

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”



TITULO

**“ENTIDADES CLÍNICAS MAS FRECUENTES EN PACIENTES CON
FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO CLASICA, ATENDIDOS EN UN
HOSPITAL DE TERCER NIVEL”**

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA

EN LA ESPECIALIDAD DE

MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A

DR. HECTOR PIEDRA RODRIGUEZ

TUTORES.

**DRA. MAURA ESTELA NOYOLA
DR.HAIKO NELLEN HUMMEN**



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**“ENTIDADES CLÍNICAS MAS FRECUENTES EN PACIENTES CON
FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO CLASICA, ATENDIDOS EN UN
HOSPITAL DE TERCER NIVEL”**

ALUMNO:

Dr. Hector Piedra Rodríguez

Residente de 4º. Año de Medicina Interna, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

ASESORES

Dra. Maura Estela Noyola

Médico Adscrito al servicio de Medicina Interna. Profesor Adjunto del Curso de Medicina Interna Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

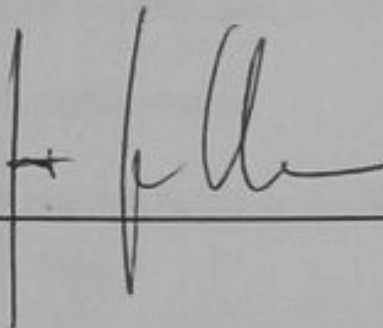
Dr. Haiko Nellen Hummen

Médico Adscrito y Jefe del Servicio de Medicina Interna. Profesor Asociado del curso de Medicina Interna. Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.



DRA. DIANA G. MENEZ DÍAZ


JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DR. HAIKO NELLEN HUMMEN

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN MEDICINA
INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

ASESOR





DRA. MAURA E. NOYOLA GARCIA

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

UMAE
HOSPITAL ESPECIALIDADES
CMN SIGLO XXI

18 FEB 2015



DEDICATORIA

Esta tesis es el resultado de un largo camino que se inicio hace mas de 10 años, con el sueño y la ilusión de ser Medico, por lo que está dedicada antes que nada a todos aquellos que creyeron en mi, sin ustedes esto jamás hubiera sido posible...

A mis padres y amigos por estar siempre presentes y apoyarme en los momentos de flaqueza

A mis profesores de quienes aprendí el significado humano de ser Medico

A nuestros pacientes, razón de nuestro esfuerzo

A mi amada facultad de Medicina que me formo como Medico, y al Centro Médico Nacional Siglo XXI donde aprendí tanto.

INDICE

1. Índice	5
2. Resumen.....	6
3. Antecedentes.....	7
4. Epidemiología.....	12
5. Justificación.....	13
6. Planteamiento del problema.....	14
7. Pregunta de investigación.....	14
8. Hipótesis.....	14
9. Objetivos.....	14
10. Variables.....	14
11. Tipo de estudio y objetivos.....	15
12. Criterios de inclusión/exclusión.....	15
13. Población y tamaño de muestra.....	16
14. Diseño	16
15. Ubicación espacio-tiempo.....	16
16. Estrategia de trabajo	17
17. Cronograma de actividades.....	17
18. Factibilidad y Consideraciones éticas.....	18
19. Resultados.....	19
20. Conclusiones.....	30
21. Bibliografía	32
22. Anexos.....	34

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

ENTIDADES CLÍNICAS MÁS FRECUENTES EN PACIENTES QUE INGRESAN CON EL DIAGNÓSTICO DE FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO CLASICA, EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

2. Resumen

Fiebre de origen desconocido (FOD) es un término empleado por primera vez en 1961 para describir a un grupo de pacientes con fiebre de largo tiempo de evolución y de una etiología no determinada después de una semana de estudio, es uno de los diagnósticos más difícil a los que se enfrenta el internista, por la cantidad de diagnósticos diferenciales, por los protocolos para descartar y/o comprobar etiología causal, ya que esta tiene diferentes causas dependiendo la región del mundo, país e incluso cada hospital. Dependiendo la bibliografía revisada hasta la mitad de los casos no tiene diagnóstico final a pesar de estudiarse por incluso años, por lo que es de vital importancia para el médico internista conocer la epidemiología propia de la región, hospital, y orientar así el protocolo diagnóstico, la finalidad de este estudio es conocer las características epidemiológicas de los pacientes que ingresan bajo el diagnóstico de Fiebre de Origen Desconocido, al servicio de Medicina Interna, en un periodo comprendido de enero de 2011 a diciembre de 2013.

3. Antecedentes

Los criterios diagnósticos de la enfermedad fueron publicados por Petersdorf (1) en 1961: a) Temperatura mayor a 38.3c en múltiples ocasiones. b) Más de 3 semanas de duración de la fiebre. c) Imposibilidad para encontrar el diagnóstico después de una semana de estudio, han sufrido pocas modificaciones desde su publicación, sin embargo las etiologías responsables de FOD, han evolucionado con los nuevos métodos diagnósticos de las enfermedades. Entre las aportaciones más significativas al estudio de FOD, se encuentra la realizada en 1991 por Durack (2) que propone la división de esta etiología en cuatro grupos para facilitar el abordaje diagnóstico, de grupos de pacientes con características particulares, que requieren protocolos diagnósticos y de estudio también particulares.

Entre las propuestas de estudio para pacientes con FOD, las de mayor relevancia ha sido la propuesta de abordajes específicos para poblaciones específicas (2): pacientes con VIH, Neutropenicos, niños etc, siendo la Fiebre de Origen Desconocido "Clásica" a la que más frecuentemente se enfrenta el internista, las causas de está a su vez agrupa en 4 grandes grupos; Infecciosa, Neoplasica, Reumatológica, y Miscelánea, a enfermedades que mas comúnmente explican la FOD, a nivel global las causas mas frecuentes de FOD, tienden a ser explicadas por los 2 primeros grupos, si bien cabe destacar que, existen variaciones en la epidemiología a nivel internacional, nacional, local e incluso a nivel hospitalario y dependiendo la serie estudiada se reporta que de un 10 hasta un 40% de los pacientes no se llega a una diagnostica incluso con años de seguimiento.

Otros criterios de exclusión este caso, referidos en la bibliografía son (6):

- Antecedente de inmunosupresión, por ejemplo enfermedad hematológicas, VIH, malignidad conocidas, trasplante de órganos sólidos, o empleo de esteroides a dosis altas (>10 mg/día, de prednisona o su equivalente, por más de 3 semanas).

** Algunos autores (1) consideran que el paciente debe de tener una batería diagnostica mínima que consiste en:

- Historia clínica completa
- Examinación clínica detallada
- Citometria hemática completa, cuenta diferencial y plaquetas
- Química sanguínea completa, incluyendo DHL, bilirrubinas y enzimas hepáticas
- Examen general de orina, incluyendo análisis microscópico
- Placa de torax
- Velocidad de sedimentación globular

- Anticuerpos antinucleares
- Factor reumatoide
- Enzima convertido de angiotensina
- 3 hemocultivos, sin tratamiento antibiótico
- Determinación de anticuerpos IgM contra CMV
- Anticuerpos heterofilos contra VHB
- Reacción de tuberculina
- Tomografía computalizada de abdomen
- Detección de VIH

● Fases del protocolo diagnóstico de FOD

Dentro de la problemática actual que enfrenta el internista para el abordaje de la FOD, lo es la gran cantidad de estudio tanto de imagen como de laboratorio, disponibles actualmente, los resultados obtenidos, la aparición de falsos positivos y falsos negativos y el significado de los mismos, que muchas veces puede desviar de la ruta diagnóstica, obteniendo resultados de difícil interpretación, llevando a la confusión, ante lo anterior diferentes autores han propuesto diferentes secuencia u órdenes en las cuales solicitar estudios o iniciar protocolos de estudios que en general tienden a ir de lo menos a los más invasivo, de lo más común a los menos precalenté en una población. Entre las propuestas de estudio más aceptadas se encuentran (1):

● Fase I

La primer fase de estudio de FOD de todo paciente debe incluir el interrogatorio clínico exhaustivo sobre el estado nutricio, hábitos alimentarios, los antecedentes heredo-familiares, enfermedades padecidas, medicamentos ingeridos, viajes recientes, lugares visitados, características de la vivienda, mascotas y orientar los estudios diagnósticos en base a los hallazgos.

