

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

**LAPAROTOMÍA PROTOCOLIZADA EN EL ABORDAJE DIAGNÓSTICO DE  
PACIENTES CON FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO. UN ESTUDIO DE  
CASOS Y CONTROLES**

**TESIS**  
PARA OBTENER EL GRADO EN ESPECIALISTA EN  
MEDICINA INTERNA

PRESENTA  
**Dr. Juan Carlos Contreras Díaz**

ASESOR DE TESIS  
Dr. Moisés Casarrubias Ramírez



**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

---

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

---

**DR JUAN CARLOS CONTRERAS DÍAZ**  
Residente de Cuarto año de la Especialidad de Medicina Interna

Nº R-2011-3501-29

**INDICE GENERAL**

<b>RESUMEN</b>	<b>4</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>5</b>
<b>ANTECEDENTES</b>	<b>6</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>11</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>11</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>13</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>22</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>26</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>27</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>28</b>

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar la frecuencia de realización de laparotomía protocolizada, su utilidad diagnóstica así como los factores asociados a su realización

**Material y Método:** Estudio de casos y controles anidados en una cohorte de pacientes con diagnóstico de FOD clásica. Los pacientes fueron clasificados como casos (LAPE) y controles (NO LAPE) y se comparó la distribución de diferentes variables entre los grupos para evaluar su asociación con la realización de LAPE. *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:** se incluyeron 78 pacientes, 12 (15.4%) casos contra 66 controles (84.6%). La utilidad diagnóstica fue de 91.6%. Los factores relacionados fueron linfadenopatías retroperitoneales (OR 8.714 IC95% 2.012–37.739,  $P=0.001$ ); fiebre prolongada (OR 6.571 IC95% 1.719–25.123,  $p=0.003$ ); esplenomegalia (OR 5.609 IC95% 1.381 – 22.774,  $p=0.009$ ), y PFH anormales (OR 4.429 IC95% 0.900–21.788,  $p=0.051$ ). La fiebre prolongada (OR 2.333 IC95% 0.992–5.489,  $p=0.038$ ) y esplenomegalia + linfadenopatías retroperitoneales (OR 1.750 IC95% 0.921–3.324,  $p=0.091$ ) se asociaron con éxito diagnóstico de LAPE.

**Conclusiones:** las linfadenopatías retroperitoneales, la fiebre prolongada, la esplenomegalia y las PFH anormales se asocian con mayor realización de LAPE. La fiebre prolongada y la asociación de linfadenopatía con esplenomegalia son indicadoras de éxito diagnóstico de laparotomía.

**Palabras Clave:** Fiebre de origen desconocido, fiebre prolongada, laparotomía protocolizada, esplenomegalia.

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the frequency of protocol-performing laparotomy, its diagnostic utility as well as factors associated with its implementation

**Methods:** Case-control study nested in a cohort of patients with classical FUO. Patients were classified as cases (LAPE) and controls (NO LAPE) and compared the distribution of different variables between the groups to assess their association with the implementation of laparotomy. *Statistical analysis:* bivariate analysis calculating OR (95%), and statistical significance calculated using Mantel-Haenszel X<sup>2</sup>. Multivariate analysis was performed using a logistic regression model considering step statistical significance level of  $p < 0.05$

**Results:** We included 78 patients, 12 (15.4%) cases vs. 66 controls (84.6%). The diagnostic utility was 91.6%. The factors associated were retroperitoneal lymphadenopathy (OR 8.714, IC 95% 2.012 to 37.739,  $P=0.001$ ), prolonged fever (OR 6.571, IC 95% 1.719-25.123,  $p=0.003$ ), splenomegaly (OR 5.609 IC 95% 1.381 to 22.774,  $p=0.009$ ) and abnormal LFTs (OR 4.429 95% 0.900-2.1788,  $p=0.051$ ). Prolonged fever (OR 2.333 IC 95% 0.992-5.489,  $p=0.038$ ) and retroperitoneal lymphadenopathy + splenomegaly (OR 1.750 IC 95% 0.921-3.324,  $p=0.091$ ), were associated with diagnostic success.

**Conclusions:** The retroperitoneal lymphadenopathy, prolonged fever, splenomegaly and abnormal LFTs are associated with increased performance of LAPE. Prolonged fever and lymphadenopathy association with splenomegaly are indicators of success diagnostic laparotomy.

**Key words:** Fever of unknown origin, prolonged fever, protocolized laparotomy, splenomegaly.

## **ANTECEDENTES:**

La fiebre de origen desconocido es un síndrome que se refiere a un espectro clínico de pacientes caracterizados por fiebre alta, duración prolongada, y causa incierta después de un abordaje diagnóstico inicial. A 50 años de su primera descripción por Petersdorf y Beeson en 1961 (1), la fiebre de origen desconocido (FOD), continúa siendo un reto diagnóstico. En dicho estudio los autores describieron 100 casos de pacientes con fiebre mayor de 38.3 grados centígrados de por lo menos 3 semanas de evolución y sin una causa identificada después de una semana de estudios hospitalarios. En esta serie original se indicaban las enfermedades infecciosas como principal causa de fiebre de origen desconocido, siendo la más frecuente la tuberculosis (1).

Más recientemente, Durack y Street (2) redefinieron el concepto, reduciendo el tiempo de hospitalización necesario para el estudio diagnóstico a tres días, e incluyendo a pacientes ambulatorios sin diagnóstico después de tres consultas subsecuentes. Otros autores han propuesto cambiar el último criterio cuantitativo (número de días de hospitalización o de consultas), por uno cualitativo, es decir, completar un mínimo de evaluaciones diagnósticas básicas (3) (anexo 2).

Durack y Street (2), también agruparon los casos de FOD en 4 categorías principales: FOD clásica; en paciente neutropénico; en paciente con VIH y la FOD nosocomial. La importancia de esta división deriva de las diferencias en las enfermedades causales de cada categoría, siendo más comunes las infecciones en pacientes con VIH y neutropénicos, así como en pacientes hospitalizados, en quienes también figura la fiebre por medicamentos. El presente estudio se enfocará solamente a pacientes con FOD clásica (anexo 1).

El grupo de fiebre de origen desconocido clásica, es el que representa mayor dificultad diagnóstica y el que ha ameritado mayor atención por los diferentes grupos de estudio. Dados los progresos tecnológicos y la disponibilidad de métodos diagnósticos más sensibles, se han logrado detectar enfermedades de manera precoz, de manera que muchos pacientes que antes hubieran sido incluidos dentro de la categoría de FOD ahora son diagnosticados antes de

cumplir los criterios para el síndrome. Esto ha provocado que el espectro clínico actual de pacientes con FOD se haya sesgado hacia pacientes con mayor dificultad diagnóstica.

