

112272
2Ej



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION

FACULTAD DE MEDICINA

I. S. S. S. T. E.

CH. 20 DE NOVIEMBRE



FIEBRE DE ORIGEN A DETERMINAR
APLICACION DE UN PROTOCOLO
ESTUDIO COMPARATIVO

TRABAJO DE INVESTIGACION REALIZADO POR EL
DR. STENIO EDUARDO CEVALLOS ESPINAR
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD
EN MEDICINA INTERNA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



MEXICO, D.F.

1994



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 está 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
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION

FACULTAD DE MEDICINA

I. S. S. S. T. E.

C.H. 20 DE NOVIEMBRE

FIEBRE DE ORIGEN A DETERMINAR:

APLICACION DE UN PROTOCOLO

ESTUDIO COMPARATIVO

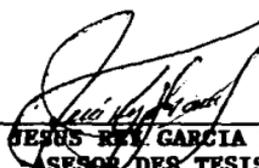
TRABAJO DE INVESTIGACION REALIZADO POR EL

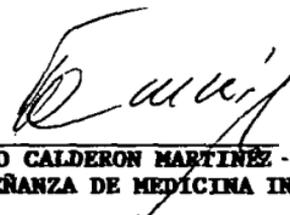
DR. STENIO EDUARDO CEVALLOS ESPINAR

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN

MEDICINA INTERNA


DR. RAFAEL SANCHEZ CABRENA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO


DR. JESUS REY GARCIA FLORES
ASESOR DE TESIS


DR. FRANCISCO CALDERON MARTINEZ
COORDINADOR DE ENSEÑANZA DE MEDICINA INTERNA


DR. ERASMO MARTINEZ CORDERO
JEFE DE LA OFICINA DE INVESTIGACION Y DIVULGACION


DR. EDUARDO LLAMAS GUTIERREZ
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION



JEFATURA
DE ENSEÑANZA

DEDICATORIA:

**A MI ESPOSA ISABEL
A MIS PADRES STENIO Y CARMITA
SACRIFICADOS Y ABNEGADOS APOYADORES
INCANSABLES DE MI PROFESION**

**A MIS PEQUERAS HIJAS
MARIA ISABEL Y MARIA DEL CARMEN
QUE SIN SU INVALORABLE AYUDA,
HUBIERA PODIDO TERMINAR ESTE TRABAJO
MUCHISIMO ANTES.**

AGRADECIMIENTOS:

A LOS RESIDENTES DE 1er. Y 2do. AÑO DE MEDICINA INTERNA, POR SU COLABORACION, INTERES, EN LA APLICACION DEL PROTOCOLO Y EN LA DIRECCION SECUENCIAL DEL MISMO.

A MI MAESTRO Y AMIGO DR. MARIO G. HERNANDEZ YAÑEZ, QUIEN SIN SU COMPRESION, PACIENCIA Y DEDICACION, NO SE HUBIERA LLEVADO A CABO ESTE TRABAJO.

AL DR. JESUS REY GARCIA FLORES, POR SU ORIENTACION QUE LOGRO ENCAMINARME HACIA LOS SENDEROS PROPUESTOS.

**A MI TUTORA: DRA. MARICELA ESCARELA SERRANO
GRACIAS POR IMPULSAR Y COLABORAR CON ESTE TRABAJO
ASI COMO EN MUCHAS LABORES DURANTE MI FORMACION.**

**A NATIVIDAD QUIEN ENTUSIASTAMENTE Y CON MUCHO OPTIMISMO,
ELABORAMOS LA PARTE FINAL DEL ESTUDIO.**

**A TODOS LOS PACIENTES SIN QUIENES NO HUBIERA SIDO POSIBLE
LOGRAR MI PREPARACION, HACIA ELLOS HOY Y SIEMPRE MI ETERNA
GRATITUD.**

PROLOGO

LA FIEBRE ES UNA MANIFESTACION DE DIVERSAS ENFERMEDADES, MUCHAS VECES MORTALES E INCAPACITANTES, POR LO QUE UNA ORIENTACION DIAGNOSTICA Y TERAPEUTICA ES IMPERATIVA. POR LO TANTO, EL PRIMER POSTULADO EN EL TRATAMIENTO DE LA FIEBRE ES EL PRONTO DIAGNOSTICO ETIOLOGICO.

INDICE

I	INTRODUCCION	1
II	RESUMEN	3
III	ANTECEDENTES	5
IV	JUSTIFICACION	12
V	MATERIALES Y METODOS	14
VI	RESULTADOS	26
VII	ANALISIS Y DISCUSION	42
VIII	CONCLUSIONES	45
IX	BIBLIOGRAFIA	47

I INTRODUCCION

Desde la antigüedad se ha reconocido a la fiebre como una manifestación cardinal de la enfermedad, pero hasta hace poco no se había comprendido su fisiopatología. Durante más de 100 años se ha sabido que el pus es pirógeno, pero no fue si no hasta 1948 cuando los estudios del Dr. Paul Beeson establecieron que la causa fundamental de la fiebre no es una sustancia producida por las bacterias, el llamado pirógeno exógeno, si no un producto de las células inflamatorias del huésped, esto es un pirógeno endógeno.

Por lo tanto, es conveniente precisar en primer lugar, lo que debe entenderse como fiebre, ya que existe confusión en la literatura médica sobre los criterios que se deben tener para decir que un paciente presenta fiebre. Actualmente se considera que la elevación anormal de la temperatura corporal, o piroxia, se presenta de 2 formas: la hipertermia y la fiebre. (1)

En la hipertermia fallan los mecanismos de control térmico, de manera que la producción de calor sobrepasa su disipación, esto se ve en el ejercicio, tormenta tiroidea, insolación, deshidratación, anestésicos y agresiones hipotalámicas directas. En cambio la fiebre eleva el punto termostático del hipotálamo, activando mecanismos de control térmico intactos para elevar la temperatura hasta un nuevo punto termostático por medio de productos derivados del fagocito mononuclear.

La fiebre tiene una secuencia que se inicia con la liberación de endotoxinas, exotoxinas, complejos inmunes,

por acción de microorganismos, por activación de la fagocitosis y por lesión tisular. Todos estos factores activan al fagocito mononuclear que es el que va a liberar los pirógenos o citocinas endógenas, siendo las más importantes la interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (FNT). Estos pirógenos viajan por la circulación y se unen a un receptor en el núcleo preóptico del hipotálamo anterior, ocasionando por diferentes mecanismos, liberación de las prostaglandinas E locales, las que a su vez elevan el punto fijo de termorregulación hipotalámica. Mecanismo por el cual se explica la fiebre de origen infeccioso, neoplásico e inflamatorio. (1,2,3)

Por lo anteriormente mencionado la magnitud de la elevación de la temperatura corporal no sirve para distinguir entre hipertermia o fiebre. El mejor tratamiento de la hipertermia consiste en métodos de enfriamiento físico, que favorece la disipación del calor, en tanto que el tratamiento apropiado de la fiebre es con aspirina, acetaminofen u otros medicamentos que hacen descender el punto termostático hipotalámico. En tal virtud, el conocer la diferencia entre fiebre e hipertermia no es solo de interés académico sino a la vez etiológico y terapéutico. En esta tesis nuestro interés principal es el de conocer, en la forma mas pronta y eficaz, el diagnóstico definitivo mediante la aplicación de un protocolo para el estudio de la fiebre.

II RESUMEN

En base a las causas más frecuentes de Fiebre de Origen a Determinar en México y en nuestra Institución, se elaboró un protocolo diagnóstico propuesto por el Dr. Francisco Novelo Noria, a aplicarse en pacientes que ingresaron al servicio de Hospitalización de Medicina Interna con este problema.

Para evaluarlo se realizó un estudio comparativo entre pacientes que no fueron protocolizados (GRUPO A) y pacientes que si fueron protocolizados (GRUPO B), en total se obtuvo una muestra de 29 pacientes, 16 para el GRUPO A y 13 para el GRUPO B. De estos 18 fueron hombres (62%) y 11 mujeres (38%). La edad promedio fue de 42 años y los grupos etáreos más afectados fueron los de 30 - 40 años y los de 40 - 50 años, equivaliendo ambos al 48% de la muestra.

La causa más frecuente de Fiebre de Origen a Determinar fue el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, con un total de 7 pacientes, que equivalió a 24% de la muestra. La segunda causa fue la tuberculosis pulmonar con 3 casos (10.3%). Los días promedio de estancia hospitalaria hasta la realización del diagnóstico fueron de 9.2 para el GRUPO A y de 6.0 para el GRUPO B. Los días de estancia hospitalaria fue de 14.6 y 12.6, en promedio, respectivamente.

