

11227

48
rej.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Posgrado

Dirección General de Enseñanza en Salud

Curso Universitario de Especialidad en Medicina Interna

" FIEBRE DE ADQUISICION NOSOCOMIAL EN
EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA "

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INVESTIGACION CLINICA

Presentado por

JOSE LUIS MARQUEZ NOVIA

para obtener el grado de Especialista en
MEDICINA INTERNA

ASESORES DE TESIS:

Dr. Alberto F. Rubio Guerra

Dr. José Juan Lozano Nuevo

Dr. Francisco Moreno Rodríguez

Dr. Pedro A. Bendimez Osorio



México, D. F.

Febrero 1991



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

- I. RESUMEN
- II. INTRODUCCION
- III. OBJETIVOS
- IV. HIPOTESIS
- V. JUSTIFICACION
- VI. CRITERIOS DE INCLUSION
NO INCLUSION Y EXCLUSION
- VII. MATERIAL Y METODO
- VIII. RESULTADOS
- IX. CONCLUSIONES
- X. BIBLIOGRAFIA

RESUMEN

El presente trabajo analiza sistemáticamente el origen de fiebre - intrahospitalaria mediante un estudio observacional, transversal, retrospectivo, descriptivo y abierto del curso y causa de la fiebre. Se estudiaron a 383 pacientes ingresados al servicio de medicina interna de -- enero a diciembre de 1988. Elaborándose criterios de inclusión, no inclusión y exclusión.

De los 383 sólo 41 desarrollaron fiebre (10.7%) presentándose en 6.5 días como promedio, las edades fluctuaron entre 16 a 85 años (\bar{X} de 50.5 años). La relación por sexo fue: mujer 1.4, hombre 1. El pico febril máximo fue de 40°C (\bar{X} de 39°C). Los días de hospitalización se prolongaron a 15 (\bar{X} 3 días). Los cultivos fueron positivos en 11 casos (26.8%), el sitio más frecuente de infección fueron las vías -- urinarias, secundaria a la instalación de sondas intravesicales a permanencia. El germen mayormente involucrado fue *Citrobacter diversus*. El proceso febril remitió en 8 días y se prolongó a 15 días en un sólo paciente, por resistencia antimicrobiana. La terapéutica ofrecida se instauró de acuerdo al antibiograma.

Consideramos que es fundamental la identificación de la fuente del proceso febril de adquisición nosocomial, ya que de ello se desprenderán las medidas preventivas implementadas para disminuir la morbimortalidad en estos casos.

I N T R O D U C C I O N

La fiebre es una manifestación común de muchas infecciones agudas y crónicas, trastornos inflamatorios y algunas neoplasias. Los clínicos y los investigadores que intentaron explicar durante generaciones el papel protector de la fiebre durante la infección, debieron enfrentarse a obstáculos insalvables; sólo recientemente ha sido posible definir más claramente el papel desempeñado por la fiebre en la infección y en diversos estados patológicos. (1, 4, 22).

En 1961, Petersdorf y Beeson definieron a la fiebre de origen des conocido (FOI) como hipertermias mayor de 38.4°C, en diversas ocasio nes, durante un periodo mayor de 3 semanas, que no se lograba valorar con una semana de estancia en el hospital. Evidentemente estos criterios son arbitrarios, pero han resultado útiles para convencer a la comunidad médica del problema y de los retos que crean pacientes que suffren de fiebre de causa y origen no explicable. Siguiendo esta definición, se puede establecer comparación entre muchas series clínicas --- efectuadas durante los últimos treinta años. (3, 17, 19). Sin embargo, desde 1961, el perfil de estos pacientes ha cambiado especialmente por lo que se refiere a su inmunosuficiencia. Además han evolucionado las modalidades diagnósticas, y de investigación, se pueden efectuar - fuera del hospital, y sin embargo, el criterio de tres semanas de duración, todavía es válido, partiendo de que las causas de la fiebre, resultarán evidentes en plazo de dos semanas (3, 18, 27).

Constituyen pistas importantes para establecer la naturaleza benigna de la fiebre los siguientes datos: 1) el momento de aparición de la

fiebre, 2) La presencia o ausencia de periodos afebriles, 3) Antecedentes de trastornos emocionales, 4) Antecedente de exposición a fármacos y productos químicos, 5) Reacción a antibióticos y otros medicamentos, 6) Presencia de trastornos cutáneos crónicos, 7) Base genética, 8) Aparición periódica de la fiebre y 9) Posibilidad de crear las causas de la fiebre o de manipular el termómetro (6, 13, 27).

