

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

**COMPARACIÓN ENTRE LOS CRITERIOS CLÁSICOS DE DIAGNÓSTICO DE FIEBRE  
DE ORIGEN OSCURO Y LOS PROPUESTOS POR KNOCKAERT Y SU  
REPERCUSIÓN EN CAMBIOS EN ESPECTRO CLÍNICO Y EPIDEMIOLÓGICO EN EL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN LA RAZA**

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE  
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DRA GISELA ARIAS LUNA

ASESOR DE TESIS: DR MOISES CASARRUBIAS RAMIREZ

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL  
"LA RAZA"



MÉXICO, D.F.

2005

0350875



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**

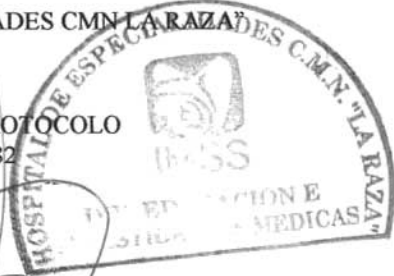
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO LA RAZA

“COMPARACIÓN ENTRE LOS CRITERIOS CLÁSICOS DE DIAGNÓSTICO DE FIEBRE  
DE ORIGEN OSCURO Y LOS PROPUESTOS POR KNOCKAERT Y SU  
REPERCUSIÓN EN CAMBIOS EN ESPECTRO CLÍNICO Y EPIDEMIOLÓGICO EN EL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN “LA RAZA”

REGISTRO DE PROTOCOLO  
No 040782



---

DR JESÚS ARENAS OSUNA  
JEFE DE EDUCACIÓN MEDICA E INVESTIGACIÓN HOSPITAL DE  
ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”

---

DR RAUL ARIZA ANDRACA  
TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA  
INTERNA CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”

---

DR MOISÉS CASARRUBIAS RAMÍREZ  
ASESOR DE TESIS  
MEDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA HOSPITAL DE  
ESPECIALIDADES CMN “LA RAZA”



---

DRA GISELA ARIAS LUNA  
RESIDENTE EL CUARTO AÑO DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Gisela Arias Luna

FECHA: 21 Octubre 2005

FIRMA: [Firma]

"¿Quieres ser médico, hijo mío?" recordando a *Esculapio*:

"Piénsalo bien, mientras estás a tiempo. Pero, si indiferente a la fortuna, a los placeres, a la ingratitud, si sabiendo que te verás solo entre las fieras humanas, tienes un alma lo bastante estoica para satisfacerte con el deber cumplido sin ilusiones; si te juzgas pagado lo bastante con la dicha de una madre, con una cara que sonríe porque ya no padece, con la faz de un moribundo a quién ocultas la llegada de la muerte; si ansias conocer al hombre, penetrar todo lo trágico de su destino, entonces **¡HAZTE MÉDICO Y DESPUÉS INTERNISTA, HIJO MÍO!** (Rev Cubana Med 1999;38(1):79-90)

## DEDICATORIAS

A MI DIOS :

GRACIAS POR DARMER LA OPORTUNIDAD DE SER MÉDICO Y PODER DISFRUTAR  
CADA DIA DE UN NUEVO AMANECER.

A MI MADRE:

*SRA OFELIA LUNA CASTRO.*

SIN TI NO HUBIERA PODIDO, GRACIAS POR SOPORTARME Y RECUERDA QUE  
PUEDES SER SOLAMENTE UNA PERSONA PARA EL MUNDO, PERO PARA MÍ TU  
ERES EL MUNDO: *GRACIAS*

A MI TÍA

*TAIDE LUNA CASTRO*

POR SER UNA DE LAS PERSONAS MAS SENCILLAS Y QUE SIEMPRE CONFIO EN  
MI. GRACIAS POR TU APOYO

A MI TIO:

*IGNACIO ARIAS CHAVEZ*

POR TODO TU APOYO Y POR MOSTRARME QUE UNO PUEDE SER MAS AUNQUE  
SEAS DE LA CUNA MAS SENCILLA Y LO MAS IMPORTANTE QUE FUISTE MI  
FIGURA PATERNA GRACIAS.

A MI ABUELA:

*JUVENTINA CASTRO HERNANDEZ*

POR SER MI SEGUNDA MADRE Y POR EL AMOR QUE ME TIENES.

A MIS HERMANOS:

*ALBERTO ARIAS LUNA Y EDUARDO ARIAS LUNA*

POR ESTAR SIEMPRE EN MIS MOMENTOS MAS TRISTES, POR HACERME REIR  
CUANDO YA NO PODIA MAS, POR AYUDARME EN TODO, POR SER USTEDES Y  
DOY GRACIAS A DIOS POR TENERLOS COMO HERMANOS.