La cantidad promedio por paciente de exámenes de laboratorio y gabinete para el GRUPO A fue de 17.9 y 1.8; para el GRUPO B fue de 12.1 y 1.4. La mortalidad intrahospitalaria para el GRUPO A fue de 3 pacientes (19%) y para el GRUPO B fue de 1 paciente (8%).

Fese a que todos los resultados son estadísticamente poco significativos ($p < 0.05$), básicamente por el tamaño de la muestra; con la aplicación del protocolo se observó una disminución de los días de estancia hasta la realización del diagnóstico, una disminución de los exámenes de laboratorio y gabinete, así como de la mortalidad. Lo que podría reflejar una disminución de los costos de atención intrahospitalaria de este padecimiento. Aparentemente un pronto diagnóstico hace que se aplique una terapéutica específica, lo que llevaría a una disminución en la mortalidad.

Se necesita continuar aplicando el protocolo y llevar controles del mismo para corroborar su utilidad.

III ANTECEDENTES

La fiebre es, después del dolor, la causa más frecuente de consulta médica. Considerada como un síndrome por su heterogeneidad etiológica y por los numerosos signos y síntomas que lo componen. Provocando sensaciones desagradables como mialgias, escalofríos, confusión, insomnio, inquietud obligando al paciente a buscar ayuda médica.

De un 10 a 18 % de estos pacientes presentan fiebre sin una explicación aparente (4). Esto ha motivado a muchos investigadores a realizar estudios donde se demuestran las etiologías más frecuentes y factores asociados y predisponentes. Así tenemos que los estudios publicados por Petersdorf, Sheon, Larson, Hassan, Moya, Barbado; y en México por Arriaga, Lascurain, Vázquez y Novelo, revelan que la causa más común son las infecciones, fluctuando desde un 30 a un 59%, en segundo lugar las neoplasias de un 11 a 32%, las enfermedades de la colágena y misceláneas de un 10 a 15% cada una; además hay un porcentaje que varía de 1 a 10%, que se quedan sin diagnóstico (7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15). Esta distribución es invariable para los diferentes grupos étnicos y sexo (TABLA III.1).

En el Centro Hospitalario "20 de Noviembre", las 10 enfermedades más frecuentes con el diagnóstico de Fiebre en Estudio en los últimos 7 años, de un total de 198 casos, fueron: Salmonelosis 25, SIDA 21, Infección de Vías Urinarias 20, Lupus Eritematoso Sistémico 13, Absceso Hepático 10, y Tuberculosis 8 (TABLA III.2, III.3) (17).

Esto se asemeja mucho a los resultados obtenidos por el Dr. Vazquez en el año 1985, con la diferencia del SIDA, cuyo incremento ha sido mayor a partir de 1988 (16).

Cabe recalcar que todos los estudios realizados antes se fundamentaron en diferentes criterios aplicándose diversos términos, y es así como Petersdorf lo hace como Fiebre de Origen Desconocido, dejando establecido criterios que son vigentes desde 1961 hasta la actualidad, y han sido tomados como base para la selección de pacientes para los estudios de: Barbado, Moya, Larson, Hassan y Lascurain; Sheon lo hace como Fiebre de Origen Oscuro siguiendo sus propios criterios. Vazquez lo hace como Fiebre de Diagnóstico Difícil, Arriaga lo hace como Fiebre en Estudio, y Novelo lo hace de igual manera siguiendo los Criterios de Lifshitz.

Por lo que se hace necesario recalcar y definir las diferencias que existen entre los siguientes términos: Fiebre de Origen Desconocido, Fiebre de Origen no Determinado, Fiebre de Origen Inexplicable, son sinonimias, y para clasificar a los pacientes dentro de este espectro se utilizan los criterios de Petersdorf y Beeson, publicados en 1961 y que la definen como aquella enfermedad de más de 3 semanas de duración, con fiebre de más de 38.3°C en varias ocasiones y cuya causa no se descubre después de una semana de investigación hospitalaria (10).

Sheon utiliza el término de Fiebre de Origen Oscuro y lo define como a la temperatura bucal mayor de 37.5°C en más de una ocasión corroborada por el médico, de por lo menos de 2 semanas de duración, en caso de que la historia clínica,

citología hemática, velocidad de eritrosedimentación globular, frotis sanguíneo, examen general de orina, reacciones febriles, radiografías de tórax y abdomen, no orienten la causa (9).

Lifshitz define el término de fiebre en Estudio, como una fiebre de causa no aclarada independiente del tiempo de evolución y los estudios ya realizados (5, 6).

Para la realización de esta tesis se tomaron el término y los criterios siguientes: Fiebre de Origen a Determinar es aquella enfermedad que cursa con fiebre igual o mayor de 38°C., de 2 ó más semanas de duración sin causa aparente y sin llegar a un diagnóstico, habiéndose realizado exámenes de laboratorio y gabinete de rutina, independientemente si está hospitalizado o no, Tomándose como rutina los exámenes propuestos por Sheon, además del ECG, y la Química Sanguínea con electrolitos séricos.

Se tomaron estos criterios últimos, debidos a que en los de Petersdorf los pacientes deben haber sido previamente hospitalizados y haber pasado más de 3 semanas de Fiebre, los de Fiebre en Estudio no nos impone un tiempo límite, teniendo en cuenta que hay enfermedades de origen viral y algunas de origen bacteriana que son autolimitadas y duran menos de 2 semanas.

Por último los de Sheon, que fueron tomados como base para los nuestros, difieren de la temperatura límite además de añadir el electrocardiograma y la química sanguínea con electrolitos.

Con estos antecedentes se realizó este trabajo orientado a la aplicación de un protocolo diagnóstico, teniendo en cuenta las causas de fiebre más frecuente en nuestro medio.

TABLA III. 1

COMPARACION DE PORCENTAJES DE OTRAS SERIES PUBLICADAS

PAIS	USA	USA	USA	CAIRO	MEXICO INN	MEXICO INN	ESPAÑA	ESPAÑA	MEXICO ISSSTE*	MEXICO ISSSTE*
AÑO	1961	1963	1982	1974	1972	1988	1976	1984	1985	1992
AUTOR	PETERSDOP	SHEON	LARSON	HASSAN	ARRIAGA	LASCURAIN	NOYA	BARBADO	VAZQUEZ	NOVELO
No. PACIENTES	188	37	185	129	65	55	58	133	148	198
INFECCIONES	36	35	38	68	54	48	41	31	81	59
NEOPLASIAS	19	27	32	14	28	27	19	18	11	11
COLAGENOPATIAS	13	22	89	18	89	16	89	13	82	13
MISCELANEOS	25	16	17	83	82	11	17	17	83	16
SIN DIAGNOSTICO	-	-	12	13	15	86	14	21	83	81

* ESTUDIOS DEL HOSPITAL " 28 DE NOVIEMBRE "

TABLA III. 2
RESULTADOS OBTENIDOS DEL ANALISIS DE FEE

	No. DE CASOS	PORCENTAJE
INFECCIOSAS	118	68.58
NEOPLASIAS	23	11.61
COLAGENOPATIAS	26	12.82
MISCELANEOS	32	16.16
SIN DIAGNOSTICO	2	1.01
	-----	-----
TOTALES	198	99.98

NOVELO 1985 - 1992

HOSPITAL '20 DE NOVIEMBRE'

TABLA III. 3
ENFERMEDADES MAS FRECUENTES COMO FIEBRE EN ESTUDIO

DIAGNOSTICOS		No. DE CASOS
SALMONELOSIS		25
HIV POSITIVOS		21
INFECCION DE VIAS URINARIAS		20
LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO		19
ABSCESO HEPATICO		10
LINFOMAS		9
No Hodking	6	
Hodking	3	
TUBERCULOSIS		8
FICTICIAS		7
BRUCELOSIS		6
ARTRITIS REUMATOIDE		6
HEPATOPATIA CRONICA		6
LEUCEMIAS		4

NOVELO 1985 - 1992 HOSPITAL '20 DE NOVIEMBRE'

IV JUSTIFICACION

Es un hecho de observación personal que en el Servicio de Medicina Interna del Centro Hospitalario "20 de Noviembre", el estudio del paciente con fiebre no lleva una secuencia para llegar a un diagnóstico y posiblemente esto implique una mayor estancia hospitalaria, redundancia en los estudios de laboratorio y gabinete, que pueden repercutir en los costos hospitalarios y en el beneficio del paciente (18, 19, 20).

Al no existir un protocolo de estudio de una entidad tan antigua y de difícil diagnóstico aplicamos en esta tesis, una ruta efectiva de estudio propuesta por el Dr. Francisco Novelo Loria, en base a las cuasas más frecuentes de fiebre en México y en nuestra Institución (16, 17).

