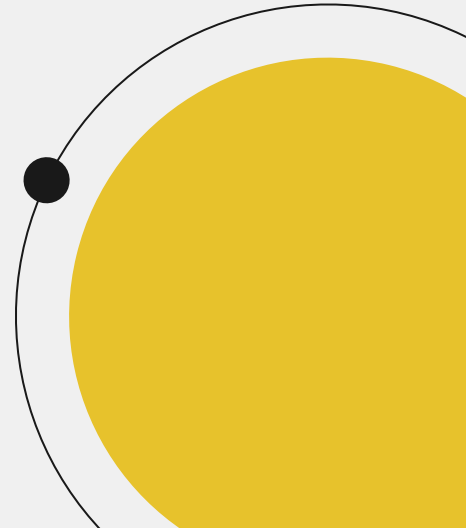
- Fármacos: no suelen tener síntomas localizadores.

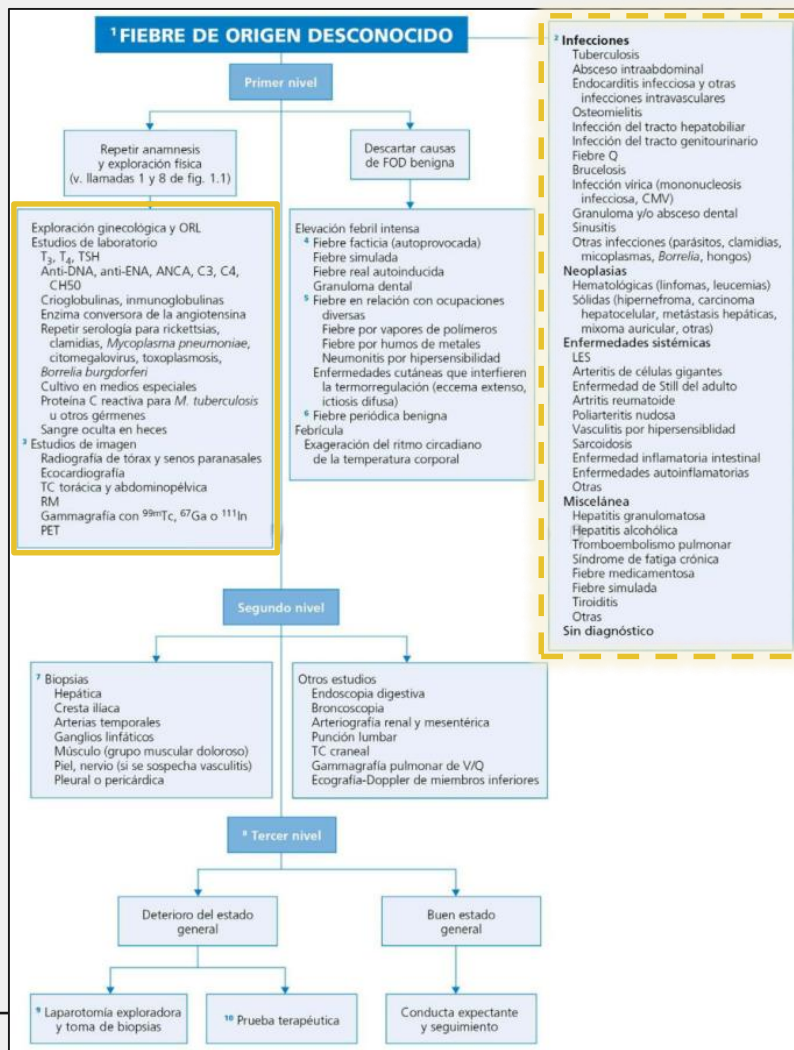


FOD clásica vs. nosocomial

NOSOCOMIAL (*ANTECEDENTE COLECISTECTOMÍA*):

- Similar a clásico, aunque menos infecciones esotéricas, autoinmunidad y cánceres.
- **Sobre todo infecciones nosocomiales**, asociadas a catéter, ITU, neumonía, intraabdominal y C. difficile.
 - En ocasiones primeras muestras de cultivos o serologías son negativas.
- **Fiebres no infecciosas**
 - Neurogénicas, tromboembolismo o fármacos
- Leucocitosis no permite discriminar entre infeccioso vs. no infeccioso.
- Estrés quirúrgico → causa de FOD
 - PostIQ: fuga de anastomosis, abscesos, ataques de gota precipitados por depleción de volumen, fenómenos tromboembólicos...