Desde el artículo básico de Petersdorf y Beeson, se han señalado series utilizando criterios descriptivos originales. En general, estos estándares para FOI han conservado su utilidad. Ciertamente, el médico experimentado considerará una febrícula como importante en el anciano y en el individuo con inmunosupresión. En general, para enfermos pediátricos muchos investigadores acortan el tiempo necesario para catalogar a la fiebre inexplicable como FOI. Por lo común, a las infecciones les corresponde el 30 al 40% de la fiebre de origen desconocido: a las neoplasias 20 a 30%, a enfermedades de la colágena 10 a 15% y a la categoría diversa el 10 a 15% (3, 10, 14, 21, 23). Cuadro 1.

Cuadro 1. Causas de Fiebre de origen desconocido

INFECCION (30-40%)

Infección hepatobiliar

Absceso Abdominal

Vías Genitourinarias

Tuberculosis extrapulmonar

Citomegalovirus

Infección por VIH

Fiebre Reumática

Fiebre Tifoidea

Mononucleosis Infecciosa

PROCESOS MALIGNOS (20-30%)

Linfoma

Hipernefroma

Hepatoma

ENFERMEDADES DE LA COLAGENA (10-15%)

Arteritis de célula gigante

Artritis reumatoide juvenil

Lupus eritematoso sistémico

DIVERSAS (10-20%)

Hepatitis granulomatosa

Sarcoidosis

Enfermedad Intestinal inflamatoria

Embolias pulmonares

Tiroiditis

Hematomas retroperitoneales

Esta distribución es válida para todas las edades. Sin embargo en una serie reciente de pacientes (1970-1980) el número de procesos malignos supero las causas infecciosas. Esto quizá represente mejores métodos de diagnóstico del enfermo externo y de su tratamiento. En general cuando la duración de la fiebre aumenta, la infección resulta cada vez menos probable. En casos de fiebre que dure más de seis meses, se pensará ante todo en enfermedades granulomatosas y enfermedad de Still del adulto. Dentro de cada categoría los tipos de enfermedad varían - según la edad. En niños muy pequeños menores de seis años, la infección es la que origina FOI con más frecuencia. En los mayores y adolescentes las causas más comunes son: Enfermedades de la colágena o Enfermedad in-

flamatoria del intestino. En el anciano las enfermedades de la colágena, especialmente arteritis de célula gigante y aumenta la frecuencia de causas diversas, como mixoma auricular. La infección y los procesos malignos se presentan con las mismas proporciones que en edades más jóvenes (2, 3, 10, 23).

El mecanismo bioquímico de la Similitud observada de acuerdo a las propiedades químicas, peso molecular del factor activador de los linfocitos (Interleucina I) y el producido por los macrófagos llamado pirógeno endógeno o factor Leucocitario, condujeron a los investigadores a formular la hipótesis de que estas sustancias pueden ser idénticas.

La interleucina I es un glucopéptico de 15000 daltons que es liberado por los macrófagos durante la fagocitosis o después de la exposición a endotoxinas. Esta sustancia actúa sobre las células T cooperadoras para inducir la producción del factor de crecimiento de células T; la Interleucina 2, (7, 9, 12).

La profundización de los conocimientos acerca del papel desempeñado por la fiebre en el proceso de inmunidad específica ha sido posible por la demostración de que la mitogénesis de linfocitos T cooperadores inducida por la lectina, así como la producción de linfocina se encuentran aumentados en la fiebre. El material que circula en animales a los que se les administra lipopolisacáridos de gram negativos o en el plasma de los seres humanos febriles, que es conocido como mediador endógeno leucocitario (MEL), también podría ser idéntico a la molécula de interleucina I/ Pirógeno leucocitario. El MEL es un glucopéptico de 15000 daltons que induce la mielopoyesis y la liberación de neutrófilos desde la médula ósea. Los efectos del MEL determinan un incremento de la respuesta inflamatoria y de las alteraciones nutricionales durante la

infección. Cuando el pirógeno leucocitario purificado es incubado con neutrófilos *in vitro*, induce la activación de estas células, ocasionando liberación de enzimas de gránulos específicos y aumento de la reactividad quimiotáctica, la producción de superóxido (22).

