



11227

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y  
NUTRICION "SALVADOR ZUBIRAN"

CARACTERISTICAS CLINICAS, DIAGNOSTICO FINAL Y  
PRONOSTICO DE PACIENTES CON FIEBRE DE ORIGEN  
DESCONOCIDO EN QUIENES UN PROCEDIMIENTO DE  
LAPARATOMIA EXPLORADORA NO FUE DIAGNOSTICO

**T E S I S**

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN  
MEDICINA INTERNA  
P R E S E N T A  
FIDEL DAVID HUITZIL MELENDEZ

TUTOR DE TESIS: DR. EUCARIO LEON RODRIGUEZ



MEXICO, D. F., 2005

m. 341221



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.

HOJA DE FIRMAS



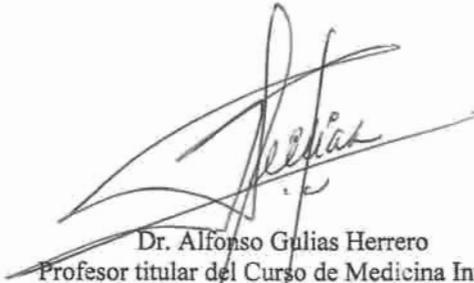
INCMNSZ

INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION  
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"

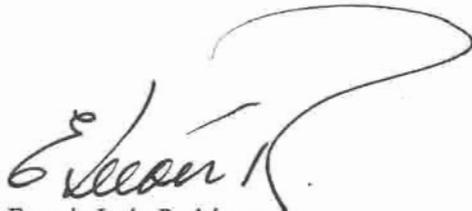
DIRECCION DE ENSEÑANZA  
México, D.F.

  
Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez  
Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"



Dr. Alfonso Gullías Herrero  
Profesor titular del Curso de Medicina Interna  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"



Dr. Eucario León Rodríguez  
Coordinador de Oncología  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

  
SUBDIVISION DE INVESTIGACION  
DIVISION DE ESTADISTICA Y METODOS  
FACULTAD DE MEDICINA  
UNAM

DEDICATORIA:

A mi esposa, por su amor sin límites.  
A mis padres y hermano, por su unión que fortalece.  
A mis maestros, por el camino marcado.

Agradecimiento a la Dra. Juanita Romero por su asesoría.

## **CARACTERISTICAS CLINICAS, DIAGNOSTICO FINAL Y PRONOSTICO DE PACIENTES CON FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO EN QUIENES UN PROCEDIMIENTO DE LAPAROTOMIA EXPLORADORA NO FUE DIAGNOSTICO.**

Nombre del tesista: Fidel David Huitzil Meléndez.

Nombre del Tutor: Dr. Eucario León Rodríguez.

### **ANTECEDENTES.**

Son varias las series tanto en la literatura nacional como internacional que han abordado el problema clínico de la fiebre de origen desconocido (FOD). Desde la definición clásica sugerida por Petersdorf, se ha hecho más fácil para los investigadores comparar sus observaciones acerca del curso clínico, abordaje diagnóstico, diagnóstico final y pronóstico de los pacientes con dicha entidad clínica. Si bien los porcentajes son variables, dependiendo de la Institución y la época analizada, casi de manera constante las infecciones constituyen el grupo mayor, seguidos por las enfermedades del tejido conectivo, las neoplasias y las enfermedades misceláneas (1, 2, 6, 12, 13).

No existe un algoritmo diagnóstico único para el estudio de estos pacientes y el juicio clínico no ha podido ser desplazado por una serie de exámenes diagnósticos predeterminados o por algún procedimiento invasor en particular. Sin embargo, cuando el médico ha utilizado todos los recursos diagnósticos que tiene a su disposición, de manera orientada y ordenada, e incluso cuando diferentes procedimientos invasores menores tales como biopsias han fallado en esclarecer el diagnóstico, es el momento de decidir si una laparotomía exploradora es el siguiente paso diagnóstico. Se ha estimado que hasta en un 10 a 25% de los pacientes con FOD no se puede establecer ningún diagnóstico etiológico y se requiere una laparotomía. Una alternativa es tomar una conducta de observación o bien ofrecer un tratamiento empírico ante una sospecha diagnóstica no confirmada. Si bien la administración de un tratamiento antimicrobiano o anti - inflamatorio empírico en ocasiones resulta exitosa, también es posible provocar el enmascaramiento de las manifestaciones clínicas de la verdadera enfermedad subyacente y / o un retraso en el diagnóstico y tratamiento de condiciones graves con consecuencias potencialmente letales.

El clínico debe poner en la balanza los riesgos (morbilidad y mortalidad relacionada a la cirugía) y beneficios (la oportunidad de establecer un diagnóstico etiológico oportuno) de la laparotomía diagnóstica (8).

Diferentes autores han encontrado que en el escenario de fiebre de origen desconocido, una laparotomía exploradora logra establecer un diagnóstico en rangos que van del 27 al 100% de los casos. La morbilidad y mortalidad operatorias también son variables. En nuestra Institución, la utilidad de la laparotomía diagnóstica ya ha sido estudiada. La laparotomía permitió establecer un diagnóstico en 64% de los casos, principalmente linfoma y tuberculosis. La morbilidad y mortalidad operatoria fueron del 12% y 4% respectivamente. Desafortunadamente ningún dato, ya fuera clínico o de laboratorio, permitió predecir en que pacientes la laparotomía tendría éxito diagnóstico. También se ha reportado la utilidad de la laparoscopia en el abordaje de pacientes con FOD. En nuestro Instituto, esta técnica quirúrgica ofrece capacidad diagnóstica similar con menor morbilidad y mortalidad. La laparoscopia permitió establecer un diagnóstico etiológico en 66% de los pacientes. Se observó morbilidad no grave en 9% de los casos. No hubo mortalidad relacionada a la cirugía (1,5).

Desafortunadamente, un grupo de pacientes permanecerá sin diagnóstico incluso después de la laparotomía. Poco se conoce del pronóstico de éstos. El seguimiento a largo plazo de este grupo permitiría saber si ulteriormente fue posible establecer un diagnóstico etiológico. De igual importancia permitiría conocer si una laparotomía negativa permite al médico garantizar la ausencia de enfermedades graves, incluyendo neoplasias malignas.

Knockaert ha publicado el seguimiento a 5 años de una cohorte de pacientes con FOD sin diagnóstico. En 61 de 199 pacientes no se encontró un diagnóstico después de una hospitalización inicial. Con el seguimiento, se pudo establecer un diagnóstico en 20% de los casos dentro de los primeros dos meses del egreso hospitalario; la fiebre desapareció en 51% de ellos y un 29% tuvo fiebre persistente o recurrente por varios meses. La mortalidad fue del 10% durante el seguimiento (6 pacientes), si bien los autores consideraron que en cuatro de los pacientes la FOD había remitido y no estaba relacionada con la muerte de los pacientes. Es importante resaltar que en esta cohorte, la laparotomía exploradora no era parte del abordaje diagnóstico (7).

No se han definido las características clínicas, diagnóstico final ni pronóstico de los pacientes con fiebre de origen desconocido que permanecen sin diagnóstico después de un abordaje extenso incluyendo laparotomía o laparoscopia exploradora. El seguimiento a largo plazo de estos pacientes permitirá obtener esta importante información.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION.**

¿Cuáles son las características clínicas, diagnóstico final y pronóstico de los pacientes con fiebre de origen desconocido en quienes un abordaje diagnóstico extenso, incluyendo laparotomía exploradora, no pudo esclarecer un diagnóstico etiológico?

## **JUSTIFICACIÓN.**

Nuestra institución funciona como centro de referencia de pacientes con problemas diagnósticos. Uno de ellos es la fiebre de origen desconocido. Cuando se han agotado los recursos diagnósticos menos invasores, algunos pacientes son candidatos a un procedimiento quirúrgico diagnóstico. Para aquellos pacientes en los que la laparotomía no logró esclarecer la causa de la fiebre, existe un vacío de información acerca de su pronóstico.

## **Objetivo principal.**

Identificar las características clínicas, diagnósticos finales y pronóstico de los pacientes con FOD que permanecieron sin diagnóstico después de un abordaje extenso que incluyó laparotomía exploradora.

## **Objetivos específicos.**

1. Describir la extensión del abordaje diagnóstico previo a la laparotomía exploradora.
2. Identificar las características clínicas, de laboratorio y gabinete de los pacientes con FOD que permanecieron sin diagnóstico después de un abordaje extenso que incluyó laparotomía exploradora.
3. Identificar las características de la laparotomía exploradora en los pacientes con FOD que permanecieron sin diagnóstico después del procedimiento.
4. Identificar los diagnósticos finales, el tiempo de retraso diagnóstico posterior a laparotomía y el procedimiento que aclaró el diagnóstico en el grupo de pacientes con FOD que permanecieron sin diagnóstico después de un abordaje extenso que incluyó laparotomía exploradora.
5. Determinar el porcentaje de mortalidad y el tiempo a la muerte de este grupo de pacientes.
6. Identificar las causas de muerte en este grupo de pacientes.

## **MATERIAL Y METODOS.**

**Área de estudio:** diagnóstico y pronóstico.

**Diseño:** estudio de observación, serie de casos, retrospectivo.

**Población:** pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" que en el periodo de tiempo comprendido entre 1987 - 2001 cumplieran con los siguientes criterios.

