



**Universidad Autónoma de México
Facultad de Medicina**

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

"Utilidad del PET-CT con ^{18}F -FDG, en pacientes con diagnóstico de fiebre de origen desconocido, en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán"

Tesis

Que presenta:

Gisela Muñoz López

Para obtener el diploma de especialidad

en Imagenología Diagnóstica y

Terapéutica **Tutora:**

Dra. Ai-Lan Barrientos- Priego

Ciudad de México, Febrero de 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Índice

• Introducción.....	3
• Marco teórico.....	4
• Objetivos.....	8
• Hipótesis.....	8
• Justificación.....	8
• Metodología.....	8
• Análisis estadístico.....	10
• Resultados.....	10
• Discusión.....	16
• Conclusiones.....	16
• Referencias bibliográficas.....	17

Introducción

La fiebre, es un problema común en pacientes de todas las edades y cualquier distribución geográfica. La fiebre sin una causa conocida, implica la ausencia de signos o síntomas que expliquen la etiología de la misma, posterior a un abordaje médico sistematizado. A pesar de los múltiples avances tecnológicos en los métodos diagnósticos, los pacientes con fiebre de origen desconocido persisten siendo un reto, debido a que el abordaje comúnmente involucra numerosos procedimientos no invasivos e invasivos, que muchas veces no muestran la causa de la fiebre. La identificación temprana y precisa de la causa de la fiebre, es importante para definir procedimientos dirigidos posteriores, y para iniciar el tratamiento apropiado, muchas veces, con fines curativos.

Actualmente, no existen guías o recomendaciones basadas en evidencia para el abordaje de pacientes con fiebre de origen desconocido. Además, no existe un estándar de oro contra el cual se puedan comparar otros métodos diagnósticos. Por lo general, los diagnósticos finales se determinan por historia natural, estudios de imagen, histopatología o post-mortem.

Las categorías generales que son responsables de la mayor parte de los casos "clásicos" de FOD, han sido constantes a lo largo de las décadas: infecciones, neoplasias y enfermedades sistémicas inflamatorias no infecciosas. La incidencia de los distintos tipos de FOD varía según la población, exposición a agentes infecciosos potenciales, susceptibilidad del huésped a la infección, y, con el tiempo, según los avances tecnológicos en los métodos de diagnóstico, para identificar determinados agentes etiológicos.

1. Marco Teórico

A) Antecedentes

DEFINICIÓN

La fiebre de origen desconocido, se define como fiebre $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ (101°F) por más de 3 semanas, que persiste sin diagnóstico después de realizar un abordaje hospitalario durante una semana¹. Esta definición fue establecida por Petersdorf y Beenson en 1961, y ha persistido como estándar clínico.

Sin embargo, esta definición fue modificada por Durack y Street en 1991, separando la FOD en subtipos (nosocomial, neutropénica, asociada a VIH), las cuales requieren un abordaje completamente distinto, comparado con la forma clásica. Además, el requerimiento de una semana de abordaje hospitalario se ha reemplazado con 3 días de estancia hospitalaria, o 3 consultas ambulatorias⁴.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de FOD, en pacientes adultos hospitalizados, se ha reportado del 2.9%⁴. El espectro de etiologías que podrían ocasionarla, incluyen alrededor de 200 patologías². Las enfermedades varían, según las diferencias geográficas, grado de desarrollo económico de los países, y la experiencia de los médicos clínicos²¹.

ETIOLOGÍA

De acuerdo a estudios realizados a lo largo del tiempo, las enfermedades más comunes que debutan con fiebre de origen desconocido, son las siguientes²¹:

- Infecciones (21-54%)
- Neoplasias (6-31%)
- Enfermedades inflamatorias no infecciosas (13-24%)
- Otras causas (4-6.5%)

La infección por *Mycobacterium tuberculosis* es la causa más común de FOD en países subdesarrollados (Figura 2). Otras enfermedades infecciosas comúnmente encontradas, son endocarditis, fiebre tifoidea, malaria, brucelosis, infección por citomegalovirus y VIH²¹.

Algunas causas de enfermedades inflamatorias no infecciosas (Figura 4), son la arteritis de células gigantes, vasculitis sistémicas, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Still, fiebre reumática aguda, y polimialgia reumática. Las causas de FOD en pacientes geriátricos, no varía mucho con respecto a la de la población general, sin embargo siempre hay que considerar trombosis venosa profunda y arteritis de la arteria temporal como causas importantes⁴. Incluso, en ausencia de otras pista diagnósticas en el contexto de un paciente geriátrico con fiebre de origen desconocido, se ha propuesto que la biopsia de la arteria temporal debería de ser el primer método invasivo de elección²².

En cuanto a etiologías neoplásicas (Figura 3) los tumores que consistentemente se han encontrado en múltiples series, incluyen enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin agresivo. Algunas otras, son el cáncer de colon, cáncer de páncreas y sarcomas de tejidos blandos, los cuales son comúnmente identificados en estudios de PET/CT con ^{18}F -FDG²⁰.

Recientemente, el número de casos sin diagnóstico definitivo, posterior al abordaje intrahospitalario o ambulatorio, ha incrementado. Esto puede ser debido a la mejoría de los métodos diagnósticos, que actualmente son más sensibles en la detección de enfermedades que son difíciles de diagnosticar, por ejemplo, fiebre de origen desconocido²².