Asimismo el catabolismo acelerado de las proteínas musculares esqueléticas, que se observa en los traumatismos o las infecciones severas, podría deberse a la acción de un glucopéptico sérico que parece ser un pirógeno leucocitario. La movilización de dichas proteínas, probablemente sea necesaria para proporcionar aminoácidos y energía para el desarrollo de respuestas protectoras o para cubrir las demandas metabólicas aumentadas durante estas condiciones. La incubación de preparados musculares con suero proveniente de sujetos febriles o con pirógeno leucocitario altamente purificado, promueve la proteólisis a través de la acción de proteasas lisosómicas musculares, conocidas como catepsinas. El efecto del glucopéptico sérico y del pirógeno leucocitario es mediado a través de la génesis de prostaglandina E₁ en el tejido muscular y es bloqueado por la acción de los inhibidores de la ciclooxigenasa o de los glucocorticoides. De este modo las respuestas periféricas al pirógeno leucocitario se asemejan a las observadas en el hipotálamo como las prostaglandinas actuando como importantes moléculas con función de segundo mensajero (15, 16, 25).

Por lo tanto, la fiebre no es sólo una manifestación central de un proceso infeccioso, sino que, además los mecanismos moleculares involucrados en su patogenia pueden desempeñar un papel en el aumento de las respuestas nutricionales, inflamatorias agudas o inmunes específicas necesarias para limitar la infección o para erradicar los organismos responsables (5, 24, 26).

De esta forma, antes que pueda clasificarse que un sujeto tiene FOI hay que tomar una historia clínica muy completa y proceder a exámenes físicos, junto con pruebas de laboratorio, de investigación y una radiografía de tórax. La historia clínica debe incluir el fondo genético, antecedentes de viaje, exposición a agentes biológicos y químicos, historia de trabajo y actividad sexual. La rapidez con la cual se investiga al diagnóstico depende del estado del paciente; los enfermos estables con febrícula, no necesitan ingresar en el hospital. Con la aparición de las modernas técnicas de estudio con radioisótopos, estos individuos básicamente pueden someterse a casi todos los estudios excepto la biopsia hepática y la laparotomía exploradora, como externos (2,8). Un enfermo que empeora clínicamente con pérdida de peso, incapaz de trabajar o en quien se sospecha un padecimiento que pone la vida en peligro y para el cual hay que establecer tratamiento urgente (p. ej. endocarditis o tuberculosis miliar) debe ser hospitalizado (5, 11, 20).

Desgraciadamente hasta el momento, muchos estudios publicados sobre las características etiológicas y epidemiológicas de la fiebre, se engloban dentro del término " Fiebre de origen desconocido ". Sin embargo y curiosamente sólo un pequeño grupo de estos pacientes caen en tal categoría; en los U.S.A. se han publicado a la fecha algunos reportes en relación al problema ya que el curso hospitalario de un paciente se presenta fiebre, en ocasiones no se definen las causas de ello, lo que se correlaciona con los reportes efectuados en los principales libros de Medicina Interna y de Infectología, pero sin un análisis sistemático del origen de la fiebre (4, 6).

O B J E T I V O S

1. Establecer un adecuado análisis estadístico en forma retrospectiva del curso y causas de fiebre intrahospitalaria.
2. Precisar la respuesta terapéutica en cada paciente hospitalizado con fiebre.
3. Determinar el número de días en que se desarrolló la fiebre, posterior al ingreso del paciente.
4. Definir el número de días en que se resolvió la fiebre y cual fue su pico más alto.
5. Aprovechar los resultados obtenidos en la atención subsecuente a nuestros pacientes.

H I P O T E S I S

ALTERNA:

La recopilación estadística en forma retrospectiva de datos, sobre los pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna, de una unidad de segundo nivel de atención, debe ser útil para precisar la causa de la fiebre y la respuesta a la terapéutica ofrecida.

DE NULIDAD:

El análisis estadístico retrospectivo de los pacientes con fiebre en Medicina Interna, no es valorable para precisar la causa de la fiebre y la farmacoterapia establecida.

JUSTIFICACION

La fiebre al igual que el dolor aparecen como sintomatología común en muchos individuos, siendo necesario conocer el origen de la misma y recopilar la información en forma práctica para resolver este problema el no determinar la etiología de la fiebre, prolongan la estancia hospitalaria de los pacientes, lo que implica mayores derrogaciones humanas y materiales, y la terapéutica no se puede establecer en forma precisa en las medidas en que se desconoce la causa de la misma.

C R I T E R I O S

INCLUSION:

Se analizarán a todos los pacientes ingresados en el servicio de Medicina Interna en el lapso de un año (Enero a Diciembre de 1988).

Presencia de fiebre posterior a las 48 horas de su ingreso al servicio.

