



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**Instituto Mexicano del Seguro Social.  
Centro Médico Nacional "La Raza"  
UMAE Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"**

**PREDICTORES DE CAUSA INFECCIOSA EN  
PACIENTES CON FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

**MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:**

**DRA. PAULINA VANESA HUERTA CHAVEZ**

**ASESOR:**

**DR. MOISES CASARRUBIAS RAMIREZ**



**MEXICO DF.**

**2013**



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)

---

**DRA. PAULINA VANESA HUERTA CHAVEZ**

Residente de Cuarto año de la Especialidad de Medicina Interna

**N° R- 2012-3501-96**

## INDICE

I.	RESUMEN.....	4
II.	ABSTRACT .....	5
III.	INTRODUCCIÓN .....	6
IV.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	10
V.	RESULTADOS .....	11
VI.	DISCUSIÓN.....	21
VII.	CONCLUSIONES.....	23
VIII.	BIBLIOGRAFÍA.....	24
IX.	ANEXOS.....	26

## I. RESUMEN.

### PREDICTORES DE CAUSA INFECCIOSA EN PACIENTES CON FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO.

**Material y Métodos:** Se realizó un estudio de casos y controles anidados en una cohorte de pacientes con diagnóstico de fiebre de origen desconocido clásica (FOD), en el Departamento de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional “La Raza”. Los pacientes fueron clasificados como causa infecciosa y no infecciosa de FOD, de acuerdo a las variables descritas por Efstathiou y colaboradores. Se comparó la distribución de diferentes variables entre los grupos para evaluar su asociación con una causa infecciosa de FOD.

**Resultados:** En contraste con el estudio de Efstathiou, la determinación de Proteína C Reactiva mayor de 60mg/dL, cuenta de eosinófilos menor de 40 cl/mm<sup>3</sup>, y los niveles de ferritina menor de 500 mcg/L no predijeron causa infecciosa de Fiebre de Origen Desconocido. Se encontró que la fiebre periódica, pérdida de peso, los estertores pulmonares, la ausencia de linfadenopatía y visceromegalias mostraron asociación significativa con causa infecciosa de FOD así como valores normales de VSG y de complemento, también mostraron asociación con infección en el análisis bivariado. Sin embargo solamente la fiebre periódica mantuvo asociación significativa de causa infecciosa de Fiebre de Origen Desconocido en el modelo de regresión logística ( $p=0.013$ ).

**Conclusiones:** En la población mexicana solo la fiebre periódica se asoció a causas infecciosas de fiebre de origen desconocido clásica.

**Palabras clave:** Fiebre de Origen Desconocido (FOD), infecciones.

## II. ABSTRACT

### PREDICTIVE FACTORS OF INFECTIOUS CAUSES IN PATIENTS WITH FEVER OF UNKNOWN ORIGIN (FUO).

**Material and Methods:** We conducted a nested case-control study in a cohort of patients with classic FUO in the Department of Internal Medicine, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Centro Medico Nacional “La Raza”. Patients were classified with infectious and no infectious cause according with Efstathiou et al. proposed criteria, and then we compared the differential distribution in potential predictive variables between groups in order to demonstrate if any had the ability to predict infectious cause.

**Results:** In contrast with the Efstathiou study, the presence of C-reactive protein > de 60mg/dL, eosinophil count <40 cl/mm<sup>3</sup>, and ferritin < 500mcg/L were not associated with infectious causes of FUO. In our sample, we found that periodic fever, weight loss and pulmonary rales, and also the absence of visceromegaly and lymphadenopathy showed significant association with infectious cause in bivariate analysis. Some biochemical variables, namely normal values of complement and sedimentation rate also were associated with infection, However only periodic fever remained significantly associated with a infectious cause of FUO in the logistic regression model (p= 0.013).

**Conclusions:** In a Mexican population of patients with classical FUO, only the periodic fever was associated with an infectious cause of classic fever of unknown origin.

**Key words:** Fever of Unknown Origin (FUO), infections.

### III. INTRODUCCIÓN

La Fiebre de Origen Desconocido (FOD), fue definida en 1961 por Petersdorf como una entidad que se caracteriza por la presencia de temperatura mayor de 38.3°C, medida en diversas ocasiones, con una duración mayor de 3 semanas, y en ausencia de un diagnóstico causal a pesar de una semana de estudios hospitalarios. [\(1\)](#). Posteriormente en 1991 Durak y Street propusieron dos modificaciones 1) Establecieron una clasificación de la FOD en 4 diferentes subgrupos: Fiebre de Origen Desconocido Clásica, Fiebre de Origen Desconocido Nosocomial, Fiebre de Origen Desconocido Neutropénica y Fiebre de Origen Desconocido en pacientes con VIH; y 2) modificaron el tiempo necesario de estudios diagnósticos para clasificar un paciente como portador de FOD, acortándolo a 3 visitas consecutivas en consulta, o bien después de 3 días de estancia intrahospitalaria [\(2\)](#).

En 1992, Knockaert propuso modificar el criterio de "un tiempo mínimo de estudios diagnósticos" por el de un "*número mínimo de estudios diagnósticos negativos*" antes de clasificar a un paciente como portador de FOD [\(3\)](#).

Existen más de 200 causas de FOD descritas en la literatura médica. Dichas causas han sido divididas en 5 categorías según Knockaert y cols. [\(3\)](#), Vanderschueren y cols. [\(4\)](#), y DeKleijn y cols. [\(8\)](#) Por tal motivo y para facilitar el abordaje diagnóstico, se han agrupado en cuatro diferentes categorías: 1) Enfermedades Infecciosas. 2) Enfermedades Inflamatorias no Infecciosas. 3) Enfermedades Neoplásicas, 4) Misceláneas y 5) No determinadas. [\(3, 4, 7, 8, 9\)](#)

La incidencia de FOD clásica es baja, reportándose en series internacionales desde menos del 1% en las series con menor incidencia; hasta 16% de los internamientos hospitalarios en servicios de Medicina Interna [\(5\)](#). En las series publicadas en México se han descrito incidencias bajas del 0.5 al 1.06% [\(6, 10, 11\)](#). La mortalidad se ha reportado que oscila entre 1 a 7%, incluyendo la series mexicanas [\(6, 10, 11, 14\)](#).

La etiología de la FOD ha cursado con una transición epidemiológica, ya que en las series de pacientes descritas por Petersdorf y Beeson se describe que las causas más comunes de Fiebre de Origen Desconocido fueron de etiología infecciosa, sin embargo en estudios posteriores, las principales causas de fiebre de origen desconocido son las enfermedades inflamatorias no infecciosas(5, 14, 15). En publicaciones internacionales como los estudios de Sheon (1963), Jacoby (1973), Hassan (1974) y Howard (1977) se han reportado las causas infecciosas como principal causa de fiebre. En las series más recientes DeKleijn (2007), se ha observado una transición epidemiológica, y reportado como principal causa de FOD las enfermedades inflamatorias no infecciosas y de ellas, el Lupus Eritematoso Sistémico en primer lugar, seguido por la Enfermedad de Still y la Polimialgia reumática en tercer lugar. También se ha visto un incremento en la proporción de pacientes sin diagnóstico al final del protocolo de estudio (8, 18, 19).