### **Criterios de inclusión:**

1. Diagnóstico de fiebre de origen desconocido de acuerdo a la definición de Petersdorf y Beeson: a) Fiebre de más de 3 semanas de duración; b) mayor de 38.3° C en varias determinaciones; c) ausencia de un diagnóstico de certeza después de una semana de estudio hospitalario.
2. Haber sido sometidos a laparotomía exploradora como parte de la estrategia diagnóstica.
3. No haber obtenido un diagnóstico de certeza después de la laparotomía exploradora.

### **Criterios de exclusión:**

1. Diagnóstico de fiebre de origen desconocido de los subtipos nosocomial, relacionada al VIH o en pacientes con neutropenia grave.

**Procedimientos:** se revisaron de manera retrospectiva los archivos clínicos de los pacientes que habían sido sometidos a laparotomía exploradora por fiebre de origen desconocido y que permanecieron sin diagnóstico después del procedimiento en el periodo comprendido desde 1987 hasta el año 2003. Del expediente clínico se obtuvieron las variables de características clínicas, de laboratorio y gabinete, así como detalles del procedimiento quirúrgico. El periodo de seguimiento se consideró a partir de la fecha de la laparotomía exploradora hasta el establecimiento del diagnóstico, muerte o el 31 de diciembre del 2001, lo que ocurriera primero.

## RESULTADOS.

Se identificaron un total de 21 casos de fiebre de origen desconocido en los que la laparotomía no esclareció el diagnóstico. La extensión del estudio diagnóstico previo a la laparotomía se resume en la **tabla 1**. A pesar de que el estudio diagnóstico fue extenso y dirigido, ningún paciente completó la evaluación diagnóstica sugerida como mínima por Arnow y Flaherty. Sólo el 28% de los pacientes tuvo por lo menos tres hemocultivos antes de la laparotomía, dado que en nuestra Institución es práctica estándar obtener dos hemocultivos únicamente. Dejando de lado esta discrepancia en el número de hemocultivos óptimo, la gráfica 1 resume la omisión de estudios diagnósticos. El estudio más frecuentemente omitido fue la velocidad de sedimentación globular en el 62% de los casos; seguido de el factor reumatoide en el 52%; la serología para el virus de Epstein - Barr en el 38%; el PPD en el 33%, la serología para citomegaloviurs y los anticuerpos antinucleares ambos en el 28% y la serología para detección del virus de la inmunodeficiencia humana en el 5% (**Gráfica 1**). En cuanto a las **características clínicas** de los pacientes (**Tabla 2**), la edad media fue de 30 años, con 11 hombres y 10 mujeres. El patrón de fiebre más común fue el recurrente con 57.1% (12 / 21), seguido del continuo con 23.8 % (5 / 21) y del intermitente con 14.2% (3/21). La fiebre recurrente se definió como fiebre cíclica con aparente remisión de la enfermedad y con intervalos libres de fiebre de por lo menos dos semanas. En la fiebre intermitente, los intervalos libres de fiebre fueron menores a dos semanas. La fiebre continua se presentó diariamente, sin intervalos libres de fiebre. La mediana de duración de la fiebre fue de 7 meses con un rango de 3 semanas a 4 años. Los hallazgos clínicos antes de la laparotomía se resumen en la **gráfica 2**: la pérdida de peso significativa se presentó en 80% (17 / 21) de los casos, al igual que la diaforesis. La mitad de los pacientes (52%) se presentaron con alguna adenopatía periférica (11 /21). La mayoría de los pacientes presentaron visceromegalias detectadas clínicamente: hepatomegalia en 71% (15 / 21) y esplenomegalia en 85% de los casos (18 / 21).

En cuanto a los resultados de **exámenes de laboratorio (Tabla 3, Gráfica 3)**, los porcentajes se calcularon sobre 20 pacientes, dado que en uno de los casos no se encontró ningún reporte oficial de laboratorio. En 75% de los pacientes se encontró algún grado de anemia. Se observaron alteraciones en la fórmula blanca únicamente en 30% de los casos: 3 pacientes con leucocitosis (15%) y 3 pacientes con leucopenia (15%). Se encontró trombocitosis o trombocitopenia en 20% de los casos respectivamente. El 100% de los casos tenían alguna forma de alteración de las pruebas de función hepática: hipoalbuminemia en 80% de los casos (16 / 20), elevación de la fosfatasa alcalina en 70% de los casos (14 / 20), hipertransaminasemia en 57 % de los casos (12 / 21) e hiperglobulinemia en 19% de los casos (4 / 21). La elevación de la deshidrogenasa láctica se observó en 52% de los casos (11 / 21).

En relación a los **estudios de imagen (Tabla 4)**, todos los pacientes tuvieron una radiografía de tórax. Solamente un caso mostró anormalidades (derrame pleural). Los senos paranasales se exploraron radiológicamente pre -laparotomía en 5 pacientes, sólo en uno de ellos se encontró sinusitis. En 15 pacientes (71%), se encontraron anormalidades que sugerían patología intra - abdominal ya fuera por USG o TAC. En cuatro pacientes se realizó un ecocardiograma, en ninguno se identificó datos de endocarditis. Cinco pacientes tuvieron estudios de endoscopia, con hallazgos inespecíficos. En la **gráfica 4** se presentan los hallazgos más frecuentes en tomografía de abdomen. En tres pacientes no se encontró el reporte oficial de la tomografía. Los porcentajes se calcularon sobre 18 pacientes. Se encontró hepatomegalia en 55% de los casos (10 / 18); esplenomegalia en 77% (14 / 18); adenopatía retroperitoneal en 5% (1 / 18). Globalmente, se encontró algún hallazgo intraabdominal en 77% de los casos.

La mayoría de los pacientes (90.4%) tuvieron alguna forma de **procedimiento diagnóstico de mínima invasión (Tabla 5)** antes de la laparotomía. En siete pacientes se realizó una biopsia excisional de alguna adenopatía periférica (33%), aunque cabe resaltar que clínicamente sólo once pacientes tenían adenopatías periféricas. La biopsia hepática percutánea se realizó en 10 pacientes (47%). Una biopsia de hueso se obtuvo en 18 pacientes (85%). En todos los casos los hallazgos fueron inespecíficos. Sólo en el caso 4 se sugirió fuertemente la posibilidad de enfermedad de Hodgkin. Ante la ausencia de células de Reed - Sternberg no se pudo establecer el diagnóstico de certeza. En la **Gráfica 5** se muestra la frecuencia únicamente de las biopsias de adenopatías periféricas y de hígado, considerados los procedimientos de mayor capacidad diagnóstica. Se realizaron ambos procedimientos en 28% de los casos, alguno de los dos procedimientos en 61% de los casos y ninguno de los dos procedimientos en 38% de los casos.

En cuanto a las características de la **laparotomía / laparoscopia exploradora (Tabla 6)**, hubo 17 laparotomías abiertas y 4 laparoscópicas, aunque una de ellas debió ser convertida. En tres casos se realizaron dos laparotomías en el mismo paciente. Durante la laparotomía se practicó biopsia hepática en 20 / 21 pacientes, esplenectomía en 18 / 21 pacientes, biopsia de ganglios intra - abdominales en 16 / 21 pacientes y biopsia de hueso en 11 / 21 pacientes (**Gráfica 6**). Los diagnósticos establecidos posterior a la laparotomía fueron inespecíficos.

En cuanto a los **diagnósticos finales**, se pudo establecer un **diagnóstico definitivo** en 24% de los casos (5 / 21); un **diagnóstico presuntivo** en 43% de los casos (9 / 21) y permanecieron **sin diagnóstico** un 33% de los casos (7 / 21) (**Tabla 7, Gráfica 7**). La mediana de seguimiento fue de 29 meses. Para los casos 1, 2, 5 y 6 se estableció el diagnóstico de LNH. Llama la atención que 2 / 4 eran centofaciales y 3 / 4 eran de estirpe T. También resalta que para los casos 5 y 6 el tiempo de retraso diagnóstico fue de casi 4 años y 14 meses respectivamente. El otro diagnóstico establecido fue el de bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BOOP) para el caso 11 con un retraso diagnóstico de 10 años. Este paciente ingresó en 1990 con una historia de 4 años de fiebre intermitente que se había atribuido a infección por salmonella. En 1990 posterior a la laparotomía sólo se identificó esplenitis granulomatosa. Se descartó infección por micobacterias. No se dio tratamiento empírico. El paciente permaneció asintomático hasta 1993 cuando reapareció fiebre y adenopatía inguinal. Se tomó biopsia de adenopatía inguinal sin diagnóstico específico. En 1996 reacudió por fiebre continua de 3 semanas de evolución, tos seca y dolor articular inespecífico y leucocitosis. La radiografía de tórax era normal y no había mejorado con cefalosporinas. Se dio tratamiento empírico con Bactrim. Nuevamente permaneció asintomático hasta el 2000 cuando se presentó por un cuadro de dolor abdominal en hipocondrio derecho, ictericia obstructiva, con litiasis vesicular y CPRE normal. Todos sus cultivos fueron negativos. La radiografía de tórax identificó un infiltrado intersticial y se hizo biopsia pulmonar por punción. Se diagnosticó neumonitis intersticial inespecífica. Una nueva biopsia hepática fue normal. Finalmente en una biopsia pulmonar a cielo abierto se estableció el diagnóstico de BOOP. El paciente mejoró con el tratamiento con esteroides.

