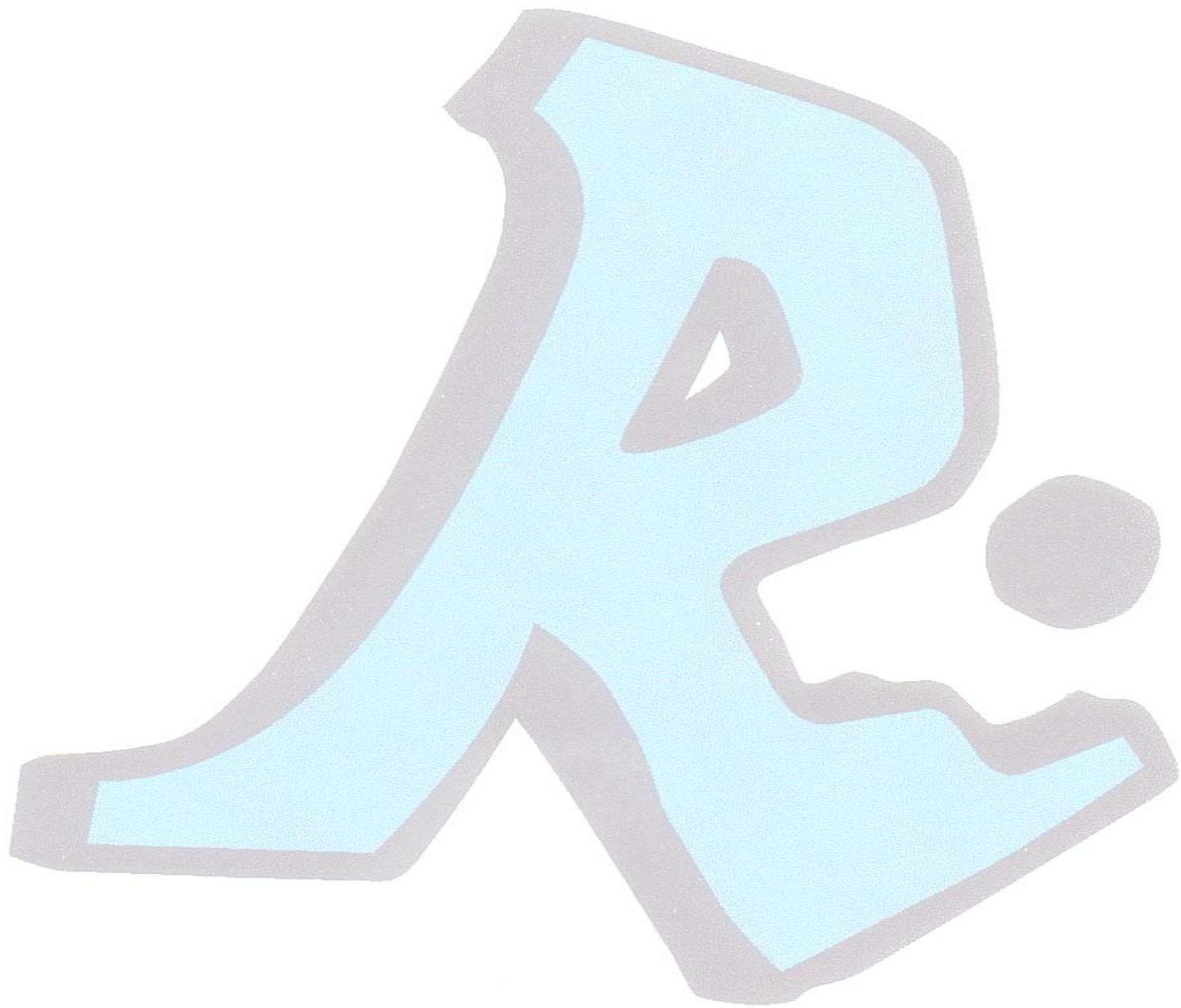




**FIEBRE EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD
TROMBOEMBÓLICA VENOSA.
RESULTADOS DEL ESTUDIO
RIETE**

*Dra Raquel Barba Martín
Hospital Infanta Cristina
Parla, Madrid*



SEMI

TROMBOBOLISMO

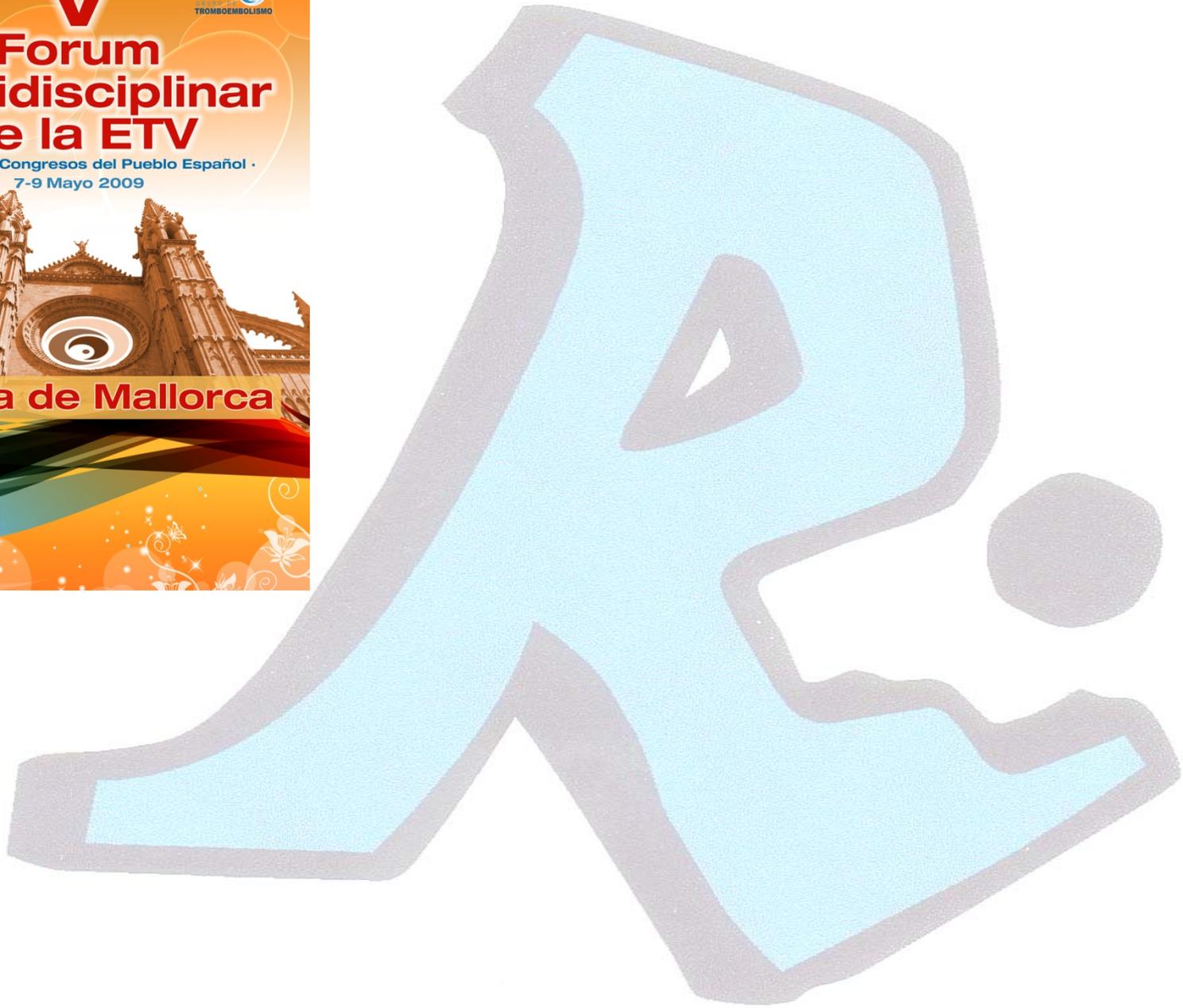
V

Forum Multidisciplinar de la ETV

· Palacio de Congresos del Pueblo Español ·
7-9 Mayo 2009



Palma de Mallorca



SEMI

TROMBOBOLISMO

V

Forum Multidisciplinar de la ETV

· Palacio de Congresos del Pueblo Español ·
7-9 Mayo 2009



Palma de Mallorca



SEMI

TROMBOEMBOLISMO

V

Forum Multidisciplinar de la ETV

Palacio de Congresos del Pueblo Español ·
7-9 Mayo 2009



Palma de Mallorca

The image is a promotional poster for a forum. It features a large 'V' logo at the top, followed by the title 'Forum Multidisciplinar de la ETV' in bold red letters. Below the title, the location and dates are listed: 'Palacio de Congresos del Pueblo Español · 7-9 Mayo 2009'. A photograph of the 'Palacio de Congresos del Pueblo Español' in Palma de Mallorca is shown. At the bottom, there is a colorful, wavy graphic with the text 'Palma de Mallorca'.



