



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
DIVISION DE ESTUDIOS POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "ANTONIO FRAGA MOURET"

FIEBRE DE ORIGEN OCULTO: CAMBIOS A TRAVES DE LAS SERIES
REALIZADAS EN CMN LA RAZA

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO EN ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

PRESENTA

Dr. Juan De Santiago Leños

ASESOR DE TESIS

Dr. Moisés Casarrubias Ramírez



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MEXICO

MEXICO, D.F: 2012



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 esta 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.

DR JESUS ARENAS OSUNA

Jefe de División de Educación en Salud del HECMN La Raza

DRA OLGA LIDIA VERA LASTRA

Profesor titular del Curso Universitario de Medicina Interna (UNAM)

DR JUAN DE SANTIAGO LEAÑOS

Residente de Cuarto año de la Especialidad de Medicina Interna

N° R-2011-3501-39

INDICE

• Hoja de autorización de tesis.....	1
• Resumen.....	3
• Summary.....	4
• Antecedentes.....	5
• Material y métodos.....	9
• Resultados.....	10
• Discusión.....	18
• Conclusiones.....	21
• Bibliografía.....	22
• Anexos.....	24

RESUMEN

FIEBRE DE ORIGEN OCULTO (FOO) : CAMBIOS A TRAVES DE LAS SERIES REALIZADAS EN CMN LA RAZA

Objetivo: Comparar las tendencia observada a lo largo del tiempo con respecto a las causas, y estrategias diagnósticas en pacientes con FOO del CMN La Raza.

Material y Métodos: Diseño observacional, ambispectivo y comparativo. Estudio transversal analítico. Se identificaron las series de FOO realizadas en nuestro servicio, que cumplían con los criterios mínimos de inclusión. Se compararon 3 series, las dos primeras con casos de FOO según los criterios de Petersdorf y la serie actual con casos de FOO según los criterios de Knockaert.

Análisis estadístico: Estadística descriptivo, Análisis bivariado con X² para variables nominales y T de Student para variables numéricas .

Resultados: El análisis comparativo identificó un aumento en la frecuencia de las enfermedades inflamatorias no infecciosas (32%); en las causas indeterminadas (21%); disminución en el uso de Laparotomía exploradora (8.6%) e incremento en el uso de estudios histopatológicos como herramientas diagnósticas. No se encontró diferencia significativa en cuanto el número de días de estancia hospitalaria.

Conclusiones: Los cambios en los criterios definatorios de los casos de FOO, han permitido identificar un grupo de pacientes de muy difícil diagnóstico.

Palabras clave: Fiebre de origen oculto, comparación de series.

SUMMARY

FEVER OF UNKNOWN ORIGIN (FUO): CHANGES ALONG TIME IN CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA SERIES

Objective: Comparative study of trends over time in patients of CMN La Raza.

Material and Methods: Observational, comparative and ambispective design. Cross sectional study. We identified FUO series performed in our service, meeting minimum inclusion criteria. We compared 3 series, the first two cases of FUO according to the Petersdorf criteria and current FUO cases according Knockaert criteria.

Statistical analysis: Descriptive analysis was made with simple frequencies, mean \pm standard deviation, median \pm interquartile range. Bivariate analysis with X² for nominal data and T test for numeric variables with a significance level of 0.05 for a two-sided hypothesis.

Results: The comparative analysis showed an increased frequency of non-infectious inflammatory diseases (32%); increase in undetermined causes (21%); decrease in the use of Exploratory laparotomy and (8.6%); and increased use of histopathology as a diagnostic tool. No significant difference was found in the number of hospital days.

Conclusions: The changes of diagnostic criteria for a case definition of FUO, has provoked a highly selected group of patients with very difficult diagnosis.

Keywords: Fever of occult origin, comparison of series.

INTRODUCCION

La fiebre de origen oculto (FOO), es un síndrome que se ha definido de diferentes maneras a lo largo del tiempo. Se refiere a un espectro clínico de pacientes que acuden a consulta por presentar fiebre como manifestación única o predominante, magnitud considerable (más de 38 grados centígrados), duración prolongada (en general más de tres semanas), y en quienes los resultados de la evaluación clínica y estudios paraclínicos iniciales no han identificado su causa (1). Los criterios específicos para clasificar a un paciente como portador de este síndrome han ido evolucionando, desde que Petersdorf propuso en 1961, los siguientes: fiebre mayor de 38.3°C (101°F) en varias ocasiones por más de tres semanas y diagnóstico incierto después de una semana de estudios en un internamiento hospitalario (Anexo 1) (2).

Dichos criterios se han ido modificando como un reflejo de los cambios en el perfil epidemiológico, los recursos tecnológicos y los estilos de práctica médica en los diferentes sistemas de salud. De esta forma, Durak y Street, sugirieron cambios en la definición original, suprimiendo la necesidad de una semana de hospitalización, y proponiendo una estancia intrahospitalaria de sólo 3 días, o bien, 3 consultas médicas subsecuentes, sin llegar a un diagnóstico etiológico, como criterio alternativo (3). Además, propusieron 4 subtipos de Fiebre de Origen Oculto: FOO clásica, nosocomial, en pacientes inmunocomprometidos y relacionada a infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), debido a que cada subtipo tiene una distribución causal diferente (Anexo 2) (3). En el presente estudio nos enfocaremos al estudio de FOO clásica.

Knockaert, propuso, un protocolo mínimo de estudios negativos antes de clasificar a un paciente como portador de FOO; es decir, un criterio cualitativo, en vez de un número preestablecido de consultas o número de días de hospitalización (Anexo 3) (1).

Aunque la fiebre es una manifestación frecuente de muchas enfermedades, la incidencia de FOO clásica es menor, reportándose en series internacionales de menos del 1 hasta el 16% de internamientos hospitalarios en un servicio de Medicina Interna. En las series publicadas en México se han descrito incidencias bajas del 0.5 al 1.06% (1, 4, 5). En cuanto a la mortalidad se ha reportado que oscila entre 1 a 7%, incluyendo la series mexicanas (4, 6, 7, 8).