En nuestro país también se han publicado diversas series; dentro de las primeras encontramos la de Arriaga (1970) donde se reporta como primer causa de FOD las infecciosas y dentro de ellas fue el absceso hepático amibiano la primer causa(3). Posteriormente, en la serie de Lascurain (1980), la primera categoría causal de FOD fue infecciosa siendo la tuberculosis la enfermedad más frecuente (10). La serie de Molina-Gamboa (1994), también reportó como primer causa las infecciones, y dentro de ellas la tuberculosis y la infección por VIH como primer lugar (6). Estas tres series fueron realizadas en el Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán y en ellas se reportó como principal causa la infecciosa. En la serie de Arce-Salinas y cols. del Hospital Central de Petróleos Mexicanos también se reportaron como primera causa de FOD las infecciones.(20).

En las series reportadas en nuestro hospital, la mayoría de ellas, ha identificado a las causas infecciosas como las más frecuentes de FOD. En ellas se incluye el estudio de Frati (1987) con 127 casos, reportando causas infecciosas en el 41%, neoplásicas en el 18%, inflamatorias no infecciosas en 17%, misceláneas en 8% y no determinadas en 15%. En la serie de Olvera (2002) las causas infecciosas representaron el 50%, las inflamatorias no infecciosas el 25%, neoplásicas el 19%, miscelánea 2% y sin diagnóstico 2%.



La serie de López realizada en el 2005 con criterios actualizados de diagnóstico de acuerdo a lo propuesto por Knockaert, se reportaron causas infecciosas en el 45%, inflamatorias no infecciosas en el 25%, neoplásicas 5%, misceláneas 5% e indeterminadas en 20%, pero sólo incluyó 22 casos. La serie de Gracia con 70 pacientes y realizada en el 2011 encontró que la principal categoría causal de FOD fueron las enfermedades inflamatorias no infecciosas con el 32.9% de los casos, en segundo lugar las enfermedades infecciosas y en tercer lugar las causas neoplásicas, lo cual coincide con las últimas series publicadas internacionalmente.[\(11, 12, 13, 14\).](#)

En el 2010, Efstathiou y colaboradores; realizaron un estudio en donde se evaluaron las diferentes características de los pacientes identificados con FOD, tratando de correlacionar características clínicas o bioquímicas, que pudieran ayudar a discriminar las causas de fiebre de origen desconocido[\(5\)](#). Estos autores identificaron como variables independientes asociadas a una etiología infecciosa a las siguientes: 1) determinación de Proteína C Reactiva mayor de 60mg/L, 2) cuenta de eosinófilos menor de 40 cl/mm<sup>3</sup> y 3) niveles de ferritina menor de 500mcg/L. El estudio incluyó a 212 pacientes con diagnóstico de FOD, referidos al Departamento de Medicina en el Hospital General Sotiria de Atenas Grecia, durante un periodo de seguimiento de 15 años. Fue un estudio prospectivo, consecutivo y observacional realizado en 2 fases: a) una cohorte de derivación desde noviembre de 1992 a diciembre del 2000 y que incluyó a 112 pacientes; y b) una cohorte de validación desde Enero del 2001 a Septiembre del 2007 y que incluyó a 100 pacientes. En la cohorte de derivación, después de un análisis de regresión múltiple, se identificaron tres predictores independientes para el diagnóstico de infección. La determinación de Proteína C reactiva > 60mg/L (OR 6.0 IC 95%), la determinación de eosinófilos < 40/mm<sup>3</sup> (OR 4.1 IC 95%) y los niveles de ferritina sérica < 500µg/L (OR 2.5 IC 95%). Estas variables fueron analizadas posteriormente en la cohorte de validación, en donde se encontró que la proporción de pacientes con FOD de etiología infecciosa y que presentaran uno sólo de los 3 factores predictivos fue baja (8%), sin embargo en el modelo estadístico, cuando se tomó como punto de corte la presencia de 2 o más predictores, se encontró una sensibilidad de 94.4% (IC 95%) y una especificidad de 92.3 % (IC 95%), con una valor predictivo positivo

de 86.5% y un valor predictivo negativo de 95.2%.[\(5\)](#). La utilidad de las variables pronósticas, depende del espectro clínico de pacientes incluidos en el estudio, y las características de distribución son similares pero no idénticos a las encontradas en la población de nuestro hospital. Por lo que es deseable validar los índices predictivos en nuestra población y compararlos con los reportes de la literatura.

#### **IV. MATERIAL Y MÉTODOS.**

Se realizó un estudio observacional, ambispectivo, comparativo, 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. El cual incluyó a pacientes con FOD que cumplieron los criterios de Petersdorfy Beeson, modificados por Durack y Street y posteriormente por Knockaert. Que estuvieran incluidos en la base de datos de FOD recolectada de enero de 2005 a octubre del 2012. No se incluyeron aquellos pacientes en quienes no se contara con información completa para su análisis (al menos el 80% de las variables del estudio). De acuerdo al diagnóstico causal final de la FOD, los pacientes fueron clasificados como causa infecciosa (casos) y no infecciosa (controles) de FOD.

A todos los pacientes se les registró las variables sociodemográficas (edad, sexo, procedencia) y antecedentes epidemiológicos de importancia (COMBE, viajes, hábitos, sexuales, etc.). Igualmente se recolectó las características de la fiebre (duración, patrón) y los síntomas acompañantes, así como los hallazgos relevantes a la exploración física. Finalmente se incluyeron los estudios paraclínicos relevantes.

El análisis descriptivo se hizo calculando media, mediana y distribución de frecuencias de acuerdo a la escala de medición y tipo de distribución de las variables del estudio. El análisis bivariado incluyó el cálculo de razón de momios (OR) con intervalos de confianza del 95% y la significancia estadística se estimó con prueba de  $\chi^2$ .

Las variables pronósticas que mostraron significancia estadística ( $p < 0.10$ ) se incluyeron en un modelo de regresión logística por pasos.