B) Abordaje del paciente con fiebre de origen desconocido

En la actualidad, no hay guías publicadas o recomendaciones basadas en evidencia para el abordaje diagnóstico de FOD, y la literatura se basa en su mayoría, en series de caso y estudios de cohorte⁴. Además, no existe un estándar de oro contra el cual, el resto de los estudios diagnósticos puedan evaluarse¹³.

Para establecer el término de fiebre de origen desconocido, se deben de realizar las siguientes pruebas sin resultar diagnósticas: historia clínica, exploración física, cultivos de sangre, química sanguínea, serología para hepatitis A, B y C (en caso de que pruebas de función hepática resulten anormales), examen general de orina, urocultivo y radiografía de tórax².

El resto de los estudios de laboratorio, imagen o biopsias de posibles sitios de sospecha, debe de realizarse de manera dirigida, en base a los signos y síntomas clínicos⁵.

Por lo común, la fiebre de origen desconocido prolongada, sin una causa diagnóstica, es una manifestación atípica de una enfermedad común, más que una enfermedad rara⁹.

A pesar del avance tecnológico en los distintos métodos diagnóstico, el diagnóstico de FOD permanece un reto, tanto para el médico clínico, como para el médico radiólogo¹³.

C) Estudios de Imagen en el paciente con fiebre de origen desconocido

La radiografía de tórax es un estudio rápido, disponible y poco costoso, motivo por el cual es típicamente el estudio inicial en el abordaje por imagen de fiebre de origen desconocido⁶. La tomografía de tórax, es un estudio más sensible para detectar enfermedades del espacio aéreo, nódulos y linfadenopatías⁷. La tomografía de abdomen y pelvis, ha reemplazado las laparotomías en caso de existir síntomas

abdominales. El ultrasonido e imagen por resonancia magnética, son particularmente útiles en casos de pacientes pediátricos o pacientes embarazadas, debido a la ausencia de radiación ionizante⁵.

En caso de tener "pistas diagnósticas" o síntomas específicos, se realiza el abordaje de acuerdo al órgano afectado⁵.

Los estudios de medicina nuclear proveen información del cuerpo entero, y por lo común, se emplean como último recurso cuando la radiografía, tomografía o IRM de tórax, abdomen o pelvis son negativos o equívocos, en encontrar el origen de la fiebre. Además, se pueden emplear para detectar cambios fisiopatológicos en estadios tempranos de la enfermedad, incluso antes de que existan anomalías anatómicas⁵.

Los estudios más utilizados, son el gammagrama con citrato de galio (⁶⁷Ga), gammagrafía con leucocitos marcados (⁹⁹Tc, ¹¹In), gammagrama con inmunoglobulina (⁹⁹Tc, ¹¹In) y PET-CT con ¹⁸F- FDG²³.

El PET/CT con ¹⁸F-FDG es útil en el diagnóstico de FOD, debido a que las etiologías más comunes, por lo general son ávidas por FDG¹³. Esto se debe a la sobreexpresión de transportadores de glucosa (GLUT) tanto por células tumorales, como por tejido con datos de proceso inflamatorio/ de granulocitos⁸.

D) PET/CT con ¹⁸F-FDG y fiebre de origen desconocido

Debido al amplio espectro de etiologías de FOD, los médicos clínicos aún presentan dificultades al seleccionar métodos diagnósticos durante el abordaje. Además, los cambios morfológicos podrían no manifestarse en los periodos tempranos de la infección/ inflamación/ neoplasia. Por este motivo, la sensibilidad de los estudios de imagen anatómicos (US, TC, IRM), puede ser baja. También es importante mencionar, que por lo común, estos estudios únicamente muestran ciertas partes del cuerpo (por ejemplo tórax o abdomen)²³.

La ¹⁸F-FDG es un análogo estructural de la 2-desoxiglucosa, con una vida media de 110 min.

Existen 3 mecanismos de transporte de ¹⁸F-FDG hacia las células⁹:

- Difusión pasiva
- Transporte activo por transportadores de Na⁺ dependientes de glucosa
- Transportadores GLUT (GLUT1-GLUT 13).

En las células tumorales, existe una hipercaptación de ¹⁸F-FDG, debido a una sobreexpresión de isotipos de transportadores GLUT (principalmente GLUT-1, GLUT-3 y GLUT-5), así como una sobreproducción de enzimas glucolíticas.

Así mismo, las células inflamatorias, tejido de granulación y granulomas, presentan incremento en la captación de FDG por mecanismos similares a los de los tumores, especialmente con sobreexpresión de GLUT1-GLUT3⁹.

De esta manera, se puede observar cómo el PET con ¹⁸F-FDG es muy útil para demostrar tanto neoplasias, como focos infecciosos e inflamatorios⁹. Varios estudios han reportado la utilidad del PET con FDG en el diagnóstico de FOD clásico, durante las últimas 2 décadas, demostrando una contribución al diagnóstico final, desde 16% a 89%²³.