Debido a la gran cantidad de enfermedades causales, éstas se han dividido en 5 categorías diagnósticas para simplificar el reporte de los resultados de los diferentes estudios: enfermedades infecciosas, neoplásicas, inflamatorias no infecciosas, misceláneas e indeterminadas (1, 6).

Desde el reporte de 100 casos de Petersdorf y Beeson en 1961 (2), se han observado cambios en la incidencia de las enfermedades causales en diversos estudios internacionales: en los estudios de Sheon (1963), Jacoby (1973), Hassan (1974) y Howard (1977) se reportaron como primer causa de FOO las infecciones (2, 9, 10, 11, 12). En estudios posteriores, Larson (1980) y Barbado (1992) encuentran como causa más frecuente las neoplasias (13, 14). También se observa en series recientes un incremento de las causas inflamatorias no infecciosas (15, 16). Estos reportes han dado pauta a cambios en la definición inicial de FOO, así como en sus características cualitativas ya mencionadas.

En nuestro país también se han publicado diversas series; dentro de las primeras encontramos la de Arriaga (1970) donde se reporta como primer causa de FOO las infecciosas y dentro de éstas la primer causa fue el absceso hepático amibiano (16). Posteriormente, en la serie de Lascurain (1980), la primer categoría causal de FOO fue infecciosa siendo la Tuberculosis la enfermedad más frecuente (8). La serie de Molina-Gamboa (1994), también reportó como primer causa las infecciones, y dentro de ellas la tuberculosis y la infección por VIH como primer lugar (4). Estas tres series fueron realizadas en el Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán y en ellas se mantiene como principal causa la infecciosa, pero se observan claramente cambios a través del tiempo con un incremento paulatino en las enfermedades neoplásicas. También se ha publicado una serie de Arce-Salinas y cols. del Hospital Central de Petróleos Mexicanos reportándose como primera causa de FOO las infecciones siendo la más frecuente la fue infección por VIH (17). Todas estas publicaciones se realizaron antes de que Durak y Street, propusieran la FOO relacionada a VIH como una categoría separada.

Tanto en estudios internacionales como de nuestro país se han documentado algunos cambios tanto en el número de días de estancia intrahospitalaria, necesidad de estudios histopatológicos, realización de Laparotomía exploradora para llegar a un diagnóstico, y en la incidencia de pacientes que aún completando el protocolo de estudio no se logró llegar a un diagnóstico.

Así en cuanto el número de días de estancia intrahospitalaria el trabajo de Lascurain (1980) reporta de 8 a 105 días con un promedio de 37 días; Moran (1992) reportó un tiempo de hospitalización de 8 a 78 días con un promedio de 25.4 días; Molina-Gamboa (1994) tiempo de hospitalización de 8 a 54 días con media de 22 días; Arce-Salinas (2005) tiempo de hospitalización de 6 a 57 días con una media de 16 días, y Bleekers-Rovers (2007) reporta hospitalización de 3 a 177 días con un promedio de 24 días de duración (4, 7, 8, 16, 17).

En el estudio de Petersdorf (1961) se reportó 23 biopsias diagnósticas y 8 laparotomías diagnósticas. Lascurain (1980) reportó el uso de laparotomía exploradora en 23 casos siendo útil en 18 casos (78%), además se documentó la realización de biopsia hepática realizándose en 15 casos por biopsia percutánea y dos en laparoscopia, siendo útil para el diagnóstico y tratamiento en 3 casos (20%). Moran (1992), reportó once casos que requirieron de laparotomía exploratoria, la cual ayudó al diagnóstico en nueve de ellos. Molina-Gamboa (1994) encontró que el 52% de sus casos requirieron de estudio histopatológico y se realizaron 8 laparotomías (10%). Arce-Salinas (2005) reportó 6 casos que requirieron de procedimientos quirúrgicos como parte del estudio para encontrar el diagnóstico, de las cuales cuatro fueron biopsia de nódulos linfáticos y una de piel; realizándose únicamente una laparotomía exploradora. (2, 4, 8, 17, 18).

También se han observado cambios en la frecuencia de pacientes sin diagnósticos al término del protocolo de estudio: Petersdorf (1961) 7%, Jacoby (1973) 5%, Larson (1982) 13%, Arriaga (1972) 15%, Lascurain (1980) 6%, Moran (1992) 12.5%, Molina-Gamboa (1994) 16%, Arce-Salinas (2005) 11% sin diagnóstico (2, 4, 8, 10, 13, 16, 17, 18).

En las series reportadas en nuestro hospital, se incluye el estudio de Frati (1988) con 127 casos, reportando causas infecciosas en el 41%, neoplásicas en el 18%, inflamatorias no infecciosas en 17%, misceláneas en 8% y no determinadas en 15%. El tiempo de hospitalización varió de 4 a 300 días con una media de 15 días, en uno a tres periodos de hospitalización; además se documentaron 24 casos en los que se realizaron biopsia y 16 casos en los que se realizó Laparotomía protocolizada. La serie de Olvera (2002) reporta que el tiempo transcurrido desde el primer contacto en el hospital hasta el momento del diagnóstico fue de 75 días; las causas infecciosas representaron el 50%,

las inflamatorias no infecciosas el 25%, neoplásicas el 19%, misceláneas 2% y sin diagnóstico 2%. Se requirió estudio histopatológico en 37% y de laparotomía exploradora en el 4%. Mientras que en la última serie de López realizada en el 2005 se reportan causas infecciosas 45%, inflamatorias no infecciosas 25%, neoplásicas 5%, misceláneas 5% e indeterminadas en 20%. (19, 20, 21)

En general, la tendencia mundial es hacia un descenso en la realización de estudios invasivos y laparotomías, y al mismo tiempo un incremento en la tasa de casos que permanecen sin diagnóstico causal.