## V. RESULTADOS

De los registros de pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna de Enero del 2006 a Octubre del 2012, que cumplieran con la definición de caso propuesta por Petersdorf y Beeson y modificados por Durack y Street. Se incluyeron en total a 107 pacientes, con una media de edad de  $41.9 \pm 16.9$  años, con un mínimo de 16 y un máximo de 82 años. 66 pacientes (61.7%) fueron hombres y 41 (38.3%) mujeres. La mediana de duración de la fiebre fue de 90 días (rango intercuartilico de 34.5 a 180), con un mínimo de 19 y máximo de 1095. El tiempo de hospitalización tuvo una mediana de 17 días (rango intercuartilico de 10.0 a 32.5) con un mínimo de 4 y un máximo de 77 días. El patrón predominante de la fiebre fue intermitente con 53 pacientes (49.5%), continua en 21 pacientes (19.4%) y remitente en 12 pacientes (11.1%). En 21 pacientes no se encontró especificado el patrón de la fiebre (19.4%). La evolución de los pacientes fue a la mejoría en 58 pacientes (48.6%), curación en 21 pacientes (19.6%), fallecieron 10 pacientes (9%) y en 23 pacientes (21.5%) se desconoce la evolución final por haber sido pacientes referidos a otros hospitales.

Las causas de fiebre de origen desconocido fueron en primer lugar enfermedad inflamatoria no infecciosa en 36 pacientes (33.36%), seguida por la categoría infecciosa en 28 pacientes (25.9%); en tercer lugar las neoplasias con 19 pacientes (17.6%), seguida de las enfermedades misceláneas en 4 pacientes (3.7%) y finalmente la causa no determinada en 20 pacientes (18.5%).

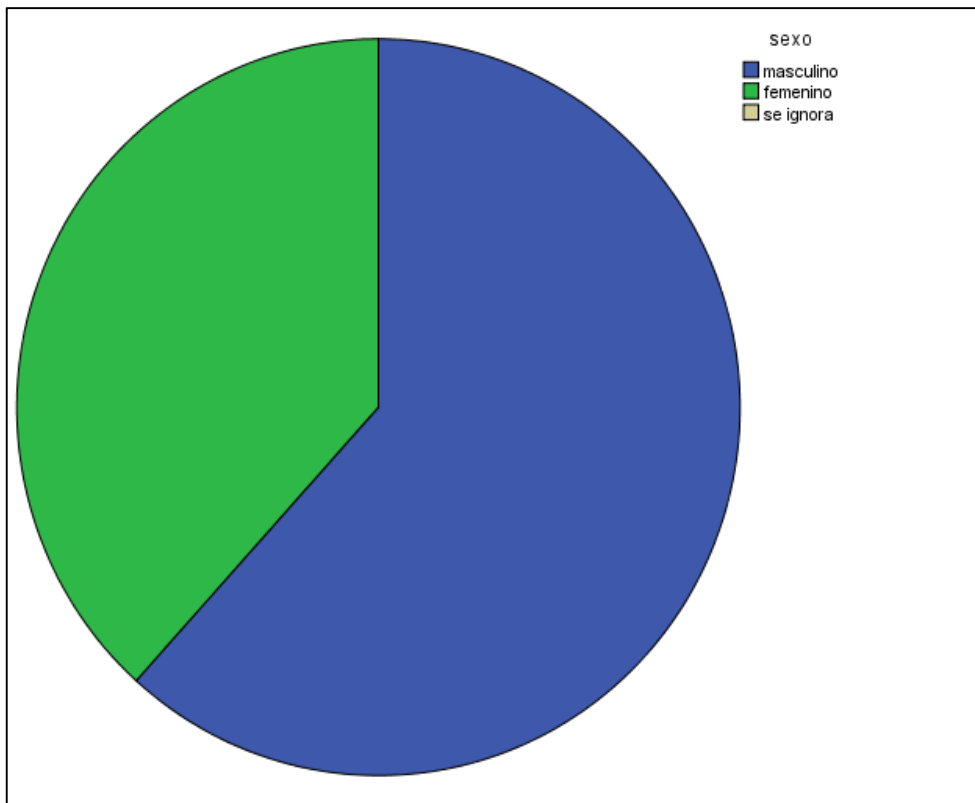
En cuanto a la evolución de la enfermedad, el 19.4% (21 pacientes) se curaron; 48.1% (52 pacientes) evolucionaron a la mejoría; 9.3% (10 pacientes) fallecieron y se desconoce la evolución en 21.3% (23 pacientes).

Del grupo de enfermedades inflamatorias no infecciosas, la etiología más frecuente fue el Lupus Eritematoso sistémico con 18 casos (16.2%), seguido de Enfermedad de Still con 10 casos (9.0%). En la categoría de enfermedades infecciosas, la principal causa fue la tuberculosis con 10 casos (9.0%) principalmente extrapulmonar. De la categoría neoplásica el Linfoma de Hodgkin ocupó el primer lugar con 5 casos (4.5%). Cuarenta y tres pacientes (39.8%) fueron catalogados como enfermedad grave.

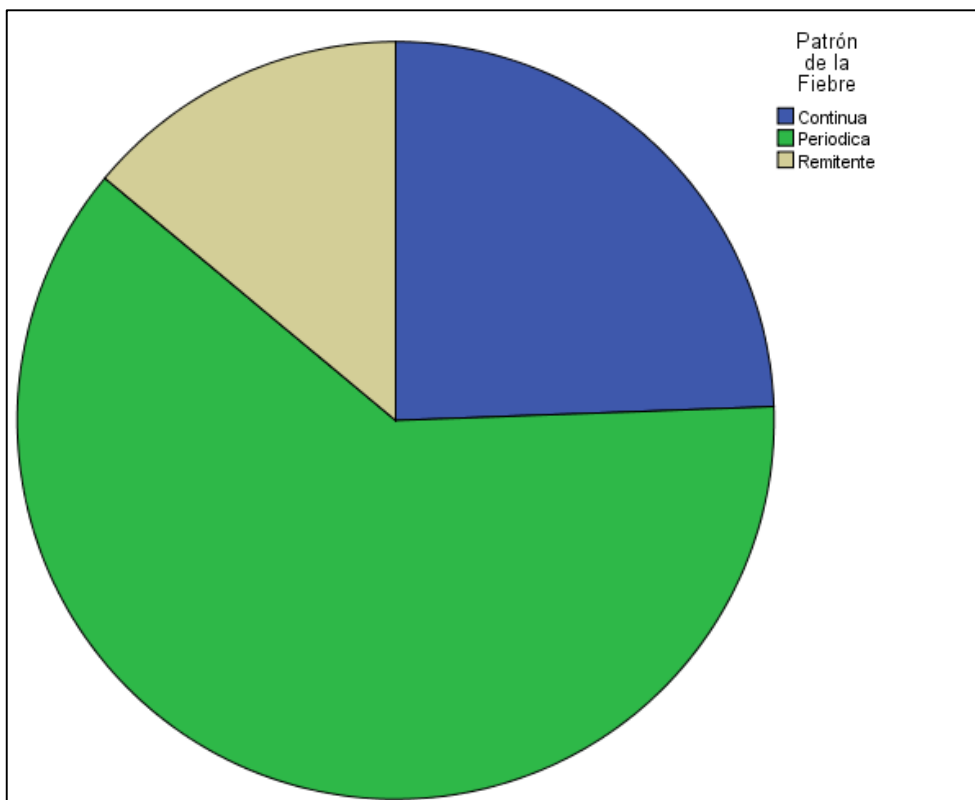
**Tabla 1. Características Generales de la Población**