PIEBRE



FIEBRE



La **fiebre** es la elevación de la temperatura corporal por encima de los límites circadianos normales, como consecuencia de un cambio ocurrido en el centro termorregulador situado en la región anterior del hipotálamo.

Las sustancias que producen fiebre se llaman pirógenos y pueden ser exógenos o endógenos.

Los pirógenos endógenos son polipéptidos elaborados por distintas células del huésped, que penetran en la circulación y producen fiebre actuando sobre el centro termorregulador del hipotálamo.

FIEBRE



Algunos libros de texto clásicos indicaban que la fiebre era un síntoma del tromboembolismo pulmonar.

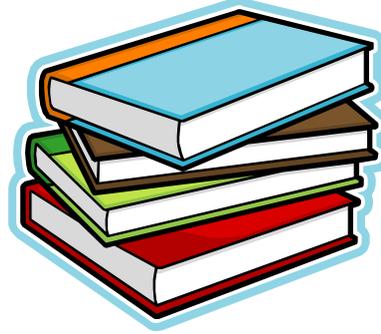
Sin embargo no en todas las series aparece la fiebre como síntoma relevante.

Impresión subjetiva

“Los pacientes con fiebre tienen un cuadro de enfermedad tromboembólica más grave”



Búsqueda bibliográfica



Revisión bibliográfica en la que se incluyeron las palabras clave '**fever**' and '**pulmonary embolism**' or '**thromboembolic disease**' or '**deep venous thrombosis**': 471/368/559 citas