El protocolizar el estudio diagnóstico y el tratamiento de los diferentes síndromes y enfermedades, debería ser un recurso fundamental en los servicios de hospitalización de un hospital de concentración. Bajo este concepto el protocolo pretende:

- 1.- Sistematizar y organizar el estudio de un pacientes con fiebre.
- 2.- Disminuir el tiempo de días de hospitalización, hasta que se llegue al diagnóstico.
- 3.- Comparar el tiempo de estancia hospitalaria.

- 4.- Organizar, disminuir y evitar la multiplicación de estudios de laboratorio y gabinete.
- 5.- Disminuir el costo de la atención, del diagnóstico y de la terapéutica.
- 6.- Beneficiar el estado de la salud del paciente, en caso de que así proceda al iniciar una terapéutica temprana.
- 7.- Dejar establecidos en el Servicio de Medicina Interna criterios diagnósticos y de seguimiento de esta entidad.
- 8.- Demostrar que con un pronto diagnóstico se puede disminuir la mortalidad de este padecimiento.
- 9.- Proponerlo a la consulta externa de Medicina Interna en la Clínica de Fiebre.

V MATERIALES Y METODOS

Se revisaron expedientes de pacientes ingresados al servicio de hospitalización de Medicina Interna del Centro Hospitalario " 20 de Noviembre ", entre los meses de Noviembre de 1991 a Octubre de 1992, a quiénes no se les aplicó el protocolo a este grupo control se le denominó "GRUPO A" (estudio retrospectivo).

Se revisaron expedientes clínicos de pacientes ingresados al mismo servicio durante el período de Noviembre de 1992 a Julio de 1993, realizándoles seguimiento intrahospitalario y aplicándose el protocolo propuesto, agrupándolos como "GRUPO B" (estudio prospectivo).

Hay que acotar que el estudio original era hasta finalizar el mes de Octubre de 1993, lo que no se pudo lograr sino hasta el mes de Julio debido al cierre por remodelación de nuestro hospital.

Se incluyeron todos los expedientes de pacientes mayores de 15 años, que cumplieron con los criterios de fiebre de origen a determinar, ya mencionados en párrafos anteriores.

Se excluyeron aquellos expedientes cuyos datos obligaron a prescindir del sujeto como elemento de estudio a pesar de cumplir con los requisitos de inclusión. Y expedientes de pacientes que presentaron patología asociada que explique la fiebre.

Se eliminaron del estudio a pacientes que por error se les diagnosticó, a su ingreso, fiebre de origen a determinar.

Se dieron pláticas y se entregó los pasos y algoritmos del protocolo a los residentes de 1ro. y 2do. año que rotaban, en su momento, por el Servicio de Medicina Interna.

Protocolo que consta de 3 pasos, 4 cuadros y 5 algoritmos.

El paso I se le practicó a todos los pacientes, el paso II como lo vemos en los diferentes cuadros, se lo aplica dependiendo de las sospechas diagnósticas, y el paso 3 se lo aplica a todos los pacientes a quienes no se les encontró diagnóstico, o para confirmar, sin lugar a dudas, el diagnóstico ya realizado.

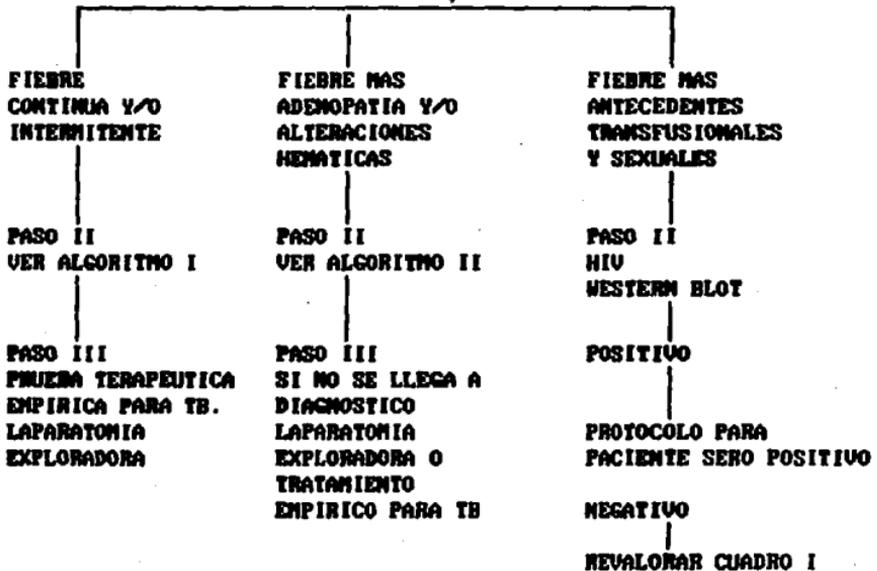
Los cuadros con sus pasos y los algoritmos se describen a continuación:

FIEBRE DE ORIGEN A DETERMINAR
CUADRO I
HISTORIA CLINICA
EXPLORACION FISICA

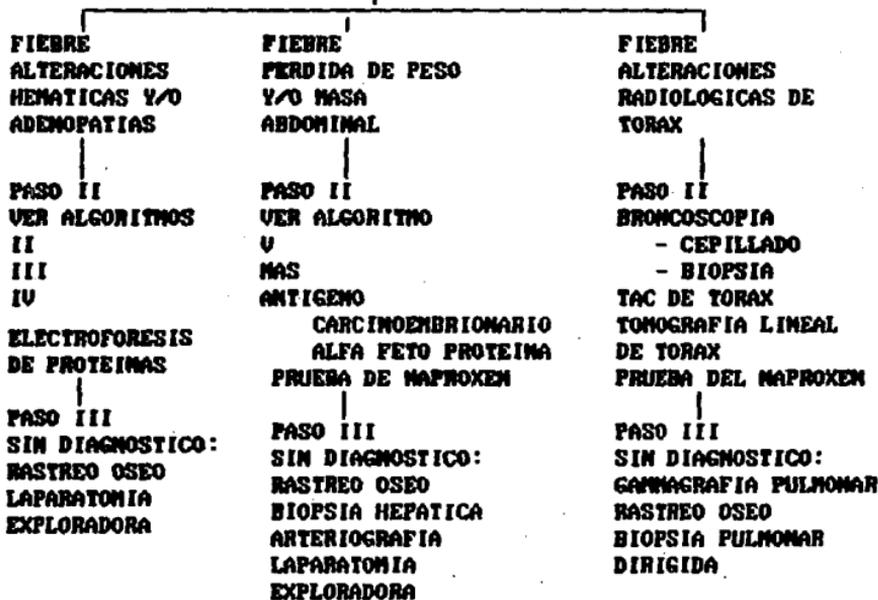
PASO I

BIOMETRIA HEMATICA COMPLETA, CON DIFERENCIAL.
VELOCIDAD DE ERITROSEDIMENTACION.
EXAMEN GENERAL DE ORINA O LABSTIX.
UNOCULTIVO, FOLICULTIVOS.
PRUEBAS DE FUNCION HEPATICA COMPLETAS.
(BILIRRUBINAS, PROTEINAS, ALBUMINA Y GLOBULINA,
TGO, TGP, DHL, FOSFATASA ALCALINA, COLESTEROL).
TP, TPT, TT.
REACCIONES FEBRILES.
TELERRADIOGRAFIA DE TORAX.
SIMPLE DE ABDOMEN, DE PIE Y DECUBITO.
ELECTROCARDIOGRAMA.
QUINICA SANGUINEA Y ELECTROLITOS SERICOS.

