



---

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
DIVISION DE ESTUDIOS POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "ANTONIO FRAGA MOURET"

FACTORES PREDICTORES DE ENFERMEDAD GRAVE EN PACIENTES CON  
FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO

**TESIS**

PARA OBTENER EL GRADO EN ESPECIALISTA EN  
MEDICINA INTERNA

PRESENTA

**Dr. Abraham Edgar Gracia Ramos**

ASESOR DE TESIS

Dr. Moisés Casarrubias Ramírez



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

**MEXICO, D.F: 2012**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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

---

**DRA OLGA LIDIA VERA LASTR**  
Profesor titular del Curso Universitario de Medicina Interna (UNAM)

---

**DR ABRAHAM EDGAR GRACIA RAMOS**  
Residente de Cuarto año de la Especialidad de Medicina Interna

Nº R-2011-3501-35

## **INDICE**

Resumen.....	3
Abstrac.....	4
Introducción.....	5
Material y Método.....	9
Resultados.....	11
Discusión.....	22
Conclusiones.....	26
Bibliografía.....	27
Anexos.....	30

## RESUMEN

### FACTORES PREDICTORES DE ENFERMEDAD GRAVE EN PACIENTES CON FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO

**Objetivo:** Evaluar los factores pronósticos predictivos de enfermedad grave en pacientes con fiebre de origen desconocido (FOD).

**Material y Método:** Se realizó un estudio de casos y controles anidados en una cohorte de pacientes con diagnóstico de FOD clásica. Los pacientes fueron clasificados con enfermedad grave y no grave y se comparó la distribución de diferentes variables entre los grupos para evaluar su asociación con una enfermedad grave como causa de la FOD. Análisis estadístico: Análisis bivariado calculando OR (IC 95%), y significancia estadística calculada con X<sup>2</sup> de Mantel y Haenszel. El análisis multivariado se realizó con un modelo de regresión logística por pasos considerándose un nivel de significancia estadística una  $p < 0.05$ .

**Resultados:** De las diferentes variables incluidas en el análisis bivariado, la presencia de anemia (<12 gr/dl) se asoció con un incremento en el riesgo de presentar enfermedad grave (OR 3.091, IC 95% 1.145 – 8.346,  $p = 0.024$ ) al igual que la hipoalbuminemia (OR 3.000, IC 95% 1.052 – 8.553,  $p = 0.036$ ). Sin embargo, en el análisis multivariado sólo la anemia (<12 gr/dl) se mantuvo asociada con un incremento en el riesgo de enfermedad grave (OR 3.419, IC 95% 1.189 – 9.833,  $p = 0.023$ ).

**Conclusiones:** La presencia de anemia <12 gr/dl se identificó como un predictor independiente de enfermedad grave en la población estudiada.

**Palabras Clave:** Fiebre de origen desconocido, factores predictivos, enfermedad grave, anemia.

## **ABSTRACT**

### **PREDICTIVE FACTORS OF SERIOUS ILLNESS IN PATIENTS WITH FEVER OF UNKNOWN ORIGIN (FUO).**

**Objective:** To evaluate the prognostic factors predictive of severe disease in patients with fever of unknown origin (FUO).

**Methods:** We performed a case-control study nested in a cohort of patients with classical FUO. Patients were classified with severe disease and no severe and compared the distribution of different variables between the groups to assess their association with severe disease as a cause of FUO. Statistical analysis: Bivariate analysis by calculating OR (95% CI), and statistical significance calculated using Mantel-Haenszel X<sup>2</sup>. Multivariate analysis was performed using a model of stepwise logistic regression considering statistical significance level  $p < 0.05$ .

**Results:** Of all the variables included in bivariate analysis, the presence of anemia ( $<12$  g / dl) was associated with increased risk of severe disease (OR 3.091, 95% 1.145-8.346,  $p = 0.024$ ) as albumin (OR 3.000, 95% CI 1.052-8.553,  $p = 0.036$ ). However, in multivariate analysis, only anemia ( $<12$  g / dl) remained associated with an increased risk of severe disease (OR 3.419, 95% 1.189-9.833,  $p = 0.023$ ).

**Conclusions:** Anemia  $<12$  g/dl was identified as an independent predictor of severe disease in the population studied.

**Key words:** Fever of unknown origin, predictive factors, serious illness, anemia.

## INTRODUCCIÓN

Keefter fue el primer médico que describió sistemáticamente las características diagnósticas de desórdenes asociados con fiebre prolongada no diagnosticada, en su texto de 1955 (1). En 1961, Petersdorf y Beeson publicaron un reporte de 100 casos de fiebre de origen desconocido y establecieron los criterios para delimitar esta entidad: 1. Una enfermedad de por lo menos 3 semanas de duración, 2. Con una temperatura mayor a 101° F (38.3° C) en varias ocasiones, y 3. Sin un diagnóstico después de una semana de investigación hospitalaria (2). En 1991, Durack y Street, realizaron una modificación del tercer criterio, proponiendo que solo se requiriera de un período de estudio de 3 visitas al consultorio o 3 días de hospitalización. Estos autores también realizaron la división de la fiebre de origen desconocido (FOD) en 4 grupos: FOD clásica, FOD nosocomial, FOD neutropénica, y FOD asociada al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (3). Sin embargo, en años recientes se ha propuesto que se modifique el último criterio por uno cualitativo que especifique cuales son las pruebas diagnósticas necesarias antes de etiquetar a una fiebre prolongada como FOD (4). También, se propone que cada protocolo de estudio de fiebre sea adaptado de acuerdo a la epidemiología regional de las enfermedades infecciosas (5).