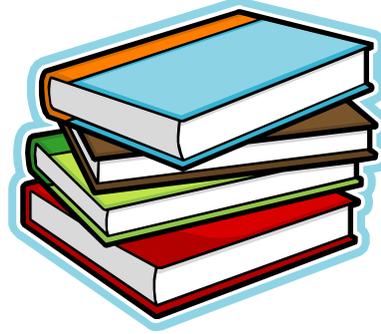
*Stein PD, Afzal A, Henry JW, Villareal CG. **Fever in acute pulmonary embolism**. Chest. 2000 Jan;117(1):39-42.*

*Kokturk N, Demir N, Oguzulgen IK, Demirel K, Ekim N. **Fever in pulmonary embolism**. Blood Coagul Fibrinolysis. 2005 Jul;16(5):341-7.*

*Calvo-Romero JM, Lima-Rodríguez EM, Pérez-Miranda M, Bureo-Dacal P. **Low-grade and high-grade fever at presentation of acute pulmonary embolism**. Blood Coagul Fibrinolysis. 2004 Jun;15(4):331-3.*



Búsqueda bibliográfica



• Massimo Miniati, Matteo Bottai, Simonetta Monti, Marco Salvadori, Luca Serasini and Mirko Passera **Simple and Accurate Prediction of the Clinical Probability of Pulmonary Embolism.** *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* Vol 178. pp. 290-294, (2008)

• Zakja E, Badano LP, Ventruto P, Nucifora G, Gianfagna P, Fioretti PM. **Pulmonary embolism and fever: an indication for urgent echocardiography not reported in clinical guidelines?** *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2007 Oct;8(10):846-9.