El objetivo del presente estudio fue realizar un análisis comparativo de las tendencias observadas a lo largo del tiempo en nuestros pacientes con la finalidad de conocer mejor nuestra epidemiología tanto local como nacional de enfermedades causales y optimizar nuestro abordaje diagnóstico.

MATERIAL Y METODOS

El objetivo fue comparar las tendencias observadas a lo largo del tiempo con respecto a las causas, y estrategias diagnósticas en pacientes con FOO del CMN La Raza. Se incluyeron tres cohortes de pacientes con FOO atendidos en el departamento de Medicina Interna del HECMN La Raza; dos de ellas, realizadas antes del 2003, que cumplieron con los criterios de Petersdorf. La primera de ellas publicada por el Dr. Frati, abarcó un periodo de más de 7 años, desde Mayo de 1979 a Abril de 1987. La segunda cohorte realizada por el Dr. Olvera en un periodo de 4 años, abarcando de Enero de 1998 a Julio del 2002. Finalmente, se incluyó una cohorte de pacientes reclutados desde Enero de 2003, hasta Junio de 2011, los cuales cumplían los criterios de Petersdorf y Knockaert. Se excluyeron aquellas series que no contaran con la información suficiente para su análisis.

El diseño del estudio fue observacional, ambispectivo, comparativo, transversal y analítico. El análisis descriptivo se realizó mediante distribución de frecuencias, media \pm desviación estándar, mediana \pm rango intercuartílico, de acuerdo a la escala de medición y tipo de distribución de las variables. El análisis bivariado se realizó mediante χ^2 para variables nominales y T de Student para variables numéricas con un nivel de significancia de 0.05 para una hipótesis de dos colas.

Se comparó la distribución de las categorías causales, la proporción de pacientes sin diagnóstico causal definitivo, la realización de laparotomía protocolizada, el promedio de días de estancia hospitalaria y los estudios histopatológicos diagnósticos entre las series realizadas antes y después del 2003.

RESULTADOS:

Se incluyeron tres cohortes de pacientes con FOO atendidos en el departamento de Medicina Interna del HECMN La Raza. La primera de ellas publicada por el Dr Frati con un total de 127 casos de FOO. La segunda cohorte realizada por el Dr Olvera con 100 casos. Finalmente la serie actual con un total de 70 casos.

La comparación inicial incluyó las dos primeras series realizadas en HECMN La Raza en las cuales se aplicaron los mismos criterios clasificatorios de Fiebre de Origen Oculto, y en donde la diferencia principal entre ellas, reside en la disponibilidad de nuevos recursos tecnológicos para el diagnóstico. Posteriormente se compararon la serie inicial del Dr Frati versus la actual en donde los pacientes tienen diferencias con respecto tanto a los criterios de definición de caso, como en el uso de nueva tecnología, y por último realizamos un análisis comparativo entre las cohortes de Olvera y actual en donde pese a que los criterios clasificatorios para los casos de Fiebre de Origen Oculto son diferentes ya se usaba en ambas series un abordaje diagnóstico muy similar.

Se compararon las características basales (tabla 1), las categorías causales (tabla 2, 3 y figura 1), así como la necesidad de realizar estudios cruentos como son estudios histopatológicos y Laparotomía protocolizada (tabla 4). Finalmente, se hicieron análisis secundarios (post-hoc) para comparar diferencias en la distribución de las enfermedades causales de FOO, al interior de las categorías diagnósticas infecciosa e inflamatoria no infecciosa que fueron las causa más frecuentes en las tres series. (tabla 5 y 6)

En las dos primeras cohortes, (Frati y Olvera), se observó una gran variación en la estancia hospitalaria, reportándose en la primera cohorte 15 días y en la de Olvera 75 días. En cuanto a la distribución por género, la cohorte de Frati tuvo un 51.2% de mujeres vs 46% en la de Olvera. El promedio de edad fue de 37 años para la cohorte de Frati y para la de Olvera de 40. En cuanto a las defunciones, se reportaron 9 defunciones en la cohorte de Frati (7%) por sólo una defunción en la de Olvera (1%); observándose una mayor mortalidad en la serie de Frati con una diferencia estadísticamente significativa, (OR= 7.5 , IC 95% 0.95-161, $p < 0.05$). Se observó que la categoría causal más frecuente en ambos estudios fue las infecciosa con 53 casos en la serie de Frati (41.73%), y

52 casos en la de Olvera (52%). El número de infecciones sistémicas también fue muy semejante en ambas series con 39 casos (30%) para Frati y 34 (34%), para Olvera. Las infecciones localizadas fueron más frecuentes en el estudio de Olvera 18% vs 11% aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. La infección más frecuente en ambas series fue la Tuberculosis reportándose en la cohorte de Frati 13 casos (10.23%) y en la de Olvera 16 casos (16%) seguida de la salmonelosis con 6 casos en cada estudio y la Endocarditis infecciosa con 7 casos (5.51%) en la cohorte de Frati y 4 casos (4%) en la de Olvera, sin que hubiera diferencias significativas en ninguna de ellas.

Las enfermedades Inflammatorias no Infecciosas fueron la segunda causa de FOO en ambas series, reportándose en la cohorte de Frati 23 casos (17.32%) y en la cohorte de Olvera 25 casos (25%); siendo la principal causa de esta categoría, en ambas series, el Lupus Eritematoso Sistémico con 11 casos (8.66%) en la cohorte de Frati y 15 casos (15%) en la de Olvera (OR 0.54, IC 95% 0.22-1.22, $p=0.137$); en segundo lugar Enfermedad de Still con 4 casos en la cohorte de Frati (3.14%) y 3 casos en la de Olvera (3%).