Las causas de FOD han sido divididas en 5 categorías según Knockaert y cols. (5), Vanderschueren y cols. (6) y De Kleijn y cols. (7): infecciones, enfermedades inflamatorias no infecciosas, neoplasias, causas misceláneas y causa indeterminada. El espectro de las enfermedades causales ha cambiado a través del tiempo, sobre todo en las últimas 2 décadas, donde se ha pasado de un predominio de las enfermedades infecciosas, hacia un aumento de los tumores y las enfermedades inflamatorias no infecciosas (6). Además, a pesar del desarrollo de pruebas rápidas de laboratorio y poderosos instrumentos de diagnóstico, la proporción de casos sin diagnóstico es mayor en las más recientes series publicadas, llegando hasta más del 50% de los casos (5).

El abordaje clínico de los pacientes con FOD permanece como un gran reto a pesar de los progresos en la evaluación diagnóstica. Los protocolos de

trabajo estandarizados y los algoritmos basados en evidencia que han sido propuestos para el estudio de la FOD carecen de validación y su extrapolación hacia un paciente individual no siempre es factible (8, 9, 10). Las características de la fiebre (continua vs fiebre episódica), anemia, leucopenia, trombocitosis, velocidad de sedimentación globular elevada y una tomografía computada de tórax anormal han sido identificados como predictores independientes de un diagnóstico definitivo (4, 11), en tanto los criterios de Duke han mostrado una especificidad del 99% para el diagnóstico de endocarditis infecciosa como causa de FOD (9). Sin embargo, tales herramientas no han sido integradas a una fórmula diagnóstica uniforme debido a varios impedimentos. Con excepción de la arteritis de la temporal en el anciano, cada una de las causas comunes de FOD, tales como endocarditis, tuberculosis, linfomas, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Still o abscesos intra-abdominales, corresponden a menos del 10% del total de los casos, lo que explica la baja probabilidad pre-prueba y los pobres valores predictivos, tanto positivo como negativo, de muchas pruebas diagnósticas (6). Un abordaje diagnóstico estructurado también es complicado por la amplia lista de más de 200 causas de la enfermedad, la alta frecuencia (más del 65%) de claves diagnósticas no útiles, y su limitado valor debido a la presentación atípica de las enfermedades que ocasionan este síndrome (4, 6, 11).

En cuanto a la mortalidad, se ha reportado una incidencia entre el 3.8 y 6.8% por lo cual se ha considerado que esta entidad tiene en general, un buen pronóstico, sobre todo para aquellos pacientes en quienes no se encuentra una causa de la fiebre después de un seguimiento mínimo de 6 meses. Sin embargo, el pronóstico de la FOD depende de los diferentes diagnósticos causales del FOD, los cuales definen por sí mismos la gravedad de la enfermedad.

En el 2003, Baicus y cols. (12) realizaron un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico en 9 hospitales universitarios de Rumania para determinar los factores predictivos de una enfermedad grave como causa de FOD. Se incluyeron 164 pacientes (85 mujeres y 79 hombres) con FOD clásica en un periodo de 2 años (de enero de 1997 a diciembre de 1998) los cuales fueron seguidos por un



período adicional de 2 años. Al final del seguimiento, 93 pacientes (56.7%) fueron clasificados con enfermedad grave y 71 pacientes (43.3%) tenían enfermedad leve. De los diversos datos encontrados en los pacientes, se identificó que la presencia de leucocitosis se asocia con un riesgo relativo de enfermedad grave de 1.49 (IC: 1.15-1.94;  $p=0.004$ ) cuando la anemia está presente, el riesgo relativo fue 1.55 (IC: 1.21-1.98,  $p=0.003$ ), y para una elevación de la aminotransferasa de alanina (ALT), de las bilirrubinas o de la deshidrogenasa láctica, el riesgo relativo fue 1.57 (IC: 1.21-2.02;  $p=0.010$ ), 1.57 (IC: 1.18-2.08;  $p=0.007$ ), y 3.43 (IC: 1.81-6.48;  $p=0.0002$ ), respectivamente. En el análisis multivariado, el riesgo relativo de enfermedad grave fue de 2.7 (IC: 1.17-6.4;  $p=0.02$ ) para leucocitosis, 2.8 (IC: 1.14-7.16;  $p=0.02$ ) para anemia, 4.3 (IC: 1.6-11.5;  $p=0.003$ ) para incremento en las bilirrubinas, y 5.3 (1.5-18.6;  $p=0.009$ ) para incremento en la ALT. Se estimó que el riesgo de un paciente para cursar con enfermedad grave fue del 24% si todas las variables (eritrocitos, leucocitosis, ALT y bilirrubinas) se encontraban dentro de rango normal, mientras que fue del 98% cuando todas las variables eran patológicas. Con estos resultados, se concluyó que en los pacientes con FOD, la anemia ( $<10$  gr/dl), la leucocitosis ( $>10,000$ ), los niveles elevados de bilirrubinas o de ALT eran predictores independientes de una enfermedad causal grave.

Si bien dicho estudio fue realizado en un ambiente diferente, algunas características de la población son similares a la nuestra, como el predominio de infecciones como causa de FOD, la prevalencia de tuberculosis como principal causa infecciosa, así como una importante proporción de neoplasias hematológicas como linfoma y del lupus eritematoso sistémico como enfermedad inflamatoria no infecciosa. Estos hallazgos concuerdan con los datos reportados en los estudios realizados en nuestro hospital por Frati y cols. (13) y en la tesis de grado de Olvera y Rangel (14). Por lo anterior puede ser factible analizar la capacidad predictiva de dichas variables en nuestra población. La utilidad práctica principal sería poder identificar a aquellos pacientes con FOD que requieran una investigación diagnóstica más profunda y detallada con base en la identificación de factores que indiquen la gravedad potencial de su padecimiento.