Las principales causas de fiebre de origen desconocido se pueden agrupar en infecciosas, neoplásicas, causas inflamatorias no infecciosas, misceláneas y sin diagnóstico. Dentro de las causas infecciosas la principal continúa siendo la tuberculosis, de manera especial en los países de tercer mundo como el nuestro. En general el porcentaje que aporta cada categoría diagnóstica es el siguiente (4, 5, 6, 7):

- Causas infecciosas: 28.6% (11% - 59% de acuerdo a la serie revisada). En este grupo se incluyen tuberculosis, endocarditis subagudas, infecciones por toxoplasma, Brucella, Histoplasma, osteomielitis y abscesos abdominopélvicos como las más frecuentes.
- Causas neoplásicas: 15.9% (7%-28%). Principalmente de origen hematológico como leucemias, linfomas y linfomas y tumores sólidos como cáncer de colon, hepatocarcinoma y otros.
- Causas inflamatorias no infecciosas: 23.5% (16-34%). En el viejo continente muy frecuente la arteritis de la temporal. En nuestro medio se reportan lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Still, poliarteritis nodosa, y otras vasculitis. e incluyen también en esta categoría a las enfermedades granulomatosas (Sarcoidosis, enfermedad de Crohn) y los llamados síndromes intermedios (linfadenopatía angioinmunoblástica, enfermedad de Kikuchi, etc.)
- Causas misceláneas: 7.4% (2-20%). Aquí se mencionan otro tipo de enfermedades como el tromboembolismo pulmonar, trastornos metabólicos como el hipertiroidismo, enfermedades hereditarias como la fiebre mediterránea familiar, entre otras.
- Sin diagnóstico a pesar de un estudio diagnóstico exhaustivo: 24.6% (7-53%).

La serie mexicana más grande fue publicada por Frati y cols. (9), incluyendo 127 pacientes en el periodo de 1979 a 1987. En este estudio las causas infecciosas abarcaron el 41% de los pacientes, neoplasias en 18%, colagenopatías en 17%, causas misceláneas en 8% y sin causa diagnosticada en 15% (9).

En un estudio mexicano realizado por Arce Salinas, (10) en 45 pacientes estudiados en el periodo de 1994-2002, se observó una tendencia similar a la mundial, con las causas infecciosas en un 42%, causas neoplásicas en un 18%, causas inflamatorias no infecciosas en un 26%, misceláneas en un 2.5% y sin diagnóstico en 11.5%. En una tesis realizada en nuestro hospital, que incluyó 22 pacientes estudiados de enero 2003 a enero 2005, y en quienes se usaron los nuevos criterios diagnósticos propuestos por Knockaert, se reportó una frecuencia de causas infecciosas en 41%, causas inflamatorias en 23%, neoplasias en 4%, misceláneas en 4% y sin diagnóstico causal en el 28%.

A lo largo del tiempo, se han reportado diversas series que muestran un incremento en la proporción de casos sin diagnóstico. En la serie original de Petersdorf y Beeson sólo en el 7% de los pacientes no se logró encontrar la causa de la FOD (1). En series más recientes, como la de De Kleijn, que estudió 167 pacientes, hasta en el 30% de ellos no se llegó a un diagnóstico etiológico(4). Aun más, en la serie de Bleeker-Rovers que incluyó 73 pacientes, no se encontró la causa de la fiebre en 51% de los participantes (7), y en la serie de Vandershueren en Bélgica (6) hasta en el 53% tampoco se encontró la causa.

Estos hallazgos denotan en parte, que los criterios de inclusión son más estrictos, y que a pesar de tratarse de países de primer mundo, la fiebre de origen desconocido permanece como uno de los mayores retos diagnósticos para el médico.

Cabe mencionar que en este grupo de pacientes sin diagnóstico causal, el pronóstico suele ser favorable, como lo demostró Knockaert, quien dio seguimiento a largo plazo a una serie de pacientes sin diagnóstico inicial. Así, demostró que en el 19% de los pacientes se logra un diagnóstico a los 2 meses de seguimiento, 51% permanece libre de síntomas a los 5 años de

seguimiento, y que sólo 30% persisten con fiebre a largo plazo, de los cuales la mitad remiten sin tratamiento específico (11).

Se han reportado más de 200 enfermedades causales de FOD, por lo que el abordaje debe ser sistemático y ordenado comenzando por una historia clínica detallada, y una exploración física completa. Los exámenes de laboratorio básicos deben incluir biometría hemática completa, velocidad de sedimentación globular, electrólitos, pruebas de función hepática y renal, CPK; LDH, examen general de orina. Debe realizarse hemocultivo, urocultivo, cultivo de líquidos corporales de acuerdo a datos clínicos. También se recomiendan pruebas de autoinmunidad que incluyen factor reumatoide, anticuerpos antinucleares y anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo. Los estudios de imagen incluyen radiografía de tórax, ultrasonido abdomino-pélvico o tomografía computarizada de abdomen. (3). Si los estudios básicos no permiten llegar al diagnóstico, la mayoría de los autores sugieren continuar con estudios “localizadores” que permitan después continuar con estudios “confirmatorios”, generalmente invasivos (biopsias por punción, laparoscopia, toracoscopia, etc.). En primer mundo se aconseja el uso de tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa como estudio localizador (FDG PET) (12). En caso de no contar con ese recurso, otros autores proponen combinar un rastreo con galio 67 asociado a una tomografía computarizada toraco-abdominal que alcanzan una sensibilidad comparable.

A pesar de los adelantos tecnológicos, en muchos casos es necesaria la realización de laparotomía exploradora protocolizada (LAPE) y es considerada por algunos autores como el último método diagnóstico en pacientes con fiebre de origen desconocido. El término laparotomía protocolizada incluye exploración de la cavidad abdominal, biopsia hepática en cuña, biopsia de nódulos linfáticos visibles a la exploración quirúrgica, esplenectomía y biopsia de médula ósea (13). En la serie de Petersdorf, la LAPE colaboró en el diagnóstico de 15 pacientes (15%) de los cuales la principal causa fueron abscesos piógenos abdominales. En la serie de Barbado, (14) se obtuvo el diagnóstico en 15 de 17 laparotomías realizadas (88%). Más recientemente Ozaras (15) reportó la realización de laparotomía en 17 de 126 pacientes con FOD, durante un periodo de 20 años. La utilidad diagnóstica fue en 15

pacientes (88%), en 13 de manera directa y en los 2 restantes al excluir otras enfermedades. En 4 pacientes se encontró tuberculosis miliar; en 3 linfoma no Hodgkin; en 3 pacientes linfoma de Hodgkin; en 1 caso tumor hepático, en otro leucemia de células peludas y en el último se documentó carcinomatosis peritoneal. La laparotomía fue diagnóstica en 3 de 5 pacientes cuyos estudios de imagen (ultrasonido y TAC abdominal) fueron normales. En la serie de Tabak en Turquía (16) se describen 117 casos, de los cuales 20 se sometieron a laparotomía exploradora y en 15 de éstos colaboró con el diagnóstico, reportándose una utilidad en el 75% de los casos.

En México hay pocos reportes que analicen la utilidad práctica de la laparotomía exploradora. Los dos encontrados en la literatura derivan del Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán. En el primero de ellos (17) se analizan 25 casos de fiebre de origen desconocido que culminaron en laparotomía exploradora diagnóstica. En 14 de ellos se realizó tomografía de abdomen, y en 10 de esos casos se encontraron hallazgos localizadores tales como esplenomegalia, hepatomegalia o ganglios linfáticos retroperitoneales. Los diagnósticos más frecuentes fueron tuberculosis y linfoma, reportando una utilidad diagnóstica de 64%, con una morbilidad de 12% y mortalidad asociada de 4%. En este estudio no se encontró correlación de ningún factor preoperatorio con el éxito de la laparotomía.