El análisis de la categoría causal Neoplásica reportó en la cohorte de Frati 22 casos (17.32%) y 19 casos en la de Olvera (19%), siendo las neoplasias Hematológicas las más frecuentes, con 16 casos en el estudio de Frati (12.59%) y 15 casos en el de Olvera. Las neoplasias sólidas se reportaron en 6 casos de la serie de Frati (4.72%) y 4 casos en la de Olvera (4%). La enfermedad más frecuente de la categoría Neoplásica en ambas series fue el Linfoma de Hodgkin con 9 casos en la cohorte de Frati (7.08%) y 12 en la de Olvera (12%). En la serie de Frati se reportaron 3 casos (2.36%) de Carcinoma de Primario Desconocido mientras que en la serie de Olvera no se reportó ninguno.

En la categoría de causas Misceláneas se reportaron 9 casos en la cohorte de Frati (16.08%) y 2 en la de Olvera 2 (2%), siendo la principal causa reportada en la cohorte de Dr Frati la Fiebre Facticia; mientras que en la cohorte de Olvera no se especifican las causas de esta categoría causal.

20 casos quedaron clasificados como FOO de causa indeterminada en la cohorte de Frati (15.74%) mientras en la cohorte de Olvera se reportaron

únicamente 2 casos (2%), con una diferencia estadísticamente significativa entre ambas series (OR= 9.16 IC 1.99-58.26, $p<0.05$).

En cuanto al uso de estudios cruentos se reportó una utilidad de estudios Histopatológicos para la cohorte de Frati en 24 casos (18.89%) vs 37 casos en la de Olvera (37%), (OR=2.52, IC 1.32-4.81, $p<0.05$). Mientras que la utilidad de Laparotomía Exploradora para la cohorte de Frati fue en 16 casos (12.59%) vs solo 4 casos en la de Olvera 4 (4%) siendo también estadísticamente significativa (OR= 3.46, IC 1.04-12.7, $p<0.05$).

El estudio comparativo entre la cohorte de Frati y la actual mostró un incremento en el promedio de días de estancia hospitalaria: para la serie de Frati fue de 15 días y para la serie actual 26 días. En cuanto al género se encontró un descenso en la proporción de casos femeninos con un 51.2% en la cohorte de Frati vs un 35% en la actual. El promedio de edad fue similar siendo para la cohorte de Frati 37 y para la actual de 41 años. La tasa de defunciones fue semejante con 9 fallecimientos en la cohorte de Frati (7%) mientras que en la actual se reportaron 6 (8.60%).

En el análisis de las 5 categorías causales, se observó una disminución significativa en la frecuencia de enfermedades infecciosas, bajando de 53 casos (41.73%) en la serie de Frati, a 18 casos (25.7%) en la actual (OR= 2.0, IC 95% 1.04-4.14, $p<0.05$). También se redujo el número de infecciones sistémicas de 39 casos (30%) en la serie de Frati, a solo 12 (17.14%) en nuestra cohorte (OR 2.14, IC 0.98-4.74, $p=0.037$). Las infecciones localizadas se reportaron en la cohorte de Frati en 14 casos (11%) y en la actual 6 casos (8.5%) sin haber diferencia significativa. La infección más frecuente para ambas cohortes fue la Tuberculosis reportándose en 13 casos (10.23%) para la serie de Frati; mientras que para la serie actual la Tuberculosis se identificó en 7 casos (10%). Se observó un descenso en cuanto al reporte de casos de Endocarditis bajando de 7 casos en la serie de Frati (5.51%) a solo un caso en la serie actual (1.42%). También se redujo el número de casos de Absceso hepático de 5 casos a solo uno (3.93 y 1.42% respectivamente).

Las causas Inflammatorias no Infecciosas ocuparon en la serie Actual la primer categoría causal (32%) mientras que para la serie de Frati fue la segunda con 17.32% (OR= 2.21, IC 1.07-4.5 $p<0.05$). La enfermedad más frecuente en esta categoría en ambas cohortes fue el Lupus Eritematoso Sistémico, reportándose

en la cohorte de Frati 11 casos (8.66%) y en la actual en 12 casos (17%). En segundo lugar de esta categoría se ubicó la enfermedad de Still del adulto, con 4 casos (3.14%) en la cohorte de Frati por 4 casos en la nuestra (5.71%).

El análisis de la categoría causal Neoplásica no mostró diferencias notables entre las series. La cohorte de Frati reportó 22 casos (17.32%) y en la Actual 11 casos (15.71%), siendo en ambas series las neoplasias Hematológicas las más frecuentes con 16 casos en el estudio de Frati (12.59%) y en la Actual 7 casos (10%). En cuanto a las neoplasias sólidas se reportaron en la serie de Frati 6 casos (4.72%) y en la Actual 4 casos (5.71%). La causa más frecuente de la categoría de Neoplasias Hematológicas en ambas series fue el Linfoma de Hodgkin. En la serie de Frati se reportaron 3 casos (2.36%) de Carcinoma de Primario Desconocido mientras que en la cohorte Actual se reportaron 2 casos (2.85%), tampoco hubo diferencias con respecto a las demás neoplasias sólidas. En cuanto al análisis de la categoría de causas Misceláneas se observó una reducción de 9 casos (16.08) en la cohorte de Frati vs solo 3 casos (4.28%) en la actual, que se explica por la desaparición de los casos de fiebre facticia que fue la causa más frecuente de esta categoría en el estudio de Frati.

La categoría de FOO de causa indeterminada aumentó proporcionalmente en la serie actual (21 vs 15%), ocupando la tercer categoría causal más frecuente, por encima de las Neoplásicas y Misceláneas.

En cuanto al uso de estudios invasivos, se observó una tendencia a un mayor rendimiento diagnóstico de los estudios Histopatológicos de diversas biopsias (28.5 vs 18.89 %) y una reducción en la necesidad de realizar laparotomía exploradora como recurso diagnóstico (12.59 vs 8.6%) aunque estas diferencias no alcanzaron significancia estadística.