Al analizar un estudio de PET/CT con FDG en un paciente con FOD, lo principal, es identificar los sitios con captación anormal del radiofármaco. De manera fisiológica, existe una hipercaptación en el cerebro, principalmente en la corteza y ganglios basales¹³. La captación cardíaca también es significativa, y depende de los niveles de insulina, según el grado de ayuno del paciente. Esto puede limitar el diagnóstico en enfermedades cardíacas, especialmente endocarditis, la cual es una causa común de FOD¹⁴. Sin embargo, ante dicha sospecha clínica, debe emplearse un protocolo particular con supresión de la captación de FDG por el miocardio, utilizando la administración intravenosa de heparina no fraccionada previo a la inyección de ¹⁸F-FDG, obteniendo resultados favorables²⁴.

A pesar de la alta de captación por FDG en el cerebro, el empleo de PET/CT con FDG es útil para la detección de procesos infecciosos/ inflamatorios en sistema nervioso central¹⁵.

La excreción de FDG por la orina, interfiere con la visualización de las estructuras de la pelvis o de los riñones, sin embargo, sí es de utilidad para el abordaje diagnóstico de fiebre de origen desconocido¹⁶.

De manera fisiológica, puede existir hipercaptación difusa en el tracto gastrointestinal, lo cual puede deberse a peristalsis del músculo liso, limitando la identificación de patologías en este sitio¹³.

La captación del radiofármaco por el sistema reciculo-endotelial, especialmente en la médula ósea, es variable, especialmente en pacientes con fiebre, en los cuales, de manera basal existe una regulación de transportadores de glucosa dependientes de interleucinas. Sin embargo, una captación en parches, heterogénea, es más sugestiva de patología¹³.

2. Objetivos

OBJETIVO PRINCIPAL:

- Definir la utilidad del PET-CT, para la detección de las causas etiológicas de fiebre de origen desconocido.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Determinar las patologías más comunes encontradas en pacientes con diagnóstico de fiebre de origen desconocido, a quienes se les realiza estudio de PET-CT con ^{18}F -FDG.
- Describir el número de pacientes con fiebre de origen desconocido a quienes se les realizó PET/CT con ^{18}F -FDG.

3. Hipótesis

El PET/CT con ^{18}F -FDG es útil en la detección de las causas etiológicas, en pacientes con fiebre de origen desconocido.

4. Justificación

Actualmente no existe un algoritmo diagnóstico establecido para el abordaje de fiebre de origen desconocido, motivo por el cual, consideramos importante definir las principales etiologías encontradas en nuestro Instituto, así como la utilidad que ha presentado el PET-CT con ^{18}F -FDG para el correcto diagnóstico.

5. Metodología

Se diseñó un estudio retrolectivo, observacional, de un solo centro, en el cual se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico inicial de fiebre de origen desconocido, a los cuales se les realizó PET/CT con ^{18}F -FDG.

Se buscó en la base de datos de la unidad PET/CT del INCMNSZ, pacientes con diagnóstico de envío de fiebre de origen desconocido en el expediente electrónico, durante el periodo de marzo 2018 hasta junio de 2019.

Posteriormente, se revisaron imágenes, y se buscó el reporte histopatológico en el sistema de patología SIPAM, y, en caso de no contar con el mismo, se revisaron las notas clínicas posteriores al estudio de PET/CT, para establecer el diagnóstico definitivo.

Se evaluó sensibilidad, especificidad y certeza diagnóstica de los resultados de PET-CT, en relación el resultado histopatológico o evolución clínica.

Los datos fueron capturados en tablas de Excel para luego ser procesados para la valoración estadística.

Tamaño de muestra y tipo de muestreo

Se utilizó un muestreo no probabilístico, por conveniencia, al incluir la totalidad de pacientes con diagnóstico inicial de fiebre de origen desconocido, que cuenten con estudio de PET-CT con ¹⁸F-FDG, con imágenes en el sistema de PACS, en el periodo de noviembre 2018 a mayo 2019.

Se incluyó un total de 21 pacientes.

Criterios de inclusión:

- Pacientes que cuenten con PET/CT con ¹⁸F-FDG en el sistema PACS (picture archiving and communication system, versión 12.0.0.8 - pn10), en el periodo de marzo 2018 a junio 2019.
- Pacientes que cumplan con los criterios diagnósticos de fiebre de origen desconocido.
- Que se cuente con estudio de histopatológico o seguimiento clínico concluyente.
- Se incluyó por igual a ambos sexos y a pacientes mayores de edad.

Criterios de exclusión:

- Que no cuente con estudio de PET/CT con ¹⁸F-FDG.
- Ausencia de notas de seguimiento/ estudio de histopatología posterior al estudio de PET/CT.

Criterios de eliminación:

- Que no se cuente con las imágenes de PET/CT con ¹⁸F-FDG en el sistema.
- Pacientes con información insuficiente en el expediente clínico, a quienes no se les dió seguimiento posterior al estudio de PET/CT.

Variables y desenlaces:

- Género: variable dicotómica (femenino, masculino).
- Edad: variable numérica discreta (años).
- Resultado de PET/CT: variable dicotómica (positivo o negativo).
- Confirmación clínica de 1 a 3 meses: variable dicotómica (positivo o negativo)
- Confirmación clínica positiva: variable categórica (neoplasia, infección, inflamatorio, sin diagnóstico final).