No existen estudios nacionales que hayan evaluado índices pronósticos en este síndrome, y los instrumentos disponibles son susceptibles de validación como consecuencia de la similitud en la epidemiología local de las enfermedades causales de FOD con relación al estudio de Baicus y cols (12). Es por eso que hemos decidido llevar a cabo un estudio para identificar nuestros propios factores pronósticos de enfermedad grave y en su caso, confirmar o descartar la utilidad del índice propuesto por estos autores en nuestra población.

## **MATERIAL Y MÉTODO**

Se llevó a cabo un estudio observacional, comparativo, retrospectivo y abierto (estudio de casos y controles anidados en una cohorte) en el Departamento de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional La Raza que incluyó a pacientes con diagnóstico de fiebre de origen desconocido clásica que cumplieron con los criterios de definición de caso propuestos por Petersdorf y Beeson (2) y modificados por Durack y Street (3) así como con la evaluación diagnóstica inicial propuesta por Knockaert y cols. (5) (ANEXO 1) que hayan estado hospitalizados de enero del 2003 a junio del 2011 de quienes se obtuvo la información de sus expedientes. El criterio de no inclusión fue no encontrar el expediente y el criterio de exclusión fue no contar con al menos el 80% de la información requerida para su análisis en el expediente clínico.

Los sujetos fueron clasificados como portadores de enfermedad grave (casos) o de enfermedad no grave (controles). Un paciente fue clasificado como enfermedad grave si cumplía alguno de los siguientes criterios: 1. Muerte debida al padecimiento que causó la FOD, 2. Cualquier causa neoplásica, 3. Diagnóstico de una infección, las cuales, de no ser tratada, invariablemente conduzca a la muerte (septicemia, endocarditis infecciosa), 4. Estado general severamente alterado y/o una pérdida de peso >5 kg. El estado general severamente alterado se consideró si el sujeto tenía un puntaje en la escala de Karnofsky menor de 50, o presentaba evidencia de disfunción orgánica verificada por la evaluación clínica o estudios paraclínicos.

Se comparó la presencia de anemia, leucocitosis, elevación de bilirrubina total (BT), niveles elevados de aminotransferasa de alanina (ALT), deshidrogenasa láctica (DHL) elevada e hipoalbuminemia así como la presencia de linfadenopatía, visceromegalia, fiebre prolongada y fiebre periódica entre los pacientes con enfermedad causal grave con los sujetos catalogados con un padecimiento no grave para determinar la asociación de alguna de estas variables con un incremento en el riesgo de una causa grave.

El análisis descriptivo se realizó mediante estadística descriptiva. El análisis bivariado se hizo calculando OR con intervalos de confianza del 95%, y la significancia estadística se calculó con una  $\chi^2$  de Mantel y Haenszel. En el análisis multivariado, aquellas variables que obtuvieron un valor de  $p \leq 0.1$  se incluyeron en un modelo de regresión logística por pasos y se consideró un nivel de significancia estadística una  $p < 0.05$  para una hipótesis de dos colas.

## RESULTADOS

De los registros de pacientes hospitalizados en el departamento de medicina interna de enero del 2003 a junio del 2011 se logró obtener el nombre de 140 sujetos que ingresaron al servicio con diagnóstico de fiebre, sin embargo 60 pacientes no fueron incluidos debido a que no se obtuvo el expediente para su revisión. De los 80 restantes, 7 fueron excluidos por no contar con al menos el 80% de la información del expediente requerida para su análisis y 3 más fueron excluidos por no cumplir con la definición de caso propuestos de Petersdorf y Beeson (2) y modificados por Durack y Street (3), quedando un total de 70 pacientes que fueron incluidos en el estudio (ANEXO 2).

La edad promedio fue  $41.1 \pm 16.9$  años, con un mínimo de 16 y un máximo de 82 años. En cuanto al género 45 sujetos (64.3%) fueron del sexo masculino y 25 (35.7%) fueron del sexo femenino. La mediana de la duración de la fiebre fue de 90 días (rango intercuatílico de 40.25 a 195) con un mínimo de 21 y un máximo de 1800. El tiempo de hospitalización tuvo una mediana de 19 días (rango intercuatílico de 12 a 38.5) con un mínimo de 4 y un máximo de 77 días. El patrón predominante de la fiebre fue intermitente con 29 individuos (41.4%), periódica (remitente) en 12 (17.1%) y continua en 9 (12.9%), sin embargo en 20 personas no se identificó un patrón específico de la fiebre. La fiebre prolongada se presentó en 15 de 50 individuos (21.4%) en quienes se pudo identificar la duración total de la fiebre. La evolución de la enfermedad causal fue hacia la mejoría en 35 sujetos (50%), se curó en 18 (25.7%), fallecieron 6 (8.6%) y en 11 se desconoce su evolución después del alta hospitalaria (15.7%), ya que 3 casos fueron derivados a un hospital especializado en Oncología para su tratamiento por diagnóstico de metástasis de primario desconocido, 2 más continuaron su tratamiento por el servicio de Hematología de nuestro hospital luego de encontrarse como causa diagnóstica una enfermedad linfoproliferativa y 2 más fueron referidos a su Hospital General de Zona correspondiente para continuar su tratamiento luego de determinarse como causa tuberculosis. La categoría inflamatoria no infecciosa fue la que predominó en el estudio presentándose en 23 personas (32.9%), seguida

de las enfermedades infecciosas con 18 pacientes (25.7%), luego la categoría de causa indeterminada con 15 sujetos (21.4%), la categoría neoplásica con 11 individuos (15.7%) y finalmente las causas misceláneas con 3 pacientes (4.3%). La etiología más frecuente fue lupus eritematoso sistémico con 12 casos (17.14%) seguido de la tuberculosis con 7 (10%), la enfermedad de Still con 4 (5.71%) y el linfoma de Hodgkin y las metástasis de primario desconocido ambos con 3 casos (4.28%). Cuarenta y dos pacientes (60%) fueron catalogados con enfermedad grave y el principal criterio para ser catalogados de esa forma fue la infección que pusiera en riesgo la vida en 17 sujetos (24.3%).