Por último al realizar la comparación entre las cohortes de Olvera y la actual, se observó una gran variación en cuanto al promedio de días de estancia hospitalaria, con 75 días en la cohorte de Olvera vs 26 días en la actual. En cuanto al género se reportó en la cohorte de Olvera 46% de mujeres y en la Actual 25% de mujeres. El promedio de edad fue similar, 40 vs 41 años. Hubo un incremento en el número de defunciones: 1% vs 8.6% (OR= 9.28, IC 95% 1.07-20.93, $p < 0.05$)

El análisis de las 5 categorías causales, detectó igualmente una reducción en las causas infecciosas de 52% a 25.7% entre la cohorte de Olvera y la nuestra (OR= 3.13, IC 95% 1.53-6.43, $p < 0.05$). El número de infecciones sistémicas también bajó de 34 casos (34%) en la cohorte de Olvera vs 12 casos en la actual (17.14%) (OR= 2.49, IC 95% 1.12-5.64, $p < 0.05$), al igual que una reducción a la mitad en la proporción de infecciones localizadas 18% vs 8.5% (OR= 2.34, IC 95% 0.81-7.04, $p = 0.08$). La infección más frecuente en ambas series fue la Tuberculosis reportándose una tendencia a la baja entre la cohorte de Olvera 16 casos (16%) y la actual con 7 casos (10%). También se observó una reducción en el número de casos de endocarditis, absceso hepático y la virtual desaparición de casos de salmonelosis en nuestra serie, aunque estas diferencias no alcanzaron significancia estadística. Cabe mencionar la presencia de 6 casos de infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana en la cohorte de Olvera mostrando las diferencias en los criterios definitorios de FOO, ya que para la cohorte actual, la infección por VIH representa una categoría diferente de pacientes con FOO.

Las causas Inflammatorias No Infecciosas ocuparon la primera causa de FOO en la cohorte actual con 23 casos (32%), siendo en la cohorte de Olvera la segunda causa de FOO reportándose 25 casos (25%). No se observaron diferencias en la distribución de las enfermedades causales de esta categoría entre ambas series, siendo las causas más frecuentes en ambas el Lupus Eritematoso Sistémico y la enfermedad de Still del adulto

El análisis de la categoría causal Neoplásica reportó en la cohorte de Olvera 19 casos (19%) y en la Actual 11 casos (15.71%), siendo en ambas series la de causa Hematológica las más frecuentes reportando en la cohorte de Olvera 15 casos (15%) y en la Actual 7 casos (10%); mientras que de las causas de Neoplasias sólidas se reportaron en la cohorte de Olvera 4 casos (4%) y en la Actual 4 casos (5.71%). La causa más frecuente de la categoría de Neoplásicas en ambas series fue el Linfoma de Hodgkin reportando en la cohorte de Olvera 12 casos (12%) y en la Actual 3 (4.28%).

En la categoría de causas Misceláneas no hubo diferencias notables con 2 casos en la cohorte de Olvera (2%) y 3 casos en la Actual (4.28%). La diferencia más notable entra las dos cohortes fue un incremento significativo en la proporción de casos con FOO de causa indeterminada: 2 casos en el estudio

de Olvera (2%) vs 15 casos en nuestra serie (21.42%) (OR= 13.36, IC 95% 2.77-88.0, $p < 0.05$). En cuanto al uso de estudios cruentos se reportó una utilidad similar de los estudios Histopatológicos para la cohorte de Olvera 37 casos (37%) y la Actual 20 casos (28.5%). Mientras que se observó una tendencia a una mayor utilización de Laparotomía protocolizada en nuestra cohorte con respecto a la de Olvera 8.6 vs 4%.

Tabla 1: Diferencias Basales entre las 3 series de FOO del HECMN La Raza

	DR FRATI 1979-1987	DR OLVERA 1998-2002	ACTUAL 2003-2011
Casos	127	100	70
Género (%) Mujer/Hombre	51.2/48.8	46/54	35.71/64.28
Promedio de Edad	37	40	41
Promedio de Días Estancia Hospitalaria	15	75	26
Defunciones (%)	9 (7)	1 (1)	6 (8.6)

Tabla 2: Categorías Causales entre las 3 series de FOO del HECMN La Raza

Categoría Causal	Frati 1979-1987	Dr Olvera 1998-2002	ACTUAL 2003-2011
Infecciosas (%)	53 (41.73)	52 (52)	18 (25.7)
Inflamatorias No Infecciosas (%)	23 (17.32)	25 (25)	23 (32)
Neoplásicas (%)	22 (17.32)	19 (19)	11 (15.71)
Miscelanea (%)	9 (16.08)	2 (2)	3 (4.28)
Indeterminada (%)	20 (15.74)	2 (2)	15 (21.42)

Figura 1. Gráfica de las categorías causales de las 3 series de FOO del HECMN La Raza.

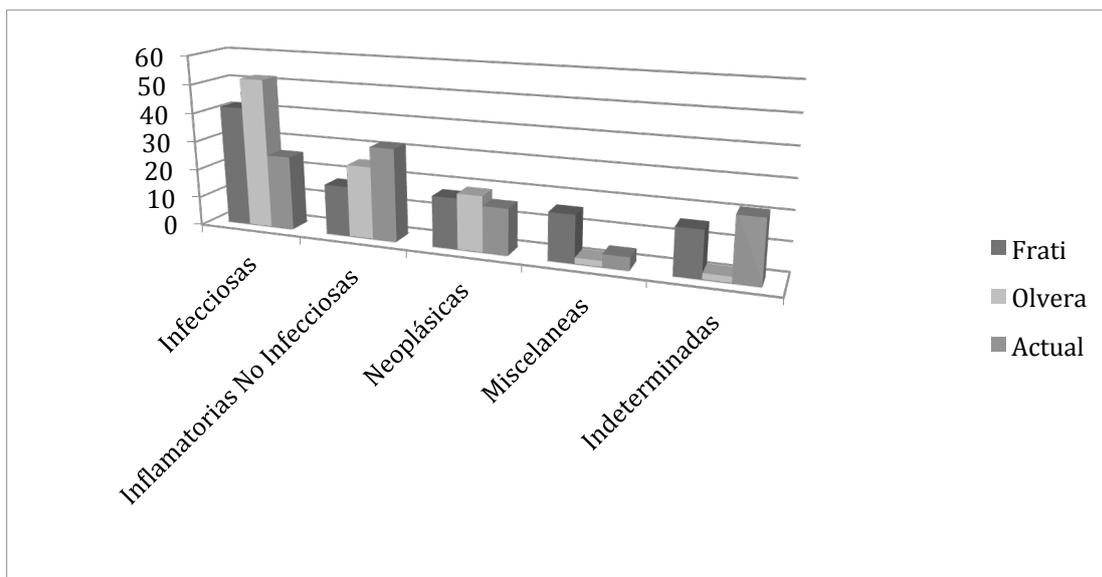


Tabla 3: Análisis bivariado de las categorías causales entre las 3 series de FOO de HECMN La Raza