En una serie reciente reportada por Arce Ferrer, (13) se reportan 15 casos de laparotomía exploradora diagnóstica en pacientes con fiebre de origen desconocido en el periodo de 1994 al año 2000. De estos pacientes 9 eran clasificados como fiebre de origen desconocido, 4 pacientes con fiebre y VIH, y 2 pacientes con FOD neutropénica. Del total, 12 tenían anomalías en estudios de imagen. La laparotomía ayudó al diagnóstico en 10 de 15 pacientes, en 4 logró descartar alguna enfermedad y en un caso no ayudó de manera alguna al diagnóstico. De los casos en que proporcionó el diagnóstico, en 7 se concluyó linfoma, en 1 tuberculosis (en contexto de VIH), en otro paciente paniculitis del omento mayor, y angiosarcoma en el último caso. El estudio concluyó una sensibilidad del 90.9%, especificidad del 100%, con un valor predictivo positivo de 100% y un valor predictivo negativo del 80%. La morbilidad perioperatoria fue del 9% y mortalidad asociada de 0%.

En el estudio de Frati y cols. (9) se realizó laparotomía exploradora protocolizada en 16 pacientes (12.6%). En 10 de ellos ayudó directamente al diagnóstico: en 5 se encontró enfermedad de Hodgkin, en uno linfoma no Hodgkin, otro con enfermedad de Caroli, tuberculosis hepática, carcinoma de vesícula biliar y poliarteritis nodosa. En otros tres casos, ayudó de manera indirecta para descartar enfermedad intraabdominal. Así, en la serie de mayor tamaño registrada en México, la LAPE ayudó en el diagnóstico definitivo del 62% de los casos.

A pesar de la utilidad de la LAPE como herramienta diagnóstica, las series más recientes reportan un uso cada vez menos frecuente de este procedimiento, debido a su invasividad y morbilidad. No existen estudios recientes en nuestro medio sobre la frecuencia de uso, utilidad diagnóstica y seguridad de este procedimiento. De acuerdo a nuestro conocimiento no se han realizado estudios enfocados a la búsqueda de factores asociados a la realización de LAPE en nuestro medio.

### **OBJETIVOS:**

Describir la frecuencia de realización de laparotomía exploradora, su utilidad diagnóstica y los factores asociados a la misma en una muestra de pacientes mexicanos con fiebre de origen desconocido.

### **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se llevó a cabo un 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 y modificados por Durack y Street así como con la evaluación diagnóstica inicial propuesta por Knockaert y cols. (ANEXO 2) 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.

Se extendió el periodo de recolección de datos para aumentar el número de pacientes caso, por lo que la muestra se incluye de enero 2003 a enero 2012.

Los pacientes fueron catalogados como casos (LAPE) y controles (NO LAPE). Para definir laparotomía protocolizada ésta debía incluir revisión de la cavidad, biopsia hepática en cuña, esplenectomía, biopsia de cresta iliaca y resección de lesiones intraabdominales. Aquellos pacientes que no tuvieron registro de la operación o faltaran reportes histopatológicos fueron excluidos del análisis.

Se comparó la presencia de fiebre prolongada, fiebre periódica, visceromegalias (esplenomegalia, hepatomegalia), linfadenopatías retroperitoneales y alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático (AST, ALT, GGT, fosfatasa alcalina y/o bilirrubinas alteradas) entre los grupos LAPE y controles para evaluar su asociación con un mayor riesgo de la realización de laparotomía exploradora.

El análisis descriptivo se realizó con media  $\pm$  desviación estándar, mediana  $\pm$  rango intercuartílico y distribución de frecuencias de acuerdo a la escala de medición y tipo de distribución de las variables analizadas. El análisis bivariado se realizó calculando OR con intervalos de confianza del 95% de acuerdo al método de Cornfield, y su significancia estadística con chi cuadrada.

Las variables asociadas que mostraron una significancia estadística  $<0.10$  se incluyeron en un modelo de regresión logística por pasos.

## RESULTADOS:

Se identificaron un total 92 pacientes que cumplían los criterios de inclusión para fiebre de origen desconocido, de los cuales, 78 sujetos contaban con información completa para su análisis y fueron incluidos en el estudio. Se realizó laparotomía exploradora en 12 pacientes (15%) y se incluyeron 66 controles.

La edad promedio de los pacientes fue de  $40 \pm 16.6$  años (mínimo de 16 y máximo 82 años de edad); la duración de la fiebre tuvo una mediana de 90 días con un rango intercuartílico de 30 a 180 (mínimo de 21 y máximo de 10 años). La mediana de estancia hospitalaria fue de 21 días con un rango intercuartilico de 13 a 39 (mínimo de 7 y máximo de 77 días).

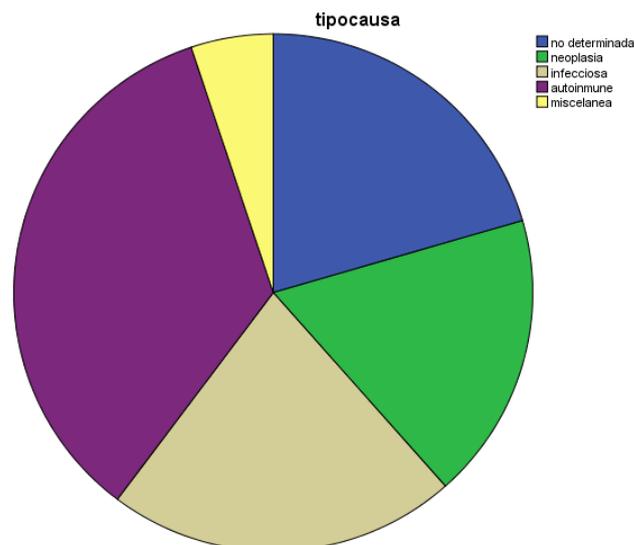
La mayor parte de nuestros pacientes fue del sexo masculino con 48 hombres (61.5%), y 34 mujeres (38.5%), de los cuales solo 9 eran mayores de 60 años (11.5%). Respecto del patrón de la fiebre, la mayoría presentaba fiebre intermitente con un 57.7%, mientras que un patrón continuo el 16.7% y remitente en un 17.9%, mientras que no se reportaba el patrón de la fiebre en 7.7% de los pacientes (n=6). 17 pacientes (21.8%) cumplieron criterios para fiebre periódica y 22 pacientes para fiebre prolongada (28.2%).

Las categorías causales de fiebre de origen desconocido se describen en la tabla y figura 1.

**Tabla 1. Categorías causales de fiebre de origen desconocido.**

Categoría causal	Frecuencia	Porcentaje
Inflamatoria no infecciosa	27	34.6
Infecciosa	17	21.8
Neoplasia	14	17.9
Miscelánea	4	5.1
No determinada	16	20.5
Total	78	100.0

**Figura 1: representación de categorías causales de fiebre de origen desconocido**



Las características demográficas de ambos grupos de estudio se describen en la tabla 2. La edad fue equiparable en ambos grupos. La distribución por sexos fue con predominio de sexo masculino en ambos grupos: 75% en el grupo LAPE vs 59% en el grupo control. La gran mayoría de los pacientes no presentaban comorbilidades (tablas 2 y 4). Las principales diferencias entre ambos grupos se presentan en los días de duración de la fiebre, con una mediana en el grupo LAPE de 180 días contra 60 en el grupo control. Los días de estancia hospitalaria también difirieron (55.5 vs 20 días) Las causas neoplásicas e inflamatorias no infecciosas predominaron en el grupo LAPE, a diferencia del grupo control donde predominaron las causas inflamatorias e infecciosas. La evolución en ambos grupos fue hacia la mejoría (75% en el grupo LAPE vs 72% en el grupo control).