Tabla 1. Características generales de la población.

Característica	Total de pacientes (n = 70). No (%), Mediana (RIC)
Edad (en años)	
Promedio (ds ±)	media 41.1 (ds ± 16.9)
Género	
Sexo masculino	45 (64.3%)
Sexo femenino	25 (35.7%)
Duración de la fiebre (en días)	90 (40.25 – 195)
Tiempo de hospitalización (en días)	19 (12 - 38.5)
Patrón de la fiebre (n = 50)	
Intermitente	29 (41.4%)
Periódica (remitente)	12 (17.1%)
Continua	9 (12.9%)
Fiebre prolongada (n = 50)	15 (21.4%)
Evolución	
Mejoría	35 (50%)
Curación	18 (25.7%)
Defunción	6 (8.6%)
Se desconoce	11 (15.7%)
Categoría de la fiebre	
Inflamatoria no infecciosa	23 (32.9%)
Infecciosa	18 (25.7%)
Indeterminada	15 (21.4%)
Neoplásica	11 (15.7%)
Miscelánea	3 (4.3%)
Etiologías principales	
Lupus eritematoso sistémico	12 (17.14%)
Tuberculosis	7 (10%)
Enfermedad de Still	4 (5.71%)
Linfoma de Hodgkin	3 (4.28%)
Metástasis de primario desconocido	3 (4.28%)

Tabla 2. Enfermedad causal de FOD en categoría grave y no grave

Categoría Grave		Categoría No Grave	
<b>Infecciones:</b>		<b>Inflamatoria No Infecciosa:</b>	
Tuberculosis	7	Lupus Eritematoso Sistémico	5
Toxoplasmosis	1	Enfermedad Still	2
Neumonía de Focos Múltiples	1	Vasculitis del Sistema Nervioso Central	1
Enfermedad de Transmisión Sexual (a)	1	Síndrome de Sobreposición	1
Endocarditis	1	(LES –Esclerosis Sistémica)	
Pielonefritis	1	Granulomatosis de Wegener	1
Estafilococemia	1	Síndrome de Anticuerpos	1
Neumonitis por Citomegalovirus	1	Antifosfolípido	
Absceso Hepático Piógeno	1	<b>Misceláneas:</b>	
Colangitis Bacteriana	1	Esteatosis Hepática	1
Enfermedad de Chagas	1	Fiebre Facticia	1
Prob. FOD infecciosa (b)	1	Tumor Miofibroblástico Inflamatorio	1
<b>Neoplasias:</b>		<b>Indeterminada:</b>	13
Linfoma de Hodgkin	3		
Metástasis de Primario Desconocido	3		
Linfoma No Hodgkin	2		
Carcinomatosis Peritoneal	1		
Síndrome Mielodisplásico	1		
Leucemia Mieloide Crónica	1		
<b>Inflamatorias No Infecciosas (a):</b>			
Lupus Eritematoso Sistémico	7		
Enfermedad de Still	2		
Vasculitis Sistémica	1		
Poliarteritis Nodosa	1		
Eritema Nodoso	1		
<b>Indeterminada (a):</b>	1		
Total:	42	Total	28

(a) Pacientes quienes fueron incluidos en categoría grave por tener estado general severamente alterado.

(b) Paciente con datos de sepsis y FOD quien respondió al tratamiento antibiótico.



Los resultados de las variables pronósticas analizadas se encuentran resumidos en la tabla 3. En ninguno de los factores reportados como predictoras de enfermedad grave por Baicus y cols. (12) pudimos demostrar una asociación con un mayor riesgo de enfermedad grave. La anemia (definida por Baicus y cols. como una cifra de Hb <10 gr/dl) se encontró en 19 sujetos, 14 con enfermedad grave y 5 con causa no grave, una diferencia que no logró ser significativa (OR 2.489, IC 95% 0.780 – 7.937, p=0.117), sin embargo se realizó un segundo análisis con un nivel de anemia <12 gr/dl, considerándose este nivel de corte más adecuado a nuestra población ya que a la altura de la Ciudad de México (2,240 m sobre el nivel del mar) los niveles de hemoglobina se encuentran entre 12.5 gr/dl y 19.5 gr/dl. Con dicho nivel de corte, la anemia se registró en 39 pacientes, 28 con etiología grave y 11 con causa no grave, con lo cual la asociación fue estadísticamente significativa (OR 3.091, IC 95% 1.145 – 8.346, p= 0.0024). La leucocitosis estaba presente en 21 sujetos, 14 con un padecimiento grave y 7 con causa no grave, sin mostrar un resultado significativo (OR 1.630, IC 95% 0.560 – 4.740, p=0.368). La elevación de ALT se encontró en 23 pacientes, 12 de ellos con enfermedad grave y 11 con etiología no grave, sin una asociación significativa (OR 0.677, IC 95% 0.247 – 1.855, p= 0.447). Los niveles de BT elevados se encontraron en 6 personas, 5 con un padecimiento grave y 1 con enfermedad no grave, de igual forma sin alcanzar una diferencia significativa (OR 3.857, IC 95% 0.425 – 34.983, p=0.389). En las demás variables analizadas, la hipoalbuminemia, la cual se encontró en 28 personas, 21 con padecimiento grave y 7 con etiología no grave, se obtuvo una diferencia significativa (OR 3.000, IC 95% 1.052 – 8.553, p= 0.036). La elevación de DHL, la presencia de linfadenopatía, visceromegalia, fiebre prolongada y fiebre periódica no mostraron resultados estadísticamente significativos.

Tabla 3. Resultado de las variables analizadas para predecir enfermedad grave.