**CUADRO II
SOSPECHA DE INFECCION**



CUADRO III
SOSPECHA DE NEOPLASIAS



**CUADRO IV
COLAGENOPATIAS**

**SOSPECHA DE
LUPUS ERITEMATOSO
SISTEMICO**

PASO II

**Ac AN
CELULAS LE
ANTI DNA
C3, C4, CH50,
VDRL
IgG, A, A,
ANTI RHO**

PASO III

**MEDULA OSEA
BIOPSIA RENAL
VASCULAR
HEPATICA**

**SOSPECHA DE
ARTRITIS REUMATOIDE**

PASO II

**ELECTROFORESIS
DE PROTEINAS
IgG, A, M,
FACTOR REUMATOIDE
PROTEINA C REACTIVA
PRUEBA DE SHIERMER
Rx. MANOS, PIES Y
CODOS**

PASO III

**ENDOSCOPIA
USG. DE ABDOMEN
GAMMAGRAMA
HEPATO-ESPLENICO
BIOPSIA RENAL
VASCULAR
HEPATICA**

SOSPECHA DE OTROS

POLINIOSITIS

DERMATOMIOSITIS

CPK

**ELECTROMIOGRAFIA
BIOPSIA DE MUSCULO
Y PIEL
Ac. ANTINUCLEARES
ANTI Jo.**

**ENFERMEDAD MIXTA
DE TEJIDO CONECTIVO**

**PROTEINA RIBONUCLEAR
BIOPSIA DE PIEL
Y MUSCULO**

**CUADRO V
SOSPECHA DE MISCELANEOS**

**FIEBRE MAS
SOSPECHA DE
ENFERMEDAD
HEPATICA**

**PASO II
VER ALGORITMO I
USG HIGADO
ENDOSCOPIA SUPERIOR
GAMMAGRAMA
HEPATO-ESPLENICO
TAC DE ABDOMEN
BIOPSIA HEPATICA**

**PASO III
LAPARATOMIA
EXPLORADORA**

**FIEBRE MAS
SOSPECHA DE
ENFERMEDADES
TIROIDEAS**

**PASO II
VER ALGORITMO U
PRUEBAS FUNCIONALES
PRUEBAS TIROIDEAS
(T3, T4, TSH)
ANTICUERPO
ANTITIROGLOBULINA
GAMMAGRAMA TIROIDEO**

**PASO III
BIOPSIA TIROIDEA**

**FIEBRE MAS
SOSPECHA DE
ENFERMEDAD
DIGESTIVA BAJA**

**PASO II
VER ALGORITMO U
COLON POR ENEMA
ENDOSCOPIA INFERIOR
CON BIOPSIA CENTRAL
TAC ABDOMINAL
TRANSITO INTESTINAL**

**PASO III
ARTERIOGRAFIA
LAPARATOMIA
EXPLORADORA**

≠ FIEBRE
CONTINUA Y/O
INTERMITENTE

POSITIVO

H.C.
E.F.
PASO I.

ALTERACIONES
URINARIAS

POSITIVO
NEGATIVO

INFECCION DE VIAS URINARIAS
PIXLOMEFRITIS
TB RENAL

ALTERACIONES
HEPATICAS

POSITIVO
NEGATIVO

REVALORAR CUADRO I
ABSCESO HEPATICO
METASTASIS HEPATICAS
TB SISTEMICA
HEPATITIS Y CIRROSIS HEPATICA
REVALORAR CUADRO I

ADENOPATIAS

VER ALGORITMO II

ANTECEDENTE SEXUAL

VER CUADRO II

TRANSFUSIONAL

ALTERACIONES
Rx. TORAX

ANORMAL
NORMAL

TUBERCULOSIS PULMONAR
NEUMONITIS INTERSTICIAL
SARCIDOSIS
LINFOMA Y NEOPLASIAS
VER CUADRO III
REVALORAR CUADRO I

REACCIONES
FEBRILES

POSITIVAS
NEGATIVAS

SALMONELA
BRUCELA
TIFO

GOTA
GRUESA

POSITIVA-PALUDISMO
NEGATIVA-REVALORAR
CUADRO I

ALTERACIONES
CARDIOLÓGICAS

POSITIVAS
NEGATIVAS

ENDOCARDITIS
FIEBRE REUMÁTICA
PERICARDITIS

REVALORAR CUADRO I

NEGATIVO

REVALORAR CUADRO I

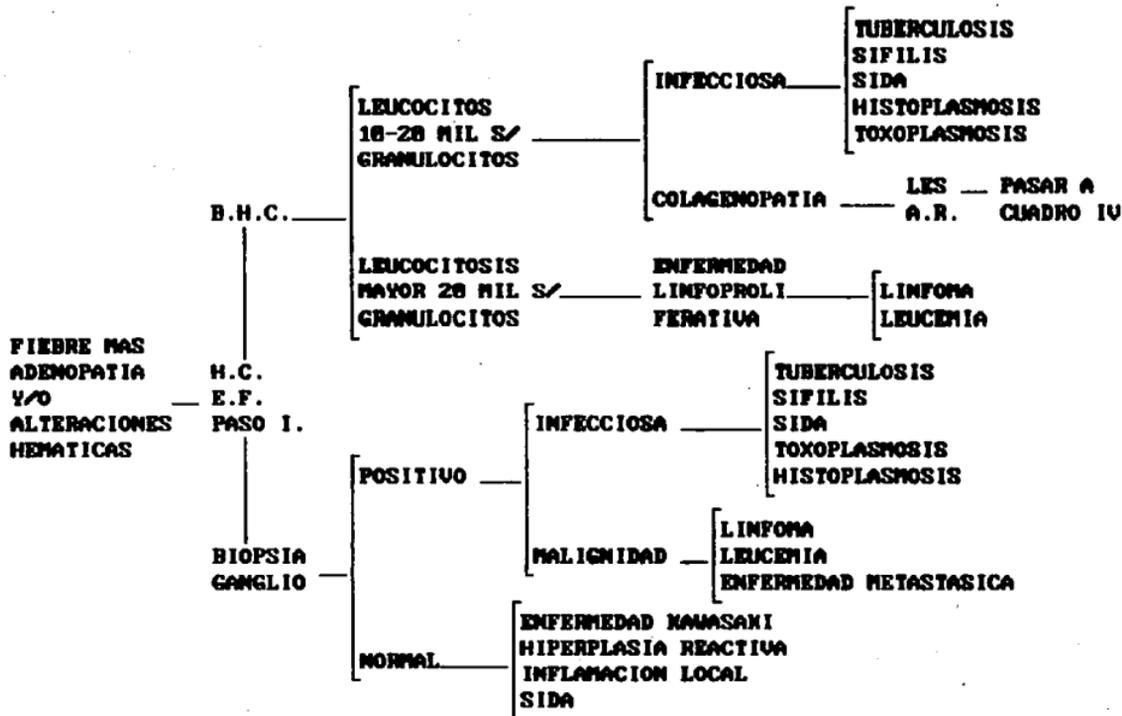
VIGILAR EVOLUCION
CLINICA

NO REMITE
REMITE

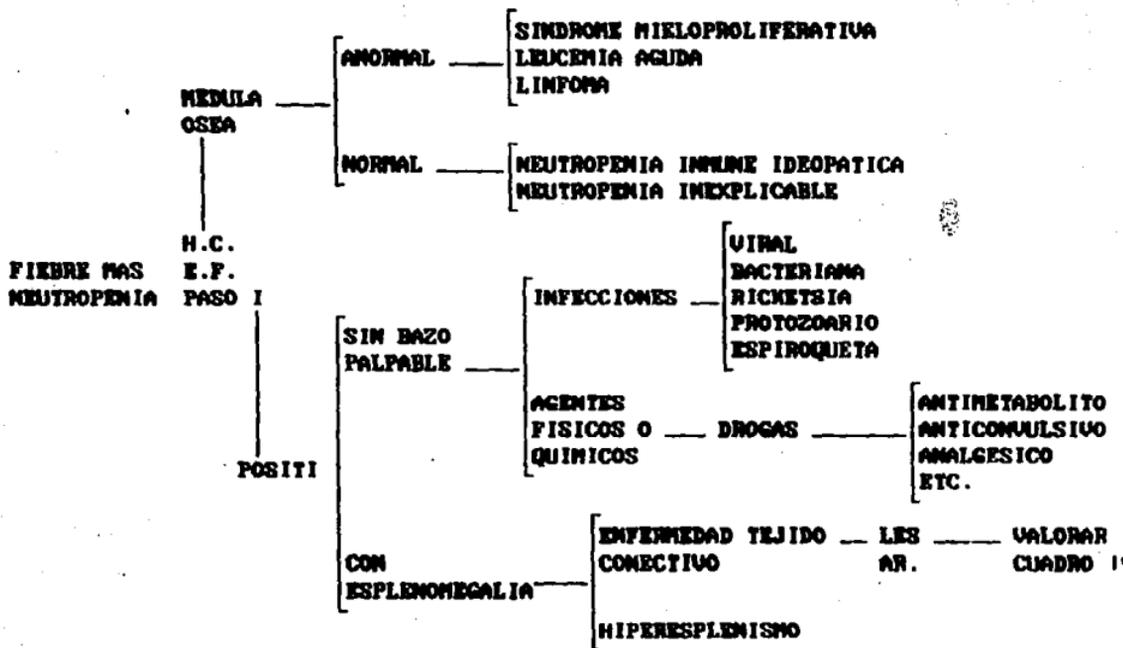
REVALORAR CUADRO I
INFECCION VIRAL, FACTICIA