Otra parte fundamental se centra en la realización de una exploración física minuciosa para valorar el estado nutricional, la búsqueda de lesiones cutáneas, cicatrices, masas, adenopatias o algún dato en la exploración física que pudiera haber pasado desapercibido y orientarnos al diagnóstico.

En general los estudios a realizar en esta fase tienden a ser de mínima invasividad, de costo no tan elevado y se encuentran fácilmente disponibles a la mayoría de los centros hospitalarios. La finalidad de esta fase es excluir a las causas más frecuentes de FOD.

Estudios recomendados

- Urocultivo
- Biometría hemática
- Química sanguínea
- Factor reumatoide
- VSG, PCR
- Placa de tórax
- Ultrasonografía abdominal, cuello, pélvico.
- Radiografías de senos paranasales,

● Fase II

Antes del inicio de esta fase se recomienda el repetir una exploración física detallada, analizar los estudios en búsqueda de alguna omisión que pudiera orientar al diagnóstico. En esta fase pueden repetirse algunos estudios de la fase previa, si hay alguna consideración diagnóstica, o algún resultado confuso. En esta fase los estudios tienden a ser un poco más invasivos, costosos y orientados a la exclusión y diagnósticos menos frecuentes.

Estudios recomendados en la segunda fase

- Temperatura rectal
- Electroforesis de proteínas en suero y orina
- Exploración ginecológica
- Perfil tiroideo
- Anti DNA, ANCAS, ANAS
- Tomografía computalizada toraco-abdominal
- Gamagrama óseo, con Talio, Galio
- Ecocardiograma
- Complemento
- Examen general de orina y sedimento
- Ultrasonografía Doppler de miembros inferiores.
- Baciloscopia, cultivo de expectoración
- Serología para Brúcela, VEB, CMV, VIH, Toxoplasma, VRDL
- PPD
- Gota gruesa
- Serología y pruebas inmunológicas contra Yersinia, Leptospira, Legionella, Borrelia

● Fase III

El llegar a esta fase implica que los estudios realizados en la fase previa no han arrojado conclusión diagnóstica alguna, a pesar de llegar a repetir alguna o varias veces los estudios anteriores y justificando estudios de mayor invasividad, costo

Estudios recomendados

- Panel viral VHC, VHB
- Determinación de inmunoglobulina D en suero
- Punción lumbar
- Biopsia hepática y cultivo diversos incluyendo Micobacterias, hongos
- Aspirado de médula ósea y mielocultivo
- Biopsia ósea
- Tránsito intestinal y/o Colón por enema
- Endoscopia alta y/o baja
- Broncoscopia y cepillado
- Electromiografía y velocidades de conducción nerviosa
- Arteriografía renal y mesenterica
- Resonancia magnética
- Biopsia de adenopatias *
- Biopsia muscular
- Biopsia de piel

* Este estudio al igual que los otros propuestos en esta fase de estudio pueden realizarse de primera intención, si existe sospecha diagnóstica o pueden orientar al diagnóstico.

● Cuarta fase

El llegar a esta fase implica someter al paciente a estudios sumamente invasivos, que pueden comprometer funciones, la vida, someter al paciente a tratamientos agresivos, con reacciones adversas sin un diagnóstico etiológico, pudiendo llevar a confusión, producir una falsa seguridad, favorecer procesos infecciosos agregados, que pueden modificar e incluso enmascarar a la etiología real de FOD, llegando a retrasar el diagnóstico, incrementar el riesgo de secuelas. Por lo que esta debe ser la última alternativa diagnóstica.

Respecto a la Laparotomía exploradora, se debe tener en cuenta los riesgos de la cirugía y el riesgo-beneficio de someter al paciente a este procedimiento, que no necesariamente nos llevara al diagnóstico.

Ante los riesgos de la prueba terapéutica y la Laparotomía exploradora una alternativa viable es el dar de alta paciente y re-abordar el caso, con posterioridad, esto recordando las diferentes etiologías de la FOD que pueden tener un patrón cíclico de presentación con periodos en la los pacientes pueden cursar asintomáticos y es más complicado e incluso poco viable el llegar a una etiología diagnóstica, y el re-abordar el caso permite organizar ideas, protocolos diagnósticos pruebas que pudieron llegar a omitirse o no tomarse en cuenta por una u otra circunstancia, o bien hay enfermedades complejas que pueden presentarse de manera "incompleta" por ejemplo fiebre como manifestación inicial de Panarteritis nodosa, un proceso infeccioso contenido que por algún factor desencadenante produce liberación de al torrente sanguíneo de material nefrotico, bacterias desencadenando una respuesta inmune, por lo que en muchas ocasiones esta es la alternativa principal a elegir en esta fase del estudio.

Estudios recomendados

- Laparotomía exploradora con toma de biopsias
- Prueba terapéutica
- Alta y reabordaje del caso.

Esta propuesta de abordaje diagnóstico y estudios a realizar son los más comúnmente aceptados, debiendo recordarse que existen diferentes modificaciones y adaptaciones a la epidemiología local, recursos, de cada región. No existe un tiempo determinado o una batería de estudios mínima a realizar para proceder a la siguiente fase, pudiendo uno o varios estudios adelantarse si existe justificación y el estudio puede llevarnos al diagnóstico. Por lo que la decisión de que estudios realizar deberá de ser individualizada a cada paciente.

En el abordaje diagnóstico de FOD, cabe destacarse que entre mayor más prolongada sea la fiebre y más tiempo se tenga sin llegar a un diagnóstico más difícil será llegar a éstos, algunas series refieren un 40% de los casos, de los cuales se refiere la gran mayoría corresponde a fiebre de origen oscuro recurrente, que es definida por los criterios clásicos de FOD, y que se caracteriza por episodios libres de fiebre de hasta dos semanas donde hay una aparente remisión de la enfermedad subyacente, para después volver a parecer, dentro de los subtipos de FOD, esta corresponde al mayor reto del internista ya que las mejores series refieren un porcentaje diagnóstico menor al 50% de los casos.

La FOD recurrente al igual que la FOD clásica se subdivide a su vez en cuatro diferentes categorías. Las llamadas "tres grandes categorías" (infecciosas, neoplásicas, enfermedades inflamatorias sistémicas, que corresponden del 50 al 70% de los diagnósticos de la FOD clásicas, al aplicarse a la FOD clásicas, sólo responden al 20 al 30% de los casos, las misceláneas, corresponden a otro 25% de los casos, siendo estas "causas exóticas" y/o realmente raras, y el restante 50% de los casos permanece sin explicación, a pesar de aplicarse los protocolos diagnóstico más exhaustivos. Entre las posibles explicaciones a lo anterior se refiere el tratamiento parcial de la enfermedad subyacente, alteraciones en el sistema inmunes, que condicionan la liberación de antígenos, de tipo infeccioso, cristales, tejido necrotico, que se encontraban encapsulados o contenidos, otras causas son la exposición a antígenos, alérgenos ambientales y el desencadenamiento de la respuesta inmune y por lo tanto la fiebre (6).

El diagnóstico diferencial de la FOD es el más extenso en la medicina y representa un reto para el médico internista, por lo que es de vital importancia para el médico internista conocer los abordajes diagnósticos de la diferentes etiologías y la epidemiología de la FOD tanto a nivel global como a nivel regional y de su localidad, incluso la epidemiología de su propio hospital para orientar y establecer el protocolo diagnóstico, que algunas veces requiere años, para llegar a una conclusión diagnóstica, si es que se llega a esta.

4. Epidemiología

En nuestro país, existen pocas publicaciones sobre la epidemiología y características de las enfermedades que son agrupadas en esta entidad nosológica. Entre las más destacadas encontramos;

- 1992, Se realiza la descripción, por el Dr. Halabe (2) describiendo una serie de 160 casos de pacientes con FOD en el Hospital De Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Estudio donde encuentra las causas infecciosas como la etiología más frecuente, siendo la tuberculosis la principal, en segundo lugar encuentra a las neoplasias descansa el linfoma no Hodking.