En otros nueve pacientes se estableció un **diagnóstico presuntivo**. El más frecuente fue el de enfermedad de Still del adulto en los casos 8, 9, 10 y 17. La evolución clínica y la respuesta al tratamiento con AINES, esteroides o inmunosupresores fue buena y "corroboró" el diagnóstico. También resalta el caso 4 en el que la imagen histopatológica sugería fuertemente el diagnóstico de enfermedad de Hodgkin. La ausencia de células de Reed - Sternberg no permitió establecer el diagnóstico de certeza. Dos años después el paciente recibió QT con remisión del cuadro. En el caso 12 se estableció el diagnóstico de presunción de fiebre familiar del mediterráneo. Se trataba

de un médico pasante de servicio social de ascendencia judía. Inicialmente el diagnóstico de presunción era el de brucelosis con hepatitis por sus antecedentes epidemiológicos. Sin embargo, no fue posible aislar en cultivos o mielocultivos ningún micro - organismo. A pesar de que recibió tratamiento empírico, la fiebre recurrió. Entonces se indicó tratamiento profiláctico con colchicina. El paciente tuvo buena respuesta con desaparición de la fiebre. En la paciente del caso 13 se estableció el diagnóstico de hepatitis granulomatosa idiopática. Durante una primera laparotomía se identificó la presencia de granulomas típicos. Se sospechó de tuberculosis pero no se pudo documentar infección por micobacterias. Se inició con tratamiento antifímico empírico con persistencia de la fiebre. La paciente desarrolló intolerancia gástrica a los antifímicos. Se decidió una nueva LAPE con esplenectomía. En esta ocasión no se observaron granulomas. Se consideró tratar a la paciente como una hepatitis granulomatosa idiopática con esteroides. La respuesta fue buena. En el caso 14 se sospechó sarcoidosis. Se trataba de un hombre de 30 años con fiebre de tres meses de evolución, documentación de granulomas subcutáneos, adenopatía hiliar y niveles en límites normales altos de ECA. También se diagnosticó hipertiroidismo e inició tratamiento con metimazol y propanolol. Se dio tratamiento con prednisona 40 mg con lo que se controló la fiebre que reapareció al intentar disminuir la dosis. SE agregó azatioprina con lo cual reapareció la fiebre y úlceras linguales y rectales. La evolución fue mala con diarrea, dolor anal intenso, fisura anal y sepsis probablemente por fascitis necrozante extensa. El paciente falleció. Finalmente en el caso 18 se estableció el diagnóstico presuntivo de toxoplasmosis. Este diagnóstico fue establecido por los investigadores en retrospectiva al encontrar títulos de Ig M para toxoplasmosis de 1:

Siete pacientes permanecieron **sin diagnóstico**. En tres pacientes la fiebre se autolimitó (casos 7, 15 y 19). Dos pacientes se perdieron de seguimiento. De los dos pacientes restantes, uno murió sin diagnóstico con sospecha de colagenopatía (desarrolló hipertensión arterial pulmonar severa y uveítis, caso 20) y el caso 3 evolucionó a un cuadro de fiebre recurrente.

En total, hubo 5 muertes para un porcentaje de **mortalidad** del 24% (**Gráfica 8**). Tres de los casos murieron por complicaciones asociadas al tratamiento: los casos 1, 2 y 5 tenían el diagnóstico de LNH. El caso 1 desarrolló colitis por CMV después del primer ciclo de QT y falleció 2 meses después de la laparotomía. El caso 2 desarrolló neutropenia grave y fiebre durante la administración de QT (MACOP-B) y falleció por rectorragia intensa y choque hipovolémico a las 6 semanas de la laparotomía. El caso 14 corresponde al paciente con sospecha de sarcoidosis que probablemente falleció por una complicación infecciosa (fascitis necrozante) a los 6 meses de la laparotomía, el caso 20 murió sin diagnóstico con hipertensión pulmonar grave, uveítis y bacteremia por Salmonella un año y 2 meses después de la laparotomía.

Finalmente, se analizaron variables clínicas y de laboratorio obtenidas antes de la laparotomía en busca de factores asociados a un diagnóstico final de linfoma. Ninguna de las variables analizadas mostró diferencias significativas entre el grupo de pacientes con diagnóstico final de linfoma y el resto de los pacientes (**Tabla 8 y 9**).

## DISCUSION.

En el presente estudio se describen las características clínicas, de laboratorio y gabinete, evolución y desenlaces de una serie de casos de pacientes con diagnóstico de fiebre de origen desconocido en quienes una laparotomía exploradora no fue diagnóstica. Los resultados demostraron que se pudo establecer un diagnóstico con el seguimiento en 67% de los casos; la categoría diagnóstica más frecuente fue la de enfermedades inflamatorias (38%), seguido de las neoplasias hematológicas malignas (24%). Se encontró una mortalidad del 24% y no se encontraron factores clínicos o de laboratorio asociados a un diagnóstico final de linfoma.

La fiebre de origen desconocido ha cambiado su definición a lo largo del tiempo. En 1961, Petersdorf y Beeson introdujeron una definición que se convirtió en estándar: enfermedad de más de tres semanas de duración, con fiebre mayor a 38.3° C en varias ocasiones y un diagnóstico incierto después de una semana de estudio en el hospital. No hay un consenso en cuanto a la estrategia diagnóstica óptima, si bien se acepta que ésta sea individualizada y guiada por los hallazgos clínicos iniciales (9). No obstante, algunos autores han sugerido un "mínimo" de estudios diagnósticos para que un caso sea calificado como fiebre de origen desconocido (2). En la tabla 1 se presenta la extensión del estudio diagnóstico de nuestros pacientes en relación a lo que han sugerido algunos autores como el mínimo. Es importante aclarar que en la tabla se ha optado por marcar como no registrado (NR) en lugar de no realizado (-) algunos estudios que rutinariamente se piden al ingreso hospitalario (radiografía de tórax, EGO) o en la circunstancia de fiebre (hemocultivos) y de los que no se encontró un reporte oficial en el expediente. Para otros estudios que no se realizan de manera rutinaria, dado que sólo se tomaron en cuenta los reportes de resultados localizados en el expediente y no lo consignado en notas clínicas, algunos de los estudios marcados como no realizados en realidad serían no reportados. Finalmente se especifica que la tabla se refiere a los estudios realizados al ingreso para laparotomía. Algunos de los estudios no realizados antes de laparotomía se realizaron después de ésta sin aportar información diagnóstica.

Resaltan dos aspectos para discusión: el primero es que la minoría de nuestros pacientes tuvo 3 hemocultivos en ausencia de tratamiento antibiótico. Se ha establecido que para casos de septicemia, dada la naturaleza intermitente de la bacteremia, el obtener un solo hemocultivo resulta en una sensibilidad diagnóstica del 90 - 90%. Esta sensibilidad se incrementa hasta prácticamente el 100% cuando se obtienen dos o tres hemocultivos de manera intermitente a lo largo de 24 hrs. El beneficio de obtener tres en lugar de dos hemocultivos es menos claro, si bien el incremento en el costo económico es considerable. La práctica en nuestra Institución consiste en obtener dos cultivos. Para el caso específico de nuestra población de estudio parece poco probable que esto hubiera contribuido a una menor sensibilidad diagnóstica (3).

Es de tomarse en cuenta que la totalidad de los pacientes tuvieron algún tipo de biopsia de tejidos afectados, ya fueran ganglios, hígado, bazo. Estas muestras eran procesadas rutinariamente en medios de cultivo, incluso en busca de infecciones por anaerobios, hongos y micobacterias.

El segundo punto que más resalta es la ausencia de determinación rutinaria de niveles de enzima convertidora de angiotensina como escrutinio para sarcoidosis. Aunque en teoría cualquier grupo racial o étnico puede ser afectado por esta enfermedad, existen diferencias notables en su prevalencia entre diferentes grupos. Mundialmente la prevalencia más alta se registra en individuos blancos descendientes de europeos del norte y en segundo lugar se encuentran los Africo - americanos. En México no existe registro de la prevalencia de esta enfermedad, si bien se considera extremadamente rara en nuestra población. Solamente se encontró el reporte de un caso en México, por lo que en nuestro medio permanece como un diagnóstico de exclusión (4). Es por ello que parece justificado el omitir la determinación de ECA en el abordaje inicial de pacientes con FOD. En nuestra serie solamente en un caso se solicitó dicha determinación guiados por la sospecha clínica. Se encontró un valor cercano al límite superior normal. Aún así recibió tratamiento con esteroides con mejoría parcial. El diagnóstico permaneció como de presunción.