<b>Característica</b>	<b>Total de pacientes (n=107)</b> <b>No (%)</b> <b>Mediana (RIC)</b>
Edad (en años) (promedio $\pm$ DE)	Media 49.95 (DE $\pm$ 16.9)
Genero	
Masculino	66 (61.1 %)
Femenino	41 (38 %)
Duración de la fiebre (días)	90 (19-1095)
Tiempo de hospitalización (días)	17 (4-77)
Patrón de la fiebre	
Intermitente	53 (49.1%)
Remitente	12(11.1%)
Continua	21 (19.4%)
Evolución	
Mejoría	52 (48.1%)
Curación	21 (19.4%)
Defunción	10 (9.3%)
Se desconoce	23 (21.3%)
Categoría de la fiebre	
Inflamatoria no Infecciosa	36 (33.3%)
Infecciosa	28 (25.9%)
Neoplásica	19 (17.6%)
Miscelánea	4 (3.7%)
No determinada	20 (18.5%)
Etiologías principales	
Lupus Eritematoso Sistémico	18 (16.2%)
Tuberculosis Extrapulmonar	10 (9.0%)
Linfoma Hodgkin	5 (4.5%)

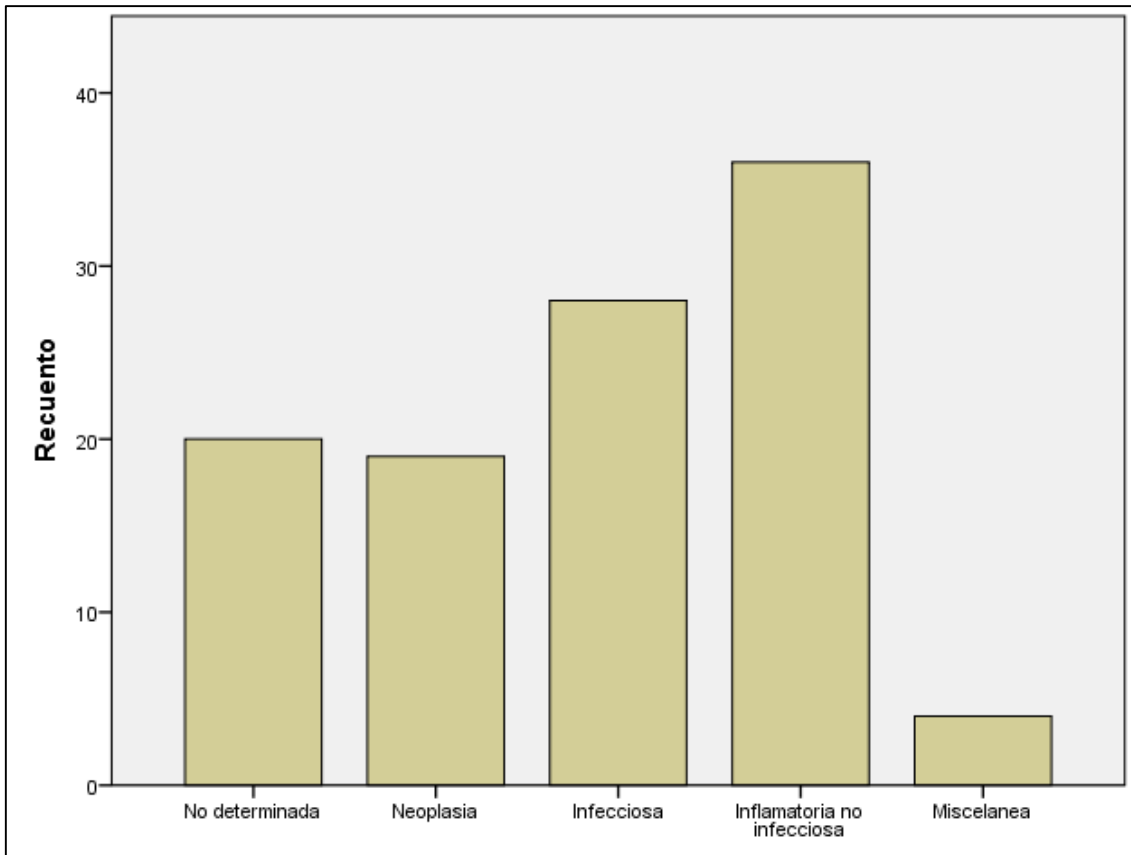
**Grafica 1. Distribución de la población por sexo.**



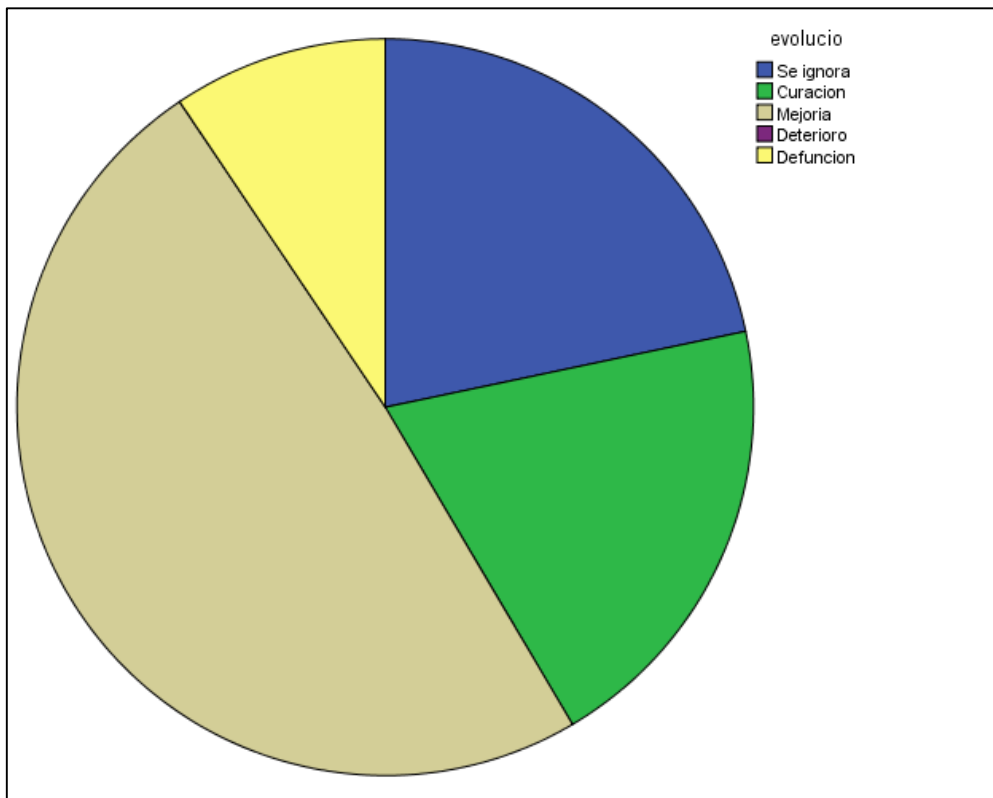
**Grafica 2. Distribución por el patrón de la fiebre.**