Respecto de los diagnósticos causales en cada grupo se enlistan en la tabla 3. El diagnóstico más común en general fue lupus (n=15, 22%), tuberculosis (n=9, 13.3%), linfomas Hodgkin y no Hodgkin (n=8, 12.2%), enfermedad de Still (n=6, 9%), y cáncer de primario desconocido (n=3, 4.5%)

Tabla 2. Características demográficas de los pacientes con FOD				
CARACTERÍSTICAS		CASOS (LAPE)	CONTROLES (NO LAPE)	TOTAL
N (%)		12 (15.4%)	66 (84.6%)	78 (100%)
EDAD	Años (Media +- DE)	40.5 (+- 15.9)	40.1 (+- 16.9)	40.2 (16.6)
SEXO	HOMBRES n (%)	9 (75%)	39 (59.1%)	48 (61.5%)
	MUJERES n (%)	3 (25%)	27 (40.9%)	30 (38.5%)
COMORBILIDADES	NINGUNA	8 (66.6%)	53 (80.3%)	61 (78.2%)
	UNA O MÁS	4 (33.3%)	13 (19.7%)**	17 (21.8%)
	DM2 (n)	0	3	3
	HAS (n)	0	4	4
DURACION DE LA FIEBRE	Mediana (+- RIC)	180 días (127 – 480)	60 días (30 – 172)	90 días (30 -180)
ESTANCIA HOSPITALARIA	Mediana (+-RIC)	55.5 días (30 – 67.5)	20 días (12-31)	21 días (13.5 – 39)
PATRÓN DE LA FIEBRE	Continua	1 (8.3%)	12 (18.2%)	13 (16.7%)
	Intermitente	6 (50%)	39 (65%)	45 (57.7%)
	Remitente	5 (41.7%)	9 (13.6%)	14 (17.9%)
	No especificada	0 (0%)	6 (9.1%)	6 (7.7%)
CATEGORIA CAUSAL	INFECCIOSA	2 (16.7%)	15 (22.7%)	17 (21.8%)
	INFLAMATORIA	4 (33.3%)	24 (36.4%)	27 (34.6%)
	NEOPLÁSICA	4 (33.3%)	10 (15.2%)	14 (17.9%)
	MISCELANEA	1 (8.3%)	3 (4.5%)	4 (5.1%)
	INDETERMINADA	1 (8.3%)	14 (21.2%)	16 (20.5%)
EVOLUCIÓN	MEJORÍA	9 (75%)	48 (72.7%)	57 (53.8%)
	DEFUNCIÓN	2 (16.7%)	6 (9.1%)	8 (10.3%)
	SE DESCONOCE	1 (8.3%)	12 (18.2%)	13 (16.7%)

\*\* . Las comorbilidades en el grupo NO LAPE fueron las siguientes: 1 paciente con hipotiroidismo y fibrilación auricular, 1 paciente con sobrepeso, 1 paciente con artritis reumatoide, 1 paciente con desnutrición, 3 pacientes con diabetes mellitas, 4 pacientes con hipertensión, 1 paciente con urticaria crónica y 1 paciente con glaucoma. Las comorbilidades en grupo LAPE se detallan en la tabla 4.

LAPE: Laparotomía exploradora. DE: Desviación estándar. RIC: Rango intercuartílico. DM2: Diabetes mellitas tipo 2. HAS: Hipertensión arterial sistémica

Tabla 3. Diagnósticos nosológicos en grupos NO LAPE vs NO LAPE			
NO LAPE		LAPE	
<b>Categoría inflamatoria no infecciosa</b>	<b>24</b>	<b>Categoría inflamatoria no infecciosa</b>	<b>4</b>
Lupus eritematoso sistémico	14	Lupus eritematoso sistémico	1
Enfermedad de Still	3	Enfermedad de Still	3
Eritema nodoso	2		
Granulomatosis de Wegener	1		
Hepatitis autoinmune	1		
Síndrome de anticuerpos antifosfolípido	1		
Vasculitis de SNC	1		
Vasculitis sistémica	1		
<b>Causa infecciosa</b>	<b>15</b>	<b>Causa infecciosa</b>	<b>2</b>
Tuberculosis extrapulmonar	7	Tuberculosis extrapulmonar	2
Meningoencefalitis amebiana primaria	1		
Neumonitis por Citomegalovirus	1		
Leptospirosis	1		
Estafilococcemia	1		
Colangitis Bacteriana	1		
Enfermedad de Chagas	1		
Absceso Hepático Piógeno	1		
Toxoplasmosis en remisión	1		
<b>Causa neoplásica</b>	<b>10</b>	<b>Causa neoplásica</b>	<b>4</b>
Cáncer de primario desconocido	3	Linfoma no Hodgkin	2
Linfoma no Hodgkin	3	Linfoma de Hodgkin	2
Linfoma de Hodgkin	1		
Leucemia Mieloide Crónica	1		
Carcinomatosis Peritoneal	1		
Síndrome Mielodisplásico	1		
<b>Causas misceláneas</b>	<b>3</b>	<b>Causas misceláneas</b>	<b>1</b>
Hepatitis granulomatosa	1	Metaplasia mieloide agnogénica	1
Tumor Miofibroblástico Inflamatorio	1		
Fiebre facticia	1		
<b>Causa Indeterminada</b>	<b>14</b>	<b>Causa Indeterminada</b>	<b>1</b>
Total	66	Total	12

Se exponen en la tabla 4 los casos en los cuales se realizó laparotomía exploradora:

**Tabla 4. CASOS DE LAPAROTOMIA EXPLORADORA PROTOCOLIZADA CON FIN DIAGNÓSTICO EN PACIENTES DE FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO**

#.	Sexo/Edad	FPr	FPe	V	G	PFH	Tejido Dx	Diagnóstico final	Evolución	Utilidad diagnóstica
1	H/ 65	Si	No	HB	No	Si	Ninguno	Lupus eritematoso sistémico	Mejoría (c)	Indirecta (d)
2	H/ 47	Si	Si	B	No	No	Ganglio, bazo	Linfoma Hodgkin	ND**	Directa
3*	H/ 57	No	No	H	No	Si	Hígado	Tuberculosis diseminada	Mejoría (c)	Directa
4	M/ 26	Si	Si	No	Si	Si	Ninguno	Enfermedad de Still	Mejoría (c)	Indirecta (d)
5	H/ 24	Si	Si	HB	No	No	Ninguno	Enfermedad de Still	Mejoría (c)	Indirecta (d)
6	H/ 62	No	No	No	Si	Si	Ganglio, bazo	Linfoma de Hodgkin variedad esclerosis nodular	Mejoría (c)	Directa
7*	M/ 49	No	Si	HB	Si	Si	Bazo, hígado, MO	Metaplasia mieloide agnogénica	Mejoría (c)	Directa
8	M/ 27	Si	No	HB	Si	Si	Material caseoso	Tuberculosis diseminada	Mejoría (c)	Directa
9*	H/ 25	Si	Si	HB	No	Si	Ganglio, bazo	Linfoma no Hodgkin difuso de células grandes	Defunción (a)	Directa
10	H/ 28	Si	No	HB	No	Si	Ninguno	Enfermedad de Still	Mejoría (c)	Indirecta (d)
11*	H/ 27	Si	Si	HB	No	Si	Ninguno	Indeterminada	Mejoría	Ninguna (e)
12	H/ 50	No	No	HB	Si	Si	Bazo, hígado	Linfoma gama delta esplénico	Defunción (b)	Directa