Pacientes con fiebre a su ingreso, los cuales permanecieron -afebriles 48 horas, para posteriormente volver al proceso febril.

NO INCLUSION:

Pacientes con tratamientos previos, 1 semana antes de su ingreso, especialmente antibióticos de cualquier tipo y dosis empleada. Pacientes con reactivación del cuadro febril por la misma etiología que a su ingreso.

EXCLUSION:

Presencia de expedientes incompletos o con falta de secuencia en el tratamiento.

Egresos voluntarios de los pacientes e interrupción del curso del estudio en las primeras 24 horas.

MATERIAL Y METODO

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional, transversal, descriptivo y abierto, llevado a cabo en el Hospital General de Ticomán efectuado mediante valoración clínica, la causa de la fiebre, en los expedientes de los pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna de Enero a Diciembre de 1988.

Se estudiaron un total de 383 pacientes, ingresados al servicio de Enero a Diciembre de 1988. Incluyendo a todos aquellos con proceso febril 48 horas posteriores a su ingreso, y asimismo, con fiebre al inicio eutermia y reactivación de las mismas 48 horas después.

Los datos obtenidos fueron analizados mediante índices de frecuencia, porcentajes y media aritmética.

RESULTADOS

De los pacientes estudiados sólo 41 de estos desarrollaron fiebre para un porcentaje del 10.7% (Tabla I), con un promedio de días en los que se presentó la fiebre de 6.5, las edades de los pacientes fluctuaron de 16 a 85 años (\bar{x} 50.5) la relación mujer/hombre respectivamente de 1.4/1. Remitiendo la fiebre en un promedio de 8 días, prolongándose en sólo un paciente en forma excepcional durante 15 días (Tabla II).

El pico febril máximo fue de 40°C. con una (\bar{x} de 39°C) 3 pacientes con temperatura igual o mayor a 39.4°C con un 7.3%, 12 pacientes con temperatura entre 38.6°C y a 39.4°C con un 29.2%, 26 pacientes con temperatura de 37.9°C a 38.6°C con un 63.4% (Tabla III), promedio de 15 días de estancia hospitalaria.

Con un total de cultivos positivos en 11 casos de los 41 analizados, para un promedio de 26.8% (Tabla IV) con aislamiento en más del 60%, principalmente a expensas de Coli bacilos y Citrobacter. (Tabla VI, VII). De la sospecha de infección con cultivos negativos, que desarrollaron fiebre 48 horas después de su ingreso, se detectaron a nivel gastrointestinal, miembros inferiores postflebitis, vías respiratorias y urinario (Tabla VIII). La terapéutica ofrecida, se basó, según la sensibilidad del germen encontrado y aislado, incluyéndose a las sulfonamidas (Cotrimoxazol en 6 casos), betalactámicos (Penicilina sódica cristalina en 11), aminoglucósidos (Amikacina y Gentamicina en 17) y otros como el Metronidazol en 1, Dehidroemetina 1, y Ampicilina/Sulfactam en 1 (el de mayor estancia hospitalaria, por resistencia antibiótica), similarmente como dicloxacilina y ampicilina (Tabla IX).

T A B L A I

FIEBRE DE ORIGEN NOSOCOMIAL

No. Pacientes	No. de Pacientes con Fiebre	%
383	41	10.7

T A B L A I I

FIEBRE DE ORIGEN NOSOCOMIAL

No. de Días de Remisión de la Fiebre	Promedio %
MAYOR NUMERO DE DIAS 15	8
MENOR NUMERO DE DIAS 1	

T A B L A I I I

FIEBRE DE ORIGEN NOSOCOMIAL

TEMPERATURA	NO. DE PACIENTES	PORCENTAJE %
IGUAL O MAYOR A 39.4	3	7.3
DE 38.6 A MENOS 39.4	12	29.2
DE 37.9 A MENOS 38.6	<u>26</u>	<u>63.4</u>
	41	100.0

T A B L A I V

FIEBRE DE ORIGEN NOSOCOMIAL

NO. DE PACIENTES	CULTIVOS POSITIVOS	%
41	11	26.8

T A B L A V

FIEBRE DE ORIGEN NOSOCOMIAL

LOCALIZACION	ACTIVIDAD MICROBIANA	
	NO. DE CASOS	MICROORGANISMO
URINARIA	10	- CITROBACTER - PROTEUS VULGARIS - E. COLI - SALMONELA SP
RESPIRATORIA	1	- ST. AUREUS