**Grafica 3. Etiología de la Fiebre de Origen Desconocido**



**Grafica 4. Distribución de la población por evolución**



**Tabla 2. Enfermedad Causal en Fiebre de Origen Desconocido.**

**Etiología infecciosa**

Enfermedad	N=28	%
Tuberculosis Extrapulmonar	10	9.0
Choque séptico	3	2.7
Absceso hepático piógeno	1	0.9
Colangitis bacteriana	1	0.9
Colección periesplénica	1	0.9
Endocarditis	1	0.9
Enfermedad de Chagas	1	0.9
Estafilococemia	1	0.9
Fiebre tifoidea	1	0.9
Infección por citomegalovirus	1	0.9
Infección de vías urinarias	1	0.9
Meningoencefalitis amebiana primaria	1	0.9
Neumonía de focos múltiples	1	0.9
Neumonitis por Citomegalovirus	1	0.9
Toxoplasmosis	1	0.9
Enfermedad de transmisión sexual	1	0.9
Pielonefritis	1	0.9

**Tabla 3. Enfermedad Causal en Fiebre de Origen Desconocido.**

**Etiología Inflamatoria No Infecciosa**

Enfermedad	N=38	%
Lupus Eritematoso Sistémico	18	16.2
Enfermedad de Still	10	9.0
Eritema Nodoso	1	0.9
Granulomatosis de Wegener	1	0.9
Hepatitis autoinmune	1	0.9
Hepatitis granulomatosa	1	0.9
Poliarteritisnodososa	1	0.9
Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos	1	0.9
Sarcoidosis	1	0.9
Síndrome de Sobreposición LES- Esclerodermia	1	0.9
Vasculitis del SNC	1	0.9
Vasculitis sistémica	1	0.9



En cuanto a las variables reportadas por Efstathiou (5) identificadas como independientemente asociadas a una etiología infecciosa se encontró lo siguiente:

1) Proteína C Reactiva mayor de 60mg/dL, se encontró en 39 pacientes, 33 del grupo de causa no infecciosa y en 6 pacientes del grupo infecciosa, encontrándose una diferencia no significativa con un valor de p 0.591.

2) Cuenta de eosinófilos menor de 40 cl/mm<sup>3</sup>, encontrándose en 32 pacientes, 28 del grupo no infeccioso y 4 pacientes de la categoría infecciosa, encontrándose una diferencia no significativa con un valor de p de 0.63.

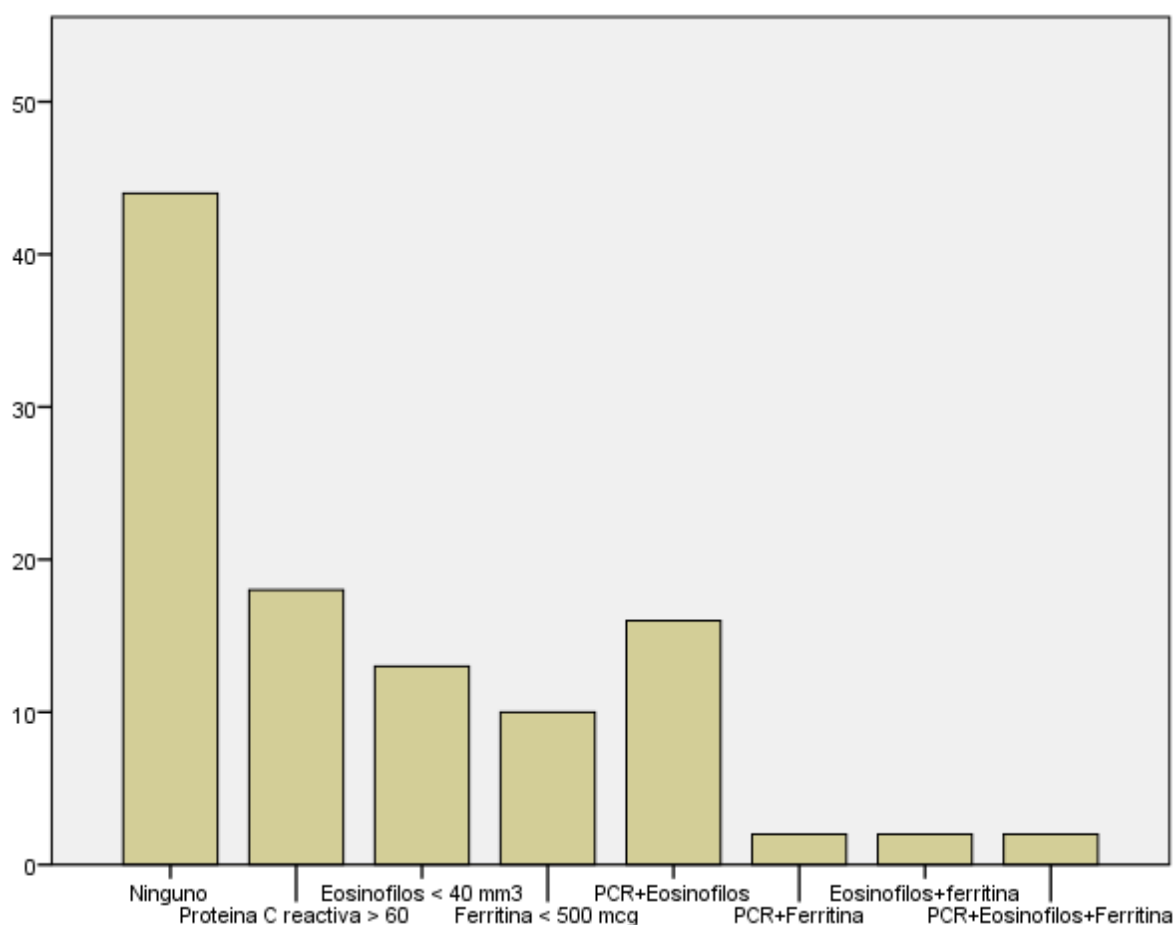
3) Niveles de ferritina menor de 500mcg/L se encontró en 22 pacientes, 21 del grupo de etiología no infecciosa y 1 paciente de la categoría infecciosa, con una diferencia no significativa con un valor de p 0.704.