- 2 Infecciones**
- Tuberculosis
 - Absceso intraabdominal
 - Endocarditis infecciosa y otras
 - Infecciones intravasculares
 - Osteomielitis
 - Infección del tracto hepatobiliar
 - Infección del tracto genitourinario
 - Fiebre Q
 - Brucelosis
 - Infección vírica (mononucleosis infecciosa, CMV)
 - Granuloma y/o absceso dental
 - Sinusitis
 - Otras infecciones (parásitos, clamidias, micoplasmas, *Borrelia*, hongos)
- 3 Neoplasias**
- Hematológicas (linfomas, leucemias)
 - Sólidas (hiperplasia, carcinoma hepatocelular, metástasis hepáticas, mixoma auricular, otras)
- 4 Enfermedades sistémicas**
- LES
 - Arteritis de células gigantes
 - Enfermedad de Still del adulto
 - Artritis reumatoide
 - Poliarteritis nudosa
 - Vasculitis por hipersensibilidad
 - Sarcoidosis
 - Enfermedad inflamatoria intestinal
 - Enfermedades autoinflammatorias
 - Otras
- 5 Miscelánea**
- Hepatitis granulomatosa
 - Hepatitis alcohólica
 - Tromboembolismo pulmonar
 - Síndrome de fatiga crónica
 - Fiebre medicamentosa
 - Fiebre simulada
 - Tiroiditis
 - Otras
 - Sin diagnóstico

● ● ● ●

Fiebre de origen desconocido

F. Javier Laso. Diagnóstico Diferencial en Medicina Interna. 3ª Edición. 2013

Manejo

- **Realizar pruebas diagnósticas en base a "pistas diagnósticas" que presente el paciente**
 - Valorar rendimiento diagnóstico vs. agresividad
- Salvo en casos de neutropenia febril o deterioro clínico rápido, evitar antibioterapia empírica sin evidencia de infección.
 - Sensación falsa de haber instaurado tratamiento correcto (*ITU en nuestro caso*)
- No administrar antiinflamatorios (corticoterapia) indiscriminadamente
- **Siempre intentar aproximación diagnóstica previo a instauración de tratamiento**
 - FOD que permanece sin diagnosticar tiene muy buen pronóstico
- **Repetir historia clínica y exploración física**
 - Nuevos hallazgos
 - Control evolutivo