- Comorbilidades: variable categórica (crónico degenerativos, inmunológicos, oncológicos, trauma).

6. Análisis estadístico

Primeramente, se realizó estadística descriptiva; las variables cuantitativas se expresaron en mediana y rango y las cualitativas en frecuencia y porcentaje. Las variables clínicas se presentan de manera global y de acuerdo con la etiología de la FOD. Debido al tamaño de muestra pequeño se utilizó estadística no paramétrica. Las variables numéricas se compararon mediante prueba de Kruskal-Wallis y las categóricas mediante prueba de chi cuadrado.

Considerando la confirmación clínica en 1 a 3 meses como estándar de oro, se evaluó el rendimiento diagnóstico del PET-CT, del PET solo y del CT solo, para detectar la causa de la FOD. Para cada estudio de imagen, se calcularon sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, razón de verosimilitud positiva, razón verosimilitud negativa, rendimiento diagnóstico e índice de Youden.

7. Resultados

Durante el periodo de marzo de 2018 a junio de 2019, se encontraron 21 pacientes a quienes se les realizó un PET-CT con ¹⁸F-FDG por abordaje de fiebre desconocido. La etiología predominante de la FOD obtenida del seguimiento clínico de 1 a 3 meses fue infección en 38.1% (n = 8), seguida de enfermedad inflamatoria en 23.8% (n = 5) y neoplasia en 19.0% (n = 4); quedando sin diagnóstico otro 19.0% (n = 4) (Tabla 1 y Figura 1). La mediana de edad fue 54 años, con rango de 21 a 80 años, y 66.7% de mujeres. La principal comorbilidad que presentaron los pacientes estudiados fue de tipo crónico-degenerativo en 66.7%, seguido de enfermedades autoinmunes en 28.6%. La edad, género comorbilidades fueron similares en los diferentes grupos definidos por la etiología de la FOD y se detallan en la Tabla 1.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes estudiado por fiebre de origen desconocida

Característica	Total	Neoplasia	Infecioso	Inflamatorio	Sin diagnóstico	P
N (%)	21 (100.0)	4 (19.0)	8 (38.1)	5 (23.8)	4 (19.0)	NA
Edad	54, (21 – 80)	66.5, (21 – 78)	50, (39 – 80)	54, (44 – 67)	52.5, (30 – 80)	0.802 ^a
Mujeres	14 (66.7)	2 (50.0)	6 (75.0)	3 (60.0)	3 (75.0)	0.671 ^b
Comorbilidades						
Crónicas	14 (66.7)	2 (50.0)	5 (62.5)	4 (80.0)	3 (75.0)	0.635 ^b
Inmunes	6 (28.6)	2 (50.0)	1 (12.5)	1 (20.0)	2 (50.0)	0.344 ^b
Oncológicas	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.550 ^b
Trauma	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.550 ^b

a. Valor de p obtenido mediante prueba de Kruskal-Wallis.

b. Valor de p obtenido mediante prueba de chi cuadrada.

En la tabla 2 se muestra la distribución del resultado del PET-CT con la confirmación clínica de la FOD en el seguimiento de 1 a 3 meses. El PET-CT dio un resultado concordante con la confirmación clínica en 14 pacientes (66.7%) y correspondieron a pacientes con PET-CT positivo. Todos los pacientes con PET-CT negativo (n = 3) tuvieron una etiología de la FOD durante el seguimiento, y cuatro pacientes tuvieron un resultado de PET-CT positivo sin ser esta la causa de su FOD durante el seguimiento.

La distribución de los resultados del PET solo y del CT solo se presentan en las Tablas 3 y 4. En cuanto al PET solo, el rendimiento diagnóstico fue similar al PET-CT con 66.7 % (n = 14) de resultados concordantes, solo que 13 concordancias fueron en resultados positivos y uno en resultados negativos. El rendimiento diagnóstico del CT solo fue de 61.9% (n = 13) y estos resultados fueron concordantes en un resultado positivo.

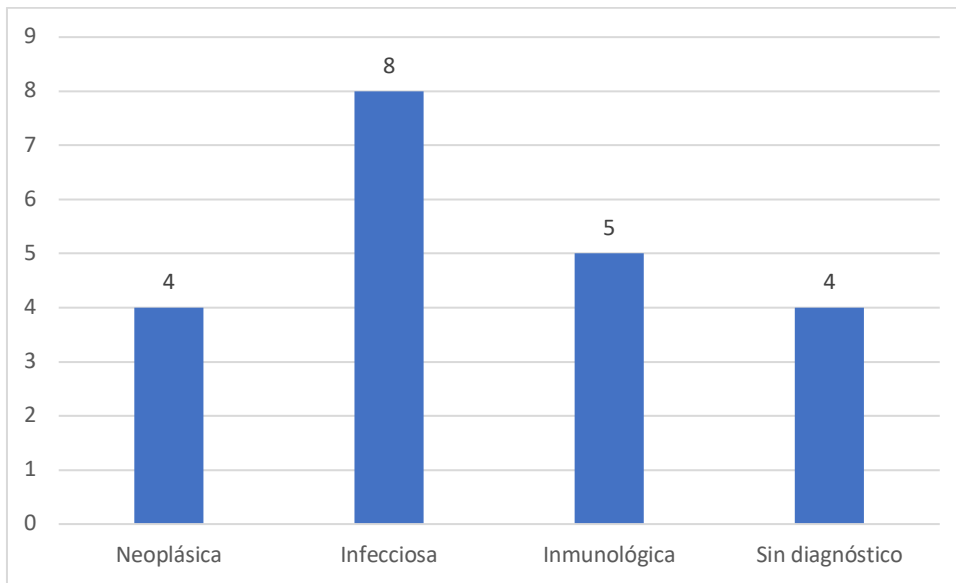


Figura 1. Etiología de la fiebre de origen desconocido.