A pesar de las mejoras que han ocurrido en los métodos diagnósticos fundamentalmente de imagen, se considera que un 10% de los casos permanecerá sin diagnóstico después de un abordaje extenso con mínima invasión. El clínico debe decidir si un caso en particular es candidato a una laparotomía exploradora. La decisión no es difícil si los estudios apuntan hacia patología intra - abdominal. Se ha estimado la sensibilidad diagnóstica de una laparotomía exploradora en casos de FOD en 64% en nuestro medio. La laparoscopia ofrece una sensibilidad similar con menor morbilidad y en una serie de 15 casos de nuestra institución, sin mortalidad. Esto significa que un porcentaje importante de los pacientes en los que se juzgó necesario realizar una laparotomía o laparoscopia exploradora, permanecerán sin diagnóstico. Muy poco se conoce de las características clínicas, diagnóstico final y pronóstico de este subgrupo de pacientes. Knockaert ha publicado el seguimiento a largo plazo de pacientes con FOD sin diagnóstico. En su cohorte de 61 pacientes con cinco años de seguimiento evaluó de manera prospectiva el diagnóstico final, el curso clínico y la tasa de mortalidad. Encontró que sólo en 12 casos se pudo establecer un diagnóstico definitivo (30%), en 31 pacientes la fiebre se autolimitó (50%) y en 18 pacientes la fiebre se volvió recurrente o persistente a lo largo de varios meses o años. Aunque seis pacientes murieron, se consideró que sólo en dos casos la causa de la muerte estuvo relacionada con la FOD. La tasa de mortalidad fue de 3.2%. Sin embargo, la población descrita por Knockaert tiene diferencias importantes con la nuestra. La laparotomía exploradora no fue parte de la estrategia diagnóstica en su cohorte. La causa de ello posiblemente fue la ausencia de signos que orientaran hacia una patología intra - abdominal. Esta hipótesis podría ser válida por lo menos en lo que corresponde al grupo de 12 pacientes que alcanzaron un diagnóstico de certeza, en quienes la patología era extra - abdominal: absceso pulmonar, fiebre relacionada a medicamentos, meningitis tuberculosa, absceso paraespinal, espondilitis anquilosante, embolismo por silicón, fiebre facticia, etc.). En contraste, prácticamente la totalidad de nuestros pacientes presentaban algún dato clínico, radiológico o de laboratorio que indicaba patología en la cavidad abdominal, si bien esto no necesariamente es un factor predictivo de una laparotomía exitosa (diagnóstica), como lo sugieren algunos autores y lo corroboran nuestros hallazgos. Es por ello que dado que las características clínicas y abordaje diagnóstico de los pacientes fueron

diferentes a los publicados por Knockaert, es esperable que los desenlaces y pronóstico también lo sean.

Nuestra serie de casos es la única en describir como objetivo primario las características clínicas, diagnóstico final y pronóstico de los pacientes con FOD en quienes una laparotomía exploradora fue negativa. El cuadro clínico predominante en nuestros pacientes fue el de fiebre de origen desconocido en pacientes con alguna forma de patología abdominal: hepatomegalia / esplenomegalia, adenopatías intra - abdominales o alteraciones de las pruebas de función hepática. Los pacientes habían sido sometidos previamente a un extenso estudio diagnóstico guiado por la sospecha clínica: cultivos, serologías, intradermorreacciones, estudios inmunológicos, radiológicos y endoscópicos, ecocardiogramas. Se realizó algún tipo de procedimiento invasivo menor antes de la laparotomía en 62% de los pacientes.

La técnica de la laparotomía exploradora ha evolucionado con el tiempo. Con la disponibilidad de la laparoscopia, ha emergido como una alternativa útil en casos de FOD, dado que aparentemente el procedimiento conserva la sensibilidad diagnóstica de la laparotomía abierta pero se asocia a una menor morbilidad y posiblemente también a una menor mortalidad como lo sugieren Arch-Ferrer y cols. Cuatro de nuestros pacientes fueron sometidos a laparoscopia. Uno de estos procedimientos se convirtió a laparotomía abierta. Los procedimientos realizados durante la laparotomía o laparoscopia de nuestros pacientes no fueron uniformes. En un paciente se omitió la biopsia hepática. El cirujano "apreció" el hígado normal y decidió no realizar la biopsia porque el paciente ya contaba con una biopsia percutánea. A pesar de que se realizó esplenectomía, no se estableció un diagnóstico. Catorce meses después se diagnóstico LNH. En tres pacientes se omitió la esplenectomía (casos 1, 12 y 13). En el caso 1 no se realizó esplenectomía a pesar de que había esplenomegalia. Sólo se practicó biopsia hepática por minilaparotomía. Dos semanas después se diagnóstico LNH centrofacial en biopsia de nasofaringe. El paciente murió. En el caso 12 también existía esplenomegalia. La sospecha diagnóstica era brucelosis. Se obtuvo la biopsia hepática, sin embargo los cultivos resultaron negativos. Se sospecho fiebre familiar del Mediterráneo y respondió a tratamiento profiláctico con colchicina. El caso 13 en una primera cirugía se omitió la esplenectomía porque en el hígado se encontraron granulomas de probable etiología fímica y el bazo se apreciaba normal. Sin embargo, cuando no se pudo corroborar el diagnóstico de tuberculosis, se realizó una

segunda cirugía, esta vez con esplenectomía. No se estableció ningún otro diagnóstico y el paciente respondió a un tratamiento de prueba con esteroides, por lo que se estableció el diagnóstico de presunción de hepatitis granulomatosa idiopática.

Aunque sólo se obtuvo biopsia de ganglios retroperitoneales en un caso, se obtuvieron muestras de ganglios intra-abdominales de apariencia patológica en otros 16 casos.

Se realizó una segunda laparotomía exploradora en tres pacientes (casos 3, 4 y 13). En el caso 3, la primera cirugía incluyó biopsias hepáticas de ambos lóbulos, con esplenectomía, biopsia de ganglios de apariencia patológica mesentéricos y biopsia de hueso. Se diagnosticó inicialmente como linfoma no Hodgkin que infiltraba hígado y bazo y recibió tratamiento con quimioterapia (CHOP 8 ciclos). Sin embargo la fiebre recurrió dos años después y se sometió a múltiples biopsias tanto de adenopatías (6) como hepáticas (3), sin establecer un diagnóstico específico. Finalmente, 10 años después del diagnóstico inicial de LNH, se repitió una minilaparotomía con biopsia hepática en cuña a cielo abierto, sin encontrar alteraciones de importancia. Por la rareza del caso se revisó en retrospectiva las piezas de patología en las que se había establecido el diagnóstico de LNH y se concluyó que la paciente no había tenido linfoma diez años atrás. La paciente fue dada de alta y acudió a otra institución, donde seis años después de la segunda laparotomía recibió nuevamente cinco ciclos de quimioterapia, con desaparición de la fiebre y resolución de las adenopatías. Tres años después del segundo ciclo de quimioterapia (18 años después de la primera cirugía), la paciente se encontraba viva y asintomática). En el caso 4, la primera cirugía incluyó biopsia hepática en cuña y por truct de ambos lóbulos, esplenectomía, toma de biopsias de adenopatías de retroperitoneo y mesentéricas. Se debió repetir una laparotomía porque los hematólogos no aceptaron dar tratamiento de quimioterapia en base a un diagnóstico patológico de "compatibilidad" con Enfermedad de Hodgkin. En la segunda cirugía que se realizó dos años después e incluyó biopsia hepática y de adenopatías abdominales, tampoco se pudo establecer un diagnóstico de certeza. En este caso después de la segunda laparotomía se ofreció al paciente tratamiento con ocho ciclos de quimioterapia (MOPP / ABVD en ciclos alternos). Remitieron los síntomas y se encuentra vivo sin enfermedad a ocho años de seguimiento. El tercer caso de doble laparotomía (caso 13) ya fue comentado.

En cuanto a los diagnósticos finales llama la atención como las categorías diagnósticas muestran una frecuencia inversa a la normalmente reportada para los casos de FEO clásica. Ocuparon el primer lugar las enfermedades inflamatorias con un 38% de los casos, el segundo lugar fue ocupado por las neoplasias hematológicas (linfomas) y el tercer lugar por las infecciones. En 33% de los casos no se alcanzó un diagnóstico, si bien en algunos casos (19%) la fiebre se autolimitó. La muy baja frecuencia de enfermedades infecciosas puede ser explicada por la mejoría en los métodos diagnósticos de estas enfermedades. Además, el tener tejido disponible para cultivos apropiados hace menos probable el que alguna enfermedad infecciosa no sea diagnosticada. De hecho el único caso que fue registrado como enfermedad infecciosa corresponde a una enferma que presentaba títulos altos de Ig M para toxoplasma. Al parecer este resultado no fue revisado durante su hospitalización ni posteriormente. La paciente se egresó sin diagnóstico y evolucionó a un cuadro de fiebre recurrente. Barbado Hernández et al.(14) describieron 15 pacientes con fiebre de origen desconocido prolongada (más de 6 meses entre la admisión y un diagnóstico final). Encontraron un diagnóstico etiológico en 11 casos, en 2 de ellos el diagnóstico fue toxoplasmosis. Se debe resaltar que no se realizó laparotomía exploradora en estos pacientes, salvo en un caso. En esta enferma se hizo un diagnóstico retrospectivo de toxoplasmosis. Por otro lado es también interesante el hecho de que las neoplasias malignas correspondan únicamente a neoplasias hematológicas. Esto pudiera explicarse por el hecho de que la laparotomía negativa prácticamente excluiría neoplasias sólidas intra - abdominales. Por el contrario, incluso ante el hallazgo de hepato - esplenomegalia y de contar con material suficiente para el análisis histopatológico puede ser difícil para un patólogo no experto el diagnosticar un linfoma. En nuestra serie claramente se muestra como un caso falso positivo recibió inclusive quimioterapia. Fue la evolución la que hizo revisar el caso y corregir el diagnóstico. Por otro lado, los cinco casos de linfoma pudieran ser considerados como falsos negativos. Se debe recordar además que los linfomas diagnosticados son variedades poco comunes (linfoma de células T, linfoma de células NK) en las que la opinión de un patólogo experto probablemente sea necesaria. Finalmente, el que las enfermedades inflamatorias ocupen el primer lugar probablemente obedezca a que la enfermedad de Still en estos casos se consideró como un diagnóstico de exclusión

posterior a laparotomía negativa. Previo a la laparotomía ya se tenía sospecha de esta enfermedad, sin embargo, dada la gran afección sistémica de los pacientes no se consideró seguro ofrecer tratamientos empíricos que podrían retrasar un diagnóstico correcto y un tratamiento apropiado. Los casos que permanecieron sin diagnóstico y se autolimitaron probablemente correspondían a enfermedades infecciosas transitorias, posiblemente virales. Los únicos casos que permanecieron sin diagnóstico y no se autolimitaron probablemente correspondían a algún tipo de enfermedad inflamatoria. Esto lo sugiere el hecho de que uno de ellos desarrolló hipertensión arterial pulmonar y uveítis, datos clínicos que sugieren fuertemente esta posibilidad.