ALGORITMO II. FIEBRE MAS ADENOPATIA Y/O ALTERACIONES HEMATICAS

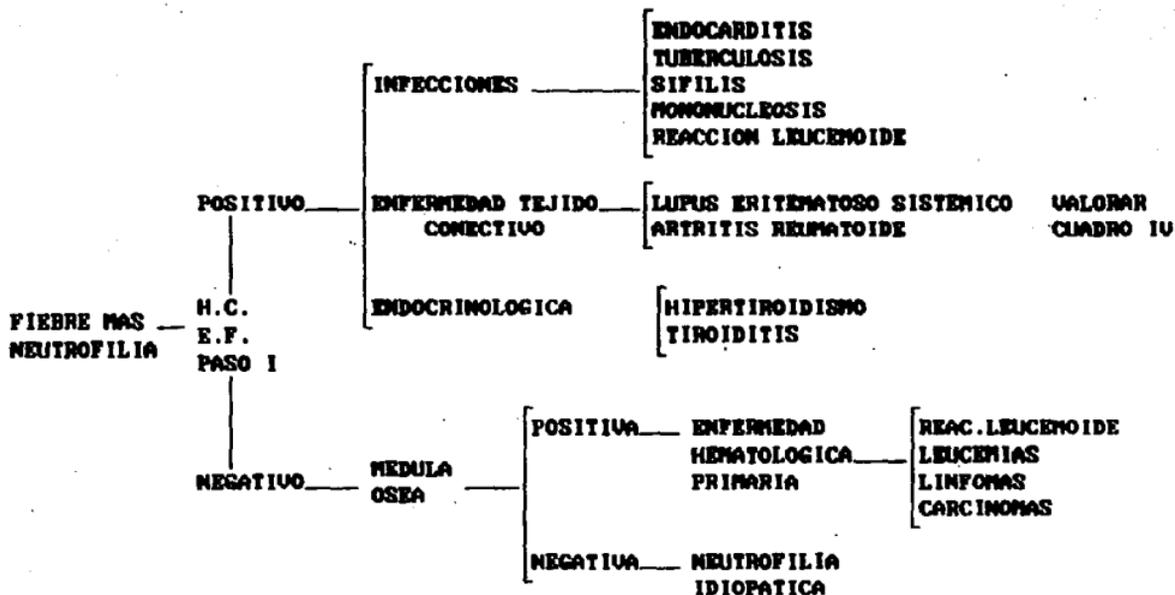
22



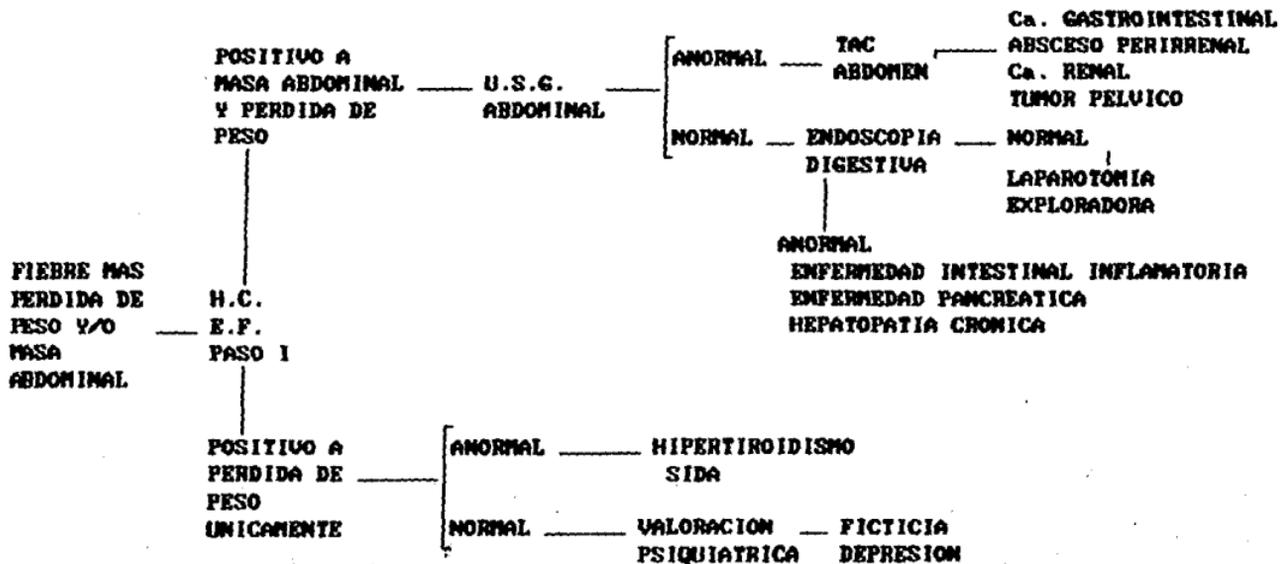
ALGORITMO III. FIEBRE MAS NEUTROPENIA



ALGORITMO IV. FIEBRE MAS NEUTROFILIA



ALGORITMO U. FIEBRE MAS PERDIDA DE PESO Y/O MASA ABDOMINAL



VI RESULTADOS

En el grupo "A" se revisaron 32 expedientes, de los cuales se incluyeron 16, es decir el 50% ya que los otros no cumplían con los criterios de inclusión, y su diagnóstico de ingreso fué erróneo, ya que todos tenían un foco infeccioso o eran portadores de una colagenopatía ó neoplasia que explicaba la fiebre. Gráfica 1

En el grupo "B" se revisaron 17 pacientes, incluyendose 13 (76.4%) es decir que si fueron protocolizados. Los 4 excluidos tenían un foco infeccioso que explicaba la fiebre. Gráfica 2

La edad de los 29 pacientes en estudio varió desde los 16 hasta los 69 años, con un promedio de edad de 42 años, los grupos etáreos más afectados fueron los de 30-40 y 40-50 años con 7 pacientes equivaliendo, ambos, al 48%. Gráfica 3

En cuanto al sexo 18 fueron hombres (62%) y 11 fueron mujeres (38%). Gráfica 4

La etiología de la fiebre en el grupo "A" fue de: 4 pacientes con SIDA (35%), 2 con Endocarditis Bacteriana (12.5%), 2 pacientes a quiénes no se le encontró diagnóstico durante su estancia hospitalaria (12.5%), y la fiebre cedió en un caso a los 10 días del ingreso y en el otro caso a los 15 días. Se encontró un solo caso de: Brucelosis, Hepatitis Anictérica, Paludismo, Leucemia Linfoblástica Aguda, Carcinomatosis, Tiroiditis, Meningitis Tuberculosa y Toxoplasmosis, lo que equivale al 6.2% cada caso. Tablas 1 y 2, Gráfica 5.

La etiología en el grupo "B" fue de 3 pacientes con SIDA (23.3%), 3 con Tuberculosis Pulmonar (23.3%), se encontró en un solo caso: Rickettsiosis, Absceso Hepático Piógeno, Estafilococemia, Artritis Reumatoide, Pielonefritis Crónica, Absceso Hepático Amibiano y una Neumonía de presentación Atípica, cada uno equivalió al 7.7%. Tabla 3, Gráfica 5.

Los días de hospitalización promedio hasta que se realizó el diagnóstico en el grupo "A" fueron de 9.2, con una desviación estándar de 6.7 días. En el grupo "B" 6 días, con una desviación estándar de 2.4 días. No existiendo diferencia significativa con t de Student ($p < 0.05$). Tabla 4, Gráfica 6.

Los días promedio de estancia hospitalaria, para el grupo "A" fueron de 14.06, con una desviación estándar de 6.8 días. El promedio más alto lo tenían los pacientes con SIDA con un promedio de 18.25 días y de los pacientes que no se llegó a un diagnóstico fué de 25 días. Tabla 5, Gráfica 7.

Los días de estancia hospitalaria en promedio para el grupo "B" fueron de 12.69, con una desviación estándar de 7.33 días. Los pacientes con SIDA tuvieron un promedio de 23 días, los pacientes con Tuberculosis Pulmonar 7.6 días. No existiendo diferencia significativa entre los dos grupos por t de Student ($p < 0.05$). Tabla 5, Gráfica 7.

La cantidad promedio por paciente de exámenes de laboratorio practicados, durante la estancia hospitalaria fueron los siguientes para el grupo "A": Biometría Hemática 5.8, Química Sanguínea y Electrolitos Séricos 5, Pruebas de Función Hepática 1.8, Examen General de Orina 1.5,

Policultivos 1.3, Pruebas Inmunológicas 1.1, con un total de 267 exámenes de laboratorio practicados con un promedio de 17.9 por cada paciente. Tabla 6, Gráfica 8.