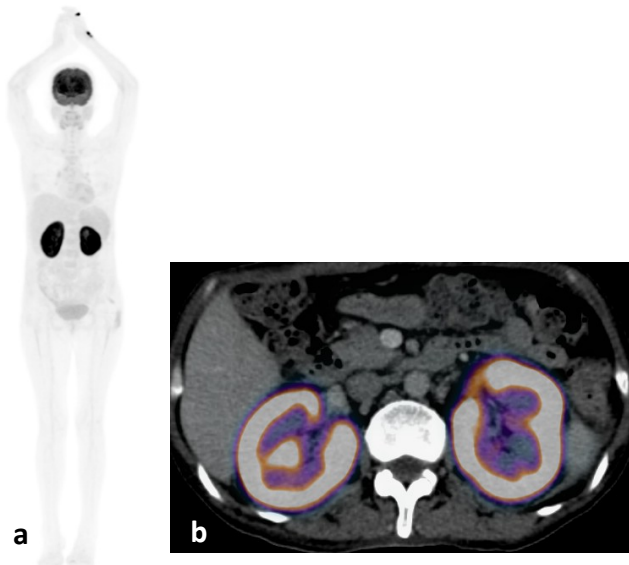


Figura 2. Imagen MIP (a) y fusión de PET-CT con ^{18}F -FDG (b) que muestran hipercaptación del radiofármaco por ambos riñones. Posterior a la realización de biopsia renal, se llegó al diagnóstico de tuberculosis renal.

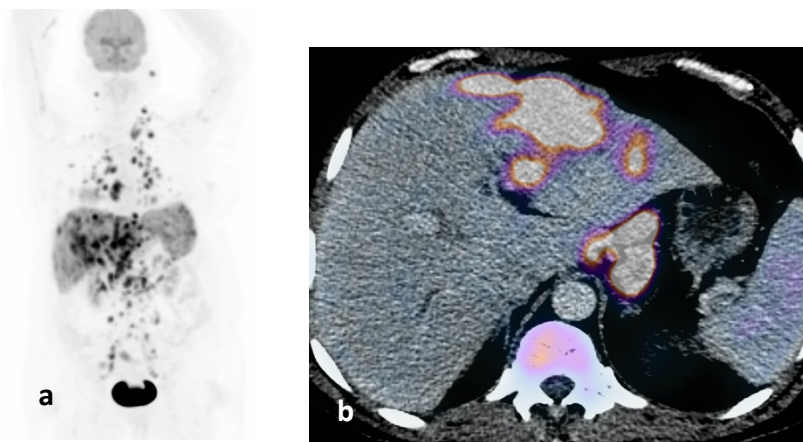


Figura 3. Imagen MIP (a) de paciente con FOD, con múltiples adenopatías con hipermetabolismo e infiltración hepática y esplénica. El diagnóstico posterior a la biopsia de una linfadenopatía, fue linfoma de células T. PET/CT con ^{18}F -FDG de una paciente distinta (b), se observan múltiples lesiones hepáticas con hipermetabolismo asociadas a adenopatías. Se realizó biopsia dirigida y el resultado fue colangiocarcinoma.

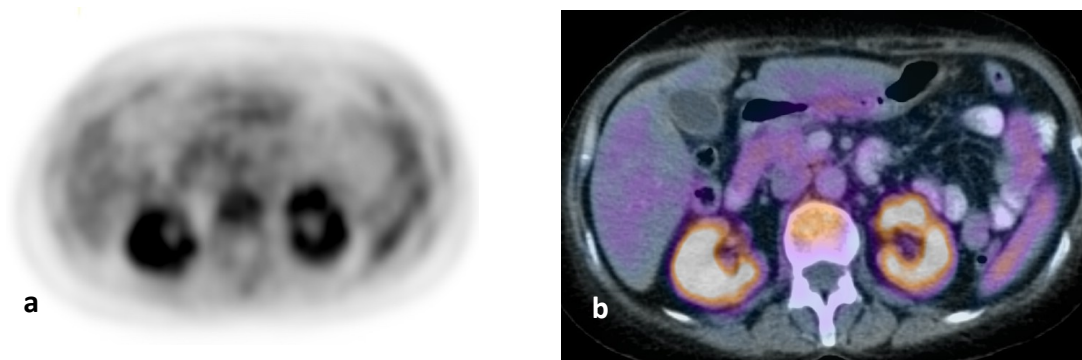


Figura 4. PET (a) y PET/CT con ^{18}F -FDG (b) muestran hipercaptación simétrica del radiofármaco por ambos riñones. Posterior a la biopsia renal, se llegó al diagnóstico de vasculitis por ANCA.