• Tan KK, Koh WP, Chao AK. **Risk Factors and Presentation of Deep Venous Thrombosis among Asian Patients: A Hospital-Based Case-Control Study in Singapore** *Ann Vasc Surg*. 2007 Jul;21(4):490-5. Epub 2007 Feb 26

• Gaetano Nucifora, MD; Luigi Badano, MD; Fjoralba Hysko, MD; Giuseppe Allocca, MD; Pasquale Gianfagna, MD; Paolo Fioretti, MD **Pulmonary Embolism and Fever. When Should Right-Sided Infective Endocarditis Be Considered?** *Circulation*. 2007;115:e173-e176.

• Aburahma AF, Saiedy S. **Deep vein thrombosis as probable cause of fever of unknown origin.** *W V Med J*. 1997 Jan-Feb;93(1):368-70.

• Murray HW, Ellis GC, Blumenthal DS, Sos TA. **Fever and pulmonary thromboembolism.** *Am J Med*. 1979 Aug;67(2):232-5



Fever in Acute Pulmonary Embolism*

Paul D. Stein, MD, FCCP; Adnan Afzal, MD; Jerald W. Henry, MD; and Carlos G. Villareal, MD

Background: Although fever has been reported in several case series of acute pulmonary embolism (PE), the extent to which fever may be caused by PE, and not associated disease, has not been adequately sorted out. Clarification of the frequency and severity of fever in acute PE may assist in achieving an accurate clinical impression, and perhaps avoid an inadvertent exclusion of the diagnosis.

Purpose: The purpose of this investigation is to evaluate the extent to which fever is caused by acute PE.

Methods: Patients participated in the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). Temperature was evaluated among patients with angiographically proven PE. A determination of whether other causes of fever were present was based on a retrospective analysis of discharge summaries, PIOPED summaries, and a computerized list of all discharge diagnoses.

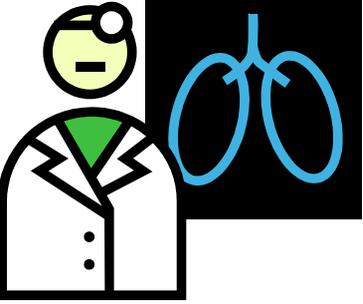
Results: Among patients with PE and no other source of fever, fever was present in 43 of 311 patients (14%). Fever in patients with pulmonary hemorrhage or infarction was not more frequent than among those with no pulmonary hemorrhage or infarction, 39 of 267 patients (15%) vs 4 of 44 patients (9%; not significant). Clinical evidence of deep venous thrombosis was often present in patients with PE and otherwise unexplained fever.

Conclusion: Low-grade fever is not uncommon in PE, and high fever, although rare, may occur. Fever need not be accompanied by pulmonary hemorrhage or infarction.

(CHEST 2000; 117:39-42)

Key words: fever; physical diagnosis; pulmonary embolism; temperature; thromboembolism

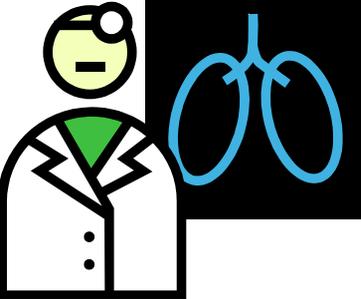
Abbreviations: CI = confidence interval; PE = pulmonary embolism; PIOPED = Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis



ESTUDIO PIOPED

OBJETIVO: Determinar la frecuencia y la gravedad de la fiebre en los pacientes con TEP agudo.

- 311 pacientes con diagnóstico objetivo de PE en los que se había descartado una infección concomitante
 - **43 (14%) tenían fiebre.**
 - La fiebre en pacientes con hemorragia pulmonar o infarto no fue más frecuente que en los que no la tenían.
 - La presencia de DVT en pacientes con fiebre fue frecuente
- CONCLUSIONES: la fiebre de bajo grado no es rara en pacientes con PE y la fiebre alta, aunque es más rara, puede ocurrir. La presencia de fiebre no se asocia a hemorragia o infarto pulmonar*