Variable	Enfermedad Grave	Enfermedad No Grave	OR, IC 95%	P
Anemia				
<10 gr/dl	14	5	2.489, 0.780 - 7.937	0.117
<12 gr/dl	28	11	3.091, 1.145 – 8.346	0.024
Leucocitosis	14	7	1.630, 0.560 – 4.740	0.368
ALT elevada	12	11	0.677, 0.247 – 1.855	0.447
BT elevada	5	1	3.857, 0.425 – 34.983	0.389
DHL elevada	17	6	2.833, 0.926 – 8.668	0.063
Hipoalbuminemia	21	7	3.000, 1.052 – 8.553	0.036
Linfadenopatía	15	8	1.514, 0.539 – 4.254	0.430
Visceromegalia	18	15	0.650, 0.248 – 1.701	0.379
Fiebre prolongada	8	7	0.962, 0.286 – 3.237	0.951
Fiebre periódica	5	7	0.519, 0.139 – 1.937	0.325

Las variables con un valor de p menor a 0.1 (anemia <12 gr/dl, elevación de la DHL e hipoalbuminemia) fueron incluidos en un modelo de regresión logística por pasos, en donde en la prueba ómnibus para el análisis de la asociación del bloque completo de las variables predictoras con un diagnóstico de enfermedad grave se obtuvo una asociación estadísticamente significativa (OR 5.444, p = 0.020). En el análisis por pasos para evaluar el efecto independiente de cada variable, la única que mantuvo significancia estadística fue la presencia de anemia de < 12 gr/dl (p= 0.023, OR 3.419, IC 95% 1.189 – 9.833).

Tabla 4. Pruebas ómnibus del modelo de regresión logística.

		Chi cuadrado	Gl	Sig.
Paso 1	Paso	5.444	1	.020
	Bloque	5.444	1	.020
	Modelo	5.444	1	.020

Tabla 5. Modelo de regresión logística por pasos. Análisis de independencia.

		Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
Paso 1 <sup>a</sup>	dhl1	.172	2.404	.684	8.456
	albumina1	.227	2.105	.629	7.050
	Hbno	.208	2.114	.660	6.776
	Constante	.214	.597		
Paso 2 <sup>a</sup>	dhl1	.130	2.609	.755	9.017
	Hbno	.100	2.562	.835	7.861
	Constante	.343	.689		
Paso 3 <sup>a</sup>	Hbno	.023	3.419	1.189	9.833
	Constante	.578	.813		

La intención de identificar factores pronósticos fue construir un índice predictivo de enfermedad grave por lo que las variables pronósticas también fueron analizadas en diferentes combinaciones a fin de evaluar el efecto conjunto de varias de ellas y no solo su efecto aislado. (Tabla 6). La presencia de 2 o más de los 4 factores reportados como predictoras de enfermedad grave por Baicus y cols. (12) (anemia <10 gr/dl, leucocitosis, elevación de ALT y de BT) no logró asociarse con un incremento en el riesgo de una causa grave, incluso si se incluían los 4 factores.

Las variables identificadas como significativas en nuestro análisis inicial (anemia <12 gr/dl, elevación de DHL e hipoalbuminemia) fueron analizadas en conjunto. Se decidió incluir en este análisis a la DHL por contar con un valor de P limítrofe de 0.063. Se encontró que la presencia de una o 2 variables predictoras se asoció con un incremento en el riesgo de etiología grave (OR de 4.250, IC 95% 1.460 – 12.373 para la presencia de un factor y OR de 3.300, IC 95% 1.157 –

9.412 para la presencia de 2 factores). Una muy baja proporción de casos presentó las 3 variables alteradas, por lo que no se observaron diferencias significativas con este criterio.

Las variables pronósticas propuestas por Baicus y cols. (12), y las identificadas en nuestra cohorte, fueron analizadas en conjunto en diferentes combinaciones, donde se observó que solo la presencia de 1 o 2 del total de 6 variables pudo asociarse con un incremento en el riesgo de enfermedad grave (OR de 4.111, IC 95% 1.223 – 13.818 para la presencia de un factor y OR de 2.885, IC 95% 1.061 – 7.840 para la presencia de 2 factores), pero esta asociación se perdía cuando el punto de corte subía a más de dos variables.

Tabla 4. Resultados de la combinación de variables para predecir enfermedad grave.

Combinación de Variables	Enfermedad Grave	Enfermedad No Grave	OR, IC 95%	P
<b>Combinación 1 (a)</b>				
1 o más	30	17	1.618, 0.588 – 4.449	0.350
2 o más	13	6	1.644, 0.539 – 5.012	0.380
3 o más	2	0	Indeterminable*	0.513
4	0	1	Indeterminable*	1.000
<b>Combinación 2 (b)</b>				
1 o más	34	14	4.250, 1.460 – 12.373	0.006
2 o más	7	22	3.300, 1.157 – 9.412	0.023
3	10	2	4.063, 0.817 – 20.201	0.070
<b>Combinación 3 (c)</b>				
1 o más	37	18	4.111, 1.223 – 13.818	0.017
2 o más	30	13	2.885, 1.061 – 7.840	0.035
3 o más	20	7	2.727, 0.956 – 7.778	0.057
4 o más	8	3	1.961, 0.472 – 8.143	0.506
5 o más	2	0	Indeterminable*	0.513
6	1	0	Indeterminable*	1.000

Combinación 4 (d)				
1 o más	35	14	5.000, 1.666 – 15.003	0.003
2 o más	23	7	3.632, 1.272 – 10.370	0.014
3 o más	12	3	3.333, 0.845 – 13.144	0.085
4	2	0	Indeterminable*	0.513

(a) Anemia (<10 gr/dl), leucocitosis, elevación de la BT, elevación de la ALT.