Tabla 2. Detección de la causa de la FOD por PET-CT

	Confirmación clínica (+)	Confirmación clínica (-)	Total
PET-CT (+)	14	4	18
PET-CT (-)	3	0	3
Total	17	4	21

Tabla 3. Detección de la causa de la FOD por PET solamente

	Confirmación clínica (+)	Confirmación clínica (-)	Total
PET (+)	13	3	16
PET (-)	4	1	5
Total	17	4	21

Tabla 4. Detección de la causa de la FOD por CT solamente

	Confirmación clínica (+)	Confirmación clínica (-)	Total
CT (+)	13	4	17
CT (-)	4	0	4
Total	17	4	21

Los índices diagnósticos del PET-CT, PET solo y CT solo se resumen en la Tabla 5. El mejor rendimiento diagnóstico fue de 66.7% y lo tuvieron tanto el PET-CT como el PET solo. La mejor sensibilidad la tuvo el PET-CT con 82.4% y el mejor valor predictivo positivo lo alcanzó el PET solo con 81.3%. La especificidad, valor predictivo negativo, y las razones de verosimilitud tanto positiva como negativa fueron poco informativas en las tres modalidades del estudio, PET-CT, PET solo y CT solo. El índice de Youden, que da igual peso a las poblaciones con resultados positivo y negativo de la confirmación clínica (el estándar de oro) fue más alto para el PET solo.

Tabla 5. Índices diagnósticos del PET-CT para fiebre de origen desconocido

	PET-CT	PET solo	CT solo
Sensibilidad	82.4	76.5	76.5
Especificidad	0	25.0	0
Valor predictivo positivo	77.8	81.3	76.5
Valor predictivo negativo	0	20	0
Razón de verosimilitud positiva	0.82	1.02	0.76
Razón de verosimilitud negativa	∞	0.94	∞
Rendimiento diagnóstico	66.7	66.7	61.9
Índice de Youden	-0.176	0.015	-0.235

Los diagnósticos definitivos de los cuatro pacientes con FOD de etiología neoplásica fueron un colangiocarcinoma avanzado (estadio clínico 4), un linfoma de Hodgkin avanzado (estadio clínico 4), un linfoma de células T periférico y una leucemia mielomonocítica crónica.

Los diagnósticos de los ocho pacientes con FOD de origen infeccioso se presentan en la figura 2. La mitad de los pacientes (n = 4) tuvo foco infeccioso a nivel abdominal, una cuarta parte (n = 2) en tejidos blandos y un paciente con foco a nivel torácico y otro en cabeza y cuello.

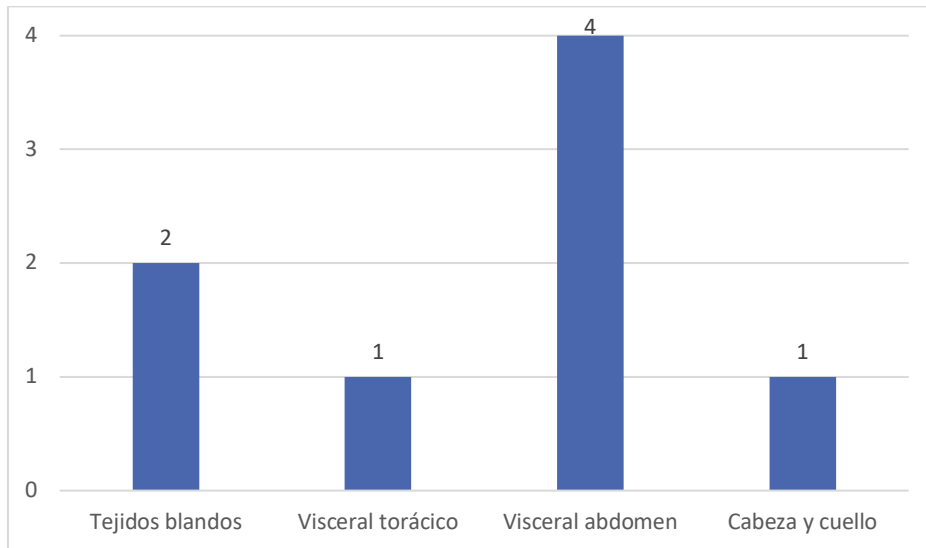


Figura 5. Sitio de la FOD de etiología infecciosa.

En cuanto a los pacientes con FOD de origen inflamatorio, 40% de los casos (n = 2) cumplieron criterios para enfermedad por IgG4, otro 40% (n = 2) para vasculitis y el paciente restante para lupus eritematoso generalizado.

La información y evolución clínica de los cuatro pacientes en quienes no se tuvo diagnóstico se describe en la Tabla 6. Solamente el primer caso persiste con fiebre; tuvo un episodio de neumonía que resolvió y continua en abordaje por consulta externa. El tercer caso tuvo un episodio de sepsis abdominal posterior a esplenectomía, la cual se trató y desde entonces ha estado afebril. En los casos 2 y 4 nunca se documentó foco infeccioso.