En nuestro estudio no logramos demostrar una asociación entre las variables predictoras reportadas por Efstathiou y cols (5) y la causa infecciosa de fiebre de origen desconocido en nuestra población.

#### Resultados de las variables analizadas para predecir infección

Variable	Causa no infecciosa	Causa infecciosa	Valor de p
1. Proteína C Reactiva mayor de 60mg/dL.	33 pacientes	6 pacientes	0.591
2. Eosinófilos menor de 40 cl/mm <sup>3</sup>	28 pacientes	4 pacientes	0.63
3. Ferritina menor de 500mcg/L	21 pacientes	1 paciente	0.704

**Grafica 3. Predictores de causa infecciosa en FOD**



Se realizó análisis estadístico de todas las variables que pudieran asociarse con una causa infecciosa, como son edad, sexo, procedencia, duración de la fiebre, patrón de la fiebre, tiempo de hospitalización, antecedente de viajes, COMBE, transfusiones, cirugías, tabaquismo, etilismo, tos, fiebre, fatiga, diarrea, pérdida de peso, linfadenopatía, soplo cardiaco, estertores, visceromegalias, artritis, anemia, leucocitosis, linfocitosis, trombocitosis, bandemia, transaminasemia, hipoalbuminemia, niveles de VSG, niveles de complemento, reacciones febriles, evolución, presencia de enfermedad grave y defunción.

Las variables que mostraron una asociación significativa con causa infecciosa ( $p < 0.1$ ); incluyeron la fiebre periódica, pérdida de peso, presencia de estertores pulmonares, ausencia de linfadenopatía o visceromegalias, valores normales VSG y complemento, fueron incluidos en un modelo de regresión logística por pasos, en donde la prueba ómnibus para el análisis de la asociación del bloque completo de variables predictoras de causa infecciosa en fiebre de origen desconocido fue significativo con un valor de ( $p=0.013$ ).

#### Otras variables asociadas en la predicción de causa infecciosa.

Variable	Valor de p
1. Fiebre periódica	0.013
2. Pérdida de peso	0.442
3. Ausencia de linfadenopatía	0.334
4. Ausencia de visceromegalia	0.402
5. Estertores	0.219
6. VSG normal	0.223
7. Complemento normal	0.287

En el análisis de independencia sólo el patrón de fiebre periódica retuvo significancia estadística con una p de 0.013.

**Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo**

		Chi cuadrado	gl	Sig.
	Paso	13.372	7	.064
Paso 1	Bloque	13.372	7	.064
	Modelo	13.372	7	.064
	Paso	-.081	1	.777
Paso 2 <sup>a</sup>	Bloque	13.291	6	.039
	Modelo	13.291	6	.039
	Paso	-.156	1	.692
Paso 3 <sup>a</sup>	Bloque	13.135	5	.022
	Modelo	13.135	5	.022
	Paso	-.387	1	.534
Paso 4 <sup>a</sup>	Bloque	12.748	4	.013
	Modelo	12.748	4	.013
	Paso	-.769	1	.380
Paso 5 <sup>a</sup>	Bloque	11.978	3	.007
	Modelo	11.978	3	.007
	Paso	-1.085	1	.298
Paso 6 <sup>a</sup>	Bloque	10.893	2	.004
	Modelo	10.893	2	.004
	Paso	-1.071	1	.301
Paso 7 <sup>a</sup>	Bloque	9.822	1	.002
	Modelo	9.822	1	.002

Modelo si se elimina el término <sup>a</sup>					
Variable		Log verosimilitud del modelo	Cambio en -2 log de la verosimilitud	gl	Sig. del cambio
Paso 1	fiebreperiod	-39.938	11.447	1	.001
	ppeso	-34.287	.144	1	.704
	Nolinfaden	-34.574	.718	1	.397
	Noviscerom	-34.802	1.174	1	.279
	estertor	-34.347	.264	1	.608
	Novsganormal	-34.255	.081	1	.777
	Noc3anormal	-34.387	.344	1	.557
Paso 2	fiebreperiod	-40.140	11.770	1	.001
	ppeso	-34.333	.157	1	.692
	Nolinfaden	-34.673	.835	1	.361
	Noviscerom	-34.879	1.248	1	.264
	estertor	-34.401	.293	1	.588
	Noc3anormal	-34.473	.435	1	.509
Paso 3	fiebreperiod	-40.262	11.858	1	.001
	Nolinfaden	-34.714	.761	1	.383
	Noviscerom	-34.932	1.198	1	.274
	estertor	-34.527	.388	1	.533
	Noc3anormal	-34.648	.630	1	.428
Paso 4	fiebreperiod	-40.761	12.469	1	.000
	Nolinfaden	-34.920	.785	1	.376
	Noviscerom	-35.121	1.189	1	.276
	Noc3anormal	-34.913	.771	1	.380
Paso 5	fiebreperiod	-41.098	12.373	1	.000
	Nolinfaden	-35.458	1.093	1	.296
	Noviscerom	-35.503	1.182	1	.277
Paso 6	fiebreperiod	-41.474	12.040	1	.001
	Noviscerom	-35.993	1.078	1	.299
Paso 7	fiebreperiod	-41.743	11.507	1	.001
a. Según las estimaciones condicionales de los parámetros					

## VI. DISCUSIÓN.

La fiebre de origen desconocido continua siendo un problema diagnóstico por la multiplicidad de sus causas y la ausencia de un protocolo uniforme para su estudio. Debido a la heterogeneidad de sus etiologías, se diseñó un estudio de casos y controles anidados en una cohorte de 107 pacientes para poder validar los factores que han sido identificados en publicaciones previas como predictores de causa infecciosa en pacientes con fiebre de origen desconocido; esto encontrado en un estudio ambispectivo realizado en Grecia por Efstathiou y cols. (5).

La validación de los factores predictores de causa infecciosa en nuestra población, nos permitirían utilizarlos como herramienta de discriminación y dirigir el abordaje diagnóstico en base a la probabilidad o no de causa infecciosa; condicionando una reducción en el tiempo de estudio, y logrando un diagnóstico más temprano, un tratamiento más oportuno y por tanto una optimización de los recursos para el diagnóstico.

En nuestra cohorte, de 107 pacientes, colectada desde hace 9 años (2003-2012) se encontró que la principal categoría causal de fiebre de origen desconocido fueron las enfermedades inflamatorias no infecciosas con el 33.3% de los casos, dejando en 2º lugar a las enfermedades infecciosas como causas de fiebre de origen desconocido y de ellas la tuberculosis extrapulmonar continúa estando a la cabeza. Este cambio en el predominio de la categoría causal se corresponde con lo reportado en la literatura mundial, donde se reporta a las enfermedades inflamatorias no infecciosas como la primer categoría causal de FOD con un porcentaje que va del 16 al 37% según los estudios publicados de 1980 al 2010 (4, 5, 6, 8, 14). La etiología más frecuente reportada en nuestro estudio fue el Lupus Eritematoso Sistémico con un 16.2 % de los casos, seguido de la enfermedad de Still con el 9% de los casos, en la categoría infecciosa la tuberculosis continúa siendo la causa más frecuente de FOD registrándose en el 9% de los casos, y en el grupo de neoplasias el linfoma de Hodgkin es la principal causa con el 4.5% de los casos.