H: Hombre. M: Mujer. MO: Médula ósea. FPr: Fiebre prolongada, FPe: Fiebre periódica. V: Visceromegalias. H: Hepatomegalia. B: Esplenomegalia. G: Linfadenopatías retroperitoneales. PFH: Alteración de las PFH.

\* Las comorbilidades fueron: hiperplasia prostática benigna en el caso 3, EPOC en el caso 7, vasculitis leucocitoclástica cutánea de 3 años de evolución en el caso 9; e hipertrigliceridemia en el caso 11.

\*\* ND. En este caso el paciente continuó seguimiento por hematología por lo que se desconoce la evolución.

(a). El paciente desarrolló síndrome hemofagocítico secundario y falleciendo por choque séptico. Presentó perforación intestinal y se lleva a LAPE que se realiza protocolizada. El diagnóstico de linfoma se obtuvo posterior a la defunción evidenciándose linfoma infiltrante a intestino y bazo.

(b). En el paciente se realizó LAPE como protocolo de FOD, evidenciándose linfoma en bazo. En seguimiento por hematología presenta quimiorresistencia falleciendo un año después del diagnóstico por choque séptico.

(c) En los pacientes que presentaron mejoría tuvieron adecuada respuesta a esteroides, quimioterapia o antifímicos en cada caso correspondiente. En el caso 7 hubo remisión de la fiebre tras esplenectomía.

(d) En el caso 1 se sospechaba mielofibrosis idiopática, que no se confirmó por LAPE; el paciente presentó remisión de la fiebre tras la esplenectomía y en la evolución cumplió criterios para lupus. En los casos 4, 5 y 10, la presencia de adenopatías generalizadas con síntomas B obligó a LAPE, siendo esta negativa para proceso linfoproliferativo. En dos de ellos (caso 4 y 5) la evolución apoyó el diagnóstico de enfermedad de Still. En el caso 10 una prueba terapéutica con AINEs y esteroides fue positiva con resolución de la fiebre.

(e) Este paciente muestra fiebre periódica de 8 años de evolución, en la cual la LAPE no fue diagnóstica. Se mantiene en vigilancia sin tratamiento.

Para definir la utilidad diagnóstica de la LAPE se determinaron 3 grupos: Utilidad directa en la cual el diagnóstico se realizó exclusivamente por muestras tomadas mediante laparotomía; utilidad indirecta en la cual se logró el diagnóstico con apoyo de la LAPE o descartando otro tipo de procesos; y ninguna utilidad, donde no se logró el diagnóstico a pesar de la LAPE. De tal manera que la utilidad directa de la LAPE fue en 7 de 12 pacientes (58.3%), indirecta en 33.3% de los pacientes al descartar proceso linfoproliferativo y sin ninguna utilidad en 1 paciente (8.3%). La utilidad en conjunto de la LAPE fue en 11 de 12 pacientes, lo que da un porcentaje de utilidad de 91.66%.

La morbilidad asociada al procedimiento se documentó en dos pacientes, lo que representa el 16.6%: en el caso 8 con absceso residual en lecho esplénico

que mejoró con antibióticos parenterales; en el caso 13 se presentó hemorragia transoperatoria con choque hipovolémico que requirió de manejo en terapia intensiva. La mortalidad inherente a la realización de LAPE fue de 0%.

En cuanto a las variables relacionadas a la realización de LAPE se describen en la tabla 5:

<b>Tabla 5. Resultados de variables primarias con relación a LAPE</b>				
<b>Variable</b>	<b>CASOS (LAPE)</b>	<b>CONTROLES (NO LAPE)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>P</b>
<b>Fiebre periódica</b>	6/12	11/66	4.455 (1.206 – 16.459)	0.018
<b>Fiebre prolongada</b>	8/12	14/66	6.571 (1.719 – 25.123)	0.003
<b>Linfadenopatías retroperitoneales</b>	5/12	5/66	8.714 (2.012 – 37.739)	0.001
<b>Visceromegalia</b>	10/12	35/66	4.429 (0.900 – 21.788)	0.051
Hepatomegalia	9/12	31/66	3.387 (0.841 – 13.642)	0.074
Esplenomegalia	9/12	12/66	5.609 (1.381 – 22.774)	0.009
<b>Alteración en las PFH</b>	10/12	35/66	4.429 (0.900 – 21.788)	0.051
AST elevada	5/12	21/66	1.531 (0.453 – 5.391)	0.506
ALT elevada	3/12	22/66	0.667 (0.164 – 2.712)	0.569
FA elevada	6/12	27/66	1.444 (0.421 – 4.959)	0.558
GGT elevada	5/12	31/66	0.806 (0.232 – 2.802)	0.735
Bilirrubinas elevadas	1/12	4/66	1.346 (0.139 – 13.381)	0.789

PFH: Pruebas de funcionamiento hepático. FA: Fosfatasa alcalina, GGT: Gama glutamil transpeptidasa.

De las variables propuestas con asociación a laparotomía exploradora, se encontró a las linfadenopatías retroperitoneales (OR 8.714 IC95% 2.012 – 37.739, P=0.001); la fiebre periódica (OR 4.455 IC 95% 01.206 – 16.459, p=0.018,), fiebre prolongada (OR 6.571 IC95% 1.719 – 25.123, p=0.003); cualquier visceromegalia (hepatomegalia y/o esplenomegalia) (OR 4.429 IC95% 0.900 – 21.788, p=0.051, la esplenomegalia solamente (OR 5.609 IC95% 1.381 – 22.774, p=0.009). El combinado de PFH anormales (cualquier combinación de AST, ALT, GGT, fosfatasa alcalina, bilirrubinas elevadas) estuvo presente en 10/12 de los pacientes sometidos a LAPE y en 35/66 de los pacientes sin LAPE (OR 4.429 IC95% 0.900 – 21.788, p=0.051) equiparable a la presencia de visceromegalias. Ninguna alteración enzimática aislada presentó significancia estadística.

Se analizaron diversas variables secundarias (no pre-especificadas) que se muestran en la tabla 6, de las cuales, sólo la pérdida de peso (OR 6.786 IC95% 1.377 – 33.433,  $p=0.009$ ) y la leucocitosis (OR 3.463 IC 95% .977-12.274,  $p=0.046$ ) mostraron una asociación significativa con la realización de LAPE.