-1980. En el estudio realizado por el Dr. Lascurain reporta una serie de casos donde encuentra a la tuberculosis como la etiología más frecuente de la FOD (22).

-1994. En un estudio realizado por el Dr. Molina-Gamboa se reporta una serie de casos donde reporta a la tuberculosis como la etiología más frecuente, esta serie y la anterior realizadas en el Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas Salvador Subirán (21).

- 2003. Por parte de Arce-Salina en el hospital central sur de Pemex reporta a las causas inflamatorias no infecciosas como la etiología más frecuente (14).

De la información obtenida de estos estudios, en combinación con publicaciones extranjeras, son las bases en que nos apoyamos para el abordaje y diagnóstico de la FOD, si bien las principales entidades nosológicas tienden a ser comunes a la mayoría de los lugares hay variaciones en la proporción y las características de las mismas, por lo que consideramos de vital importancia conocer y tener información detallada sobre las características epidemiológicas y clínicas de las principales entidades nosológicas que se diagnostican en pacientes con FOD, así también de aquellos casos sin conclusión diagnóstica.

El Centro Médico Nacional Siglo XXI, es uno de los centros hospitalarios más grandes del Instituto Mexicano de Seguro Social, siendo uno de los principales centros de referencia de tercer nivel, para pacientes con enfermedades complejas que requieren complemento terapéutico y diagnóstico, cubriendo la zona sur de la Ciudad de México y diferentes estados del centro y sur del país.

El Hospital de Especialidades y el servicio de Medicina Interna del CMN SXXI es uno de los servicios de referencia para pacientes, que requieren manejo especializado y/o requieren protocolo de estudio complejos, por ejemplo pacientes con diagnóstico de fiebre de origen desconocido, siendo en nuestro país uno de los pocos centros hospitalarios con estudios realizados (4), sobre las características epidemiológicas de los pacientes estudiados bajo el diagnóstico ya comentado, con la publicación de un estudio en 1992, donde se reportan las características de 160 pacientes estudiados, por lo que la información que obtengamos puede ser comparada con este precedente y observar si existen cambios en la etiología de la FOD

5. Justificación

La realización de este estudio tiene como finalidad, conocer las características epidemiológicas de los pacientes que ingresan bajo el diagnóstico de FOD o durante su estancia cumplen con los criterios diagnósticos para la entidad clínica. Como ya se comentó el servicio de Medicina Interna de CMN SXXI, es uno de los hospitales con mayor experiencia en el abordaje diagnóstico de FOD y es un centro de referencia para pacientes del centro y sur del país, por lo que conocer las características epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de FOD, nos permitirá tener una información sobre el comportamiento de esta entidad nosológica

en nuestro país: la edad de la población, el tiempo de evolución, las entidades clínicas mas frecuentemente diagnosticadas, el protocolo diagnostico y los estudios paraclínicos mas útiles para llegar al diagnostico y así tener un marco de referencia sobre los pacientes y la población mexicana con este diagnostico.

La principal justificación a nuestro estudio es conocer las características epidemiológicas de nuestra población con diagnóstico de FOD, por otra parte al tenerse un estudio previo de nuestra institución de hace casi 3 décadas, nos permitirá el tener una perspectiva histórica sobre la evolución y los cambios en las características de la población que es atendida por nuestra institución.

6. Planteamiento del problema

Conocer las características clínicas de los pacientes que ingresan bajo el diagnóstico de Fiebre de Origen Desconocido, en el periodo comprendido de 2011 a 2013.

7. Pregunta de investigación

¿Cuáles son las características epidemiológicas de los pacientes, hospitalizados con el diagnóstico de Fiebre de Origen Desconocido en el servicio de Medicina Interna de Centro Médico Nacional Siglo XXI?

8. Hipótesis

Por el tipo de estudio no se necesita esta

9. Objetivos

Objetivo General

Conocer los diagnósticos finales de pacientes que ingresan al servicio de Medicina Interna, bajo el diagnóstico de Fiebre de Origen Desconocido.

Objetivos Particulares

Realizar una descripción de diagnósticos finales de los pacientes que ingresan bajo el diagnóstico de Fiebre de Origen Desconocido, los métodos diagnósticos empleados, las características de la población estudiada, el tiempo de estudio para llegar al diagnóstico y el número de casos son lo que permanecen sin diagnóstico a pesar del protocolo de estudio.

Hacer una retroalimentación comparando los resultados obtenidos, con el estudio realizado en el mismo centro hospitalario 3 décadas antes y observar si ha habido cambios en la epidemiología de la FOD.

10. Variables

Las variables que se serán contempladas en el estudio corresponderán a las características que nos interesa medir, mismas que son:

- Clínicas:

Edad, sexo, género, ocupación, lugar de procedencia, tiempo del inicio de la sintomatología y tiempo al inicio hasta inicio de estudio, comorbilidades, terapéutica empleada, temperatura, patrón de la fiebre, sintomatología acompañante. Hallazgos en la exploración física *

- Laboratoriales:

Leucocitos, neutrofilos, linfocitos, hemoglobina, VCM, HCM, plaquetas, Reactantes de fase aguda, pruebas de funcionamiento completas, tiempos de coagulación, panel viral completo, perfil inmunológico, perfil TORCH, inmunoglobulinas, pruebas especiales. *

- Estudios de imagen realizados: Tomografía, resonancia magnética, ultrasonido, ecocardiograma, estudios de medicina nuclear, PET.

- Estudios endoscópicos: endoscopia, colonoscopia, broncoscopia, laringoscopia.

- Estudios invasivos realizados: biopsias, punciones, citologías

- Cultivos realizados: hemocultivos, mielocultivos, cultivos de tejidos, cultivos para tuberculosis, urocultivos.

- Pruebas terapéuticas.

* El desglose de estas variables puede observarse en la hoja de recolección de datos.

11. Tipo de estudio

Se realizara un estudio descriptivo, de tipo retrospectivo en el cual se analizaran los expedientes clínicos de los pacientes que ingresen al servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, bajo el diagnostico de Fiebre de Origen Desconocido, o que durante su estancia cumplan con los criterios diagnósticos para la entidad.

12. Criterios de inclusión

El estudio incluirá pacientes con el diagnostico ya comentado, de un periodo comprendido de enero de 2011 a octubre 2013.

- Se revisaran los censos de ingreso del servicio a pacientes que ingresen en el periodo ya referido.

- Se seleccionaran a pacientes que tengan el diagnóstico de "Fiebre de origen desconocido", "fiebre en estudio", "fiebre de origen a determinar".
- Se acudirá a archivo clínico a buscar los expedientes de los pacientes seleccionados, se revisará que los pacientes cumplan con los criterios diagnósticos para la enfermedad*.
- Aquellos pacientes que cumplan criterios diagnósticos serán incluidos en el estudio.
- Las características a investigar serán vaciadas a una base de datos para el más fácil manejo de la misma.

*temperatura mayor o igual a 38.3c, por un periodo igual o mayor a 3 semanas, que continúen sin diagnostico después de 3 valoraciones ambulatorias, o bien durante una estancia hospitalaria mayor a 3 días.

13.Población.

La población a estudiar corresponde a los pacientes que ingresen a hospitalización en el servicio de Medicina Interna en un periodo comprendido de enero de 2011 a diciembre de 2013, bajo el Diagnóstico de Fiebre de Origen Desconocido y que cumplan con los criterios diagnóstico de la enfermedad y no cumplan con los criterios de exclusión.

14.Diseño

El estudio a realizar corresponde a un estudio descriptivo de tipo retrospectivo y retrolectivo, en el que se recabarán

15. Ubicación Espacio-temporal.

El estudio incluirá pacientes con el diagnostico ya comentado, de un periodo comprendido de enero de 2011 a diciembre de 2013, que hayan ingresado al servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, bajo el diagnostico de FOD y cumplan criterios diagnósticos para la misma, y no cumplan con los criterios de exclusión.

Nuestro universo de trabajo serán los pacientes que ingresen al servicio de MI bajo los diagnósticos comentados previamente y que cumplan con con los criterios diagnóstico para la enfermedad.

16. Estrategia de Trabajo.

- Se revisaran los censos diarios de entrega de guardia del servicio de Medicina Interna, del Hospital De Especialidades, Dr. Bernardo Sepulvera. Del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se captaran pacientes que ingresen bajo el diagnóstico

de fiebre de origen desconocido, o bien fiebre en estudio, en el periodo de tiempo especificado.