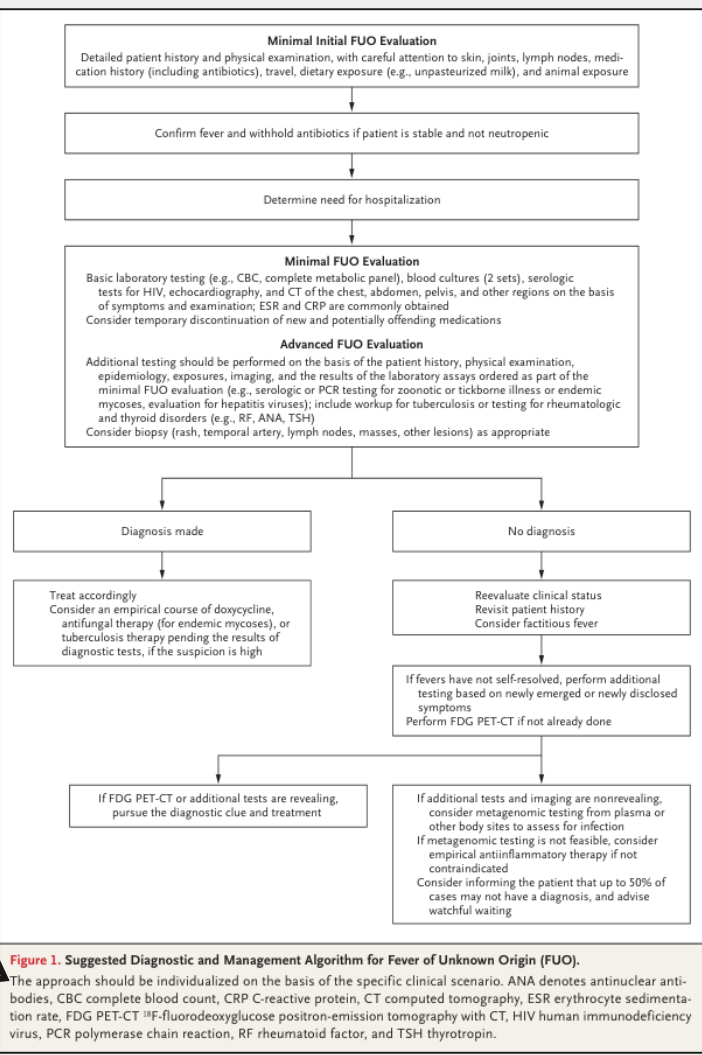


Figure 1. Suggested Diagnostic and Management Algorithm for Fever of Unknown Origin (FUO).
 The approach should be individualized on the basis of the specific clinical scenario. ANA denotes antinuclear antibodies, CBC complete blood count, CRP C-reactive protein, CT computed tomography, ESR erythrocyte sedimentation rate, FDG PET-CT ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography with CT, HIV human immunodeficiency virus, PCR polymerase chain reaction, RF rheumatoid factor, and TSH thyrotropin.



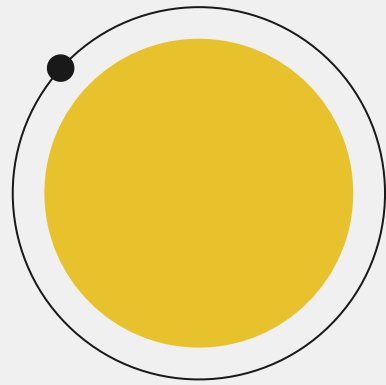
Fiebre de origen desconocido

Haidar G, Singh N. Fever of Unknown Origin. Longo DL, editor. N Engl J Med. 3 de febrero de 2022;386(5):463-77.



Dado que muchas FOD son **manifestaciones poco comunes de afecciones comunes**, se debe desalentar la evaluación de laboratorio únicamente basada en algoritmos, ya que es costosa y puede dar lugar a **resultados falsos positivos** si la probabilidad pretest de la afección es baja.

Haidar G, Singh N. Fever of Unknown Origin. Longo DL, editor. N Engl J Med. 3 de febrero de 2022;386(5):463-77.




Analítica sanguínea




Anemia

Hemoglobina 10,1
VCM 85




Reactantes

VSG 85
PCR 240
Ferritina 843



Fórmula

9800 leucocitos
80% neutrófilos
7% cayados



Anemia normocítica

Necesario conocer índice reticulocitario

IR > 3: adecuado a grado de anemia

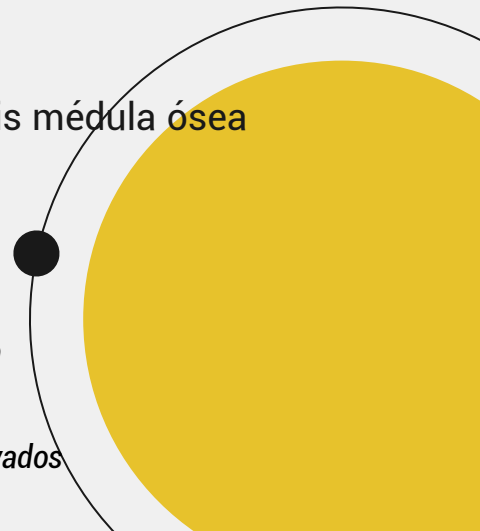
- Propio de hemólisis y de hemorragia aguda
 - Hemólisis: solicitar test de Coombs
 - Hemólisis puede ser secundaria a viriasis, sepsis, conectivopatías, síndromes linfoproliferativos...

$$(IR = \%reticulocitos \cdot \frac{Htc\ paciente}{Htc\ normal})$$

IR < 3: no reposición adecuada

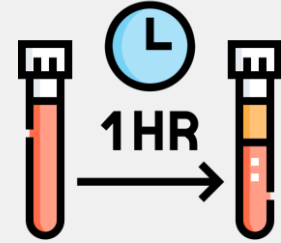
- **Leucoeritroblastosis en sangre periférica (ADE↑↑):** mieloptosis vs necrosis médula ósea
 - Tumores hematológicos, metástasis en MO, infecciones en MO (TBC, micosis)
 - Sarcoidosis, histiocitosis
 - Sepsis
- **Anemia de la enfermedad crónica: ADE normal** → *La más frecuente en paciente hospitalizado*
 - Infecciones, neoplasias, conectivopatías
- *Nuestra paciente no presenta aplasia medular*