<b>Tabla 6. Resultados de variables secundarias con relación a LAPE</b>				
<b>Variabes secundarias</b>	<b>CASOS (LAPE)</b>	<b>CONTROLES (NO LAPE)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>P</b>
Mayor de 60 años	2/12	7/66	1.686 (0.305 – 9.306)	0.297
Sexo femenino	3/12	27/66	0.481 (0.119 – 1.944)	0.353
Pérdida de peso	10/12	28/66	6.786 (1.377 – 33.433)	0.009
Diarrea	2/12	13/66	0.815 (0.159 – 4.182)	0.806
Dolor abdominal	2/12	8/66	1.450 (0.268 – 7.847)	0.665
Cualquier linfadenopatía	7/12	24/66	2.450 (0.700 – 8.572)	0.153
Hemoglobina <12 g/dl	10/12	39/66	3.462 (0.702 – 17.068)	0.110
Leucocitosis	7/12	19/66	3.463 (0.977 – 12.274)	0.046
Leucopenia	2/12	9/66	1.267 (0.238 – 6.749)	0.781
Trombocitopenia	4/12	11/66	2.500 (0.639 – 9.776)	0.178
DHL elevada	6/12	23/66	1.609 (0.463 – 5.590)	0.452
Hipoalbuminemia	7/12	28/66	1.900 (0.546 – 6.613)	0.308
Ferritina elevada	5/12	16/66	3.750 (0.386 – 36.434)	0.231

Las variables que se incluyeron en el análisis de regresión logística por pasos se muestran en la tabla 7.

De las variables incluidas en el modelo, las que retuvieron significancia estadística ( $p<0.05$ ) fueron las siguientes: fiebre prolongada ( $p=0.001$ ), linfadenopatía retroperitoneal ( $p=0.002$ ), esplenomegalia ( $p=0.033$ ) y pruebas de funcionamiento hepático anormales ( $p=0.025$ ).

**Tabla 7. Modelo de regresión por pasos para variables significativas**

Variable	Log verosimilitud del modelo	Cambio en -2 log de la verosimilitud	gl	Sig. del cambio	
Paso 1	fiebreperiod	-18.414	.460	1	.497
	fiebreprolong	-21.232	6.096	1	.014
	linfadretrop	-23.145	9.922	1	.002
	hepatome	-18.331	.296	1	.587
	esplenom	-18.831	1.295	1	.255
	visceromeg	-18.186	.004	1	.947
	pfhanl1	-20.262	4.157	1	.041
Paso 2	fiebreperiod	-18.416	.460	1	.498
	fiebreprolong	-21.250	6.128	1	.013
	linfadretrop	-23.172	9.972	1	.002
	hepatome	-18.457	.543	1	.461
	esplenom	-19.018	1.665	1	.197
	pfhanl1	-20.427	4.482	1	.034
	fiebreprolong	-23.712	10.595	1	.001
Paso 3	linfadretrop	-23.792	10.755	1	.001
	hepatome	-18.619	.408	1	.523
	esplenom	-19.391	1.954	1	.162
	pfhanl1	-20.620	4.412	1	.036
Paso 4	Fiebre prolongada	-23.808	10.385	1	.001
	Linfadenopatía retroperitoneal	-23.598	9.965	1	.002
	Esplenomegalia	-20.888	4.544	1	.033
	PFH anormales	-21.131	5.030	1	.025

a. Según las estimaciones condicionales de los parámetros

De las variables incluidas en el modelo, las que retuvieron significancia estadística ( $p < 0.05$ ) fueron las siguientes: fiebre prolongada ( $p = 0.001$ ), linfadenopatía retroperitoneal ( $p = 0.002$ ), esplenomegalia ( $p = 0.033$ ) y pruebas de funcionamiento hepático anormales ( $p = 0.025$ ).

Se analizó además la correlación de las variables con la utilidad diagnóstica directa de la LAPE (tabla 8). No se realizó el mismo análisis en cuanto a la

utilidad total (directa o indirecta de LAPE), debido a que sólo en uno de los casos la LAPE no tuvo ninguna utilidad diagnóstica.

<b>Tabla 8. Correlación de variables primarias y secundarias con utilidad diagnóstica directa de LAPE</b>				
<b>Variable</b>	<b>LAPE DX</b>	<b>LAPE NO DX</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>P</b>
<b>Fiebre periódica</b>	2/7	4/5	0.100 (0.006 – 1.544)	0.079
<b>Fiebre prolongada</b>	3/7	0/5	2.333 (0.992 – 5.489)	0.038
<b>Linfadenopatías retroperitoneales</b>	4/7	1/5	5.333 (0.375 – 75.776)	0.198
<b>Visceromegalia</b>	6/7	4/5	1.500 (0.071 – 31.575)	0.793
Hepatomegalia	6/7	3/5	4.000 (0.250 – 63.950)	0.310
Esplenomegalia	5/7	4/5	0.625 (0.040 – 9.650)	0.735
<b>Alteración en las PFH</b>	7/7	3/5	0.600 (0.293 – 1.227)	0.067
AST elevada	2/7	3/5	0.267 (0.024 – 3.020)	0.276
ALT elevada	1/7	2/5	0.250 (0.016 – 3.997)	0.310
FA elevada	5/7	1/5	10.000 (0.648 – 154.397)	0.079
GGT elevada	3/7	2/5	1.125 (0.109 – 11.595)	0.921
Bilirrubinas elevadas	1/7	0/5	1.167 (0.862 – 1.579)	0.377
<b>Esplenomegalia + linfadenopatía</b>	3/7	0/5	1.750 (0.921 – 3.324)	0.091
Mayor de 60 años	1/7	1/5	0.667 (0.032 – 14.033)	0.793
Sexo femenino	2/7	1/5	1.600 (0.104 – 24.703)	0.735
Pérdida de peso	6/7	4/5	1.500 (0.071 – 31.575)	0.793
Diarrea	2/7	0/5	1.400 (0.876 – 2.237)	0.190
Dolor abdominal	2/7	0/5	1.400 (0.876 – 2.237)	0.190
Cualquier linfadenopatía	4/7	3/5	0.889 (0.086 – 9.162)	0.921
Hemoglobina <12 g/dl	7/7	3/5	0.600 (0.293 – 1.227)	0.067
Leucocitosis	4/7	3/5	0.889 (0.086 – 9.162)	0.921
Leucopenia	2/7	0/5	1.400 (0.876 – 2.237)	0.190
Trombocitopenia	2/7	2/5	0.600 (0.053 – 6.795)	0.679
DHL elevada	3/7	3/5	0.500 (0.049 – 5.154)	0.558
Hipoalbuminemia	4/7	3/5	0.889 (0.086 – 9.162)	0.921
Ferritina elevada	3/3	2/3	0.667 (0.300 – 1.484)	0.273

PFH: Pruebas de funcionamiento hepático. FA: Fosfatasa alcalina, GGT: Gama glutamil transpeptidasa.

Las variables que mostraron asociación con la utilidad diagnóstica de la laparotomía protocolizada fueron la fiebre prolongada (OR 2.333 IC95% 0.992 – 5.489, p=0.038) y la combinación de esplenomegalia con linfadenopatías

retroperitoneales (OR 1.750 IC95% 0.921 – 3.324,  $p=0.091$ ); sin embargo no se incluyeron en un modelo multivariado por tratarse de sólo dos variables.