- Teniendo el listado de pacientes, se solicitarán los expedientes en el área de archivo clínico, para realizar revisión del expediente clínico, corroborar si el paciente cumple con los criterios diagnósticos para la enfermedad y por lo tanto criterios de inclusión o bien de exclusión.

- De aquellos pacientes que cumplan con los criterios diagnósticos y se cuente con el expediente, se hará revisión de la historia clínica, antecedentes, tiempo de evolución de la fiebre, abordaje diagnóstico, estudios realizados y el diagnóstico final, si es que se llegó a este.

- La información obtenida será pasada de manera inicial a la hoja de datos (vease anexo) de la cual posteriormente será transferida a una base de datos con la finalidad de facilitar el almacenamiento y análisis de la información.

17.Cronograma de Actividades

ACTIVIDAD	TIEMPO ESTIMADO					
Búsqueda de información y realización de protocolo	15 de Noviembre de 2012 al 20 de Enero de 2013					
Envío a SIRELCS y aprobación		20 de Enero 2013 al 20 de Febrero de 2013				
Revisión de expedientes y captura de información			01 de Marzo de 2013 a 01 de Julio de 2013			

ACTIVIDAD	TIEMPO ESTIMADO					
Análisis de información					02 de Julio de 2013 a 02 de agosto	
Revisión y correcciones						03 de Agosto a 03 de Septiembre
Impresión						04 de septiembre a 15 de septiembre

18. Consideraciones bioéticas

En el caso de nuestro estudio, no tendremos consideraciones éticas significativas ya que nuestro universo de trabajo son los expedientes clínicos de los pacientes y la información obtenida será confidencial, para el análisis de la información sólo se incluirán características de los pacientes y no datos personales.

19. RESULTADOS

Se analizaron los ingresos hospitalarios con el diagnóstico presuntivo de Fiebre de Origen Desconocido o Fiebre en estudio, inicialmente se obtuvieron 102 casos de los cuales solo 39 casos cumplieron con los criterios de inclusión para este estudio, el resto de casos fueron descartados siendo el motivo principal; expediente incompleto (15), ingesta crónica de esteroides (7), el diagnóstico previo de una enfermedad debilitante como VIH, neoplasias, enfermedad hematológica (18), en el número restante (23) el diagnóstico etiológico se realizó dentro de los primeros 5 días de hospitalización, no cumpliendo con la definición de la enfermedad.

De los 39 casos incluidos el 90% corresponde a pacientes que fueron referidos de otras sedes hospitalarias y el 10% a pacientes ingresados de la consulta externa del servicio de Medicina Interna bajo el diagnóstico de Fiebre de origen oscuro (FOD).

De los casos de FOD el 53.8% (21 casos) correspondieron al sexo femenino y 46.2% (18 casos) al sexo masculino, el promedio de edad fue de 45.2 años, el paciente más joven tuvo 17 años y el mayor fue de 65 años. La talla promedio fue de 1.65 mts, con límite inferior de 1.47 y mayor de 1.86, el peso de los pacientes tuvo una mediana de 67.6kg, con un mínimo de 36 y máximo de 110kg. El IMC promedio fue de 24.4 con límites inferiores y superiores fueron 18.2 y 31.8.

Al analizar el origen de los pacientes con FOD que atendemos en esta cede hospitalaria observamos que el 53.8% fueron del Distrito Federal, seguido del 12% aquellos proveniente de Chiapas, Querétaro contribuyó con el 10%, y Veracruz, Morelos y Oaxaca solo el 2.5% respectivamente.

Respecto al patrón de la fiebre, los patrones mas comunes correspondieron al patrón con pico vespertino y nocturno y el patrón predominio de horario ambos presentes en un 33.3% de los pacientes, seguido por el patrón con pico vespertino que se encontró en 25.3% de los pacientes, el patrón menos frecuente fue el de picos matutino y vespertinos, presente en 7.6% de los pacientes.

Analizamos el tiempo de evolución promedio de la fiebre, sobre todo considerando que la mayoría de los casos habían sido vistos en su Hospital de referencia y esto influye en el tiempo de evolución de este padecimiento antes de llegar a una conclusión, el caso que tuvo una evolución más corta fue de un mes y la más larga tuvo un máximo de 100 meses en un caso que aún sigue en seguimiento sin conclusión diagnóstica hasta el momento del estudio, que corresponde a un paciente con fiebre episódica.

Cuando medimos el intervalo de tiempo entre el inicio de la fiebre y el diagnóstico esta se situó en 19 meses el promedio con 1.5 meses en su valor menor y 48.3 meses. Esto no refleja el tiempo en el que tardamos en hacer el diagnóstico en este centro, pero si el tiempo que tardamos en nuestra institución en hacer un diagnóstico más rápido posiblemente por la carencia de recursos en hospitales de 2do nivel de atención. Dado que la estancia hospitalaria promedio al diagnóstico fue de 14 días, con un mínimo de 6 y días y un máximo de 60 días, siendo más corto en el caso de las causas neoplásicas (14 días) y más largo cuando el diagnóstico final correspondieron a causas infecciosas con una estancia promedio de 27.38 días.

Los grados máximos de temperatura promedio de todas las categorías fue de 39.5 °C, la mayoría presentaron fiebre durante la hospitalización.

El diagnóstico etiológico se realizó en el 74.3% de la población que correspondió a 29 pacientes y el 25.6% de los casos no se llegó a un diagnóstico etiologico (10 casos) Tabla numero 1.

TABLA NUMERO 1 Características generales de la población con diagnóstico de FOD atendidas en el Hospital de Especialidades CMN SXXI de 2011 a 2013 N=39

Edad (med min_max)	42.5 años (17-65)
Genero % Mujer Hombre	21/53.8% 18/46.2%
Talla (med min_max)	1.65mts (1.47-1.86)
Peso (med min_max)	67.6 kg (36-110)
IMC (med min_max)	24.2 (18.2-31.8)
Lugar de procedencia % México DF Chiapas Querétaro Veracruz Morelos Oaxaca	27/69% 5/12% 4/10% 1/2.5% 1/2.5% 1/2.5%
Patrón de la fiebre % Vespertino Vespertino y nocturno Sin predominio de horario Matutino y nocturno	10/25.3% 13/33.3% 13/3.3% 3/7.6%
Tiempo de evolución de la fiebre (ds)	15.1 ±6 meses
Intervalo entre inicio de la fiebre y el diagnóstico (med min_max)	19 meses (1.5_48.3)
Tiempo de hospitalización (mediana min_max)	14 días (6-60)
Grados máximos de fiebre (m_ds)	39.5c (±0.56)
Diagnóstico etiológico (%)	29/74.3%
Sin diagnóstico etiológico (%)	10/25.6%

Los pacientes fueron agrupados en 4 categorías con base a su diagnóstico etiológico final como lo propone Durack⁽²⁾ distribuyéndose de la siguiente manera: siendo la etiología autoinmune/inflamatoria la más frecuentemente diagnosticada con un total de 11 pacientes que corresponden al 28.2% de los pacientes incluidos en el estudio, la siguiente categoría en frecuencia 23% la conforma la etiología infecciosa con 8 pacientes , de igual manera en el rubro correspondiente a la etiología neoplásica se obtuvo un 23% del total de los pacientes incluidos en el estudio, la etiología menos frecuente corresponde a las causas misceláneas, con dos pacientes y un 5.12% del total de pacientes obtenidos en el estudio, el resto sin conclusión diagnóstica como lo comentamos en el párrafo previo correspondió al 25.6% de los casos. (Tabla 2).