La mortalidad observada no es despreciable (24%) dicho de otra forma, el tener una laparotomía negativa en un paciente con fiebre de origen desconocido no excluye la posibilidad de una neoplasia maligna hematológica con riesgo de tener un desenlace desfavorable.

La experiencia de nuestro Instituto con este grupo de pacientes se ha publicado como un objetivo secundario en dos trabajos. En el primero de ellos, Takahashi y cols. describen una serie de 25 pacientes consecutivos con FOD sometidos a laparotomía exploradora entre 1976 y 1988. Catorce pacientes manifestaban molestias abdominales, once pacientes tenían hepatomegalia, ocho pacientes esplenomegalia y dos pacientes una masa abdominal. En 16 pacientes (64%) se pudo establecer un diagnóstico etiológico, fundamentalmente linfoma (32%) o tuberculosis (24%). No se encontraron factores predictivos de una laparotomía diagnóstica entre diferentes variables clínicas o de laboratorio examinadas. En nueve pacientes la laparotomía fue negativa. Con el seguimiento se estableció un diagnóstico en 6 casos más: arteritis sistémica, linfoma, enfermedad de Still, SIDA, tuberculosis, recurrencia de cáncer. En dos pacientes no se estableció diagnóstico con seguimiento de 30 y 60 meses respectivamente. Aunque son pocos pacientes, llama la atención la similar proporción de las categorías diagnósticas: neoplasias 22%, infecciones 22%, enfermedades inflamatorias 22% y sin diagnóstico 33%. Esto contrasta con la experiencia reportada en laparoscopia diagnóstica. Arch-Ferrer y cols. analizaron la sensibilidad diagnóstica de la laparoscopia en 15 pacientes con FOD entre 1976 y 1988 en nuestra Institución. Sólo nueve pacientes tenían FOD clásica. Hubo 4 pacientes con FOD asociada a VIH y 2 pacientes con FOD en neutropenia grave. En 4 pacientes la

laparoscopia fue negativa, todos pertenecientes a la categoría de FOD clásica. La evolución sugirió el diagnóstico de Enfermedad de Still para los 4 pacientes, no hubo ni infecciones ni neoplasias no diagnosticadas. Del par de trabajos previos se concentran un total de 14 pacientes con FOD sin diagnóstico posterior a una laparotomía o laparoscopia en nuestra Institución. Sin embargo, estos pacientes fueron atendidos entre 1976 y 1988 y es bien conocido que el espectro de causas de FOD es cambiante en función del período de tiempo evaluado. Ponce de León et al. han consignado este efecto en nuestra Institución. En una revisión retrospectiva compararon la frecuencia de diferentes enfermedades como causa de FOD (11). A lo largo de tres diferentes períodos (1951-1970, 1971 - 1977, 1988-1993) se ha observado como algunas enfermedades han disminuido su frecuencia como el absceso hepático amibiano (18.4% primer período, 1.3% en último período) o la tuberculosis (12.3% en el primer período, 7.8% en el último período); otras la han aumentado como la infección por VIH (0% en el primer período, 7.8% en el último período); y otras más han permanecido estables como los linfomas (13.8% en el primer período, 13% en el último período). Los pacientes de nuestro estudio fueron atendidos entre 1987 y 2001. El espectro de causas de FOD en quienes una LAPE o laparoscopia fue negativa también ha cambiado con el tiempo.

## CONCLUSIONES.

Los pacientes con fiebre de origen desconocido en quienes una laparotomía exploradora no es diagnóstica constituyen un grupo diferente al de los pacientes con FEO clásica. Durante su evolución es posible establecer un diagnóstico en la mayoría de los casos, si bien las categorías diagnósticas son inversas a las reportadas para la FEO clásica. Una laparotomía negativa no excluye un diagnóstico posterior de neoplasia hematológica maligna con el subsiguiente riesgo de mortalidad. Aún es posible encontrar linfomas en sitios atípicos (centrofacial) y variedades poco frecuentes (células T, células NK). Es conveniente la opinión de un hematopatólogo experto. No se encontraron factores predictivos de un diagnóstico final de linfoma. Ante un caso de fiebre de origen desconocido con laparotomía no diagnóstica, el clínico debe continuar una vigilancia estrecha.

## BIBLIOGRAFIA.

1. Takahashi T, Herrera MF, Onuma L, Calva JJ, Sánchez-Mejorada G, Hurtado R, Henne O, De la Garza L. Diagnostic laparotomy in fever of unknown origin. *Rev Invest Clin* 1991; 43: 25-30.
2. Arnow PM, Flaherty JP. Fever of unknown origin. *Lancet* 1997; 350: 575-80.
3. Woods GL, Washington JA. The clinician and the microbiology laboratory. Chap. 11. En: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 1995, 4<sup>th</sup> Ed. Churchill Livingston.
4. Arévalo-López A, Macotella-Ruiz E. Sarcoidosis (intra - and extrathoracic): apropos a Mexican case. *Gac Med Mex.* 1991; 127 (5): 411-7.
5. Arch-Ferrer JE, Velásquez-Fernández D, Sierra-Madero J, López-Karpovich X, Ángeles-Ángeles A, Gamino R, Herrera MF. Laparoscopic approach to fever of unknown origin. *Surg Endosc* 2003; 17: 494-497.
6. Knockaert, DC, Vanneste LJ, Vanneste SB, Bobbaers HJ. Fever of unknown origin in the 1980s. An update of the diagnostic spectrum. *Arch Intern Med* 1992, 152: 51-55.
7. Knockaert, DC, Dujardin KS, Bobbaers HJ. Long - term follow - up of patients with undiagnosed fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 1996; 156: 618-620.
8. Howard PH, Hardin WJ. The role of surgery in fever of unknown origin. *Surg Clin North Am* 1972; 52: 397-403.
9. Burke A Cunha. Fever of unknown origin. *Infectious Disease Clinics of North America*. Volume 10. Number 1. March 1996.
10. S. Ponce-de-León-Rosales, Julio Molina-Gamboa, Irma Rivera Morales. The Changing Spectrum of Fever of Unknown Origin in Mexico. *Clinical Infectious Diseases* 1994; 19: 353.
11. Arriaga L, Parra A, Rull J. Fiebre en estudio. Revisión de 65 casos. *Rev Invest Clin (Méx)* 1972; 24: 7-33.
12. Lascuráin RE, Pérez - Padilla JR. Fiebre de origen desconocido. Informe de 55 casos atendidos en el Instituto Nacional de la Nutrición de 1971 a 1977. *Rev Invest Clin (Méx)*. 1980; 32: 243-54.
13. Barbado Hernández FJ, Redondo Muñoz A, Gil A, Puig JA, Vázquez Rodríguez JJ. Fever of unknown origin with a prolonged course. *Med Clin(Barc)* 1981 May 10; 76 (9): 405-7.

Tabla 1. Extensión del abordaje diagnóstico de los pacientes con FOD antes de laparotomía en relación con los mínimos propuestos por Arnow y Flaherty.

Estudio	Casos																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Historia	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
EF	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
repetida																					
BH	+	+	NR	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
QS	+	+	NR	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
PFH	+	+	NR	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
DHL	+	+	NR	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
EGO	+	+	NR	NR	+	+	+	NR	NR	+	+	+	NR	+	NR	+	+	+	+	+	+
Tele tórax	+	+	NR	+	NR	+	+	+	+	+	+	NR	+	+	+	NR	+	+	+	+	+
VSG	+	-	NR	-	+	-	+	-	+	-	-	+	NR	-	-	-	+	-	-	-	-
ANAs	+	+	NR	+	-	+	+	+	+	-	+	+	NR	+	+	-	+	-	+	-	-
FR	-	+	NR	+	-	+	+	+	-	-	+	-	NR	+	-	-	-	-	-	-	+
ECA	-	-	NR	-	-	-	-	-	-	-	-	-	NR	+	-	-	-	-	-	-	-
Hemo	-	-	NR	NR	NR	NR	-	-	-	-	-	NR	NR	+	NR	+	+	+	+	+	-
Cultivos (3)	2					2	2	2	2	2	2			4		4	6	4	4	4	2
IgM CMV	+	+	NR	+	+	-	-	+	+	+	-	-	NR	+	+	+	+	+	+	-	-
Ac HF ó Ig M EBV	+	-	NR	+	+	-	+	-	+	-	-	-	NR	+	-	+	+	+	+	+	-
					M		M		M				M		M	M	M				
PPD	-	-	NR	+	+	+	+	-	-	+	-	+	NR	+	+	+	-	+	+	+	-
TC abdomen	+	+	NR	+	+	+	+	+	+	+	+	NR	NR	+	+	+	+	+	+	+	+
VIH	+	+	NR	+	+	+	+	+	+	+	+	+	NR	+	+	+	+	+	+	+	-

FOD: fiebre de origen desconocido; EF: exploración física; BH: biometría hemática; QS: química sanguínea; PFH: pruebas de función hepática; DHL: deshidrogenasa láctica; EGO: examen general de orina; VSG: velocidad de sedimentación globular; ANAs: anticuerpos antinucleares; FR: factor reumatoide; ECA: enzima convertidora de angiotensina; Ac HF: anticuerpos heterófilos; EBV: virus de Epstein - Barr; TC tomografía computada; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.  
 +: examen realizado; -: examen no realizado; NR: examen realizado pero sin reporte oficial en el expediente.