## **DISCUSIÓN**

La fiebre de origen desconocido descrita por Petersdorf y Beeson (1) ha sufrido modificaciones en su concepto, siendo actualmente aceptado el propuesto por Knockaert en 2003, en el cual se sugiere que deben realizarse una batería mínima de estudios negativos como requisito necesario para la definición del síndrome (3). Este abordaje ha permitido establecer un filtro a través del cual, los casos de FOD representan un espectro seleccionado de casos de difícil diagnóstico, lo que ha aumentado la proporción de casos en quienes no se establece un diagnóstico causal, en la mayoría de las series reportadas recientemente.

Nosotros realizamos el presente estudio para estimar la frecuencia de realización de LAPE, evaluar su utilidad diagnóstica así como identificar los factores asociados con la realización de la cirugía y su potencial éxito diagnóstico. Para ello llevamos a cabo un estudio de casos y controles anidados en una cohorte de 9 años en un Hospital Universitario de referencia (enero 2003 a enero 2012).

En la presente serie, donde se incluyeron 78 pacientes, se observó un cambio respecto de estudios previos de nuestro mismo hospital en cuanto a la distribución de las categorías causales de la FOD. Se encontró que las causas infecciosas fueron desplazadas del primer lugar en frecuencia por las causas inflamatorias no infecciosas, lo cual concuerda con lo reportado por otros estudios recientes de diferentes partes del mundo (5, 6, 7,16,). Igualmente se observó un ascenso en la proporción de casos sin etiología identificada (20%), aunque este grupo representó una proporción inferior a lo reportado actualmente en la literatura, que oscila alrededor del 30 al 50% (6).

En lo que respecta al uso de la laparotomía exploradora como herramienta diagnóstica, se realizó en 12 de 78 pacientes, es decir un 15% del total de la muestra del estudio. La serie más reciente reportada, data de 2005, por Ozaras en Bélgica (15), en donde se realizó LAPE en el 13% de pacientes con FOD, lo cual está en concordancia con el presente estudio. En estudios previos de

nuestro Hospital, en la serie reportada por Frati y colaboradores (9), se realizaron 16 laparotomías en 127 pacientes (12%), y en la serie de Tabak (16) en Turquía se realizaron 20 LAPEs en 117 pacientes, (17%) lo cual muestra una consistencia con respecto a la cifra de pacientes que requieren este procedimiento a través diferentes ubicaciones geográficas y temporales.

Los pacientes con FOD sometidos a LAPE presentan una alta frecuencia de causas neoplásicas. En nuestra serie, 4 pacientes tuvieron linfomas (Hodgkin y no Hodgkin), tratándose de casos en quienes no se tuvo ningún otro tejido accesible para biopsia y confirmación diagnóstica.

4 pacientes sometidos a LAPE tuvieron diagnósticos de enfermedades inflamatorias no infecciosas. Dos de ellos se sometieron a laparotomía sin que se tuviera un diagnóstico definitivo y durante su seguimiento posterior desarrollaron criterios para el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (que no habían presentado con anterioridad). Otros dos pacientes con FOD y síndrome monocleuósico (hepatoesplenomegalia, linfadenopatía y DHL elevada) se sometieron a laparotomía con la finalidad de biopsiar los tejidos y descartar linfoma. Las biopsias tomadas en la cirugía permitieron descartar dicho diagnóstico, y su exclusión, aunada a los datos clínicos permitió establecer el diagnóstico de una enfermedad de Still.

En dos de los pacientes sometidos a LAPE se confirmó el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar (hepática y peritoneal respectivamente).

En otro de las pacientes, el estudio del bazo confirmó el diagnóstico de metaplasia mieloide, mientras que en el caso restante la cirugía no tuvo utilidad diagnóstica alguna.

En resumen, la LAPE permitió establecer el diagnóstico definitivo en sólo el 58.3% de los casos, muy por debajo del 80% esperado en nuestra hipótesis, e incluso por debajo del 62% de utilidad diagnóstica del estudio de Frati y colaboradores (9). Sin embargo, en casos de difícil diagnóstico, tales como los pacientes con FOD, la utilidad diagnóstica no puede limitarse a la confirmación de diagnósticos definitivos, pues en muchos casos, la utilidad indirecta (descartar patologías potencialmente graves) puede justificar la realización del procedimiento. Si sumamos los casos con utilidad directa e indirecta, (91.6%), la conclusión sería que sólo una de las cirugías fue totalmente inútil, y por lo

tanto, un riesgo innecesario para el paciente. En la tabla 9 se contrastan nuestros resultados con la utilidad reportada en estudios previos.

Tabla 9. Comparación de utilidad diagnóstica de la LAPE en diversos estudios			
Autor (referencia)	n LAPE/N Total	% realización	Utilidad diagnóstica
Petersdorf 1961 (1)	15 / 100	15 %	100%
Fрати, (9) Méx 1988	16 / 127	12 %	75%
Barbado, (14) España 1992	17 / 85	20 %	88%
Takahashi, (17) Méx 1991	25	NA	64%
Tabak (16) Turquía 2003	20 / 117	17%	75%
Ozaras (15) Bélgica 2005	17 / 126	13%	88 %
Arch Ferrer (13) Méx 2003	15	NA	93%
Estudio actual 2012	12 / 78	15%	91%

NA: Hace referencia a estudios donde solo se incluyen pacientes con Laparotomía exploradora.

En comparación con series previas a nivel mundial la utilización de la laparotomía no difiere mucho en cuanto al porcentaje de su realización, concordando incluso con el 15% reportado en la serie original de Petersdorf y Beeson en 1961 (1). El porcentaje de utilidad diagnóstica oscila entre cifras bajas como el 64% reportado por Takahashi (17) hasta en un 93% de acuerdo a lo reportado por Arch-Ferrer (13) y esta variación se debe a las diferentes definiciones de caso y a las diferentes definiciones de “utilidad diagnóstica”.

Hacemos notar que en la serie reportada por Arch Ferrer (13) se incluyen pacientes con fiebre de origen desconocido de tipo clásico, en paciente neutropénico y con HIV. En el grupo de FOD clásica se logró el diagnóstico de manera directa en 5 de 9 pacientes (55%) y en los 4 restantes, el seguimiento permitió establecer el diagnóstico de enfermedad de Still. Estos datos confirman la tendencia a un aumento en la frecuencia relativa de las enfermedades inflamatorias no infecciosas, y un incremento en la proporción de casos de enfermedad de Still, dentro de esta categoría. Finalmente también refleja la dificultad para diferenciar la enfermedad de Still de algunas neoplasias oncohematológicas, con base en los datos clínicos exclusivamente.

Es importante mencionar que las muestras más útiles de tejido obtenidas en la LAPE de pacientes con FOD fueron el bazo, las adenopatías retroperitoneales y el hígado. El bazo fue el órgano más útil, dado que de los 7 pacientes en quienes la LAPE fue diagnóstica, en 5 de ellos las biopsias del bazo fueron las que permitieron establecer el diagnóstico: 4 pacientes con linfoma (de los cuales en 3 las linfadenopatías retroperitoneales también fueron diagnósticas) y una paciente con metaplasia mieloide; mientras que en los 2 pacientes restantes, el diagnóstico se estableció con una muestra de hígado (tuberculosis) y caseum libre en cavidad (tuberculosis peritoneal).