La cantidad promedio de exámenes de gabinete por paciente para grupo "A" fueron: Ultrasonido Abdominal 1.7, Tomografía Axial Computarizada de Abdomen 0.4, Gammagrafía Hepatoesplénica 0.4, y Endoscopías en igual promedio. Se realizaron un total de 29 estudios de gabinete con un promedio de 1.8 por paciente. Tabla 7, Gráfico 9.

La cantidad promedio de exámenes de laboratorio practicados por paciente en el grupo "B" fueron: Biometría Hemática 4.2, Química Sanguínea y Electrolitos Séricos 2.6, Prueba de Funcionamiento Hepático 1.7, Examen General de Orina 1.4, Policultivo 1.1, Pruebas Inmunológicas 0.8, se realizaron un total de 158 exámenes de laboratorio con un promedio de 12.1 por paciente. Tabla 6, Gráfica 8.

La cantidad promedio de exámenes de gabinete por paciente, practicados al grupo "B" fueron: Ultrasonido Abdominal 0.6, Tomografía Axial Computarizada 0.2., Gammagrafía Hepatoesplénica 0.3, al igual que la Endoscopia, se realizaron un total de 19 estudios con un promedio de 1.4 por paciente. Tabla 7, Gráfica 9. No hubo diferencia estadísticamente significativa por χ^2 entre el laboratorio y gabinete de ambos grupos ($p < 0.05$).

Los pasos que se utilizaron del protocolo para realizar el diagnóstico fueron: el paso I se le aplicó a los 13 pacientes (100%), el paso II a 11 (84.6%) y el paso III a un paciente (3.4%).

De los 11 pacientes que se les aplicó el paso II, se les practicó pruebas inmunológicas de las cuales 2 fueron positivas a 8 de estos el ultrasonido abdominal fue positivo en 3 ocasiones. La Tomografía Abdominal se practicó en 3 pacientes siendo positiva en 2 de ellos. La Gammagrafía en 2 siendo positiva en ambas. La Endoscopia se practicó en 4 pacientes siendo negativas todas, recalcando aquí que se realizaron a los pacientes en los que se tardó más su diagnóstico. Estas enfermedades fueron: la Rickettsiosis, el Absceso Hepático Amibiano y Piógeno, y un paciente con SIDA. De estas patologías fue a la Rickettsiosis a la que se le practicó más estudios del paso II.

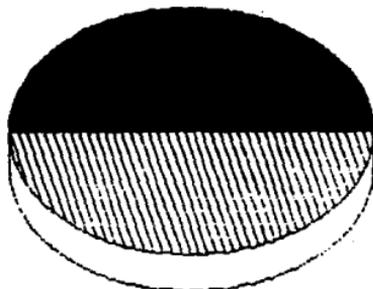
El paso I fue suficiente en 2 pacientes para su diagnóstico y fueron la Estafilococemia y una Neumonía de presentación atípica.

El paso III lo requirió un solo paciente y fue para corroborar y drenar un Absceso Hepático Piógeno, mediante una punción dirigida por TAC.

La mortalidad para el grupo "A" fue de 3 pacientes (19%), un paciente con SIDA, Endocarditis Bacteriana y el último con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda. Gráfica 10. La mortalidad para el grupo "B" fue de 1 paciente con SIDA que equivalió al 8%. Gráfica 11. La diferencia no fue significativamente estadística, ya que por χ^2 , se obtuvo una p de 0.38 ($p < 0.05$).

FIEBRE DE ORIGEN A DETERMINAR PACIENTES ESTUDIADOS 32

NO INCLUIDOS
18 60%



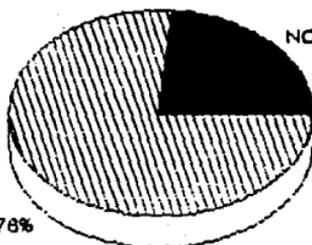
INCLUIDOS
18 50%

GRUPO A

GRAFICA 1

PACIENTES ESTUDIADOS 17

NO INCLUIDOS 4 24%

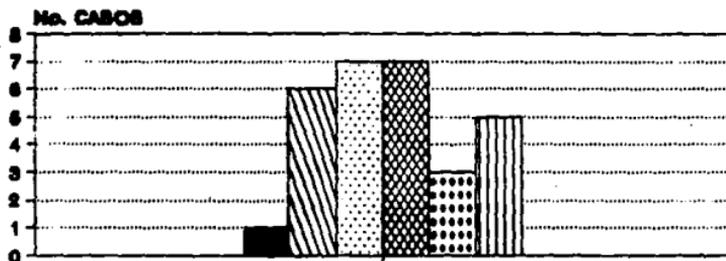


INCLUIDOS 13 78%

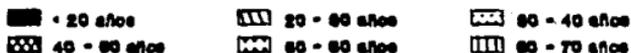
GRUPO B

GRAFICA 2

GRUPOS ETAREOS



RANGO DE EDADES

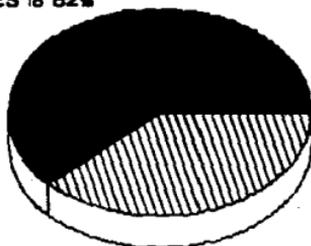


GRUPO A y B

GRAFICA 3

FRECUENCIA POR SEXO

HOMBRES 18 82%



MUJERES 11 36%

GRUPO A y B

GRAFICA 4

TABLA 1

**ETIOLOGIA DE FIEBRE
GRUPO "A" Y "B"**

	No. CASOS	PORCENTAJE
SIDA	7	24.1
TUBERCULOSIS PULMONAR	3	10.3
ENDOCARDITIS BACTERIANA	2	6.9
SIN DIAGNOSTICO	2	6.9
BRUCELOSIS	1	3.4
HEPATITIS ANICTERICA	1	3.4
PALUDISMO	1	3.4
LEUCENIA LINFOBLASTICA AGUDA	1	3.4
CARCINOMATOSIS	1	3.4
TIROIDITIS	1	3.4
MEMINGITIS TUBERCULOSA	1	3.4
TOXOPLASMOSIS	1	3.4
RICKETSIOSIS	1	3.4
PIELONEFRITIS	1	3.4
ESTAFILOCOCCERIA	1	3.4
ARTRITIS REUMATOIDE	1	3.4
ABSCESO HEPATICO PIOGENO	1	3.4
ABSCESO HEPATICO AMIBIANO	1	3.4
NEUMONIA	1	3.4
Total	29	100.0

FIEBRE DE ORIGEN A DETERMINAR ETIOLOGIA



GRUPO A Y B

GRAFIA 8

TABLA 2
ETIOLOGIA DE FIEBRE

	No. Casos	PORCENTAJE
SIDA	4	25.0
E. BACTERIANA	2	12.5
SIN DIAGNOSTICO	2	12.5
BRUCELOSIS	1	6.2
HEPATITIS ANICTERICA	1	6.2
PALUDISMO	1	6.2
LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA	1	6.2
CARCINOMATOSIS	1	6.2
TORCIDITIS	1	6.2
MENINGITIS TUBERCULOSA	1	6.2
TOXOPLASMOSIS	1	6.2
Total	16	100.0

GRUPO 'A'

TABLA 3
ETIOLOGIA DE FIEBRE

	No. CASOS	PORCENTAJE
SIDA	3	23.0
TUBERCULOSIS PULMONAR	3	23.0
RICKETSIOSIS	1	7.7
ABSCESO HEPATICO PIOGENO	1	7.7
ESTAFILOCOEMIA	1	7.7
ARTRITIS REUMATOIDE	1	7.7
PIELONEFRITIS CRONICA	1	7.7
ABSCESO HEPATICO AMIBIANO	1	7.7
NEUMONIA	1	7.7
Total	13	100.0

GRUPO 'B'

TABLA 4
PROMEDIO DIAS ESTANCIA HASTA EL DIAGNOSTICO

DIAGNOSTICO	GRUPO A		GRUPO B	
	\bar{x}	+/-	\bar{x}	+/-
SIDA	6.6	0.5	6	2.6
TUBERCULOSIS PULMONAR	-	-	6	2.6
E. BACTERIANA	5	0	-	-
SIN DIAGNOSTICO	25	7	-	-
BRUCELOSIS	7	0	-	-
HEPATITIS ANICTERICA	5	0	-	-
PALUDISMO	0	0	-	-
LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA	0	0	-	-
CARCINOMATOSIS	0	0	-	-
TIROIDITIS	11	0	-	-
MENINGITIS TUBERCULOSA	4	0	-	-
TOXOPLASMOSIS	10	0	-	-
RICKETSIOSIS	-	-	10	0
PIELONEFRITIS CRONICA	-	-	4	0
ESTAFILOCOCEMIA	-	-	5	0
ARTRITIS REUMATOIDE	-	-	3	0
ABSCESO HEPATICO PIOGENO	-	-	0	0
ABSCESO HEPATICO AMEBIANO	-	-	9	0
NEUMONIA	-	-	4	0
PROMEDIO POR GRUPO	9.2	6.6	6.0	2.4