	Frati/Olvera	Frati/Actual	Olvera/Actual
Infecciosas	OR 3.46, IC 1.04-12.7, p=0.023 La causas Infecciosas de FOO fueron 3.46 veces más frecuentes en la cohorte de Frati.	OR 1.54, IC 0.53-4.66, p=0.3916	OR 0.44, IC 0.10-1.87, p=0.213
Inflamatorias No Infecciosas.	OR 0.66, IC 0.33-1.32, p=0.2079	OR 2.210.45, IC 1.07-4.58, p=0.0195. Las casusas INI de FOO fueron 2.2 veces más 45% frecuentes en la serie Actual.	OR 0.68, IC 0.33-1.41, p=0.2641
Neoplásicas	OR 0.89, IC 0.43-1.86, p=0.74	OR 1.12, IC 0.48-2.67, p=0.7728	OR 1.26, IC 0.52-3.07, p=0.5813
Miscelaneas	OR 3.74, IC 0.73-25.68, p=0.077	OR 1.70, IC 0.4-8.24, p=0.4326	OR 0.46, IC 0.05-3.47, p= 0.386
Indeterminadas	OR 9.16, IC 1.99-58.26, p=0.0005 Las causas Indeterminadas fueron 9 veces más frecuentes en la cohorte de Frati.	OR 0.69, IC 0.31-1.54, p=0.31934	OR 13.36 IC 2.77-88. p=0.00003 Las causas Indeterminadas de FOO fueron 13 veces más frecuente en la cohorte actual.

Tabla 4: Análisis Bivariado de Estudios Histopatológicos y Laparotomía Exploratoria Protocolizada de las 3 series de FOO del HECMN La Raza

	Frati/Olvera	Frati/Actual	Olvera/Actual
Estudios Histopatológicos	OR 0.4, IC 0.21-0.75, p=0.0021 Los estudios Histopatológicos fueron 40% menos frecuentes en la serie de Frati que en la de Olvera.	OR 0.58, IC 0.28-1.22, p=0.1196	OR 1.47, IC 0.72-2.99, p=0.2533
LAPE Protocolizada	OR 3.46, IC 1.04-12.7, p=0.023 La LAPE protocolizada fue 3.46 veces más frecuente en la cohorte de Frati que en la de Olvera.	OR 1.54, IC 0.53-4.66, p=0.3916	OR 0.44, IC 0.10-1.87, p=0.213

Tabla 5: Análisis Secundario de Categoría Causal Infecciosa

	Dr. Frati (%)	Dr Olvera (%)	Actual (%)
Infecciones	53 (41.73)	52 (52)	18 (25.70)
Infecciones Localizadas	14 (11.02)	18 (18)	6 (8.50)
Infecciones Sistémicas	39 (30.70)	34 (34)	12 (17.14)
Tuberculosis	13 (10.23)	16 (16)	7 (10)
Endocarditis	7 (5.51)	4 (4)	1 (1.42)
Absceso Hepático	5 (3.93)	3 (3)	1 (1.42)

Tabla 6: Análisis Secundario de Categoría Causal Inflamatoria No Infecciosa

	Dr. Frati (%)	Dr Olvera (%)	Actual (%)
Inflamatorias No Infecciosas	23 (17.32)	25 (25)	23 (32)
Lupus Eritematoso Sistémico	11 (8.66)	15 (15)	12 (17.14)
Enfermedad De Still	4 (3.14)	3 (3)	4 (5.71)

Tabla 6: Análisis Secundario de Categoría Causal Neoplásica

	Dr. Frati (%)	Dr Olvera (%)	Actual (%)
Neoplasias	22 (17.32)	19 (19)	11 (15.71)
Onco-Hematológicas	16 (12.59)	15 (15)	7 (10)
Neoplasias Sólidas	6 (4.72)	4 (4)	4 (5.71)
Linfoma Hodgkin	9 (7.08)	12 (12)	3 (4.28)
Linfoma No Hodgkin	2 (1.57)	1 (1)	2 (2.85)
Leucemias	1 (0.78)	1 (1)	1 (1.42)

DISCUSION:

El análisis de tres cohortes de pacientes con FOO, permitió identificar una serie de cambios en el espectro clínico de pacientes con este síndrome, fundamentalmente como consecuencia de la modificación de los criterios de definición de la FOO y una mayor disponibilidad de recursos tecnológicos para el diagnóstico. Esto se ha traducido en una distribución diferente de las categorías causales, con un descenso en las infecciones y neoplasias, y por otro lado, un aumento en las enfermedades inflamatorias no infecciosas y en la proporción de casos sin diagnóstico causal al final del protocolo de estudio. Esta tendencia es similar a la reportada en otros estudios como los de De Kleijn, Bleeker, Knockaert o Arriaga (6, 7, 15, 16).

De igual forma, se documenta una tendencia a la disminución en la realización de laparotomía protocolizada como recurso diagnóstico final en estos casos, aunque se mantiene una proporción significativa de casos que requieren estudios invasivos (biopsias) para llegar a un diagnóstico causal definitivo.