En cuanto a la distribución de pacientes con enfermedad infecciosa y con enfermedad no infecciosa, se encontró una mayor proporción de pacientes con

no infecciosa. Las variables consideradas como predictoras de causa infecciosa en el estudio de Efstathiou y cols (5) no tuvieron una asociación estadísticamente significativa con una causa infecciosa de fiebre de origen desconocido.

Se realizó un análisis complementario a fin de identificar otras variables potencialmente asociadas con causa infecciosa y se encontró que la, fiebre periódica, la pérdida de peso, los estertores, la ausencia de linfadenopatía y visceromegalia y los valores normales de VSG, complemento y eosinófilos; mostraron asociación y fueron incluidas en el modelo de regresión logística. Sólo la fiebre periódica retuvo una asociación significativa en el análisis multivariado ( $p=0.013$ )

Estos resultados mostraron que los factores predictores de causa infecciosa en fiebre de origen desconocido reportados en la literatura por Efstathiou y cols (5) no son válidos en nuestra población, y del resto de factores estudiados solo se demostró la asociación de fiebre periódica con un incremento en el riesgo de enfermedad infecciosa. Dichos resultados pueden ser consecuencia de un tamaño muestral insuficiente, ya que las principales variables analizadas (cuenta de eosinófilos, incremento de los niveles de PCR y niveles de ferritina) no se realizaron en la totalidad de la población, por lo cual será necesario tener un mayor tamaño de muestra. Las características sociodemográficas de nuestra muestra fue muy similar a la reportada por Efstathiou y cols; en su estudio se encontró a la categoría de enfermedades inflamatorias no infecciosas como la primera causa de fiebre de origen desconocido, al igual que en nuestro estudio, el promedio de edad fue de 56.5 años, y de las causas infecciosas el primer lugar fue la endocarditis, seguido de la tuberculosis. Situación que difiere de nuestros hallazgos.

## **VII. CONCLUSIONES.**

En la población mexicana de pacientes con diagnóstico de Fiebre de Origen Desconocido, la determinación de Proteína C Reactiva mayor de 60mg/dL, la cuenta de eosinófilos menor de 40 cl/mm<sup>3</sup>, y los niveles de ferritina menor de 500mcg/L no predijeron causa infecciosa de Fiebre de Origen Desconocidoel único factor quemantuvo una asociación con etiología infecciosa de FOD después del análisis de regresión logística fue el patrón periódico de la fiebre con un valor de  $p= 0.013$ .



## VII. BIBLIOGRAFÍA.

1. Petersdorf RG, Beeson PB. 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. *CurrClin Top Infect Dis* 1991; 11: 35-51.
3. Knockaert DC, Vanderschueren S, Blockmans D. Fever of unknown origin in adults: 40 years on. *J InternMed* 2003;253: 263-5.
4. 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.
5. Efstathiou SP, Pefanis AV, Tsiakou AG. Fever of unknown origin: Discrimination between infectious and non infectious causes. *European Journal of Internal Medicine* 2010; 21: 137-143.
6. 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. *RevInvestClin* 1994; 46: 177-85.
7. Mourad O, Palda V, Detsky AS. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 2003; 163: 545-51.
8. De KleijnEMH, and the Netherlands FUO Study Group. Fever of unknown origin (FUO) I: a prospective multicenter study of 167patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. *Medicine* 1997; 76: 392-400.
9. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, De Kleijn EMH, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin. *Medicine* 2007; 86: 26-38.
10. Lascurain RE, Pérez-Padilla JR. Fiebre de origen desconocido. Informe de 55 casos atendidos en el Instituto Nacional de Nutrición de 1971 a 1977. *RevInvestClin* 1980; 32: 243-54.
11. Frati-Munari AC, Ariza-Andraca R, González- Gutiérrez T, et al. Fiebre de origen oscuro. Análisis de 127 casos. *GacMedMex* 1988; 124: 426-34.
12. 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.
13. López VA, Casarrubias M. Causas de Fiebre de origen oscuro diagnosticadas con la aplicación de criterios de Knockaert en el Servicio

- de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "La Raza" IMSS. Tesis de Grado No Publicada. Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Medicina, México, D.F.
14. Gracia A. Casarrubias M. Factores predictores de enfermedad grave en pacientes con Fiebre de Origen Desconocido. Tesis de Grado No Publicada. Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Medicina, México, DF.
  15. De Santiago J. Casarrubias M. Fiebre de Origen Oscuro. Cambios a través de las series realizadas en CMN La Raza. Tesis de Grado No Publicada. Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Medicina. México, DF.
  16. Larson EB, Featherstone HJ, Petersdorf RG. Fever of undetermined origin: diagnosis and follow-up of 105 cases, 1970-1980. *Medicine* 1982; 61:269-92
  17. Barbado FK, Vázquez JJ, Peña JM, Arnalichi F, Ortiz-Vazquez J. Pyrexia of unknown origin: changing spectrum of disease in two consecutive series. *Postgrad Med J* 1992; 68: 884-7
  18. Jacoby GA, Swartz MN. Current Concepts. Fever of undetermined Origin. *N Engl J Med* 289: 1407-10;1973.
  19. Howard P Jr, Hahan HH, Palmer RL, Hardin WJ. Fever of unknown origin: A prospective study of 100 patients. *Texas Med* 73: 53-59; 1977.
  20. Arce-Salinas CA, Morales-Velazquez JL, Villaseñor-Ovies P. Classical fever of unknown origin (FUO): Current causes in Mexico. *Rev. Invest. Clin* 57: 762-69. 2005.

## VIII. ANEXOS.

### ANEXO 1

Criterios de definición de caso propuesto por Petersdorf y Beeson (1) y modificado por Durack y Street (2) 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 (3):

- Historia clínica completa. (que incluya historia de viajes, riesgo de enfermedades venéreas, pasatiempos, contacto con perros, pájaros, etc.).
- Examen físico (incluidas arterias temporales, examen rectal, etc.).
- Pruebas de sangre rutinarias (biometría hemática completa, con diferencial, electrolitos, pruebas de función renal y hepática, fosfoquinasa y lactatodeshidrogenasa, medición de Proteína C reactiva y niveles de ferritina sérica).
- Uroanálisis.
- Hemocultivos, urocultivo.
- Radiografía de tórax.
- Ultrasonografía abdominal incluido región pélvico.
- Anticuerpos antinucleares, anticuerpo anticitoplasma de neutrofilos (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 cardíaco, etc.