\bar{x} = PROMEDIO

+/- = DESVIACION ESTANDAR

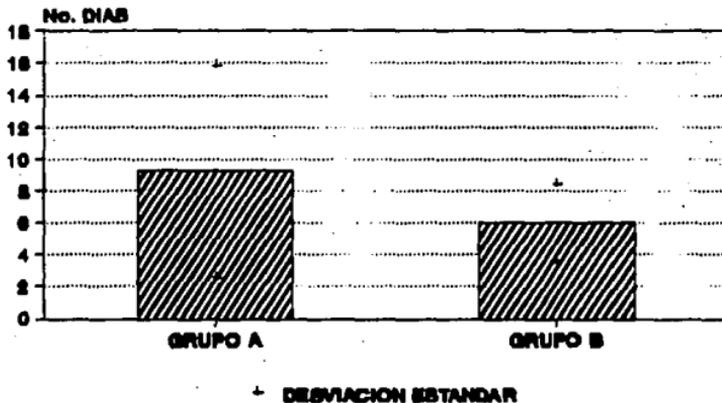
TABLE 5
 PROMEDIO DIAS ESTANCIA HOSPITALARIA

DIAGNOSTICO	GRUPO A		GRUPO B	
	\bar{x}	\sqrt{s}	\bar{x}	\sqrt{s}
SIDA	18.2	5.1	23	1
TUBERCULOSIS PULMONAR	-	-	7.6	4.5
E. BACTERIANA	6.5	8.7	-	-
SIN DIAGNOSTICO	25	7	-	-
BRUCELOSIS	18	8	-	-
HEPATITIS ANICTERICA	8	8	-	-
PALUDISMO	18	8	-	-
LEUCENIA LINFOBLASTICA AGUDA	9	8	-	-
CARCINOMATOSIS	12	8	-	-
TIROIDITIS	15	8	-	-
MEMINGITIS TUBERCULOSA	8	8	-	-
TOXOPLASMOSIS	17	8	-	-
RICKETSIOSIS	-	-	15	8
PIELONEFRITIS CRONICA	-	-	5	8
ESTAFILOCOCCIA	-	-	8	8
ARTRITIS REUMATOIDE	-	-	5	8
ABSCESO HEPATICO PIOGENO	-	-	17	8
ABSCESO HEPATICO AMEBIANO	-	-	16	8
NEUMONIA	-	-	7	8
PROMEDIO POR GRUPO	14.86	6.8	12.6	7.3

\bar{x} = PROMEDIO

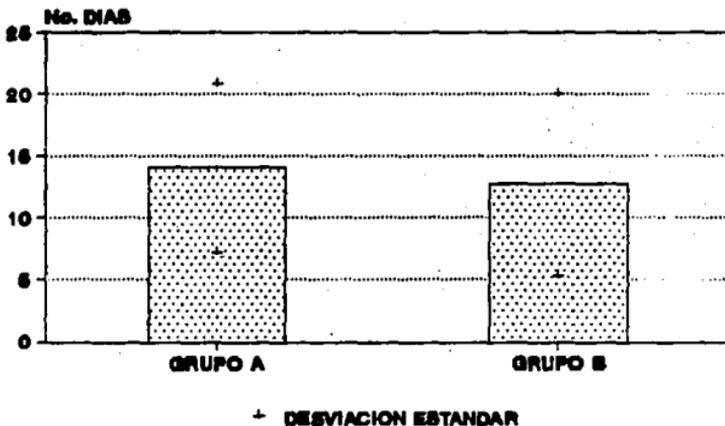
\sqrt{s} = DESVIACION ESTANDAR

PROMEDIO ESTANCIA HASTA EL DIAGNOSTICO



GRAFICA 6

PROMEDIO DIAS ESTANCIA HOSPITALARIA



GRAFICA 7

TABLA 6

CANTIDAD DE EXAMENES DE LABORATORIO

	GRUPO A		GRUPO B	
	No.	PROMEDIO	No.	PROMEDIO
BIOMETRIA HEMATICA	93	5.8	55	4.2
QUIMICA SANGUINEA CON ELECTROLITOS	61	5.8	35	2.6
PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO HEPATICO	29	2.8	23	1.6
GENERAL DE ORINA	24	1.5	19	1.4
INMUNOLOGICOS	18	1.4	11	0.8
POLICULTIVOS	22	1.3	15	1.1
TOTAL Y PROMEDIO POR PACIENTE	267	17.9	158	11.5

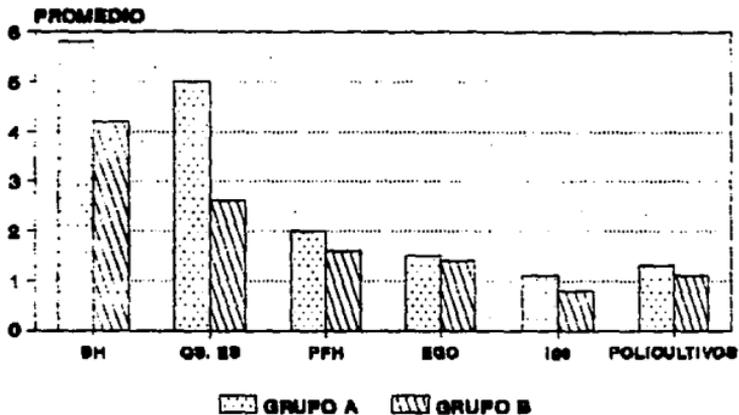
TABLE 7

CANTIDAD DE EXAMENES DE GABINETE

	GRUPO A		GRUPO B	
	No.	PROMEDIO	No.	PROMEDIO
USG ABDOMINAL	11	0.7	8	0.6
TAC ABDOMINAL	6	0.4	3	0.2
CANALOGRAFIA	6	0.4	4	0.3
ENDOSCOPIAS	6	0.4	4	0.3
TOTAL Y PROMEDIO POR PACIENTE	29	1.0	19	1.4

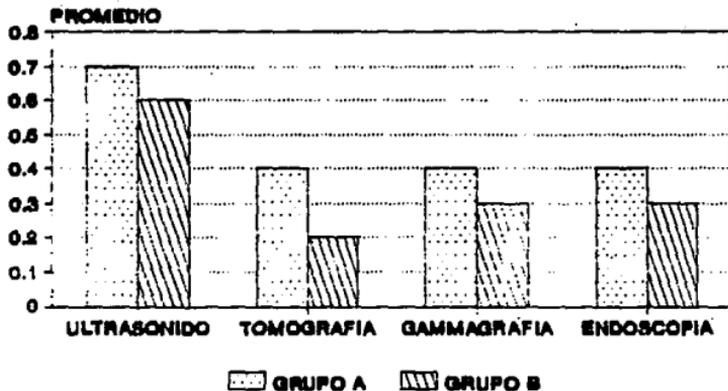
ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA
BIBLIOTECA

PROMEDIO DE EXAMENES DE LABORATORIO



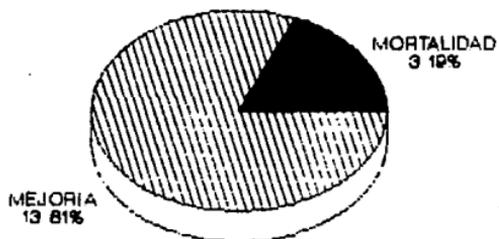
GRAFICA 8

PROMEDIO EXAMENES DE GABINETE



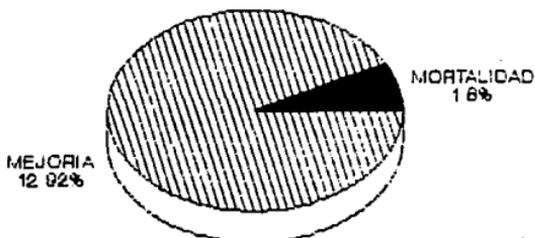
GRAFICA 9

MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA GRUPO A



GRAFICA 10

MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA GRUPO B



GRAFICA 11

VII ANALISIS Y DISCUSION

Es bien sabido que el estudio protocolizado de una patología tiene que ser llevado por un buen tiempo y adoptarse en forma obligatoria, para obtener resultados, valorando grandes grupos de pacientes. Por lo tanto, los resultados, el análisis, las conclusiones y las recomendaciones de este estudio deben tomarse como preliminares, por el número reducido de la muestra, lo que condicionó que no sea significativamente estadístico, pero si considerarlo como piedra angular para continuar aplicándose este protocolo, ya que si se observaron modificaciones en los días de estancia hospitalaria hasta que se realizó el diagnóstico, en la cantidad de exámenes de laboratorio y gabinete, así como en la mortalidad intrahospitalaria.