(b) Anemia (<12 gr/dl), elevación de la DHL, hipoalbuminemia.

(c) Anemia (<12 gr/dl), leucocitosis, elevación de la BT, elevación de la ALT, elevación de la LDH, hipoalbuminemia.

(d) Anemia (<12 gr/dl), elevación de la BT, elevación de la DHL, hipoalbuminemia.

\* Valor indeterminado debido a que la fórmula para calcular el OR no pudo ser aplicada debido a que existe un valor igual a 0.

La discriminación para clasificar adecuadamente a los pacientes con enfermedad grave de aquellos con enfermedad no grave con diferentes combinaciones de variables también fue determinada mediante la realización de curvas ROC. La combinación de los factores del estudio de Baicus y cols. (12) (anemia <10 gr/dl), leucocitosis, elevación de la BT y elevación de la ALT) mostró una baja efectividad apenas por arriba del azar (área bajo la curva de 0.576, sensibilidad 71.4%, especificidad 60.7%, IC 95 0.440-0.712). La combinación de anemia (<12 gr/dl), elevación de DHL e hipoalbuminemia mostró un mejor rendimiento diagnóstico, con un área bajo la curva de 0.696, con una sensibilidad del 81% y especificidad del 50% (IC 95% 0.570-0.822). En conjunto, la combinación de las variables predictoras tanto reportadas por Baicus y cols. (12), como identificadas en esta cohorte mostró un mejor rendimiento que las variables del estudio de Baicus solas. (12), con un área bajo la curva de 0.666, una sensibilidad de 88.1% y una especificidad de 64.3% (IC 95% 0.535 – 0.798). La combinación que mostró un mayor rendimiento diagnóstico fue la de anemia (< 12 gr/dl), elevación de la BT, elevación de la DHL e hipoalbuminemia, mostrando un área bajo la curva de 0.708 con una sensibilidad de 83.3% y una especificidad de 50% (IC 95% 0.583 – 0.833) aunque dicha combinación solo mostró una ganancia

incremental de sólo un caso adicional clasificado correctamente, al incluir una de las variables de Baicus y cols. (12) en el índice.

En conclusión, al analizar los factores predictores en diferentes combinaciones, se encontró que la combinación de los factores identificados en nuestro estudio (anemia <12 gr/dl, elevación de LDH e hipoalbuminemia) son los que muestran una mejor capacidad predictiva cuando uno o dos de los factores están presentes, y cuando se combinaron junto con las variables predictores identificadas en el estudio de Baicus y cols. (12) (leucocitosis, elevación de la ALT y de la BT) la capacidad predictiva solo se incrementó mínimamente mostrado por un incremento en el área bajo la curva ROC de solo 0.012 por lo cual se considera que sólo la presencia de las variables predictoras identificados en nuestro estudio muestran utilidad en nuestra población.

Tabla 5. Rendimiento diagnóstico para las diferentes combinaciones de variables.

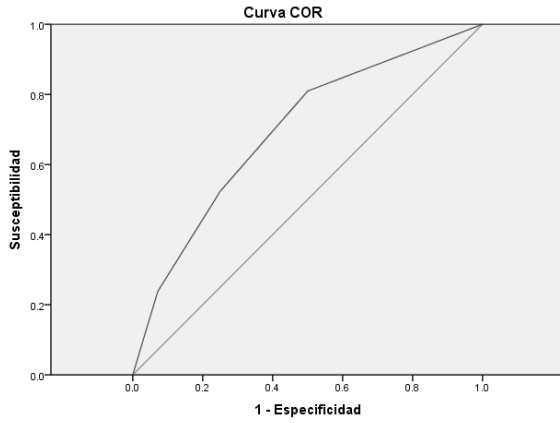
Combinación de Variables	Curva ROC área bajo la curva	Sensibilidad	Especificidad	IC 95%
Combinación 1 (a)	0.576	71.4%	60.7%	0.440-0.712
Combinación 2 (b)	0.696	81%	50%	0.570-0.822
Combinación 3 (c)	0.666	88.1%	64.3%	0.535 – 0.798
Combinación 4 (d)	0.708	83.3%	50%	0.583 – 0.833

(a) Anemia (<10 gr/dl), leucocitosis, elevación de la BT, elevación de la ALT.

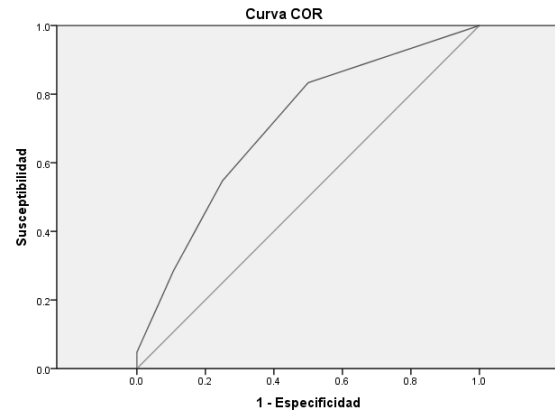
(b) Anemia (<12 gr/dl), elevación de la DHL, hipoalbuminemia.

(c) Anemia (<12 gr/dl), leucocitosis, elevación de la BT, elevación de la ALT, elevación de la LDH, hipoalbuminemia.

(d) Anemia (<12 gr/dl), elevación de la BT, elevación de la DHL, hipoalbuminemia.



Curva ROC de la combinación 2



Curva ROC de la combinación 4

## DISCUSIÓN

La fiebre de origen desconocido es un problema diagnóstico por la multiplicidad de sus causas y la ausencia de un protocolo uniforme para su estudio. Esencialmente hace referencia a pacientes que presentan fiebre de magnitud significativa y duración prolongada como manifestación predominante y en quienes la evaluación clínica inicial no ha podido identificar un diagnóstico causal.