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes.

Caso	Edad	Sexo	TF	DF	PP	Dia	AP	OA	HEP	ESP	FC
1	34	M	cont	4 m	Si	Si	No	No	Si	Si	90x
2	37	M	recu	6 m	Si	Si	C	No	No	Si	100x
3	18	F	recu	24m	Si	¿?	C, Supra,	Mes, retro,	No	No	88
4	24	M	recu	12m	No	Si	C,S,A, I, P	Med, Mes, Retro	Si	No	70x
5	22	F	Recu- cont	13m	Si	Si	A	Mes,	Si	Si	120x
6	40	F	Recu	11m	Si	Si	No	Mes, DBP	Si	Si	110x
7	24	F	Recu	4m	¿?	Si	No	Retro, Mes,	Si	Si	100x
8	42	M	Con	12m	Si	Si	C	Mes	Si	Si	90x
9	16	M	Con	3 sem	Si	Si	No	Mes,	Si	Si	120x
10	46	M	Int	2 m	Si	Si	C, S, A, I	Hilio Esp, Med, Retro	Si	Si	111x
11	21	M	Recu	4 a	No	Si	A	Mes	No	Si	100x
12	26	M	Recu	14m	No	Si	No	No	Si	Si	82x
13	59	F	Int	3 m	Si	No	No	Mes, Cel	No	Si	¿?
14	30	M	Cont	3m	Si	Si	No	Med?	Si	Si	110x
15	25	F	Recu	3a 4m	Si	Si	S-Izq	Cel	Si	Si	105x
16	22	M	Recu	7 m	Si	Si	No	Mes	Si	Si	80x
17	23	F	Recu	4m	Si	No	C,A, Occi	Cel, hilio Esp	Si	Si	120x
18	26	F	Recu	14m	Si	Si	No	Mes	Si	Si	120x
19	21	M	Cont	6sem	Si	Si	C,S	Mes	Si	Si	100x
20	32	F	¿?	12m	Si	¿?	C, A, Epitro	Meso, Mes, Cel, bazo	No	Si	125x
21	43	F	I	4m	Si	Si	No	No	No	No	120x

TF: tipo de fiebre; DF: duración de la fiebre; PP: pérdida de peso; Dia: diaforesis; AP: adenopatía periférica; OA: otras adenopatías. Hep: hepatomegalia; Esp: esplenomegalia; FC: frecuencia cardíaca; M: masculino; F: femenino; cont: continua; recu: recurrente; Int: intermitente; C: cervicales; S: supraclaviculares; A: axilares; P: poplítea; Occi: occipital; Epitro: epitrocLEAR; Mes: mesentérica; Meso: mesocolon; Retro: retroperitoneal; Med: mediastinal; Cel: celiaca; Hilio esp: hilio esplénica; DBP: duodeno - bilio - pancreático.

**Tabla 3. Hallazgos de laboratorio al ingreso para laparotomía**

	Hb g/dl	Leucos K/ $\mu$ l	Plt	Creat	BT/BD	ALB	GLOB	ALT	AST	FAlc	DHL
1	15.3	5.8	230	1.0	1/0.2	3.8	3.5	342	178	299	309
2	10	4.3	503	0.6	0.5/0.1	3.3	2.8	102	181	562	1224
3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	13.5	6.9	310	1.0	1/0.4	4	3.9	18	29	221	105
5	11.6	5.9	295	0.6	2.8/1.7	2.1	5.6	121	194	1191	274
6	11.4	6.2	223	0.7	1.8/0.7	2.8	5.5	51	123	136	483
7	13.2	5.8	149	0.6	0.6/0.1	3.4	3.2	70	54	168	169
8	9.2	9.6	624	0.8	1.2/0.4	3	3.5	40	31	133	417
9	9.4	19.6	750	-	0.6/0.2	2.3	3.9	61	91	185	532
10	11.7	9.1	150	0.6	0.6/0.2	1.8	6.1	31	142	242	1218
11	13.2	9.8	120	0.9	1.1/0.4	3.7	2.8	24	21	209	146
12	15.5	5.5	213	1.1	2.5/1.2	3.8	2.9	762	973	98	-
13	12.6	8.1	293	1.0	0.6/0	3.7	4.2	54	32	182	185
14	14.3	3.1	20	0.9	0.9/0.2	3.4	3.4	176	177	117	1050
15	10.8	9.3	426	0.6	0.6/0.1	3.4	4.6	14	21	177	86
16	12.6	5.2	363	0.8	1.3/1	2.9	4.5	185	184	887	234
17	6.5	3.1	206	1.1	0.7/0.5	1.9	4	12	79	116	2187
18	9.3	9.7	354	0.9	0.1/0	3.1	4.5	21	21	113	124
19	14.1	21.3	434	0.9	0.5/0.2	3	5.1	186	61	441	159
20	6.4	4.5	60	0.4	0.4/0.1	1.7	3.7	41	43	78	830
21	9.5	15.2	927	0.8	1.3/0.7	1.5	5.2	30	31	430	183

Hb: hemoglobina; Leucos: leucocitos; plt: plaquetas; creat: creatinina; BT: bilirrubina total; BD: bilirrubina directa; alb: albúmina; glob: globulina; ALT: alanino amino transferasa; AST: aspartato amino transferasa; FAlc: fosfatasa alcalina; DHL: deshidrogenasa láctica.

Tabla 4. Hallazgos Radiológicos y Endoscópicos.

	Rx Tórax	Rx S.P.	USG Abdomen	TC abdomen	TC tórax	TC S.P.	ECO	Endoscopia	Colonoscopia	Otros
1	N	-	-	Hep-Esp	N	-	-	Úlcera	Úlceras	Gaio 67 D.
2	N	-	-	Esp	N	-	N	Úlcera	Angiodisplasia, pólipos	
3	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
4	N	-	Esp	Esp, Adenoretro	Adeno Mediastino	-	-	-	-	
5	N	-	Hep-Esp	Hep - Esp	-	-	-	Comp extrínseca. Gastritis H. pylori	-	
6	N	-	Esteatosis hepa y esp	FINNSZ neg	-	-	-	-	-	SOM neg.
7	N	-	N	Hep - Esp	N	-	-	-	-	Jolly +
8	N	-	Hep-esp	Hep - Esp	-	-	-	-	-	Rx cuello con SLAA
9	N	Hipertrofia Coronet	-	Esp Quistes Hepa - riñón	Mínimo derrame pleural bil	-	Prolapso Valv. AV	-	N	GG óseo N
10	N	-	-	Hep - Esp	Adeno mediastino	-	-	-	-	-
11	N	-	Granulomas Hepáticos	Esp	-	-	-	-	-	GG hepa - esp
12	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
13	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
14	N	N	-	Hep - esp	N	-	Eng difuso valva anterior mitral	-	Múltiples úlceras en RS	-
15	Derrame pleural izq 50%	-	-	Hep - esp con lesiones focales en bazo	Derrame pleural loculado	-	-	-	-	-
16	N	Sinusitis maxilar izq	Hep-esp, litiasis, hidronefros	Hep - esp, litiasis renal bilateral	-	-	-	N	-	-
17	NR	-	-	Hep - esp	Adeno axilar 1.5	-	N	-	-	-
18	N	N	-	Quiste renal der	-	-	-	-	-	TI ascaris, CxE N
19	N	Eng. mucosa maxilar	N	Hep - Esp	-	-	-	-	-	SEGD, TI, CxE y SOM normal
20	N	-	Esp	N	-	-	-	-	-	-
21	N	-	N	Miomatosis uterina	-	-	-	Gastritis atrofica y reflujo biliar	Fisura anal posterior	GG tiroides sugiere tiroiditis

Rx: radiografía; USG: ultrasonido; TC: tomografía computada; ECO: ecocardiograma; GG: gammagrama; SOM: serie ósea metastásica; SEGD: serie esófago-rastro-duodenal; TI: tránsito intestinal; CxE: colon por enema. S.P.: senos paranasales; Hep: hepatomegalia; Hepa: hepático; Esp: esplenomegalia; Esples: esplénico; adeno: adenopatía; RS: rectosigmoides; hidronefros: hidronefrosis. N: normal; NR: no reportado; der: derecho; izq: izquierdo; Eng: engrosamiento.