TABLA NUMERO 2- Frecuencia de los diagnóstico etiológicos de FOD en la UMAE CMN Siglo XXI periodo 2011-2013. N=39		
<i>Diagnósticos etiológicos</i>	<i>(n=39)</i>	<i>100%</i>
<i>Inflamatoria/autoinmune</i>	<i>11</i>	<i>28.2%</i>
<i>Infeciosa</i>	<i>8</i>	<i>23%</i>
<i>Neoplásica</i>	<i>8</i>	<i>23%</i>
<i>Miscelánea</i>	<i>2</i>	<i>5.1%</i>
<i>Sin diagnostico</i>	<i>10</i>	<i>25.6%</i>

Al analizar por etiología, las causas autoinmunes o inflamatorias correspondieron a la etiología más frecuente siendo la enfermedad de Still fue el diagnóstico más frecuente, presente en 63.6% de los pacientes de esta categoría, seguido por el Lupus, Fiebre mediterránea familiar, Vasculitis ANCAS positivos, Panarteritis nodosa representando cada una al 9.09% de los diagnósticos.

En relación a las causas infecciosa observamos que tuberculosis extra pulmonar fue el diagnóstico más frecuente dentro del rubro de las causas infecciosas representando al 50% de los diagnósticos, el resto de las etiologías fue: Enfermedad de Lyme, Erlicheosis, Anaplasmosis, Mononucleosis infecciosa cada una con 12.5% de los pacientes.

Dentro de la etiología Neoplásica, el linfoma de no Hodgking fue el diagnóstico más frecuente 50%, seguido por Linfoma de Hodgking, Cáncer de próstata metastásico, Mieloma múltiple, Carcinoma epidermoide cada una correspondiendo al 12.5% de los diagnósticos en esta categoría.

Finalmente dentro de las causas Misceláneas se encontramos al Síndrome hematófagocítico y al Síndrome de GOOD cada una representando al 50% de los diagnósticos. (Tabla 3)

TABLA NUMERO 3 Distribución de diagnósticos finales por categoría en pacientes con diagnóstico de FOD estudiados en la UMAE CMN SXX de 2011 a 2013. N=39		
AUTOINMUNES/ INFLAMATORIAS	N=11	100%
Enfermedad de Still	7	63.3 %
Lupus	1	2.6%

Fiebre mediterránea familiar	1	2.6%
Vasculitis ANCAS (+)	1	2.6%
Panarteritis nodosa	1	2.6%
INFECCIOSAS	N= 8	100%
Tuberculosis extrapulmonar	4	50%
Enfermedad de Lyme	1	12.5%
Erlicheosis	1	12.5%
Anaplasmosis	1	12.5%
Mononucleosis infecciosa	1	12.5%
NEOPLASICAS	N=8	100%
Linfoma no Hodking	4	50%
Linfoma de Hodking	1	12.5%
Ca de próstata metastasico	1	12.5%
Mieloma múltiple	1	12.5%
Carcinoma epidemoide	1	12.5%
MISCELANEAS	N=2	100%
Síndrome Hematofagocitico	1	50%
Síndrome de GOOD	1	50%
SIN DIAGNOSTICO		
Sin diagnostico	10	100%

Dentro de la categoría Inflamatoria/autoinmune (N=11) Los datos clínicos que se encontraron con mayor frecuencia fueron presentes fueron dolor óseo 63.7%, artralgias 54.5%, adenomegalias 36.4%, manifestaciones cutáneas 36.4%, esplenomegalia 27.3%, dolor abdominal 18.2%, hepatomegalia 18.2%, tos 9.1%, cefalea 9.1%, mialgias 9.1%, soplo cardíaco 9.1%. Tabla número 4.

Dentro de la categoría Infecciosa (N=8) Los datos clínicos encontrados con mayor frecuencia fueron: adenomegalias 62.5%, tos 62.5%, hepatomegalia 37.5%, cefalea 37.5%, artralgias 25%, esplenomegalia 25%, manifestaciones cutáneas 25%, derrame pleural 25%, dolor óseo 12.5%, mialgias 12.5%, soplo cardíaco 12.5%. Tabla número 4.

En la categoría Neoplásica (N=8) La presentación de datos clínicos se distribuyó de la siguiente manera: artralgias 54.5%, adenomegalias 50%, derrame pleural 25%, hepatomegalia 25%, manifestaciones cutáneas 25%, dolor óseo 12.5%, Tos 12.5%, dolor abdominal 12.5%, mialgias 12.5%, esplenomegalia 12.5%, soplo cardíaco 12.5%, ascitis 12.5%, Tabla número 4.

Respecto a la etiología miscelánea (N=2) Los hallazgos clínicos que se encontraron en estos pacientes fue hepatomegalia, derrame pleural, esplenomegalia manifestaciones cutáneas y pistas en la exploración física en un 50%. Tabla número 4

Respecto a los pacientes sin diagnóstico etiológico (N=10) Los datos clínicos presentes encontrados: adenomegalias en 60%, artralgias, manifestaciones cutáneas, esplenomegalia en un 20%, derrame pleural dolor óseo, tos, cefalea, dolor abdominal mialgias en un 10% de los pacientes, Tabla número 4.

TABLA NÚMERO 4. Datos clínicos presentes en los pacientes estudiados con diagnóstico de FOD en la UMAE CMN Siglo XXI periodo 2011-2014. N=39					
	Inmunológico a/ Inflamatoria/ N=11	Infecciosa N=8	Neoplásica N=8	Miscelánea N=2	Sin diagnóstico N=10
Cefalea	1/9.1%	3/37.5%	0/0%	0/0%	1/10
Tos	1/9.1%	5/62.5%	1/12.5%	0/0%	0/0%
Dolor óseo	4/63.7%	1/12.5%	1/12.5%	0/0%	1/10%
Mialgias	1/9.1%	1/12.5%	1/12.5%	0/0%	1/10%
Artralgias	6/54.5%	2/25%	0/0%	0/0%	2/20%
Adenomegalias	4/36.4	5/62.5%	4/50%	0/0%	6/60%
Soplo cardíaco	1/9.1%	1/12.5%	1/12.5%	0/0%	0/0%
Derrame pleural	0/0%	2/25%	2/25%	1/50%	1/10%
Hepatomegalia	2/18.2%	3/37.5%	2/25%	1/50%	0/0%
Dolor abdominal	2/18.2%	0/0%	1/12.5%	0/0%	1/10%
Esplenomegalia	3/27.3%	2/25%	1/12.5%	1/50%	2/20%
Ascitis	0/0%	0/0%	1/12.5%	0/0%	0/0%

Manifestaciones cutáneas	4/36.4%	2/25%	2/25%	1/50%	2/20%
--------------------------	---------	-------	-------	-------	-------