Nosotros diseñamos un estudio de casos y controles anidados en una cohorte de 70 pacientes para poder validar los factores que han sido identificados como predictores de enfermedad grave en pacientes con fiebre de origen desconocido en un estudio previo realizado en Rumania por Baicus y cols. (12) así como también para identificar otros factores predictores que sean propios de nuestra población.

En la cohorte, que abarca pacientes de un período de 8 años (de 2003 a 2011) se encontró que la principal categoría causal fue la enfermedad inflamatoria no infecciosa con el 32.9% de los casos, dejando en 2º lugar a las enfermedades infecciosas como causas de fiebre de origen desconocido las cuales habían predominado en los estudios previos realizados en nuestro país desde el 1975 hasta el 2005 (15, 16, 17, 18, 19). Este cambio en el predominio de la categoría causal corresponde con lo reportado en la literatura mundial, donde se reporta a la enfermedad inflamatoria no infecciosa como la primer categoría de FOD con un porcentaje que va del 16 al 37% según los estudios publicados de 1980 al 2010 (4, 5, 6, 8, 20). Esto puede explicarse por el uso actual de rápidas pruebas de laboratorio y poderosos instrumentos de diagnóstico que permiten el diagnóstico más oportuno de las infecciones antes de ser catalogadas como FOD. Esta misma razón se ha considerado que explica el descenso relativo en la frecuencia de neoplasias como causa de FOD. Igualmente se ha postulado que también esto puede ser en parte, la causa del incremento en los casos sin diagnóstico, pues el espectro clínico de pacientes con FOD se ha reducido a un grupo altamente seleccionado de casos de diagnóstico difícil.



La etiología más frecuente reportada en nuestro estudio fue el lupus eritematoso sistémico con un 17.14% de los casos, seguido de la tuberculosis con el 10%, quedando en tercer lugar la enfermedad de Still con el 5.71% y finalmente el linfoma de Hodgkin con el 4.28%. Esto muestra similitud con la distribución de las causas en nuestra población con el estudio de Baicus y cols. (12) donde se encontró una alta tasa de enfermedades de la colágena y la principal causa infecciosa identificada fue la tuberculosis, lo que hace más factible la validación de los factores predictores de etiología grave identificados en su estudio en nuestra población.

En cuanto a la distribución de pacientes con enfermedad grave y con enfermedad no grave, se encontró una mayor proporción de pacientes con un padecimiento grave (60%) ligeramente superior a lo reportado en el estudio de Baicus y cols. (56.7%). Sin embargo, llama la atención que todos los pacientes con proceso infeccioso fueron considerados con enfermedad grave debido a que de no ser tratadas potencialmente ponían en peligro su vida o bien tenían un estado general severamente alterado manifestado por una pérdida de peso de más de 5 kg, lo cual puede ser reflejo de la severidad de los procesos infecciosos encontrados en nuestra población.

Los factores considerados como predictoras de etiología grave por el estudio de Baicus y cols. (12) (anemia  $<10$  gr/dl, leucocitosis  $>10,000$ , elevación de la BT y elevación de la ALT) fueron analizadas en nuestra población para determinar si de igual forma podrían predecir causa grave, sin embargo no se pudo demostrar una asociación entre la presencia de alguna de ellas con el incremento en el riesgo de una causa grave, por obtenerse resultados no significativos en el análisis bivariado. Aunque, cabe resaltar, que en los casos con anemia ( $<10$  gr/dl), leucocitosis y/o elevación de la BT se presentó un número mayor del doble de pacientes con etiología grave, lo que nos habla que quizá se requiera un tamaño muestral mayor para obtener resultados estadísticamente significativos.

En las otras variables que fueron analizadas, la presencia de linfadenopatía, visceromegalia, fiebre prolongada y fiebre periódica no fueron asociadas con un incremento en el riesgo de enfermedad grave. Sin embargo, la anemia (<12 gr/dl), la elevación de la DHL y la hipoalbuminemia obtuvieron un valor de  $p < 0.10$  con lo cual fueron ingresados a un análisis multivariado con un modelo de regresión logística por pasos, en donde la elevación de la DHL y la hipoalbuminemia perdieron significancia estadística quedando únicamente la anemia (<12 gr/dl) como un factor asociado con el incremento en el riesgo de enfermedad grave.

Estos resultados mostraron que los factores predictores de una causa grave reportados en la literatura por Baicus y cols. (12) no fueron válidos en nuestra población, y del resto de factores estudiados solo se demostró la asociación de anemia (<12 gr/dl) con un incremento en el riesgo de enfermedad grave. Dichos resultados pueden ser consecuencia de un tamaño muestral insuficiente, ya que en varias variables analizadas (anemia <10 gr/dl, leucocitosis, elevación de la BT, elevación de la DHL y linfadenopatía) se encontraron en el doble de pacientes con etiología grave en relación con aquellos con una causa no grave, pero no pudo ser obtenida una diferencia estadísticamente significativa. Otra situación que también pudiera explicar la falta de resultados significativos en nuestro estudio es la distribución de las diferentes etiologías en relación a ser consideradas como enfermedad grave o no grave, puesto que si bien en nuestra población, al igual que en el estudio de Baicus y cols. (12) la principal causa infecciosa fue tuberculosis y existe una alta proporción de pacientes reportados con enfermedad de la colágena en ambos estudios, todos los casos de tuberculosis y el resto de padecimientos infecciosos fueron considerados como etiología grave en nuestro estudio, a diferencia del estudio de Baicus y cols. (12) en donde el 54.83% de las infecciones fue considerada como no grave además de tenerse una menor proporción de neoplasias en nuestro estudio (15.7% contra 25% en el estudio de Baicus y cols.), lo cual pudiera alterar la distribución de las variables y la capacidad de cada una de ellas para predecir un padecimiento grave.