T A B L A V I

FIEBRE DE ORIGEN NOSOCOMIAL

PACIENTES CON IDENTIFICACION DE GERMESES

EDAD	SEXO	MICROORGANISMO	LOCALIZACION	DIAGNOSTICO (S)
16	M	CITROBACTER DIVERSUS	URINARIO	D.M. II/ INSUF. RENAL
43	M	PROTEUS VULGARIS	URINARIO	D.M. PIELONEFRITIS CRONICA
40	M	E. COLI	URINARIO	D.M./ EVC TROMBOTICO
88	M	CITROBACTER DIVERSUS	URINARIO	HAS/EVC HEMORRAGICO
85	F	CITROBACTER DIVERSUS	URINARIO	CHAN/ INSUF. HEPATICA

T A B L A V I I

FIEBRE DE ORIGEN NOSOCOMIAL

PACIENTES CON IDENTIFICACION DE GERMENES

EDAD	SEXO	MICROORGANISMO	LOCALIZACION	DIAGNOSTICO (S)
50	F	PROTEUS VULGARIS	URINARIO	D.M. II
60	F	CITROBACTER DIVERSUS	URINARIO	HAS/IRA/EVC TROMBOTICO
29	F	E. COLI	URINARIO	ABSCESO HEPATICO AMIBIANO
29	F	CITROBACTER DIVERSUS	URINARIO	FIEBRE TIFOIDEA
40	F	ST. AUREUS	RESPIRATORIO	EPOC/HAS/ COR PULMONALE
32	M	E. COLI	URINARIO	D.M. II

T A B L A V I I I
FIEBRE DE ORIGEN NOSOCOMIAL

SOSPECHA DE INFECCION CON CULTIVOS NEGATIVOS

LOCALIZACION	NO. DE CASOS
DIALISIS PERITONEAL	1
MIEMBROS TORACICOS	2
RESPIRATORIA	12
URINARIA	10
GASTROINTESTINAL	5
TOTAL	30

T A B L A I X
FIEBRE DE ORIGEN NOSOCOMIAL

FARMACO	NO. DE CASOS
AMINOGLUCOSIDOS	17
BETALACTAMICO NATURAL	11
SULFONAMIDAS	6
BETALACTAMICO SEMISINTETICO	3
BETALACTAMICO SEMISINTETICO/ ANTIBETALACTA- MASA	1
CLORAMFENICOL	1
IMIDAZOLES	1
DEHIDROEMETINA	1
ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS	1

C O N C L U S I O N E S

1. La causa principal de fiebre intrahospitalaria son procesos infectocontagiosos.
2. Los tipos de gérmenes más frecuentes fueron: *Citrobacter diversus* y *E. Coli*.
3. El aparato más afectado fue el urinario.
4. La remisión de la fiebre fue la regla en todos los pacientes.
5. Se deben realizar cultivos seriados para identificar los gérmenes.
6. Es probable que la frecuencia de las infecciones intrahospitalarias sea secundaria a la manipulación en procedimientos técnico - médicos.
7. La incidencia global en nuestro servicio sobre infecciones hospitalarias adquiridas que fue del 10.7% sea un punto de referencia y comparativo para otras unidades y servicios.
8. La identificación del foco febril de manera temprana puede disminuir la tasa de morbimortalidad.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- BARTLETT, J. Internal medicina: infectious diseases. *Jama*, Junio 4 1982; 247 (21): 2953-2955.
- 2.- BEN-SHOUGHAN, M, Laparotomía exploradora en la fiebre de origen desconocido. *Surg. Gynec Obst.* 1971; 13: 994.
- 3.- BRUSCH, J. WEINSTEIN, L. Fiebre de origen desconocido. Diagnósticos difíciles. *Clinicas Médicas de Norteamérica. Interamericana. Mc. Graw Hill.* 1988; 5: 1327-1339.
- 4.- BRAUNWALD, E. Isselbacher, K. Petersdorf, R. Wilson, J. Martín J. Fauci, A. Chills and fever. *Principles of internal medicine. Harrison* 1988: 50-57.
- 5.- CAPLAN, Es. Hoyt, NJ. Sinusitis nosocomial. *Jama.* 1982; 247: 639-641.
- 6.- CHANG, J., GROSS, H., Utilidad del naproxen en el diagnóstico diferencial de la fiebre de origen desconocido en los pacientes con cancer. *Am J Med (En Español)* 1984; 19 (4): 250-254.
- 7.- DOUGLAS, A., MOORE-GILLON, J., EYKYN, S., Fever during treatment of infective endocarditis. *The Lancet.* Junio 14. 1986; 1341-1343.
- 8.- FREEMAN, J., ROSNER, BA., Mc GOWAN, J. Efectos adversos de las infecciones nosocomiales. *J Infect. Dis.* 1979; 140: 732-740.
- 9.- FREISCHLAS, J.N., BUSUTTLIL, R. The value of postoperative fever -- evaluation. *Surgery.* Agosto 1983; 94 (2): 358-63.
- 10.- GERACI, J.E., Fiebre de origen oscuro. El valor de la exploración abdominal en su diagnóstico, reporte de 70 casos. *Jama* 169: 1306.
- 11.- GREEN, J. WENZEL, R., Infecciones postoperatorias. un estudio controlado sobre la duración de la estancia hospitalaria y los costos directos de hospitalización. *Ann Surg.* 1977; 185: 264-268