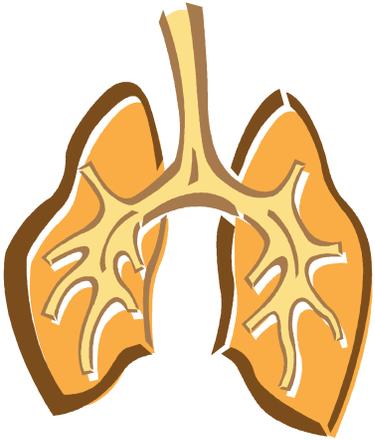


ESTUDIO PIOPED

Table 2—Fever in All Patients With PE, Irrespective of Possible or Definite Other Causes (n = 363)*

Temperatures		Pulm H/I n (%)	No Pulm H/I n (%)	All Patients n (%)
°C	°F			
≤ 37.7	≤ 99.9	228 (63)	40 (11)	268 (74)
37.8–38.3	100.0–100.9	40 (11)	8 (2)	48 (13)
38.3–38.8	101.0–101.9	26 (7)	6 (2)	32 (9)
38.9–39.4	102.0–102.9	9 (3)	0 (0)	9 (3)
39.4–39.9	103.0–103.9	3 (1)	0 (0)	3 (1)
≥ 40	≥ 104	2 (1)	1 (< 1)	3 (1)

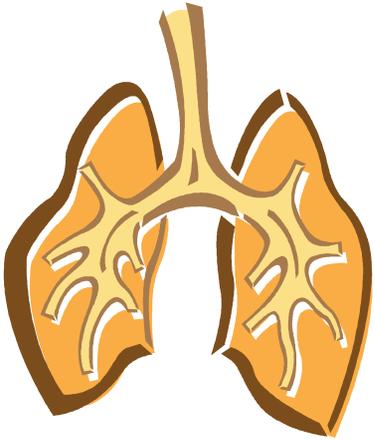
*Pulm H/I = pulmonary hemorrhage or infarction.



Fever in pulmonary embolism

Estudio que compara las características clínicas y de laboratorio entre pacientes con fiebre por TEP y lo que tienen fiebre por neumonía.

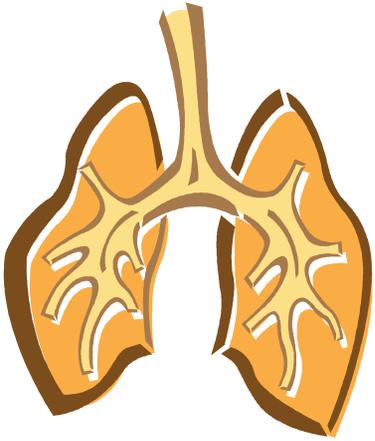
- 39 pacientes con TEP y fiebre
 - 22 pacientes con TEP sin fiebre
 - 21 pacientes con neumonía
- ✓ Los pacientes con neumonía tenían fiebre más alta
- ✓ El patrón de la fiebre fue similar en los pacientes con TEP y con neumonía
- ✓ No hubo diferencias significativas en leucocitos y VSG en pacientes con PE con y sin fiebre.
- ✓ Los pacientes con neumonía tenían más leucocitos y VSG.
- ✓ *La fiebre puede ser un síntoma acompañante del TEP. La leucocitosis y la VSG no sirve para diferenciar el TEP con fiebre de la neumonía.*



Fever in pulmonary embolism

Estudio que valora la presencia de fiebre en pacientes con tromboembolismo pulmonar

- 154 pacientes
- 28 pacientes (18,7%) tienen fiebre ($>37^{\circ}\text{C}$) al ingreso sin causas que lo justificaran
 - 27 pacientes tiene fiebre $37-39^{\circ}\text{C}$
 - 1 paciente tiene fiebre $>39^{\circ}\text{C}$
- Las características clínicas, epidemiológicas, el ECG, la RX tórax y la mortalidad fueron similares en los pacientes con y sin fiebre
- Los autores concluyen que la fiebre, incluida la de alto grado, es una posible presentación de los pacientes con TEP
- **Los pacientes con TEP y fiebre tienen características similares y pronóstico parecido a los que no tienen fiebre**



Simple and Accurate Prediction of the Clinical Probability of Pulmonary Embolism

Estudio que valora factores predictivos de TEP en una cohorte de individuos con sospecha de este cuadro

- 1100 pacientes con sospecha
- 440 con confirmación diagnóstica
 - Variables que se asocian positivamente a la presencia de TEP: Inmovilización, antecedentes TVP, disnea súbita, dolor torácico, síncope, hemoptisis, dolor unilateral de pantorrilla, ECG con datos agudos de cor pulmonale
 - Variables que se asocian negativamente: antecedentes de enfermedad cardiopulmonar, ortopnea, **fiebre** alta, crepitantes.