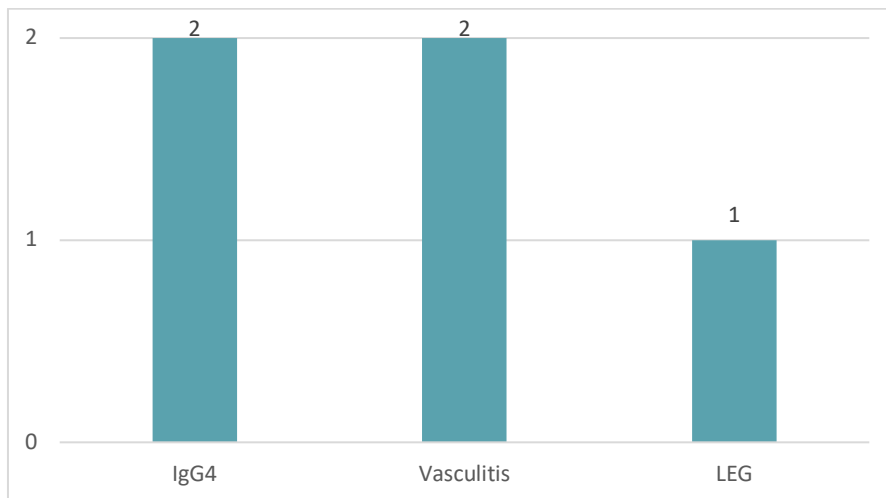


Figura 6. Tipo de enfermedad autoinmune causante de FOD.

Tabla 6. Características clínicas de los pacientes en quienes no se encontró etiología de su FOD

Caso	Sexo/Edad	Comorbilidades	Otros datos clínicos relevantes	Tiempo en abordaje	Persiste FOD
1	M/66	Sx Sjögren	Pérdida de peso. Neutropenia grave. PET-CT: Adenopatías supra e infra-diafragmáticas hipermetabólicas e incremento del metabolismo de forma heterogénea en médula ósea de esqueleto axial apendicular con áreas de focalización. Esplenomegalia. Cultivos de sangre y lavado broncoalveolar: negativos.	2.5 meses	Sí
2	H/30	Esteatosis hepática	Náusea, vómito y dolor abdominal. PET-CT: Hepato-esplenomegalia, esteatosis hepática, lesión focal en lóbulo hepático izquierdo, sin metabolismo. Cultivos de sangre, orina y heces negativos. Prueba para Brucella, GDH, quantiferón, PPD y gota gruesa negativos.	2 meses	No
3	M/39	Incidentaloma adrenal funcionante	Pérdida de peso, dolor lumbar y abdominal, artralgias y urticaria en miembros inferiores. PET-CT: Adenopatías subdiafragmáticas asociadas a esplenomegalia. RHP de esplenectomía y ganglios adyacentes: no concluyente. Todos los cultivos y serologías disponibles: negativos.	4 años	No
4	M/80	Miastenia gravis, HAS, DLP, OAD, hipotiroidismo primario	Pérdida de peso, cefalea hemicreaneana. Anemia macrocítica. PET-CT: lesión nodular en sóleo izquierdo con incremento del metabolismo. Panendoscopia y colonoscopia: negativas.	1 año	No

8. Discusión

Existen múltiples artículos que abordan las distintas etiologías de fiebre de origen desconocido, así como el uso de PET/CT con ^{18}F -FDG para orientar o establecer el diagnóstico. Debido a que el abordaje de esta entidad aún no existe de manera sistematizada, el uso del PET/CT continúa basándose en resultados de series de caso y estudios de cohorte. El presente trabajo demostró que la sensibilidad del PET/CT es superior, al compararlo con la tomografía o el PET como métodos separados. Sin embargo, se reconoce que la cantidad de pacientes es limitada, y consideramos necesaria la realización de nuevos trabajos con un mayor número de pacientes para demostrarlo con mayor certeza.

Aún cuando el PET-CT con ^{18}F -FDG es un excelente método para la valoración de múltiples enfermedades infecciosas, inflamatorias y neoplásicas, conocemos que en múltiples ocasiones existe la limitante de disponibilidad y alto costo. Sin embargo, también consideramos que el PET/CT podría disminuir el número de técnicas diagnósticas innecesarias, las cuales suelen ser invasivas en algunos casos, para detectar la etiología detrás de la FOD. Ésto podría disminuir costos finales, así como la morbilidad y mortalidad que pudieran estar en relación a los procedimientos invasivos.

A pesar del importante avance tecnológico en los métodos diagnósticos disponibles actualmente, existen aún algunos casos, en los cuales no se logra llegar al diagnóstico etiológico final. Estos casos se encuentran reportados en la literatura desde los artículos pioneros de fiebre de origen desconocido, persisten en la literatura actual, y se presentaron durante la elaboración de nuestro trabajo. Consideramos que el empleo de PET/CT con ^{18}F -FDG en el abordaje de esta entidad, es un paso adelante para disminuir el número de estos casos.