Al iniciar este estudio sistematizado se dieron pláticas sobre la fisiopatología, la terminología de la fiebre y la forma de aplicarse el protocolo entregándose los cuadros y algoritmos, esta comunicación nos dió sus frutos encontrándose una franca disminución en el error del diagnóstico inicial en un 26% tal como lo demuestran las gráficas 1 y 2. El error en el grupo "A" se debió principalmente al desconocimiento de la fisiopatología de la fiebre y a la falta de criterios propios del servicio. En este trabajo se dejan bien establecidos los criterios para Fiebre de Origen a Determinar que se utilizarán en nuestro servicio.

El sexo que predominó fue el masculino en una proporción de 1.6:1 lo que varía un poco con respecto a los demás estudios

que eran de 1:1 pero hay que considerar la muestra pequeña de pacientes.

El grupo sérico más afectado estuvo en la 4ta. y 5ta. década de la vida, lo que va acorde con resultados previos.

Es preocupante como, desde el estudio de Novalo, el SIDA es la primera causa de Fiebre de Origen a Determinar, todos los pacientes con este diagnóstico tenían factores predisponentes: 2 politransfundidos, 1 heterosexual promiscuo, 2 bisexuales y 2 homosexuales, lo que nos da una pauta para recomendar la inclusión de la prueba de ELISA en el paso I, así como los estudios de BAAR para la detección de Tuberculosis que fue la segunda causa y que numerosos trabajos no revelan que es la principal causa de fiebre.

Por lo que SIDA y Tuberculosis son dos enfermedades que deben descartarse, de entrada, en un paciente con Fiebre de Origen a Determinar. Cabe recalcar que no se encontró factores de riesgo en la Tuberculosis así como en las otras entidades diagnósticadas.

Este protocolo nos demostró que aplicándolo se reducen los días de estancia hasta la realización del diagnóstico definitivo, lo que repercutió en favor del tratamiento y recuperación de los pacientes del grupo "B". Y consideramos este parámetro como el principal indicador en favor de la utilidad del protocolo, pese a no ser significativamente estadístico.

Los días de estancia hospitalaria casi no se modifican y van en relación a la patología diagnosticada, ya que la terapéutica inicial de la mayoría de ellas es mayor de 7

días, además de que algunas requieren un tratamiento más prolongado intrahospitalariamente.

La cantidad de exámenes de laboratorio y gabinete disminuye, aunque no sustancialmente, obteniéndose en parte uno de los objetivos de este trabajo al disminuir el promedio de estos estudios, lo que junto con la disminución de los días diagnósticos probablemente abate el costo de atención intrahospitalaria.

El protocolo demostró ser de fácil aplicación al utilizarse el paso II siempre con la sospecha etiológica y aplicarse el paso III en una sola ocasión y únicamente para ratificar un diagnóstico.

Hay una disminución en la mortalidad como nos demuestran las Gráficas 10 y 11, resultado que se debe tomar con reserva por lo pequeño de la muestra y por no tener significancia estadística ($p < 0.05$), además se necesita continuar el protocolo por un mayor tiempo.

VIII CONCLUSIONES

En base al análisis anterior no solamente haremos conclusiones y recomendaciones de la aplicación del protocolo, sino también de las modificaciones del mismo, y de los hallazgos de este trabajo. Así tenemos que:

- 1.- Se introdujeron criterios propios para Fiebre de Origen a Determinar en base a las patologías mas frecuentes en México y en la Institución.
- 2.- El SIDA es la primera causa, actualmente, de Fiebre de Origen a Determinar en nuestra Institución.
- 3.- El SIDA y la Tuberculosis Pulmonar son las enfermedades que primariamente debemos descartar en un paciente con fiebre.
- 4.- Se deberá introducir los exámenes de ELISA para VIH y tomas de BAAR en el paso I del protocolo.
- 5.- El conocimiento de la fisiopatología de la fiebre es básico para el entendimiento de este protocolo por lo que se deberán dictar pláticas al personal médico y paramédico del Servicio de Medicina Interna, lo que asegurará su aplicación correcta.
- 6.- La 4ta. y 5ta. década de la vida siguen siendo los grupos etáreos más afectados, el sexo es indistinto.
- 7.- Se deberá continuar y llevar un estricto control de la utilidad del protocolo año por año.
- 8.- El protocolo puede tener variantes individuales, debido al curso clínico de la enfermedad sospechada por el internista.

9.- Con el protocolo se disminuyeron los días de estancia hospitalaria hasta el diagnóstico definitivo.

10.- Se disminuye la redundancia de exámenes de laboratorio y gabinete.

11.- En esta muestra pequeña, se observa disminución de la mortalidad al hacer un diagnóstico más pronto, lo que puede deberse a la aplicación de una terapéutica temprana.

12.- Se deberá continuar con la aplicación del protocolo y hacer estudios ulteriores para comprobar su efectividad.

IX BIBLIOGRAFIA

1. Rubenstein, Federman. FISIOPATOLOGIA DE LA FIEBRE Y FIEBRE DE ORIGEN INDETERMINADO. Scientific American. 1989; III 15: 1 - 30
2. Claman, Henry. THE BIOLOGY OF THE IMMUNE RESPONSE. JAMA. 1992; 268: 738 - 750.
3. Herberman R. TUMOR IMMUNOLOGY. JAMA. 1992; 268: 935 - 99
4. Cuhna B. CLINICAL IMPLICATIONS OF FEVER. Postgraduated Medicine. 1989; 85: 190 - 200.
5. Lifshitz A. CRITERIOS PARA ESTABLECER EL DIAGNÓSTICO DE FIEBRE DE ORIGEN OSCURO. Revista Médica del IMSS. 1982; 20: 341 - 348.
6. Lifshitz A. EL RITMO DE LA FIEBRE. Gaceta Médica Mexicana. 1991; 115 - 117.
7. Moya M., Barbadillo, Mosquera. FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO. Revisión de la Literatura. Revista Clínica Española. 1976; 141: 103 - 110.
8. Moya, Barbadillo, Mosquera. FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO. Análisis de 58 casos. Revista Clínica Española. 1976; 141: 119 - 130.
9. Petersdorf R., Beeson P. FEVER OF UNEXPLAINED ORIGIN: REPORT OF 100 CASES. Medicine. 1961; 40: 1 - 30.
10. Sheon R., Van Onnen R. FEVER OF OBSCURE ORIGIN. Am. J. Med. 1963; 34: 486 - 499.

11. Larson E., Featherstone H., Petersdorf R. FEVER OF UNDETERMINED ORIGIN: DIAGNOSIS AND FOLOW-UP OF 105 CASES 1970 - 1980. *Medicine*. 1983; 61: 269 - 292.
12. Hassan A., Faraid Z. FEVER OF UNDETERMINED ORIGIN IN CAIRO. *Am. J. Med*. 1974; 290: 807.
13. Lascurain M., Pérez J. FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO. INFORME DE 55 CASOS ATENDIDOS EN EL I.N.N. DE 1971 - 1977. *Revista de Investigación Clínica*. 1980; 32: 243 - 254.
14. Arriaga L., Parra A., Rull J. FIEBRE EN ESTUDIO. REVISION DE 65 CASOS. *Revista de Investigación Clínica*. 1972; 24: 7 - 33.
15. Barbado F., Vásquez J., Peña J. FEVER OF UNKNOW ORIGIN A SURVEY ON 133 PATIENTS. *J. Med*. 1984; 15: 185 - 192.
16. Vásquez F. FIEBRE DE DIAGNOSTICO DIFICIL. ANALISIS DE 148 CASOS. TESIS. Hospital Regional "20 de Noviembre" ISSSTE. 1985.
17. Novelo Loria F. PROPUESTA PARA PROTOCOLO DE FIEBRE EN ESTUDIO. TESIS. Hospital "20 de Noviembre" ISSSTE. 1992.
18. Espósito A., Gleckman R. DIAGNOSTIC APPROACH TO THE ADULT WITH FEVER OF UNKNOW ORIGIN. *Arch. Intern. Med*. 1979; 139: 575 - 579.
19. Barbado F. ENFOQUE DIAGNOSTICO DEL PACIENTE FEBRIL. *Atención Primaria*. 1986; 3: 97 - 99.
20. Chang J. NEOPLASTIC FEVER. A PROPORSAL FOR DIAGNOSIS. *Arch. Intern, Med*. 1989; 149: 1728 - 1730.