Fever deep venous thrombosis

Estudio que valora los síntomas de presentación de TVP en pacientes asiáticos.

- Se analizan 862 pacientes con sospecha de TVP
- 32% fueron diagnosticados de trombosis
- Se compararon con 271 pacientes de la misma edad y sexo que tuvieran síntomas y no fueran diagnosticados de trombosis
- Los factores que predecían la TVP:
 - Inmovilidad (OR 2,62 IC 95% 1,63-4,15)
 - Neoplasia (OR 1,77 IC 95% 1,01-3,1)
 - Antecedentes de trombofilia (OR 9,95 IC 95% 1,26-78,8)
 - Síntomas inflamatorios (OR 2,53 IC95% 1,41-4,54)
 - Presencia de TEP concomitante (OR 11.45 IC 95% 3,3-40,5)
 - Presencia de fiebre (OR 0,42 IC 95% 0,23-0,76)

Deep vein thrombosis as probable cause of fever of unknown origin.

¿Puede ser la TVP causa de fiebre de origen desconocido?

- Se definió FOD relacionada con TVP cuando el paciente tenía fiebre $>38^{\circ}\text{C}$ y un diagnóstico objetivo de TVP y la fiebre se resolvía la primera semana tras iniciar tto anticoagulante
- Estudiaron 89 pacientes
- 5 cumplieron los criterios (6%)
- En dos casos había TEP concomitante
- Los autores concluyen que puede haber FOD debida a TVP.

Table 3
Classic causes of fevers of unknown origin

Category	Very common	Common	Uncommon
Infectious diseases	Subacute bacterial endocarditis	Epstein-Barr virus mononucleosis	Toxoplasmosis
	Intra-abdominal abscesses	(elderly)	Brucellosis
	Pelvic abscesses	Cytomegalovirus	Q fever
	Renal/perinephric abscesses	Cat scratch disease	Leptospirosis
	Typhoid/enteric fevers		Histoplasmosis
	Miliary TB		Coccidioidomycosis
	Renal TB		Trichinosis
	TB meningitis		Relapsing fever
			Rat bite fever
			Lymphogranuloma venereum
Rheumatic/inflammatory disorders	Adult Still's disease (adult juvenile rheumatoid arthritis)	Late onset rheumatoid arthritis	Takayasu's arteritis
	Polymyalgia rheumatica/temporal arteritis	Systemic lupus erythematosus	Kikuchi's disease
		Periarthritis nodosa/microscopic polyangiitis	Polyarticular gout
		Hepatomas/liver metastases	Pseudogout
		Myeloproliferative disorders (CML/CLL)	Familial Mediterranean fever
		Preleukemias (AML)	Sarcoidosis
		Colon carcinomas	Atrial myxomas
Neoplastic disorders	Lymphomas (HL/NHL)	Metastases	Primary/metastatic CNS tumors
	Hypemephromas	Myeloproliferative disorders (CML/CLL)	
Miscellaneous disorders	Drug fever	Crohn's disease (regional enteritis)	DVTs/pulmonary emboli (small multiple/recurrent)
	Alcoholic cirrhosis	Subacute thyroiditis	Hypothalamic dysfunction
			Pseudolymphomas
			Schnitzler's syndrome
			Hyper-IgD syndrome
			Factitious fever

Abbreviations: AML, acute myelogenous leukemia; CLL, chronic lymphatic leukemia; CML, chronic myelogenous leukemia; CNS, central nervous system; DVTs, deep vein thrombosis; HL, Hodgkin's lymphoma; NHL, non-Hodgkin's lymphoma; TB, tuberculosis.