El cambio en los criterios clasificatorios, así como el avance tecnológico con el uso de nuevos estudios de laboratorio y gabinete ha permitido identificar un grupo más reducido de pacientes de difícil diagnóstico.

Se observó que el número promedio de días de estancia hospitalaria actualmente (26 días) es muy similar tanto a la reportada en las series nacionales como en la de Molina y Gamboa con promedio de 22 días, Arce-Salinas con un promedio de 16 días, como a las series internacionales como la de Bleekers-Rovers de 24 días (4, 7, 9)

Se evidenció una disminución en el número de defunciones entre las dos primeras series, que representaban un mismo espectro de pacientes pero con diferencia en la disponibilidad de nuevos recursos diagnósticos y terapéuticos; observándose en la serie actual nuevamente un incremento de los casos de defunción que puede ir en relación al cambio de los criterios definitorios de FOO que abarca a un grupo de pacientes de casos difíciles.

En las primeras dos series se observó que la categoría causal más frecuente eran las relacionadas a infecciosas; situación que contrasta con series Mexicanas como la de Arriaga, Lascurain, Molina-Gamboa así como con series internacionales como la de Sheon, Jacoby, Hassan y Howard (2, 4, 8, 9, 10, 16, 17). Mientras que en series actuales esta tendencia ha cambiado como logró

constatarse en nuestra cohorte actual, donde la categoría causal más frecuente fue las enfermedades Inflammatorias no infecciosas, siendo el Lupus Eritematoso Sistémico la causa más frecuente dentro de esta categoría; en segundo lugar se encontraron las causas infecciosas continuando como causa principal la Tuberculosis. Este cambio en cuanto a las categorías causales es congruente con lo reportado en series internacionales actuales en las que se ha documentado la tendencia al incremento de las causas inflamatorias no infecciosas sobre las causas infecciosas (15, 16).

Se observó una disminución en el número de infecciones localizadas a través de las series. El uso extendido de estudios diagnósticos como la Tomografía abdominal como parte del protocolo inicial de los casos con fiebre puede explicar esta tendencia. El análisis comparativo entre las series evidenció el descenso paulatino de las infecciones sistémicas a lo largo del tiempo.

La disminución en los casos reportados de Endocarditis puede estar en relación con la aplicación de medidas de seguridad para evitar infecciones, ejemplo de ello son los cuidados en la colocación y mantenimiento de catéteres o cuidados de heridas trans y posoperatorias. En cuanto a la infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana, ya no se puede analizar en la serie actual debido a que de acuerdo a los criterios clasificatorios de Durak, entra dentro de un espectro de pacientes con FOO diferente. El análisis de los casos de Absceso Hepático evidencia tendencia a la disminución de esta enfermedad, probablemente asociada a un uso más temprano de técnicas de imagen.

Se observó una tendencia a la disminución de los casos de Neoplasias muy similar a las tendencias descritas en otras series donde las causas Neoplásicas de FOO tienden a ocupar el 4to lugar en frecuencia (6, 7). Las neoplasias Onco-Hematológicas continúan siendo la principal causa de esta categoría.

La categoría causal de Misceláneas representan una proporción muy pequeña, sin lograr evidenciar alguna tendencia.

En el presente estudio se pudo observar un franco incremento de las causas Indeterminadas pese a que se realiza un protocolo de estudios diagnósticos más completo. Esta tendencia es concordante con lo reportado en las series de Molina-Gamboa o las series internacionales de De Kleijn y Bleeker (4, 6, 7). Consideramos que la aplicación de los nuevos criterios definitorios de FOO agrupa pacientes de difícil diagnóstico.

Actualmente se mantiene a la baja la tendencia a la realización de Laparotomía Protocolizada, manteniéndose dentro de la proporción de otras series como la de Molina-Gamboa y Arce-Salinas (4, 7, 9); mientras que el uso de estudios Histopatológicos se ha incrementado debido a la identificación de sitio causal de la FOO, como resultado del uso de nueva tecnología.

CONCLUSIONES

La aplicación de los criterios definitorios de caso de Fiebre de Origen Oculto propuestos por Knockaert lograron identificar un grupo de pacientes de muy difícil diagnóstico, cuya tendencia es similar a la documentada en series internacionales.

Los días de Estancia Intrahospitalaria para los casos definidos como Fiebre de Origen Oculto tiene un promedio similar al reportado en series internacionales, que puede estar en relación a que se cuenta con un protocolo de estudio más estandarizado.

La primera causa de Fiebre de Origen Oculto se ha modificado con el cambio de los criterios definitorios, siendo esta actualmente las causas Inflamatorias No infecciosas, esto también concuerda con lo reportado en otras series.

Existe una tendencia al incremento de la categoría causal Indeterminada en los casos de Fiebre de Origen Oculto.

La tendencia a la disminución de las Laparotomías Protocolizadas observada con los criterios clasificatorios de Fiebre de Origen Oculto actuales, consideramos es reflejo de la utilización de nuevos recursos tecnológicos diagnóstico y un protocolo estandarizado, que incluye estudios de imagen localizadores para toma de biopsias más dirigidas, lo que reduce la necesidad de la cirugía como recurso para el diagnóstico. Esta tendencia es también concordante con lo reportado por otros autores.