ESTA TESIS NO SALI  
DE LA BIBLIOTECA

Tabla 5. Procedimientos invasivos pre - laparotomía

Caso	Bx adenopatía Periférica	Bx hepática percutánea	Bx hueso
1	-	Hepatitis crónica	MO hipocelular
2	-	-	Normal
3	(1) Adenitis necrozante (2) Hiperplasia folicular	(1) Normal (2) Hepatitis granulomatosa	(1) - (qx) (2) MO hipocelular
4	(1) Axilar: hiperplasia folicular con histiocitos. Cervical: mismo (2) Axilar: hiperplasia folicular linfoide	(1) Nódulos linfocitocitarios con células atípicas que sugiere E. Hodgkin, no se ven células Reed Sternberg (2) -.	(1) Normocelular con zona de fibrosis con escasas c. plasmáticas y de tipo histiocítico ¿Hodgkin? (2) -
5	Hiperplasia folicular mixta	Esteatosis, colestasis citoplásmica con focos de necrosis lobulillar e infiltrado inflamatorio por PMN (sugiere daño hepático tóxico)	- (qx)
6	-	Esteatosis hepática grado 4	Normal
7	-	-	Hiperplasia leve de serie roja
8	-	-	Normal
9	-	-	Hipercelular con cambios de diseritropoyesis
10	Subclavicular: linfadenitis dermatopática	-	No diagnóstica
11	Axilar: hiperplasia sinusal	Normal	No diagnóstica
12	-	-	-
13	-	-	-
14	-	Cambios regenerativos leves	Hipercelular
15	Normal (3 años antes)	Normal (3 años antes)	No diagnóstica
16	-	Esteatosis y hepatitis reactiva	Hiperplasia leve de serie roja
17	NR	-	Hiperplasia serie mielóide
18	-	-	Hipercelular 3 series
19	-	NR	Plasmocitosis reactiva
20	Cervical: hiperplasia folicular linfoide	Esteatosis y colestasis leves	Normal
21	-	-	Hipercelular y diseritropoyesis

Bx: biopsia; MO: médula ósea; qx: durante la cirugía;

Tabla 6. Características de la laparotomía					
#	Técnica	Biopsia hepática	Bx G.R.P.	Esplenectomía	Otros
1	Abierta	Hepatitis aguda con necrosis focal	No	No	-
2	Abierta	Presencia de histiocitos espumosos	No	Disminución severa de serie blanca, histiocitosis acentuada, hematopoyesis extramedular leve y eritrofagocitosis	FINNSZ
3	(1) Abierta (2) Abierta	(1) LNH (2) Hígado sin alteraciones de importancia	No	(1) LNH (2) -	(1) Bx g mesentéricos y mesocolon y Bx hueso normales
4	(1) Abierta (2) Abierta	(1) Nódulos linfo - histiocitarios compatible con E. Hodgkin (2) Normal	(1) Hiperplasia linf. (2) -	(1) Nódulos linfo - histiocitarios compatibles con E. Hodgkin (2) -	(1) Bx g mesentéricos con hiperplasia linfoide, MO normal. (2) G. mesentéricos con hiperplasia folicular, MO hipocelular.
5	Abierta	Sugiere hepatitis autoinmune	No	Congestión y eritrofagocitosis	Bx g mesentéricos NR. MO normal.
6	Abierta	No	No	Esplenomegalia congestiva	Bx g abdominales con hiperplasia linfoide
7	Convertida	Hiperplasia linfoide focal	No	Inflamación granulomatosa crónica, con hiperplasia de pulpa blanca y expansión de la región del manto y zona marginal PCR TB negativo	Bx g mesentéricos con hiperplasia mixta
8	Abierta	Colestasis mínima	No	Congestión pasiva crónica	Bx g mesentéricos con hiperplasia linforreticular, MO normocelular
9	Abierta	Esteatosis hepática, colestasis mínima	No	Congestión de pulpa roja e hiperplasia de pulpa blanca	Bx g mesentéricos con hiperplasia folicular
10	Laparoscopia	Esteatonecrosis grado II	No	Fibrosis y congestión de pulpa roja	Bx g hilio esplénico: hiperplasia sinusal, MO normal.
11	Abierta	Normal	No	Esplenitis granulomatosa y congestión pasiva	Bx g mesentéricos con hiperplasia folicular, MO normal.
12	Laparoscopia	Hígado con regeneración hepatocelular	No	No	No
13	(1) Abierta (2) Abierta	(1) Hepatitis granulomatosa (2) Normal	(1) No (2) No	(1) No (2) Si. NR	(1) No (2) Bx g mesentéricos y celíacos, MO NR.
14	Laparoscopia	Cambios inflamatorios inespecíficos	No	Congestión	-
15	Abierta	Pseudotumor inflamatorio	No	No	Bx g. celíacos con hiperplasia mixta, MO normal.
16	Abierta	Nódulos linfo - histiocitarios	No	Esplenitis granulomatosa con necrosis (tinciones ZN negativas)	Bx g mesentéricos con nódulos necróticos
17	Abierta	Esteatosis macrovesicular	No	Hiperplasia de pulpa blanca y congestión	Bx g celíacos con hiperplasia inmunoblástica atípica, MO normal.
18	Abierta	Esteatosis hepática G I	No	Nódulos linfocitocitarios y congestión pasiva crónica	Bx g mesentérico con hiperplasia sinusal, MO NR.
19	Abierta	Espacios porta con infiltrado linfocitario	No	Si (NR)	Bx ganglios mesentéricos (NR)
20	Abierta	Nódulos linfo - histiocitarios	No	Plasmocitosis reactiva en bazo	Bx g intraabdominales con hiperplasia linforreticular, MO hiperplasia serie blanca
21	Abierta	Esteatosis macrovesicular y áreas de necrosis coagulativa	No	Congestión pasiva crónica	-

Bx: biopsia; g: ganglios; G.R.P: ganglios retroperitoneales; MO: médula ósea; LNH: linfoma no Hodgkin; NR: no reporte (patología); ZN (Ziehl - Nielsen);

**Tabla 7. Diagnóstico final, duración de la fiebre pre LAPE, tiempo de retraso diagnóstico post LAPE, abordaje que llevó al diagnóstico definitivo, seguimiento post LAPE y estado actual de los pacientes.**

Caso	Diagnóstico (DF pre LAPE)	Retraso	Abordaje	Seguimiento	Estado actual
1	LNH de células T Centrofacial (4 m)	2 semanas	Bx mucosa rinofaringe	2 meses	Muerto.
2	LNH de células T (6 meses)	4 meses	Bx ganglio periférico y revisión	5 meses	Muerto. NGF. Rectorragia y choque.
3	Sin diagnóstico (inicialmente dx y tx como LNH). (24 meses)	10 años	Revisión de biopsias. Cuadro crónico de fiebre y adenopatía recurrente	18 años	Vivo.
4	Enf. de Hodgkin (12 meses)	28 meses	Nueva Patología "sugerente". LAPE	11 años	Vivo. En remisión post QT.
5	LNH centrofacial de células NK (13 meses)	3 años 8 meses	Bx de cornetes y septum por fiebre y epistaxis. Se encontraba en tx crónico con PDN por supuesta "hepatitis granulomatosa".	3 años 10 meses	Muerto.
6	LNH T de células grandes, difuso (11 meses)	14 meses	Bx ganglio axilar.	7 años	Vivo. En remisión post QT.
7	Sin diagnóstico (4 meses)	-	Autolimitada. Recurrencia de fiebre a los 5 años, nuevamente autolimitada.	7 años, 5 meses.	Viva. Autolimitado.
8	Enfermedad de Still (12 meses)	8 meses	Evolución. Tratamiento crónico con prednisona.	4 años	Vivo.
9	Enfermedad de Still (3 semanas)	1 semana	Exclusión. Buena respuesta al tx crónico con MTX.	4 años.	Vivo.
10	Enfermedad de Still (2 meses)	6 meses	Evolución. Buena respuesta a tx con MTX e indometacina	9 meses.	Vivo.
11	BOOP (4 años)	10 años	Bx pulmonar a cielo abierto y respuesta a tx con esteroides.	13 años, 6 meses.	Vivo.
12	Fiebre familiar del mediterráneo (14 meses)	9 meses	Evolución. Respuesta favorable a profilaxis con colchicina	2 años.	Vivo.
13	Hepatitis granulomatosa (3 meses)	3 meses	Segunda Buena respuesta con prednisona LAPE	6 años, 10 meses.	Vivo.

14	Pb. Sarcoidosis (3 meses)	4 meses	Niveles altos de ECA. Tx con azatioprina / prednisona.	7 meses	Muerto. Absceso rectal y fascitis necrozante extensa.
15	Sin diagnóstico. (3 años, 4 meses).	-	Pseudo tumor inflamatorio en biopsia de hígado.	3 meses	Vivo. Fiebre autolimitada a los 3 meses.
16	Sin diagnóstico (7 meses)	-	Fiebre recurrente posterior a respuesta inicial a antifímicos empíricos.	8 meses	Perdido.
17	Enfermedad Still (4 meses)	de 3 meses	Exclusión. Falla antifímicos empíricos. Respuesta a PDN.	2 años, 10 meses.	Vivo.
18	Toxoplasmosis (14 meses)	10 años	Revisión de serología de toxoplasmosis positiva.	10 años.	Vivo. Fiebre recurrente.
19	Sin diagnóstico (6 semanas)	-	Evolución.	3 meses.	Vivo. Autolimitado a los 3 meses.
20	Sin diagnóstico (12 meses)	14 meses	Tras mejoría inicial con antifímicos empíricos, desarrolló HAP grave y uveítis. Pb colagenopatía.	14 meses.	Deterioro. Alta por máximo beneficio.
21	Sin diagnóstico (4 meses)	-	-	3 meses.	Fiebre persistente. Perdido.

DF: duración de la fiebre; HAP: hipertensión arterial pulmonar; LAPE: laparotomía exploradora; MTX: metotrexate; PDN: prednisona; ECA: enzima convertidora de angiotensina; NGF: neutropenia grave y fiebre; LNH: linfoma no Hodgkin.