Fever of Unknown Origin: Clinical Overview of Classic and Current Concepts

Burke A. Cunha, MD, MACP^{a,b,*}

^aInfectious Disease Division, Winthrop-University Hospital, 259 First Street, Mineola, Long Island, NY 11501, USA

^bState University of New York School of Medicine, Stony Brook, NY, USA

Infect Dis Clin N Am 21 (2007) 867-915

¿Qué pasa en nuestros pacientes?

Decidí preguntar a la base de datos RIETE (oráculo de Delfos) sobre la fiebre y la ETV

- Me planteaba cuál era la prevalencia de la fiebre
- Sí la fiebre podía considerarse un factor pronóstico
- Si había diferencias en cuanto a la fiebre/presentación de la ETV



RIETE

Hasta diciembre 2008 25,132 pacientes se habían incluido en el RIETE

-En 24,833 (98,8%) se había registrado el dato de la temperatura.

	TVP	TEP	TVP+TEP
TOTAL	13.054 (52,6%)	7.560 (30,4%)	4.219 (17%)
FIEBRE	642 (4,9%)	819 (10,8%)	475 (11,3%)





RIETE

Hasta diciembre 2008 25,132 se habían incluido en el RIETE

-En 24,833 (98,8%) se había registrado el dato de la temperatura.

7,7% ETV tienen fiebre

	TVP	TDP	TVP+TDP
TOTAL	13.054 (52,6%)	7.560 (30,4%)	4.219 (17%)
FIEBRE	642 (4,9%)	819 (10,8%)	475 (11,3%)





Comparación entre pacientes con y sin fiebre

	FIEBRE	NO FIEBRE	P
Edad (años)	63,9	68,7	<0.001
Peso (kg)	73,4	74,1	0.001
BMI	27,0	27,8	0.001
Hemoglobina (gr/dl)	13,41	13,49	0,9
Leucocitos	20,49	20,91	0,9
Plaquetas	436	422	9,9



Comparación entre pacientes con y sin fiebre

	FIEBRE	NO FIEBRE	OR	P
Cáncer	8,1%	7,7%	1,05 (0,9-1,2)	0,351
Inmovilización	9,4%	7,3%	1,3 (1,1-1,4)	<0,001
Hemorragia previa	13,2%	7,7%	1,7 (1,4-2,1)	<0,001
Antecedente cirugía	10,9%	7,4%	1,5 (1,3-1,6)	<0,001
Antecedente ETV	6,2%	8,1%	0,7 (0,6-0,8)	<0,001
Embarazo	4,9%	9,4%	0,5 (0,3-1,0)	0,05
Aumento creatinina	7,8%	7,9%	0,9 (0,8-1,1)	0,98



*Comparación entre
pacientes con y sin fiebre*

	Fiebre	No fiebre
Sin patología	7,4%	92,6%
EPOC	9,3%	90,7%
ICC	7,0%	93,0%
Otras	8,0%	92,0%



*Comparación entre
pacientes con y sin fiebre*

	Fiebre	No fiebre
Sin patología	7,4%	92,6%
EPOC	9,3%	90,7%*
ICC	7,0%	93,0%
Otras	8,0%	92,0%

*Comparación entre
pacientes con y sin fiebre*



	Fiebre	No fiebre
Gammagrafia pulmonar probabilidad mediana	13,3%	86,7%
Gammagrafia pulmonar probabilidad alta	9,2%	90,8%

5176 pac
con cáncer,
8,1% con
fiebre

Comparación entre pacientes con y sin fiebre

Cáncer	% fiebre	Cáncer	% fiebre
orofaringe/la ringe	8,4	vejiga	8,7
esófago	6,4	próstata	7,3
pulmón	7,6	cerebral (snc)	10,3
mama	7,2	hematológico	9,3
estómago	6,4	carcinoma de origen desconocido	3,8
páncreas	9,2	útero	9,3
colorrectal	7,6	riñon	6,8
ovario	5,8	otros	11,1