Nuestros resultados son equiparables a los estudios previos realizados a nivel mundial, con un porcentaje de realización y utilidad diagnóstica similar; lo que indica que a pesar de los adelantos tecnológicos en primer mundo, una proporción considerable de pacientes requieren de un protocolo extensivo para lograr un diagnóstico en base las condiciones del paciente, y que este procedimiento continua siendo necesario a través del tiempo. Por ejemplo en la serie de Frati y colaboradores (9) con 12% de realización en toda la serie y 24 años después con un 15% en nuestra misma unidad.

Las variables que se asociaron con la necesidad de realizar LAPE fueron la presencia de datos localizadores al abdomen como fueron linfadenopatías retroperitoneales, cualquier visceromegalia, esplenomegalia, y la alteración de las PFH. Igualmente, la presencia de fiebre prolongada que es un dato asociado con dificultad diagnóstica también mostró una asociación significativa. Otro aspecto importante es identificar a los pacientes que tendrán mayor éxito diagnóstico por medio de la laparotomía. En el análisis bivariado, sólo la fiebre prolongada y la presencia de esplenomegalia + linfadenopatía retroperitoneal se asociaron significativamente con el éxito diagnóstico de la cirugía.

En general, los pacientes con FOD que se someten a LAPE son aquellos que presentan dificultad diagnóstica (fiebre de larga evolución), y datos localizadores al abdomen, o alteraciones funcionales hepáticas y en quienes la batería de estudios no invasivos no ha permitido establecer ningún diagnóstico. Ninguna de estas características son predictoras del éxito diagnóstico de la LAPE; dado que el bazo y ganglios linfáticos fueron las muestras más útiles para el diagnóstico, no es de sorprender que su combinación haya mostrado una asociación con el éxito diagnóstico del procedimiento. Finalmente, los

pacientes con fiebre prolongada también mostraron una asociación con mayor utilidad diagnóstica de la cirugía.

Por tanto podríamos considerar que los pacientes con FOD que presenten esplenomegalia y linfadenopatías retroperitoneales son los pacientes que más probablemente sean sometidos a LAPE y en quienes se tiene la mayor probabilidad de lograr un diagnóstico definitivo.

## **CONCLUSIÓN**

La fiebre de origen desconocido entraña un problema diagnóstico; sus causas en nuestro medio tienen la tendencia a mayor número de casos de pacientes con enfermedades inflamatorias con disminución paulatina de las infecciones y aumento de las causas no determinadas. La laparotomía protocolizada es una herramienta útil para el diagnóstico en el contexto de fiebre de origen desconocido que concuerda con los datos a nivel mundial, con utilidad en nuestro medio de 91%. Los factores relacionados con su utilización son criterios clínicos (fiebre prolongada), y signos localizadores (adenopatías retroperitoneales, esplenomegalia, alteración de las PFH), los cuales muestran una fuerte correlación con la LAPE, de los cuales la combinación de esplenomegalia y adenopatías retroperitoneales son lo que tienen relación con obtener un diagnóstico final. Nosotros recomendamos la LAPE siempre y cuando los beneficios superen los riesgos dado que el establecer o descartar procesos neoplásicos como linfomas muchas veces solo puede ser realizado mediante este medio.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Petersdorf R, Beeson P. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1961;40:1-30
2. Durack D, Street A. Fever of unknown origin: reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis*. 1991;11:35-51.
3. Knockaert DC, Vandershueren S, Blockmans D. Fever of unknown origin in adults: 40 years on. *Journal of Internal Medicine*. 2003; 253: 263-275.
4. De Kleijn EM. 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.
5. De Kleijn EM, et al. Fever of Unknown Origin (FUO). II. Diagnostic procedures in a prospective multicenter study of 167 patients. *Medicine*. 1997;76:401-414.
6. Vandershueren S. From prolonged febrile illness to fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 2003;163:1033-1041.
7. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EM, Mudde AH, Dofferhoff TS, Richter C, Smilde TJ, Krabbe PF, Oyen WJ, van der Meer JW. A prospective multicenter study on fever of unknown origin. The Yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine* 2007; 86: 26-38.
8. Cunha BA. Fever of Unknown Origin: Clinical Overview of Classic and Current Concepts. *Infect Dis Clin N Am* 2007;21:867-915
9. Frati MAC, Ariza AR, González GT. Fiebre de origen oscuro. Análisis de 127 casos. *Gac Med Mex* 1988;124:126
10. Arce-Salinas CA, Morales-Velazquez JL, Villaseñor-Ovies P, Muro-Cruz D. Classical fever of unknown origin (FUO): current causes in Mexico. *Rev Invest Clin* 2005;57:762-769
11. Knockaert DC, Dujardin KS, Bobbaers HJ. Long-term followup of patients with undiagnosed fever of unknown origin. *Arch Intern Med*. 1996; 156: 618-20.
12. Blockmans D, Knockaert D, Maes A, De Caestecker J, Stroobants S, Bobbaers H, Mortelmans L. Clinical value of 18F fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for patients with fever of unknown origin. *Clinical Infectious Diseases* 2001;32:191-196.
13. Arch-Ferrer JE, Velázquez-Fernández D, Sierra-Madero J, López-Karpovitch X, Ángeles-Angeles A, Gamino R, Herrera MF. Laparoscopic approach to fever of unknown origin. *Surg Endosc*. 2003;17: 494-497
14. Barbado FJ, Vazquez JJ, Peña JM, Arnalich F, Ortiz-Vazquez J. Pyrexia of unknown origin: changing spectrum of diseases in two consecutive series. *Postgrad Med J*. 1992;68:884 - 887
15. Ozaras R, Celik AD, Zengin K, Mert A, Ozturk R, Tabak E. Is laparotomy necessary in the diagnosis of fever of unknown origin?. *Acta Chir Belg*. 2005;105:89-92.
16. Tabak E, Mert A, Celik AD, Ozaras R, Altipamak MR, Aktuglu Y. Fever of unknown origin in Turkey. *Infection*. 2003;31:417-20.
17. Takahashi T, Herrera MF, Onuma L, Calva JJ, Sánchez-Mejorada G, Hurtado R, Henne O, de la Garza L. Diagnostic laparotomy in fever of unknown origin. *Rev Invest Clin*. 1991;43:25-30.

**ANEXO 1.****DEFINICIÓN DE FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO**

- **Fiebre de origen desconocido clásica:**
- Fiebre de mayor de 38.3 °C en varias ocasiones
- Duración mayor de 3 semanas
- Sin diagnóstico después de 3 días a pesar de apropiadas investigaciones en hospital o tres consultas ambulatorias

## **ANEXO 2. ESTUDIOS MINIMOS NECESARIOS PARA CATALOGAR FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO**

- Historia clínica completa
- Exploración física
- Exámenes de laboratorio de rutina (BH, VSG, PCR, electrolitos, pruebas de funcionamiento renal y hepático, CK, LDH)
- Examen general de orina
- Hemocultivos, urocultivos, cultivos de líquidos corporales
- RX de tórax
- USG abdominal
- Anticuerpos antinucleares
- PPD
- Panel viral para hepatitis, ELISA para HIV
- Tomografía de abdomen