BIBLIOGRAFIA

1. Knockaert DC, Vanderschueren S, Blockmans D. Fever of unknown origin in adults: 40 years on. *J Intern Med* 2003; 253: 263-5.
2. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine* 1961; 40: 1-30.
3. Durack D, Street A. Fever of unknown origin: reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis* 1991; 11: 35-51.
4. Molina-Gamboa J, Rivera Morales I, Camacho Mezquita E, Ponce-de-León S. El espectro cambiante de la fiebre de origen oculto: tendencias y comparaciones con series previas del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. *Rev Invest Clin* 1994; 46: 177-85.
5. Mourad O, Palda V, Detsky AS. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 2003; 163: 545-51.
6. De Kleijn EMH, and the Netherlands FUO Study Group. Fever of unknown origin (FUO) I: a prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. *Medicine* 1997; 76: 392-400.
7. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, De Kleijn EMH, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin. *Medicine* 2007; 86: 26-38.
8. Lascurain RE, Pérez-Padilla JR. Fiebre de origen desconocido. Informe de 55 casos atendidos en el Instituto Nacional de Nutrición de 1971 a 1977. *Rev Invest Clin* 1980; 32: 243-54.
9. Arce-Salinas CA, Morales-Velázquez JL, Villaseñor-Ovies P, Muro-Cruz D. Classical fever of unknown origin (FUO): current causes in Mexico. *Rev Invest Clin* 2005; 57: 762-769.
10. Jacoby GA, Swartz MN. Fever of undetermined origin. *New Eng J Med* 1973; 289: 1407-10
11. Hassan A, Farid Z. Fever of undetermined origin in Cairo. *New Eng J Med* 1973; 289: 1407-10
12. Howard PH, Hahn HH, Palmer RL. Fever of unknown origin a retrospective study of 100 patients. *Text Med* 1977; 73: 56-9
13. Larson EB, Featherstone HJ, Petersdorf RG. Fever of undetermined origin: diagnosis and follow-up of 105 cases, 1970-1980. *Medicine* 1982; 61:269-92

14. Barbado FK, Vázquez JJ, Peña JM, Arnalichi F, Ortiz-Vazquez J. Pyrexia of unknown origin: changing spectrum of disease in two consecutive series. *Postgrad Med J* 1992; 68: 884-7
15. Knockaert DC, Vanneste LJ, Vanneste SB, Bobbaers JH. Fever of unknown origin in the 1980s: an update of the diagnostic spectrum. *Arch Intern Med* 1992; 152: 51-55.
16. Arriaga L, Parra A, Rull J. Fiebre en estudio. *Rev Invest Clin* 1972; 24: 7-33.
17. Sheon RP, Van Ommen RA. Fever of obscure origin. *Am J Med* 1963; 34: 486
18. Moran S, Carcaño M, Halabe J, Lifshitz A. Más allá de la fiebre de origen oscuro. Un estudio de casos atendidos en el tercer nivel. *Gaceta Médica de México* 1992; 124: 387-391.
19. Frati-Munari AC, Ariza-Andraca R, González- Gutiérrez T, et al. Fiebre de origen oscuro. Análisis de 127 casos. *Gac Med Mex* 1988; 124: 426-34.
20. Olvera I, Rangel JC (2002). Fiebre de origen oscuro, correlación entre el curso clínico y la causalidad. Tesis de Grado No Publicada. Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina, México, D.F.
21. López VA, Casarrubias M. Causas de Fiebre de origen oscuro diagnosticadas con la aplicación de criterios de Knockaert en el Servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "La Raza" IMSS. Tesis de Grado No Publicada. Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Medicina, México, D.F.

ANEXOS.

ANEXO 1

Petersdorf y Beeson:

- Temperatura mayor de 38.3°C comprobada en diversas ocasiones.
- Duración mayor a 3 semanas
- Ausencia de diagnóstico pese a una semana de estudio hospitalario.

ANEXO 2

Durack y Street:

FOO Clásica:

- Temperatura mayor de 38.3°C comprobada en diversas ocasiones.
- Duración mayor a 3 semanas.
- Ausencia de diagnóstico a pesar de un estudio adecuado en al menos tres visitas en la consulta externa o 3 días de hospitalización.

FOO nosocomial:

- Pacientes hospitalizados
- Fiebre mayor de 38.3°C en varias ocasiones
- Infección no presente o incubándose al ingreso.
- Diagnóstico incierto después de 3 días de investigación apropiada (incluyendo 48 hrs de incubación de cultivos microbiológicos).

FOO en la infección por VIH:

- Infección confirmada por VIH.
- Temperatura mayor de 38.3°C comprobada en diversas ocasiones.
- Duración mayor a 3 semanas en el paciente hospitalizado o mayor a 4 semanas en paciente externo.
- Ausencia de diagnóstico tras tres días de estudio adecuado, incluyendo 48 horas de incubación de cultivos microbiológicos.

FOO relacionada a Neutropenia:

- Menos de 500 neutrófilos por mm³ en sangre periférica o riesgo de que bajen de esta cifra en un plazo de 1-2 días.
- Temperatura mayor de 38.3°C comprobada en diversas ocasiones.
- Diagnóstico incierto después de 3 días de investigación apropiada (incluyendo 48 hrs de incubación de cultivos microbiológicos).
-

ANEXO 3

Protocolo de diagnóstico inicial propuesto por Knockaert y cols. Evaluación mínima diagnóstica requerida para Calificar una Fiebre de Origen Oculto Clásica.

- Historia completa (Incluya historia de viajes, riesgo de enfermedades venéreas, entretenimiento, contacto con animales, etc)
- Examen físico completo (incluyendo de arteria temporal, examen rectal, etc)
- Exámenes de sangre rutinarios (Biometría hemática completa con diferencial, VSG o PCR, electrolitos, pruebas de función renal y hepática, CPK y DHL)
- Examen General de Orina
- Cultivos de Orina, sangre y otros compartimentos normalmente estériles si clínicamente están indicados (ejemplo articulaciones, pleura, LCR)
- Radiografía de tórax.
- Ultrasonido Abdominal incluyendo pélvico
- Anticuerpos antinucleares y antineutrófilo, factor reumatoide.
- Prueba de tuberculina
- Exámenes serológicos directos de acuerdo a la epidemiología local.
- Evaluación más profunda dirigida a anormalidades detectadas, por ejemplo:
 - Realizar anticuerpos contra HIV dependiendo de la historia detallada.
 - Serología para CMV y VEB en caso de conteo anormal de leucocitos
 - Tomografía helicoidal abdominal y de tórax.
 - Ecocardiograma en caso de soplo cardiaco.
 - Etc.