**Tabla 8. Comparación de anomalías clínicas entre los pacientes con diagnóstico final de linfoma vs. otros diagnósticos**

	No. pacientes (%) n = 21	Linfoma n = 5	Otros dx n = 16	p*
<b>Diaforesis</b>	17	5	12	NS
<b>Pérdida de peso</b>	17	4	13	NS
<b>Hepatomegalia</b> (clínica o radiológica)	15	4	11	NS
<b>Esplenomegalia</b> (clínica o radiológica)	18	4	14	NS
<b>Adenopatías periféricas</b>	11	3	8	NS

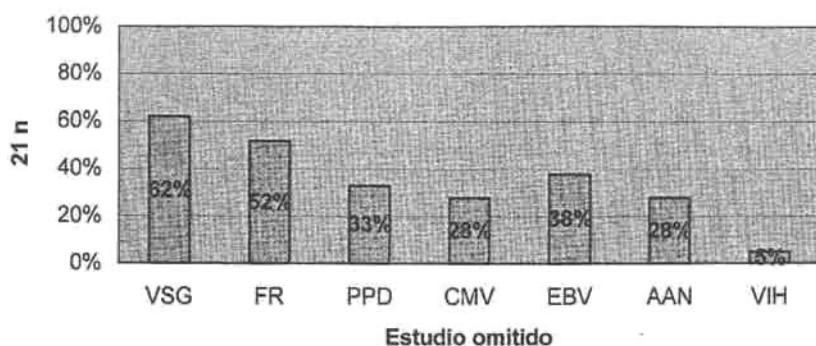
\* Prueba exacta de Fisher.

**Tabla 9. Comparación de anomalías de laboratorio entre los pacientes con diagnóstico final de linfoma vs. otros diagnósticos.**

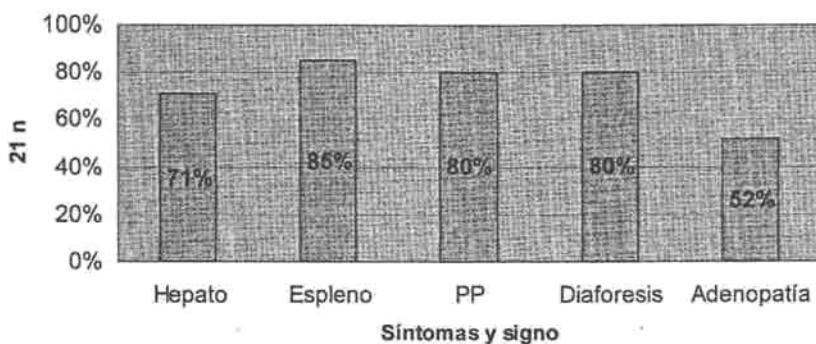
	No. Pacientes (%) n = 21	Linfoma n = 5	Otros dx n = 16	p *
<b>Anemia</b> Hombres $\leq$ 14.4 g / dl Mujeres $\leq$ 12.9 g / dl	15	4	11	NS
<b>Leucocitosis</b> $\geq$ 12 K / $\mu$ l	3	0	3	NS
<b>Leucopenia</b> $\leq$ 3.9 K / $\mu$ l	3	1	2	NS
<b>Trombocitosis</b> $\geq$ 450 K / $\mu$ l	4	1	3	NS
<b>Trombocitopenia</b> $\leq$ 150 K / $\mu$ l	3	0	3	NS
<b>Elevación de Transaminasas</b> ALT $\geq$ 69 AST $\geq$ 56	10	3	7	NS
<b>Elevación de Fosfatasa alcalina</b> Hombres $\geq$ 153 Mujeres $\geq$ 131	12	4	8	NS
<b>Elevación de Deshidrogenasa láctica</b> DHL $\geq$ 197	11	4	7	NS

\* Prueba exacta de Fisher.

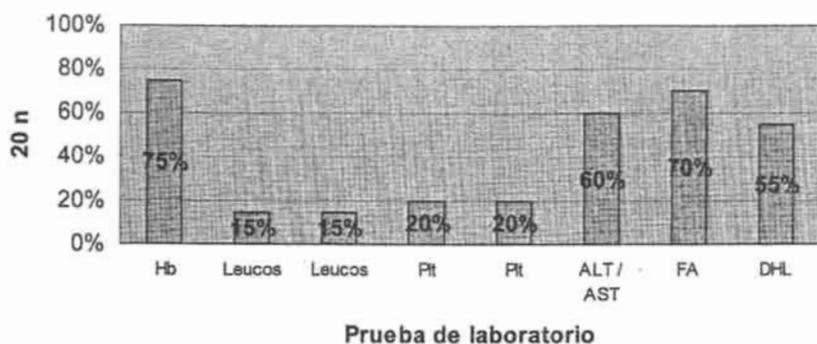
**Gráfica 1. Frecuencia de omisión de estudios diagnósticos pre - laparotomía**



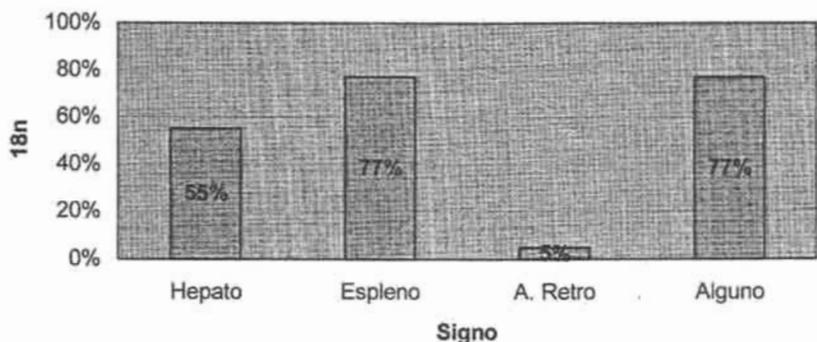
**Gráfica 2. Frecuencia de hallazgos clínicos pre - laparotomía**



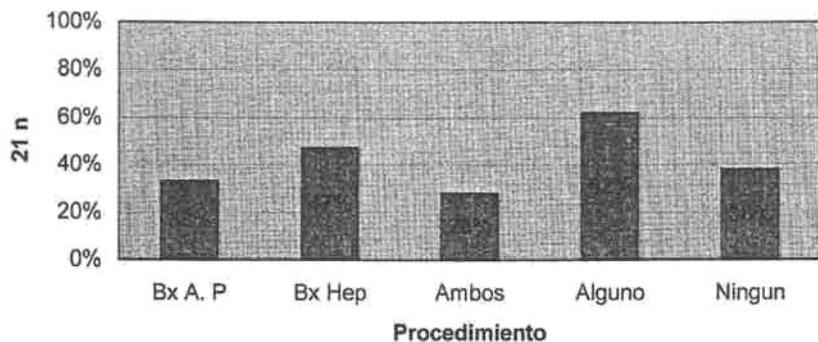
**Gráfica 3. Frecuencia de anomalías de laboratorio pre - laparotomía**



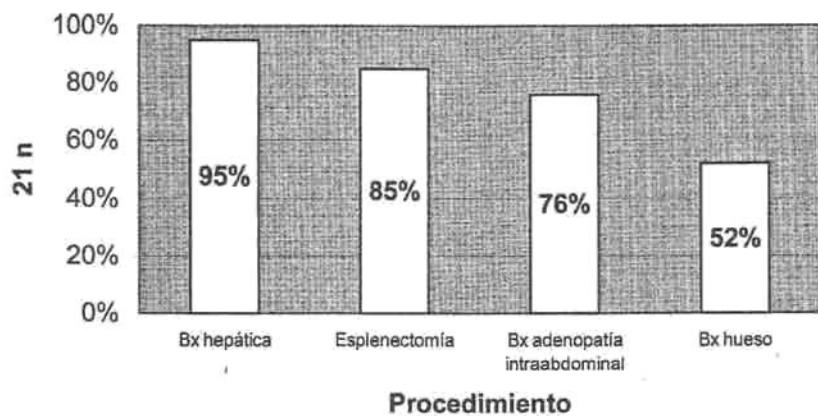
**Gráfico 4. Frecuencia de alteraciones intra - abdominales en TAC pre - laparotomía**



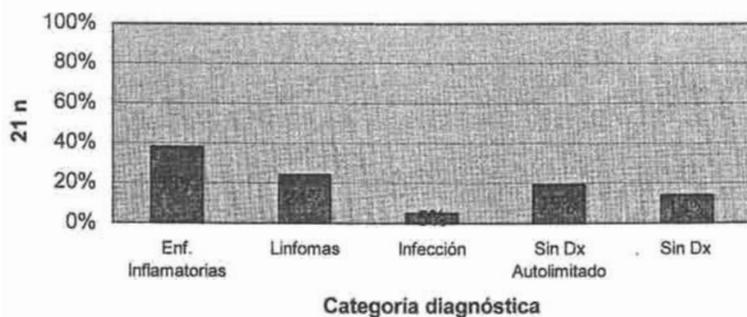
**Gráfica 5. Frecuencia de procedimientos invasivos pre - laparotomía**



**Gráfico 6. Frecuencia de procedimientos durante laparotomía / laparoscopia exploradora**



**Gráfica 7. Frecuencia de categorías diagnósticas finales**



**Gráfica 8. Mortalidad en pacientes con FOD y laparotomía negativa (5n=24%)**