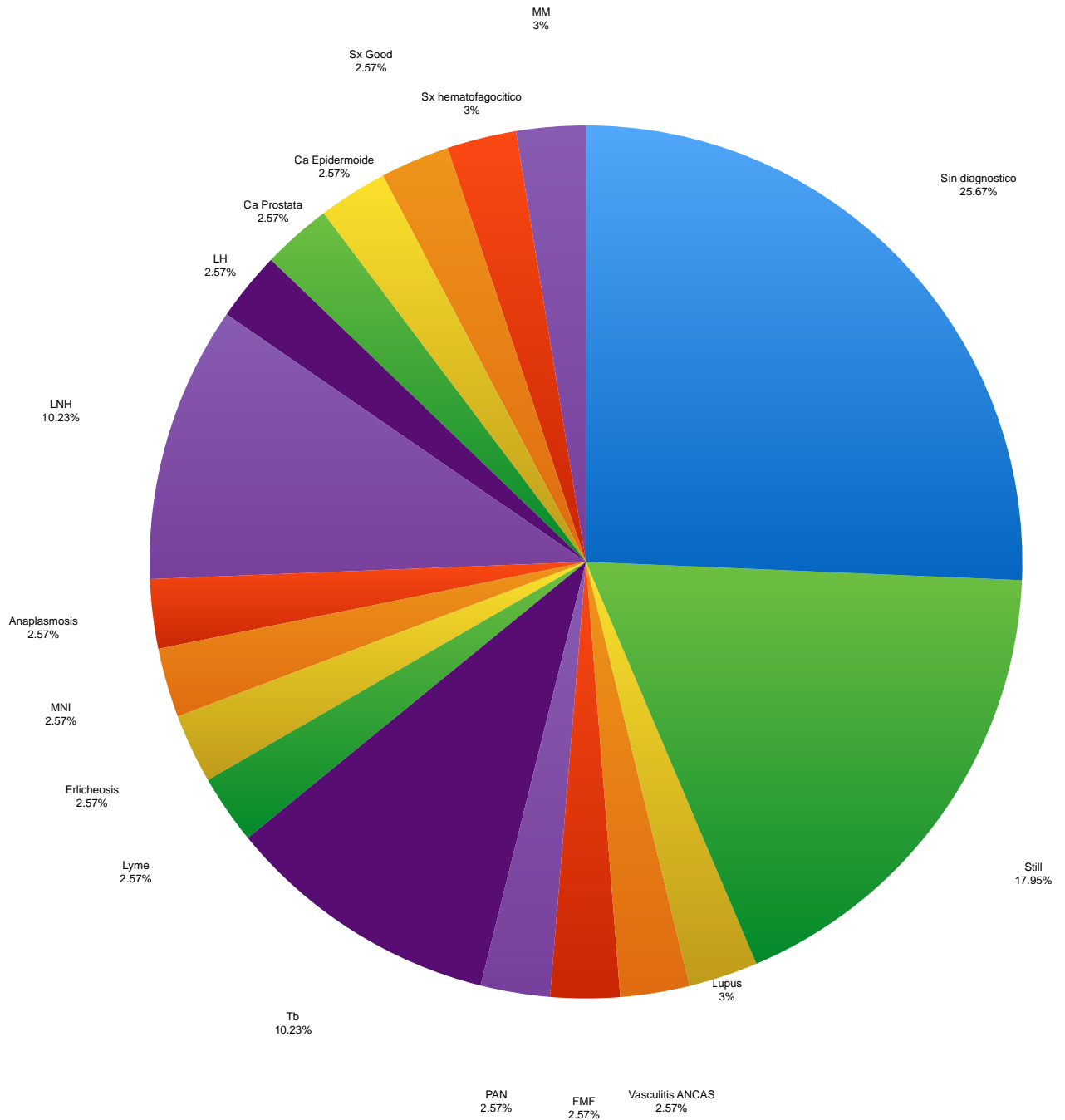
Los Hallazgos en estudios de laboratorio encontrados en la categoría de las enfermedades Autoinmune/Inflamatorias fueron en el caso de la enfermedad de Still: Anemia en todos los casos, coombs positivo en el 42% de los pacientes, PCR promedio 12.4 con DS de 12.4, la Velocidad de sedimentación globular se encontró elevada con un promedio de 69.8 y DS de 5.3, y la ferritina elevada con un promedio de 10831 y DS de 7676, así como trombocitopenía en el 18% de los casos. Respecto a la PAN esta presento PCR de 0.5, VSG de 39, Ferritina 721.

En el Lupus Eritematoso Sistémico la PCR fue de 1.0, La VSG se encontró elevada en 140, coombs positivo y tanto los ANAS como anti DNA positivos, Así como también con presencia de anemia y leucopenia y valor de ferritina en 73. En la vasculitis ANCAS (+) el valor de PCR encontrado fue de 1.35, VSG discretamente elevada en 32, examen de Coombs positivo, trombocitopenia y tanto ANCA C y P positivos en valores de mayores a 100 y 24 respectivamente. Finalmente en el caso de Fiebre Mediterranea Familiar el valor de PCR encontrado fue de 20.3 la VSG por arriba de su valor normal en 28, para el diagnóstico de este paciente fue central la clínica ya que se presento con fiebre, serositis marcadores de inflamación elevados, excluyendo otras causas y con respuesta a la prueba terapéutica con colchicina. Tabla numero 5.

TABLA NUMERO 5 Hallazgos paraclínicos más frecuentes en los pacientes con FOD de causas autoinmunes. N= 11 100%												
Etiología Autoinmune	P C R M DS	VSG M DS	C 3 bajo si_N O	C 4 bajo Si_N O	Coomb s (+)	ANA S (+)	Anti DNA (+)	ANCAp/ ANCAc (+)	Anemia n(%)	Leucopeni a n(%)	Trombo citopenia n (%) <15000 0	Ferritina M (DS)
Enfermedad de Still	12.4 ±5.9	69.8 ±5.3	No	No	(+) 42%	No	No	No	100%	0%	18%	10831± 7676
PAN	0.5	39	No	No	No	No	No	No	Neg	No	No	721
LUPUS	1.0	140	Si	Si	(+) Direct o 1:8	Si	(+) 1:160 mote a d o fino	No	100%	100%	No	73
Vasculitis ANCA +	1.35	32	No	No	(+) Direct o 1:4	No	16	(+) C > 100 P > 24	Neg	No	100%	No

Fiebre Mediterránea Familiar	20.3	28	No	No	No	No	No	No	Neg	No	No	S/E
------------------------------	------	----	----	----	----	----	----	----	-----	----	----	-----

Gráfico numero 1 distribución de las entidades clínicas diagnosticadas como FOD



En el análisis de los hallazgos de laboratorio encontrados en la categoría infecciosa se encontraron los siguientes resultados, en el caso de la tuberculosis extrapulmonar la VSG promedio fue de 67.5 con DS de 24.4, PCR de 10.3 con DS de 3.2 anemia presente en el 75% de los pacientes, La cifra promedio de leucocitos se situó en 14600 con DS de 9345, la cifra plaquetaria fue de 28900 con DS de 174156 y el valor de ferritina de 322 con DS de 70. En todos los casos de Tb el diagnóstico se llevo a cabo por hallazgos de histopatología del órgano involucrado, reportando 50% de estos en ganglios linfáticos, 25% en piel y ganglios y un 25% restante en bazo. Cabe destacar que la PCR en todos los casos fue negativa incluso en un caso donde la este estudio se realizó en bazo donde la histopatología reporto presencia de bacilos tuberculosos y granulomas caseosos y mismo caso donde la médula ósea se reporto con celularidad del 80% e hiperplasia de las 3 series sanguíneas. En lo correspondiente a la enfermedad de Lyme este se presentó con anemia, cifra de leucocitos de 14300, trombocitosis de 508000, ferritina en 554 y el diagnóstico se llevo a cabo mediante serología en LCR. En el caso de la Erlicheosis esta se encontró con anemia, cifra de leucocitos de 7900, trombocitopenía de 8000, ferritina en 8363 VSG en 9 y PCR de 12.5, el diagnóstico se llevo a cabo por PCR. En lo que respecta a la anaplasmosis el valor de PCR fue de 32, la VSG se encontró en 7.9, leucopenia de 900, plaquetas en 198000, realizándose el diagnóstico con PCR. En lo que respecta a la Mononucleosis infecciosa esta se encontró VSG de 6.47, PCR de 12.5 con anemia, leucocitos de 9900, plaquetas de 29400, ferritina de 56, el diagnóstico se realizó por exclusión apoyado con los hallazgos histopatológicos, Inmunohistoquímica negativa a neoplasia. Tabla número 6.

TABLA NUMERO 6. Hallazgos paraclínicos más frecuentes en los pacientes con FOD de causas Infecciosa N= 8 100%

Causas Infecciosas	Hemo (+)	Mielo (+)	PCR Líquido / Tejido (+)	ADA (+) N<50	VSG M DS	PCR (+) M DS	Anemia (%) Hb<12 Gr-M, <13-H	Leucocito M DS (N = 4.6-12)	Plaquetas (%) (N=150-400)	Ferritina M (DS)	AMO	Histopatología
Tuberculosis extrapulmonar	SD*	SD*	Neg	41	67.5 ± 24.4	10.37 ± 3.2	75%	14600 ± 9345	28900±174156	322±70	Hiperplasia de megacariocitos, serie roja, displasias no blastos	Esplenomegalia crónica granulomatosa BAAR (+) Dermatitis Crónica granulomatosa ZN (+) Linfadenitis crónica granulomatosa
Enfermedad de Lyme	SD	SD	SR	SE	23	14	100%	14300	508000	554	Celularidad 35%, no blastos ni displasias	
Erlicheosis	SD	SD	Pos	SE**	9	12.5	100%	7900	8000	8363		

Anaplasmosis	SD	SD	Pos	SE	32	7.9	Neg	600	198000	S/E		
Mononucleosis infecciosa	SD	SD	SR	SE	6.47	12.5	100%	9900	294000	56	Celularidad normal, no blastos ni displasias	Hiperplasia linfocítica con algunos linfocitos atípicos e inmunohistoquímica negativa a neoplasia