## ANEXO 2

### HOJA DE RECOLECCION DE DATOS PROTOCOLO DE FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO.

#### FICHA DE IDENTIFICACIÓN

Nombre (Iniciales) \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_

Hospital de procedencia \_\_\_\_\_ Número consecutivo \_\_\_\_\_

Ocupación \_\_\_\_\_ Estado civil \_\_\_\_\_ Escolaridad \_\_\_\_\_

#### I.- INTERROGATORIO.

Duración de la fiebre: \_\_\_\_\_

Temperatura máxima (grados Celsius): \_\_\_\_\_

Patrón de la fiebre: Continua ( ) Intermitente ( ) Remitente ( )

Dato	Presente/ Ausente (P/A)	Información adicional	Clave para dx final (S/N)
Cefalea			
Dolor faríngeo			
Dolor abdominal			
Dolor torácico			
Artralgias			
Mialgias			
Lumbalgia			
Dorsalgia			
Dolor (otros)			
Náusea/vómito			
Diarrea			
Disuria			
Polaquiuria			
Descarga uretral (H)			
Leucorrea (M)			
Tos			
Disnea			
Descarga retronasal			
Pérdida de peso			
Erupción cutánea			
Nódulos			
Ulceras			
Púrpura			
Parestesias			
Debilidad muscular			
Fatiga			
Contacto animales			
Viaje a zona endémica			
Contacto domiciliario			

## II.- EXPLORACIÓN FÍSICA

Datos	Presente/Ausente (P/A)	Información adicional (Especifique)	Clave para dx final (S/N)
Alteración cutánea			
Confusión mental			
Déficit de Pares craneales			
Alteración en el examen neurológico			
Alteración en el fondo de ojo			
Alteración en la Orofaringe ó mucosa oral			
Alteración en mamas			
Tiroides			
Linfadenopatía			
Soplo cardíaco			
Frote pericárdico			
Taqui/bradicardia			
Estertores			
Derrame pleural			
Frote pleural			
Visceromegalias			
Alteración en la exploración genital/rectal			
Artritis			
Xerostomía			
Xeroftalmia			
Conjuntivitis			

### III.- LABORATORIO GENERAL

Estudio	Realizado (S/N)	Resultado (crudo)	Normal/Anormal (N/A)	Clave Dx final (S/N)
BIOMETRÍA HEMATICA				
Hemoglobina				
Hematocrito				
VGM				
CMHG				
Leucocitos				
Neutrófilos				
Linfocitos				
Eosinófilos				
Plaquetas				
VSG				
TTP				
TP				
QUIMICA SANGUINEA				
Glucosa				
BUN				
Creatinina				
A. úrico				
Sodio				
Potasio				
Calcio				
Fósforo				
Colesterol				
Triglicéridos				
Albúmina				
Globulinas				
ALT				
AST				
GGT				
F. Alcalina				
DHL				
CPK				
A. Prostático				
T3				
T4				
TSH				
Ferritina				
Proteína C React.				

### EXAMEN GENERAL DE ORINA

---



---



---



---

#### IV.- MICROBIOLOGIA (CULTIVOS)

Espécimen	Realizado (S/N)	Resultado (+/-)	Germen	Clave Dx final (S/N)
Sangre				
Orina				
Exudado faríngeo				
Exudado vaginal				
Heces fecales				
Espujo/aspirado Traqueal				
Médula ósea				
Líquido cefalorraquídeo				
Líquido articular				
Tejidos				
Otros(especifique)				

#### V.- MICROBIOLOGIA (TINCIONES)

Tinción	Realizado (S/N)	Espécimen	Resultado (+/-)	Clave Dx final (S/N)
GRAM				
BAAR				
Tinta china				
Wright Giemsa				
Otras				

#### VI.- SEROLOGIA

Estudio	Realizado (S/N)	Títulos	Resultado (+/-)	Clave Dx final (S/N)
Toxoplasma IgM				
Epstein BarrIgM				
Herpes virusIgM				
Herpes zosterIgM				
VIH (Elisa/WB)				
VHC (Elisa/RIBA)				
AgS Hepatitis B				
AnticoreIgM H.B.				
IgM anti H.A.				
Salmonella O				
Salmonella H				
Proteus OX19				
Brucella				
Rosa de Bengala				
Leptospira				
Otros (especifique)				

## VII.- AUTOINMUNIDAD

Estudio	Realizado (S/N)	Título/Patrón	Resultado (+/-)	Clave Dx final (S/N)
Factor reumatoide				
A. Antinucleares				
A. Anti DNA				
ANCAS				
Crioglobulinas				
C3				
C4				
CH50				
IgG				
IgM				
IgA				
Anticardiolipinas				
Anti Ro (SSA)				
Anti La (SSB)				

## VIII.- Estudios de imagen

Estudio	Realizado (S/N)	Hallazgos	Resultado (N/A)	Clave Dx Final (S/N)
Rx de tórax.				
Rx Abdomen				
Rx senos paranasales				
Ultrasonido Abdominal				
Ultrasonido pélvico				
Colon por enema				
SEGD				
Tránsito intestinal				
TAC abdomen				
TAC tórax				
TAC cráneo				
TAC Senos paranasales				
Rastreo gamagráfico				
Resonancia magnética				
Otros				

## IX.- ESTUDIOS ENDOSCOPICOS.

Estudio	Realizado (S/N)	Hallazgos	Resultado (N/A)	Clave Dx Final (S/N)
Panendoscopia				
Colonoscopia				
Rectosigmoidoscopia				
Mediastinoscopia				
Toracoscopia				
Laparoscopia				
Otros				



X.- BIOPSIAS

Espécimen	Realizado (S/N)	Hallazgos	Resultado (N/A)	Clave Dx Final (S/N)
Piel				
Músculo				
G. linfático				
Hígado				
Pleura				
Pulmón				
Otras (1)				
Otras (2)				

XI.- LAPAROTOMÍA EXPLORADORA: (Hallazgos en caso de haberse realizado) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

XII.- PRUEBA(S) TERAPEUTICA(S)

Sospecha diagnóstica \_\_\_\_\_

Tratamiento utilizado: \_\_\_\_\_

Confirmación diagnóstica (S/N) \_\_\_\_\_

Médico que llenó el formato \_\_\_\_\_

Hospital \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

## CONCLUSIONES DIAGNOSTICAS

Dx Final 1.

---

Dx Final 2.

---

Dx Final 3.

---

Otros dx potencialmente relacionados con la causa de la fiebre

Dx relacionado 1

---

Dx Relacionado 2

---

Comorbilidades no relacionadas con la fiebre

Comorbilidad

1 \_\_\_\_\_ Tratamiento \_\_\_\_\_

Comorbilidad

2 \_\_\_\_\_ Tratamiento \_\_\_\_\_

Días de Estancia

Intrahospitalaria \_\_\_\_\_