Al analizar los factores predictores de enfermedad grave en combinación con objeto de construir un índice, se encontró que la combinación de los factores identificados en nuestro estudio (anemia  $<12$  gr/dl, elevación de la DHL e hipoalbuminemia) mostraron la mayor capacidad predictiva con un OR de 4.25 si se encuentra uno de los 3 factores y un OR de 3.30 si se encuentran presentes 2 de los 3 factores predictores. Al analizarlos en diferentes combinaciones con los factores identificados en el estudio de Baicus y cols. (12) (leucocitosis, elevación de la ALT y de la BT) la capacidad predictiva se incrementó mínimamente reflejado por un incremento en el área bajo la curva de solo 0.012, con lo cual se concluye que dichos factores no tienen utilidad predictiva en nuestra población y que solo los identificados en nuestro estudio pueden ser empleados como factores predictores de enfermedad grave.

## **CONCLUSIONES**

En una cohorte de pacientes con fiebre de origen desconocido clásica, la presencia de anemia (<10 gr/dl), leucocitosis (>10,000), elevación de la bilirrubina total e incremento de la aminotransferasa de alanina no predicen enfermedad grave. Tampoco se logró identificar un valor predictor con la elevación de deshidrogenasa láctica (DHL), la hipoalbuminemia, la presencia de linfadenopatía, visceromegalia, fiebre prolongada o fiebre periódica. Únicamente la presencia de anemia <12 gr/dl se identificó como un predictor independiente de enfermedad grave en nuestra población.

La combinación de las tres variables identificadas en nuestro estudio (anemia <12 gr/dl, incremento de la DHL e hipoalbuminemia) en un índice diagnóstico, analizado en términos de su sensibilidad y especificidad, permite concluir, que la presencia de 1 o 2 de las mismas permite diagnosticar una enfermedad causal grave de FOD con una sensibilidad del 81%.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Cunha BA. Fever of Unknown Origin: Clinical Overview of Classic and Current Concepts. *Infect Dis Clin N Am* 2007; 21: 867-915.
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. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, De Kleijn EMH, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin. *Medicine* 2007; 86: 26-38.
5. Knockaert DC, Vanderschueren S, Blockmans D. Fever of unknown origin in adults: 40 years on. *J Intern Med* 2003; 253: 263-5.
6. Vanderschueren S, Knockaert D, Adriaenssens T, et al. From prolonged febrile illness to fever of unknown origin: the challenge continues. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1033-41.
7. 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.
8. Ergonul O, Wilke A, Azap A, Tekeli E. Revised definition of fever of unknown origin: limitations and opportunities. *Journal of Infection* 2005; 50: 1-5.
9. Mourad O, Palda V, Detsky AS. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 2003; 163: 545-51.
10. Cunha BA. Fever of unknown origin: focused diagnostic approach based on clinical clues from the history, physical examination, and laboratory test. *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21: 1137-87.

11. De Kleijn EM, van Lier HJ, van der Meer JW, and the Netherlands FUO Study Group. Fever of unknown origin (FUO) II. Diagnostic procedures in a prospective multicenter study of 167 patients. *Medicine* 1997; 76: 401-14.
12. Baicus C, Bolosiu HD, Tanasescu C, Baicus A. Fever of unknown origin – predictors of outcome. A perspective multicenter study on 164 patients. *European Journal of Internal Medicine* 2003; 14: 249-254.
13. Frati-Murani AC, Ariza-Andraca R, González- Gutiérrez T, et al. Fiebre de origen oscuro. Análisis de 127 casos. *Gac Med Mex* 1988; 124: 426-34.
14. 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.
15. Arriaga L, Parra A, Rull J. Fiebre en estudio. *Rev Invest Clin* 1972; 24: 7-33.
16. 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.
17. 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. *Gac Med Mex* 1992; 124: 387-391.
18. 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.
19. 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.

20. Efstathiou SP, Pefanis AV, Tsiakou AG, Skeva II, Tsioulos DI, et al. Fever of unknown origin: Discrimination between infectious and non-infectious causes. *European Journal of Internal Medicine* 2010; 21:137-143.
21. 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.

## **ANEXOS**

### **Anexo 1**

Criterios de definición de caso propuestos de Petersdorf y Beeson (2) y modificados por Durack y Street (3) para el diagnóstico de fiebre de origen desconocido clásica:

1. Una enfermedad de por lo menos 3 semanas de duración,
2. Con una temperatura mayor a 101° F (38.3° C) en varias ocasiones, y
3. Sin un diagnóstico después de 3 visitas al consultorio o 3 días de hospitalización en los cuales se lleve a cabo la evaluación diagnóstica inicial propuesta por Knockaert y cols. (5):
  - Historia clínica completa. (que incluya historia de viajes, riesgo de enfermedades venéreas, pasatiempos, contacto con perros, pájaros, etc.).
  - Examen físico (incluido arterias temporales, examen rectal, etc.).
  - Pruebas de sangre rutinarias (biometría hemática completa, con diferencial, electrolitos, pruebas de función renal y hepática, fosfoquinasa y deshidrogenasa láctica).
  - Uroanálisis.
  - Hemocultivos, urocultivo.
  - Radiografía de tórax.
  - Ultrasonografía abdominal incluida región pélvica.
  - Anticuerpos antinucleares, anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCAS) y factor reumatoide.
  - PPD
  - Pruebas serológicas de acuerdo a los datos epidemiológicos locales.
  - O estudios de laboratorio de acuerdo a los datos clínicos:
    - Anticuerpos contra HIV.
    - IgM CMV y EBV en caso de anormalidades de la biometría hemática.
    - TAC abdominal o de tórax.



- Ecocardiograma en caso de soplo cardiaco, etc.

## ANEXO 2