*No hay diferencias estadísticamente
significativas*





Comparación entre pacientes con y sin fiebre

	Fiebre	Sin fiebre
Con metástasis	7,3%	92,7%
Sin metástasis	8,5%	91,5%

$P=0.208$



*Comparación entre
pacientes con y sin fiebre*

	Fiebre	Sin fiebre
radioterapia	9,1%	90,9%
quimioterapia	7,6%	92,4%
ambas	8,8%	91,2%
ninguno	8,4%	91,6%

$P=0,829$



Análisis univariado

	FIEBRE	NO FIEBRE	OR	P
Recidiva 15 días	8,7%	7,8%	1,1 (0,6-1,8)	0,604
Hemorragia 15 días	8,9%	7,8%	1,1(0,8-1,5)	0,325
Exitus 15 días	10,0%	7,7%	1,3 (1,1-1,6)	0,001



Análisis univariado

	FIEBRE	NO FIEBRE	OR	P
Recidiva 1 mes	9,7%	7,8%	1,3 (0,8-1,8)	0,206
Hemorragia 1 mes	8,2%	7,8%	1,05 (0,8-1,3)	0,649
Exitus 1 mes	10,3%	7,7%	1,4 (1,1-1,6)	<0,001



Análisis univariado

	FIEBRE	NO FIEBRE	OR	P
Recidiva 1 mes	9,7%	7,8%	1,3 (0,8-1,8)	0,206
Hemorragia 1 mes	8,2%	7,8%	1,05 (0,8-1,3)	0,649
Exitus 1 mes	10,3%	7,7%	1,4 (1,1-1,6)	<0,001



Análisis de regresión múltiple: relación entre mortalidad precoz (15 días) y fiebre

	OR	IC		P
FIEBRE	1,165	0,909	1,492	0,225
SEXO	0,884	0,757	1,031	0,116
EDAD	1,036	1,029	1,042	<0.001
PESO	0,973	0,967	0,980	<0.001
ANTECEDENTE HRR	2,476	1,801	3,404	<0.001
CANCER	3,549	3,055	4,123	<0.001
CIRUGIA PREVIA	0,636	0,493	0,820	<0.001
ANTECEDENTES ETV	0,476	0,364	0,622	<0.001
TVP	1			
TEP	2,729	2,293	3,247	<0.001
TEP+TVP	2,667	2,179	3,264	<0.001



Análisis de regresión múltiple: relación entre mortalidad precoz (1mes) y fiebre

	OR	IC	P
FIEBRE	1,26	1,03-1,55	0,025
SEXO	0,89	0,79-1,02	0,104
EDAD	1,03	1,02-1,04	<0.001
PESO	0,97	0,96-0,97	<0.001
ANTECEDENTE HRR	2,5	1,9-3,3	<0.001
CANCER	4,4	3,9-5,03	<0.001
CIRUGIA PREVIA	0,5	0,4-0,6	<0.001
ANTECEDENTES ETV	0,5	0,4-0,6	<0.001
TVP	1		
TEP	2,19	1,9-2,5	<0.001
TEP+TVP	2,13	1,8-2,5	<0.001

Excluye
pac con
cáncer

Análisis de regresión múltiple: relación entre mortalidad precoz (1 mes) y fiebre

	OR	IC		P
FIEBRE	1,456	1,099	1,927	,009
SEXO	0,900	,748	1,083	,266
EDAD	1,073	1,063	1,083	,000
PESO	0,985	,978	,992	,000
ANTECEDENTE HRR	2,464	1,634	3,716	,000
CIRUGIA PREVIA	0,765	,557	1,050	,098
ANTEC ETV	0,405	,291	,564	<0.001
TVP	1			
TEP	2,778	2,260	3,415	<0.001
TEP+TVP	2,524	1,967	3,239	<0.001



Conclusiones

Un 7,7% de los pacientes con ETV tienen fiebre.

La fiebre es más frecuente en los pacientes con TVP+TEP, seguidos de los pacientes con TEP y de los que tienen TVP

La fiebre es un factor de riesgo independiente de **mortalidad al mes** en los pacientes con enfermedad tromboembólica, tras ajustar por posibles confusores como la presencia de cáncer, el peso, la edad, los antecedentes personales, el tipo de manifestación clínica... etc