9. Conclusiones

La fiebre de origen desconocido, por lo general se debe a infección, neoplasia o enfermedad inflamatoria. La etiología más común, incluyendo en nuestro medio, persiste siendo la causa infecciosa. Aún cuando el algoritmo del abordaje de fiebre de origen desconocido no se encuentra bien definido, se sugiere iniciar con estudios de rutina, tanto de laboratorio como de imagen, siempre en base a los síntomas cardinales que presente el paciente. En caso de que los estudios iniciales no sean diagnósticos, o que no se cuente con síntomas clave, proponemos emplear el PET-CT con ^{18}F -FDG, ya que ha demostrado mayor sensibilidad que el PET o la tomografía por separado.

Referencias:

1. Petersdorf RG, Beeson Pb. Fever of unknown origin: and old friend revisited. *Arch Intern Med* 1992;152:21-22
2. Burke A, Cunha, MD, Olivier Lortholary, MD, PhD, Cheston B. Cunha, MD. Fever of Unknown Origin: A Clinical Approach. *The American Journal of Medicine*. 128, 1138e1-1138e15. 2015.
3. Manuel Unger, Georgios Karanikas, Andreas Kerschbaumer et al. Fever of unknown origin (FUO) revised. *The Central European Journal of Medicine*. 128:796-801. 2016.
4. Ophyr Mourad, MD, FRCPC, Valerie Palada, MD, MSc, Allan S. Detsky, MD, PhD. A comprehensive Evidence-Based Approach to Fever of Unknown Origin. *Archives of Internal Medicine*. Vol 163. March 2003.
5. Elizabeth H. Dibble, MD, Don C. Yoo, MD, Richard B. Noto, MD. Role of PET-CT in Workup of Fever Without a Source. *RadioGraphics*. 36:1166-1177. 2016.
6. Self WH, Courtney DM, McNaughton CD, Wundernik RG, et al. High discordance of chest x-ray and computed tomography for detection of pulmonary opacities in ED patients: implications for diagnosing pneumonia. *Am J Emerg Med* 31;31(2): 401-405. 2013.
7. Swingler GH, du Toit G, Andronikou S, van der Merwe L, Zar HJ. Diagnostic accuracy of chest radiography in detecting mediastinal lymphadenopathy in suspected pulmonary tuberculosis. *Arch Dis Child* 90(11):1153-1156. 2005.
8. Pauwels EK, Sturm EJ, Bombardieri E, Cleton FJ, Stokkel MP. Positron-emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose. Biochemical uptake mechanism and its implication for clinical studies. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000;126(10):549-559.
9. Meller J, Sahlmann CO, Scheel AK. 18F-FDG PET and PET/CT in fever of unknown origin. *J Nucl Med* 2007;48(1):35-45.
10. Kouijzer IJ, Bleeker-Rovers CP, Oyen WJ. FDG-PET in fever of unknown origin. *Semin Nucl Med* 2013;43(5): 333-339.
11. Lorenzen J, Buchert R, Bohuslavizki KH. Value of FDG-PET in patients with fever of unknown origin. *Nucl Med Commun*. 2001;22:779-783.
12. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin: reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis* 1991; 11:35-51
13. Aftab Hasan Nazar, Niraj Naswa. Spectrum of 18F-FDG PET/CT Findings in Patients Presenting with Fever of Unknown Origin. *AJR* 2012;199:175-185.
14. Bertagna F, Bisleri G, Motta F, et al. Possible role of F18-FDG-PET/CT in the diagnosis of endocarditis: preliminary evidence from a review in the literature. *Int J Cardiovasc Imaging* 2011, Nov 26.
15. Bolat S, Berding G, Dengler R, Stangel M, Trebst C. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) is useful in the diagnosis of neurosarcoidosis. *J Neurol Sci* 2009; 287:257-259.

16. Katherine Zukotysnki, Aaron Lewis. PET/CT and Renal Pathology: A Blind Spot for Radiologists? Part 2. AJR 2012. 199:W168-W174.
17. Kejariwal D, Sarkar N. Pyrexia of unknown origin: a prospective study of 100 cases. J Postgrad Med 2001;47:104–107.

Bibliografía:

1. Vanderschueren S, Knockaert D, Adriaenssens T, et al. From prolonged febrile illness to fever of unknown origin: the challenge continues. Arch Intern Med 2003; 163:1033–1041.
2. Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ. Fever of unknown origin in elderly patients. J Am Geriatr Soc 1993; 41:1187–1192.
3. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, Mudde AH, et al. A prospective multi-centre study of the value of FDG-PET as part of a structured diagnostic protocol in patients with fever of unknown origin.
4. F. Tabak, A. Mert, A. D. Celik et al., “Fever of unknown origin in Turkey,” Infection, vol. 31, no. 6, pp. 417–420, 2003.
5. 22. C. P. Bleeker-Rovers, F. J. Vos, E. M. H. A. De Kleijn et al., “A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol,” Medicine, vol. 86, no. 1, pp. 26–38, 2007.
6. 23. Nurhan Ergul, Tevfik Fikret. FDG-PET in Fever of Unknown Origin: The Diagnostic Role of Underlying Primary Disease. International Journal of Molecular Imaging. 2011.
7. 24. Ulises Granados, David Fuster et al. Diagnostic Accuracy of 18F-FDG PET/CT in Infective Endocarditis and Implantable Cardiac Electronic Device Infection: A Cross-Sectional Study. J Nucl Med 2016; 57:1726-1732.