↓
Cursa con ferritina y RFA elevados



VSG elevada

- **Método indirecto de valoración de las distintas RFA.**
 - La proteína que más contribuye a su aumento es el fibrinógeno (55%)
 - VSG se **eleva en prácticamente todos los procesos que cursan con inflamación** (enfermedades inflamatorias reumáticas o no, infecciones) y en algunas neoplasias
 - **TOTALMENTE INESPECÍFICA**
- Elevación extrema (>100) en:
 - Infecciones como la tuberculosis
 - Enfermedades del colágeno, autoinmunidad
 - Disproteïnemia: mielomas, amiloidosis...
 - Enfermedades neoplásicas metastásicas.



VSG es criterio diagnóstico/de actividad en arteritis de la temporal, polimialgia reumática y artritis reumatoide

Determinaciones a realizar en un paciente asintomático con velocidad de sedimentación extremadamente elevada

Practicar Mantoux
Radiografía de tórax
Bioquímica y hematimetría
Perfil analítico de funcionamiento hepático
Sedimento y cultivo urinario
Proteinograma y electroforesis de proteínas
Determinación de sangre oculta en heces

Merino Romero J. Utilidad diagnóstica de la velocidad de sedimentación globular. Medicina Integral. 2002;39(7):325-9.

Manejo: pruebas a realizar

1. **Ampliar analítica:** LDH, β -2 microglobulina..., autoinmunidad. Frotis sanguíneo, reticulocitos, Coombs. Proteinograma.
2. **TAC:** revisar lecho quirúrgico (¿abscesos?) o despistaje neoplasias, adenopatías...
3. **PET-TC con 18-FDG:** útil sobre todo en infecciones y neoplasias.
 - Parece que negatividad se asocia con fiebres autolimitadas
4. *Gammagrafía con galio: no hay PET en CAULE (¬_(\ツ)_/¬)*
5. **Serologías y repetir hemocultivos:** seroconversión más tardía. Micobacterias (mantoux, quantiferon- γ).
 - VIH, brucelosis, fiebre Q, rickettsias, hepatotropos, clamidias, mycoplasma...
6. Si hallazgos sugestivos en imagen: **valorar biopsias dirigidas** → adenopatías o biopsia médula ósea
 - Biopsia temporales: casos seleccionados en pacientes añosos, sugestivo si VSG >100.
 - BMO: tumores hematológicos o micrometástasis con infiltración medular. Poca rentabilidad cultivo



Bibliografía consultada

1. F. Javier Laso. Diagnóstico Diferencial en Medicina Interna. 3ª Edición. 2013
2. Haidar G, Singh N. Fever of Unknown Origin. Longo DL, editor. N Engl J Med. 3 de febrero de 2022;386(5):463-77.
3. Alende-Castro V, González-Quintela A. Vigencia de la velocidad de sedimentación globular. Medicina Clínica. agosto de 2023;161(3):110-2.
4. Merino Romero J. Utilidad diagnóstica de la velocidad de sedimentación globular. Medicina Integral. 2002;39(7):325-9.
5. Francisco S. Laboratory Evaluation of Anemia.
6. Christensen DJ. Diagnosis of anemia: Clues to greater precision. Postgraduate Medicine. enero de 1983;73(1):293-300.
7. Chang JC, Gross HM. Utility of naproxen in the differential diagnosis of fever of undetermined origin in patients with cancer. The American Journal of Medicine. abril de 1984;76(4):597-603.
8. Niscola P, Scaramucci L, Giovannini M, Tendas A, Cupelli L, Perroti AP, et al. Fever of unknown origin, anemia and thrombocytosis as early symptoms and signs of a late-onset polymyalgia rheumatica: A diagnostic challenge. Annals of Saudi Medicine. mayo de 2012;32(3):322-3.
9. Gulhar R, Ashraf MA, Jialal I. Physiology, Acute Phase Reactants. [Updated 2023 Apr 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519570/>