*SD: Sin desarrollo **SR: sin realizar ***SE: sin existencia

En el análisis de los estudios paraclínicos de la categoría Neoplásica se encontró en los pacientes con diagnósticos de linfoma de Hodgkin la cifra media de hemoglobina en 8.1 con DS de 0.82, Plaquetas en 158000 con DS de 1382, leucocitos de 22150 con DS de 2017, Transaminasemia positiva, DHL media de 1041 con DS de 875, colestasis en el 33% de los pacientes, cifras de B2 microglobulina de 3.12, así como ferritina de 22422 con DS de 2161, los hallazgos histopatológicos fueron Infiltrado linfocitario compatible con LNH, Infiltrado sinusoidal de linfocitos atípicos de características neoplásicas compatible con LNH hepato-esplénico, Linfoma LNH mixto células intermedias y grandes. Respecto al LH este curso con hemoglobina de 7.9, Plaquetas de 264000, Leucocitos de 11600, sin transaminasemia, con DHL de 1117, colestasis y con reporte histopatológico de adenopatía cervical con presencia de LH mixto con células intermedias y grandes. En el Cáncer de próstata metastásico se encontró hemoglobina de 12.3, plaquetas de 354000, leucocitos de 12300, DHL de 319, colestasis, ferritina de 9733 y el diagnóstico se hizo al realizarse biopsia pleural con presencia de metástasis compatibles con cáncer de próstata, destacando que la biopsia de prostática fue negativa a malignidad. En el Mieloma múltiple, la hemoglobina se encontró en 11.1gr, plaquetas en 157000, leucocitos de 2400, DHL de 314, B2 microglobulina en 4.82, valores de ferritina en 9733 y el aspirado de médula ósea con células plasmáticas del 60%. En el caso de carcinoma epidermoide este presentó cifra de hemoglobina de 12.7gr, plaquetas de 325000, leucocitos de 14700, DHL de 426, ferritina en 698 y el diagnóstico se realizó mediante biopsia de nódulo pulmonar reportando carcinoma epidermoide.

TABLA NUMERO 7 Hallazgos paraclínicos más frecuentes en los pacientes con FOD de causas NEOPLÁSICAS N= 8 100%

Causas neoplásicas	Hemoglobina M DS	Plaquetas	Leucocitos	Transaminasemia	DHL M (DS)	Colestasis	Beta 2 mcg	Ferritina	Biopsia de Tejido
--------------------	------------------	-----------	------------	-----------------	------------	------------	------------	-----------	-------------------

Linfoma no Hodking	8.1±0.82	158000±1382	22150±2017	Pos	1 0 4 1 ±875	33%	3.12	22422±2161	1. Infiltrado linfocitario compatible con LNH 2. Infiltrado sinusoidal de linfocitos atípicos de características neoplásicas compatible con LNH G-D 3. Linfoma LNH mixto células intermedias y grandes
Linfoma de Hodking	7.9	264000	11600	Pos	1117	100%	SE	SE	Linfoma LNH mixto células intermedias y grandes.
Ca de próstata metastásico	12.3	354000	12300	Neg	319	100%	SE	SE	Bx pleural con presencia de mets compatibles con Ca próstata
Mieloma múltiple	11.1	157000	2400	Neg	314	No	4.82	9733	AMO presencia de células plasmáticas del 60%
Ca epidemoide	12.7	325000	14700	Neg	426	No	-	698	Bx nódulo pulmonar con presencia de carcinoma epidermoide

Otro punto importante en la literatura del protocolo de estudios de FOD, es la secuencia en la que se recomienda la realización de estudios, reservándose el interrogatorio e historia clínica detallada como estudio inicial y los estudios se escalan dependiendo la accesibilidad e invasividad de los mismos, siendo los estudios invasivos como las biopsias excisionales, la entrada a cavidades como la pleural y finalmente la LAPE, los estudios reservados al final del protocolo de estudio por la morbi-mortalidad que pueden generar. En el caso de nuestra población estudiada la necesidad de estudios invasivos fue del 48.7% de la población total (19 pacientes) misma que se distribuyó de la siguiente manera: Causas Autoinmunes/Inflamatorias (N=11), requirieron en 54.5% de estudios invasivos para el diagnóstico etiológico, requiriendo la enfermedad de Still estudios invasivos en 5 de sus 7 casos, representado al 45.4% siendo la biopsia por aguja fina requerida en 18% de los casos, Biopsia excisional en 27.2% de los casos, la Panarteritis Nodosa requirió de biopsia excisional de piel para el diagnóstico representando al 9% de los pacientes en esta categoría. Respecto a las causas Infecciosas (N=8), la tuberculosis extrapulmonar fue la única etiología que ameritó estudios invasivos, siendo la biopsia excisional de adenopatías requerida en el 25% de los casos, la toracoscopia y toma de biopsia en 12.5% de los casos, y la LAPE en un 12.5%. En las causas neoplásicas (N=8) estudios invasivos fueron requeridos la totalidad de los pacientes, en el Linfoma no Hodgking se requirió de Biopsia por aguja fina y LAPE en el 37.5% y 12.5 % de los pacientes,

respectivamente, el Linfoma de Hogking requirió de biopsia excisional de adenopatía en el 12.5% de los pacientes, el cancer de próstata metastasico amerito de toracoscopia y toma de biopsia de lesión pleural representando el 12.5% de los pacientes de esta categoría, el mieloma múltiple requirió de Aspirado de Medula Ósea y Biopsia de hueso representando el 12.5% de los pacientes de esta categoría, El Carcinoma epidemoide requirió de torascopia y toma de biopsia de lesión pulmonar representando al 12.5 de los pacientes en esta categoría. En lo que corresponde a las causas misceláneas (N=2) el síndrome hematofagocitico requirió de Aspirado y toma de biopsia representando al 50% de los pacientes en esta categoría.

TABLA NUMERO 8. Estudios Invasivos diagnósticos realizados en pacientes con diagnostico de FOD de 2011 a 2013 en el HE. CMN SXXI						
	Biopsia por aguja fina	Biopsia excisional de adenopatía	Biopsia cutánea	AMO y Biopsia de hueso	Torascoscopia y toma de biopsia	LAPE
Autoinmune/ Inflamatoria N=11 -Enfermedad de Still -PAN	2/18% 2/18%	3/27.2% 3/27.2%	0% 1/9%	0%	0%	0%
Infecciosa N=8 - Tuberculosis extrapulmonar	0%	2/25% 2/25%	0%	0%	1/12.5% 1/12.5%	12.5% 12.5%
Neoplasica N=8 - Linfoma no Hogking - Linfoma de Hogking -Cancer de próstata metastasico -Mieloma múltiple - C a r c i n o m a epidermoide	3/37.5%	1/12.5%	1/12.5%	0%	1/12.5% 1/12.5%	12.5% 1/12.5%

Miscelanea N=2 - S í n d r o m e Hematofagocitico	0%	0%	0%	1/50%	0%	0%
				1/50%		

CONCLUSIONES

Se realizó un estudio de los pacientes que ingresaron a hospitalización bajo el diagnóstico de FOD o Fiebre en estudio, al servicio de Medicina Interna en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional, de 2011 a 2013 donde 39 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión, fueron Categorizados de acuerdo a la clasificación de Durack (2) en 4 categorías. Siendo la etiología Autoinmune la más frecuente agrupando al 28.2% de los pacientes siendo dentro de esta la Enfermedad de Still la principal etiología diagnosticada, seguido por las causas Infecciosas y Neoplásicas, representando cada una al 20.5% de los casos y dentro de estas la Tuberculosis extrapulmonar y el Linfoma no Hodgking las etiologías más diagnosticadas respectivamente, Las causas Miscelaneas representaron al 5.1% de los pacientes siendo el Síndrome de GOOD y el síndrome Hematofagocitico las etiologías diagnosticas y los casos sin diagnósticos corresponden al 25% de los pacientes.