- 12.- HALEY, W., ROBERT., SCHABERG, R., DENNIS., VON ALLMEN, J., Mc GOWAN J., Estimating the extra charges and prolongation of hospitalization due to nosocomial infections a comparasion of methods. J Infect. Dis. Febrero 1980; 141 (2): 248-256.
- 13.- KLIMEK, J., AJEMIAN, E., GRACEWSKI, J., KLEMAS, B., QUINTILIANI, R., Un análisis prospectivo de fiebre nosocomial en pacientes de - Ginecología y Obstetricia. Jama. Junio 1982; 247 (24): 3340-3343.
- 14.- KNODEL, R., ARTHUR, BEEKNAN, F., JEROME. Unexplained fevers in patients with nasotracheal intubation. Jama. Agosto 1983; 248 (7): - 868-870.
- 15.- LISFSHITZ, A., LOPEZ, B.J., DIAZ, L., PEREZ, J., HAUVA, K.J. Estudio secuencial del paciente febril. Prensa Med. Mex. Marzo-Abril 1978; año XLIII (3-4): 76-82.
- 16.- MACKOWIAK, A., PHILIP., F. LEWAISTRE, CH., Drug fever: a critical - appraisal of conventional concepts. An 'analysis of 51 episodes in two Dallas Hospitals and 97 episodes reported in the English Literature. Ann Intern Med. 1987; 106: 728-733.
- 17.- Mc GOWAN, J., ROSE, J.N.; SCHABERG, D., HALEY, R. Fever in hospitalized Patients. With special reference of the medical service. -- Marzo 1987; 82: 580-586.
- 18.- MELLORS, W. J., HORWITZ, R., HARVEY, M., HORWITZ, S. A simpley index to identify occult bacterial infection in adults with acute unexplained fever. Arc Inter. Med. Abril 1987; 147: 666-671.
- 19.- MORENO , M., SEQUEIROS, J., IZUNDEGUI, E., GERARDO, O., Fiebre de origen desconocido. Octubre 1985; 471-474.
- 20.- ROTHMAN, D.L. Laparotomia diagnóstica para la fiebre y el dolor abdominal de origen desconocido. Am J. Surg. 1977; 133: 273.
- 21.- SAMBASIVARAO, V., SRINIVASAN, G., LILIEEN, L., WEH, T., PILDES, R., Fiebre en recién nacidos durante los primeros días de vida. Pediatrics. Enero 1982; 69 (1): 40-44.

- 22.- SMITH, H. THIER, O.S., Enfermedades infecciosas: mecanismos patogénicos. Patogenia de la fiebre. Fisiopatología. Principios biológicos de la enfermedad. 1988; Panamericana, México, 160-163.
- 23.- SPENGLER, R., GREENOUGH, W., Costos hospitalarios y mortalidad atribuida a bacteremias nosocomiales. *Jama* 1978; 240: 2455-2458.
- 24.- TANNER, M., HALE, DC. La naturaleza es una enfermedad infecciosa hospitalaria. *Rev. Infect. Dis.* 1983; 5: 1049-1060.
- 25.- THOBURN, R., FEKETY, F., CLUFF, L., MELVIN., V. Infecciones adquiridas intrahospitalariamente. *Arch Intern Med.* 1968; 121: 1-10.
- 26.- TOLKFF, R., RUBIN, R. Nuevas alternativas en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario. *Am J Med.* Abril 1987; 82 (suppl) 4A: 270-277.
- 27.- WESTWOOD, J., LESGRACE, J., MITCHELL, M., Infecciones adquiridas hospitalariamente: presente e impacto futuro y la necesidad de acciones positivas. *Can Med Assoc.* 1974; 110: 769-774.