La epidemiología varía dependiendo la región y el centro hospitalario de referencia, si bien se puede decir que la tendencia actual a nivel en las pocas publicaciones en nuestro país es un incremento en las causas Autoinmunes (14, 6,16) con respecto a las causas neoplásicas e infecciosas, nuestro hospital al tratarse de un hospital de tercer nivel y centro de referencia, tiene tanto etiologías “clásicas” como lo es la tuberculosis, la enfermedad de Still, Linfoma no Hodgking esto podemos atribuir a la complejidad para el diagnóstico ya que la gran mayoría no presentan una presentación ni hallazgos clínicos “característicos” lo que hace complejo su protocolo diagnóstico, así como también el requerimiento de métodos diagnósticos complejos y en ocasiones de alta invasividad, si bien estas etiologías resultaron las más frecuentes en su categoría también encontramos otras etiologías nuevas, con tendencia a la alza o cada vez más frecuente como lo son el Lupus, las Vasculitis, FMF y la primoinfección por VIH respecto a estos y principalmente este último cada vez se cuenta con estudios más eficaces para el diagnóstico de estos, siendo este último uno de los principales diagnósticos finales de los pacientes ingresados al servicio con diagnóstico de FOD o fiebre en estudio y que el diagnóstico se realizó dentro de los primeros 5 días de hospitalización y por lo tanto no cumplieron criterios diagnósticos para ser incluidos en el estudio.

Respecto a los pacientes en los que no se llegó a una conclusión diagnóstica y representaron al 25.2% de los pacientes cifra que podemos considerar baja ya que otras series reportan valores tan altos como el 70% a pesar de que muchos de ellos son egresados para ser reabordados en el protocolo diagnóstico,

permaneciendo sin diagnóstico en la gran parte de ellos, mismos casos que como la literatura (17) comenta corresponden a casos de fiebre cíclica y/o presentan cuadros incompletos o algunas manifestaciones aisladas a lo largo del tiempo que contribuye a su complejidad diagnóstica.

A pesar de tenerse cada día estudios y protocolos diagnósticos para los pacientes con FOD clásica, esta sigue siendo un gran reto para el médico internista, por la complejidad de las etiologías, la amplia gama de diagnósticos diferenciales y gran variabilidad en las etiologías en las diferentes regiones e incluso hospitales de estudio, por que tener información actual sobre la región estudiada es muy importante y así ayudar al diagnóstico y tratamiento de estos pacientes, siendo esta la finalidad principal de este trabajo.

9.7 Bibliografía

1. Petersdorf RG, Beeson PB Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine* 1961(Baltimore) 40: 1-30.
2. Durack DT, Street AC Fever of unknown origin--reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis* 1991 11: 35-51.
3. Fever of unknown origin, Paul M Arnow, John P Flaherty. *Lancet* 1997; 350: 575–80.
4. Halabe J, et al. Fever of unknown origin. A study of cases seen at the third level. *Gac Med Mex.* 1992 Jul-Aug;128(4):387-91.
5. Burke A. Cunha, MD. Fever of Unknown Origin: Focused Diagnostic Approach Based on Clinical Clues from the History, Physical Examination, and Laboratory Tests. *Infect Dis Clin N Am* 21 (2007) 1137–1187.
6. Daniel C. Knockaert, MD, PhD. Recurrent Fevers of Unknown Origin. *Infect Dis Clin N Am* 21 (2007) 1189–1211.
7. Farreras, Valenti P, Rozman. C. *Medicina Interna* vol 11. 14va edición. Ediciones Hartcourt, SA. Madrid España. 2000.
8. Fergus Toa, Bsc. Fever of Unknown Origin: A Clinical Approach. *UBCMJ* February 2013 4(2).
9. Jason J. Bofinger. Fever of Unknown Origin Caused by Tuberculosis. *Infect Dis Clin N Am* 21 (2007) 947–962.
10. Thierry Zenone, MD. Fever of Unknown Origin in Rheumatic Diseases. *Infect Dis Clin N Am* 21 (2007) 1115–1135.
11. Dennis J. Fever of Unknown Origin Due to Zoonoses. *Infect Dis Clin N Am* 21 (2007) 963–996.
12. Brahiml Koral O'nal. Fever of unknown origin: What is remarkable in the elderly in a developing country? *Journal of Infection* (2006) 52, 399–404.
13. Steven Vanderschueren. From Prolonged Febrile Illness to Fever of Unknown Origin. *Arch Intern Med.* 2003;163:1033-1041.
14. César Alejandro Arce-Salinas. Classical fever of unknown origin (FUO): current causes in Mexico. *Rev Invest Clin* 2005; 57 (6): 762-769.
15. Arnaud Hot. Fever of Unknown Origin in HIV/AIDS Patients. MD. *Infect Dis Clin N Am* 21 (2007) 1013–1032.
16. Harold W. Horowitz. Fever of Unknown Origin or Fever of Too Many Origins? *NEJM* January 17, 2013 368;3.

- 17.Hao R, Yuan L. Diagnostic performance of 18F-FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin: a meta-analysis. Nucl Med Commun. 2013 Jul;34(7): 682-8.
- 18.Charles S. Bryan Fever of Unknown Origin: Is There a Role for Empiric Therapy?. Infect Dis Clin N Am 21 (2007) 1213–1220.
- 19.Leonor Elia Zapata Altamirano. Estudio de pacientes con fiebre de origen desconocido. Revisión de 27 casos y pistas potencialmente diagnósticas. 2005 tesis no publicada. Servicio de Medicina Interna Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- 20.Gerardo Palafox Castelan Fiebre de origen desconocido. el reto de la Medicina Interna. Med Int Mex 2011;27(6):573-585
- 21.Molina-Gamboa J, Rivera Morales I, et, al. El espectro cambiante de la fiebre de origen oscuro, comparaciones con series previas del INNSZ. Revista de investigación clínica 1994; 46: 177-85.
- 22.Lascurain RE, Pérez Padilla JR. Fiebre de Origen Desconocido, informe de 55 casos atendidos en el Instituto Nacional de Nutrición de 1971 a 1977. RevInvestClinic 1980: 32: 234-54.

ANEXO 1

HOJAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

- Identificación

Nombre del paciente _____ Afiliación _____

—

Edad _____ Sexo (M)(H) Ocupación _____

Lugar de origen _____

- Antecedentes de importancia

Comorbilidades (si) (No) DM(), HAS(), hipotiroidismo() Neoplasias en la familia ()

Combe (si) (No) Zoonosis (SI)(NO)

Perdida ponderal (SI)(NO)

Tiempo de evolución de la fiebre _____

Patrón de la fiebre	Patrón (Continua, Recurrente, Cíclica)	Horario	Diaforesis acompañante

Se realizaron estudios invasivos durante el protocolo de estudio?(SI(NO)

Conclusión diagnóstica (SI)
(NO) _____

(NO) requirió estudio invasivo para diagnóstico

Tipo _____

(SI) requirió estudio invasivo para diagnóstico

Tipo _____

Continúa en vigilancia? (SI)(NO)

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS (EXPLORACIÓN FÍSICA)			
	Ausente/Presente	Información adicional	Clave para diagnóstico
Lesiones orales			
Adenopatias			
Masas			
Soplos			
Derrame pleural			
Sx pleuropulmonar			
Hepatomegalia			
Esplenomegalia			
Masas palpables			
Lesiones genitales			
Lesiones anales			
Artritis			
Lesiones cutaneas			
Otros			

Hoja de recolección de datos laboratorio

Hb			
Leucocitos			
Neutrofilos			
Linfocitos			
Plaquetas			
VSG			
PCR			
FR			
ANAS			
ANCAS			
Anti Ro			
Anti La			
Inmunoglobulinas			
C3, C4			
Crioglobulinas			
Anti-SM			
Anti cardiolipina			
Anti fosfolipidos			
IgM/IgG Toxoplasma			
IgM/IgG VEB			
IgM/IgG CMV			

Hoja de recolección de datos laboratorio

ELISA VIH			
Ig VHC			
Ig VHB			
Proteus OX19			
Rosa de bengala			
Leptospira			
Ferritina			
ALT			
AST			
BT			
GGT			
Prot totales			
Albumina			
Globulina			
Calcio			
Fosforo			
Creat			
CK			
DHL			
Marcadores tumorales			

Hoja de recolección de datos estudios invasivos

Tipo de estudio			
Muestra obtenida			
Estudio especial			
Resultado			