A MI HERMANA

*LUZ VERÓNICA ARIAS LUNA*

TE QUIERO NO POR QUIEN ERES SINO POR QUIEN SOY CUANDO ESTOY  
CONTIGO. GRACIAS POR TU APOYO EN CADA MOMENTO DE MI CARRERA.

A MI TIO

*JAVIER LUNA CASTRO QEPD*

PORQUE POR TI ME DECIDI A SER MEDICO Y SIGO TU CONSEJO DE NO  
CONVERTIRME COMO LOS MEDICOS QUE TE TRATARON.

*A TODA MI FAMILIA MUCHAS GRACIAS Y QUE DIOS LOS BENDIGA*

## **AGRADECIMIENTOS:**

A MI TUTOR DE TESIS

***DR MOISÉS CASARRUBIAS RAMÍREZ***

POR TODA LA PACIENCIA, CONFIANZA, ENSEÑARME QUE LA MEDICINA INTERNA VA MAS ALLA DEL SIMPLE CONOCIMIENTO Y MOSTRARME EL LADO HUMANO DE LA MEDICINA.

“Una de las cualidades esenciales del clínico es el interés en la humanidad, pues el secreto del cuidado del paciente está en cuidar al paciente” Frances Weld peabody (1881-1927)

A MI MEJOR AMIGA

**DRA VANESA LOPEZ RODRÍGUEZ MEDICO INTERNISTA**

POR EL HECHO DE ESTAR SIEMPRE PARA MI, SIMPLEMENTE GRACIAS.

Porque Tú eres...

Mi amiga,

Mi compañía,

A través de los buenos y malos tiempos

Mi amiga,

Mi hermano,

A través de momentos felices y tristes,

A mi lado te encuentras,

A mi lado tu caminas,

Estas ahí para escucharme,

Estas ahí para hablarme,

Con alegría, con una sonrisa,

Con dolor y lagrimas,

Yo se que estarás ahí, a través de los años

## INDICE

### PAGINA

<b>RESUMEN .....</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCCION .....</b>	<b>2</b>
<b>MARCO TEORICO .....</b>	<b>4</b>
<b>MATERIAL Y METODOS .....</b>	<b>10</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>14</b>
<b>DISCUSION .....</b>	<b>24</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>34</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>35</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>37</b>

## **RESUMEN**

**Introducción:** La fiebre de origen oscuro (FOO) es un síndrome que continua siendo un reto para el médico internista por la gran cantidad de controversias que existe en los criterios para definir el síndrome. El objetivo de tesis es evaluar si los pacientes con diagnóstico de FOO de acuerdo a los criterios de Petersdorf tendrán una frecuencia relativa de enfermedades causales (neoplasias, infecciones o enfermedades autoinmunes misceláneas) diferente de la observada en pacientes con FOO diagnosticados con los criterios de Knockaert.

**Métodos:** se realizará una revisión de los casos de FOO desde enero del 2003 a enero del 2005 del servicio de Medicina Interna como criterio de ingreso se requiere que cumplan con los criterios de Petersdorf en donde se obtendrán las causas de FOO dividiéndolas en las 4 categorías causales, ya comentadas. y de estos se determinará cuales cumplen con los criterios de Knockaert y establecer frecuencias relativas de cada una de las categorías causales con estos criterios y se comparan entre los 2 criterios diagnósticos de FOO.

**Resultados:** se encontraron 33 expedientes con diagnósticos de FOO de los cuales 3 se excluyeron por no encontrarse en el archivo, 8 no cumplían con los criterios de Petersdorf por lo que se revisan 22 expedientes que cumplían con los criterios clásicos; de los cuales solo 1 tenía criterios de Knockaert a su inicio, los restantes lo completaron durante su estancia hospitalaria; frecuencias de las categorías diagnósticas son 40%, infecciosas 23%, inflamatorias no infecciosas 4.5%, misceláneas 4.5%, neoplásicas 4.5%, e indeterminadas 28%; se realizó un análisis preliminar utilizando prueba exacta de Fisher para establecer diferencia entre ambos criterios de diagnóstico no es estadísticamente significativo.

**Conclusión.** Los nuevos criterios de diagnóstico propuesto por Knockaert para FOO proporcionan un cambio en la frecuencia de cada una de las categorías diagnósticas aumentando el diagnóstico de enfermedades con presentación atípica o de muy difícil diagnóstico; sin embargo se necesitara un estudio prospectivo además con mayor muestra para determinar una diferencia.



## **INTRODUCCIÓN**

La fiebre de origen oscuro (FOO) es un síndrome que continua siendo un reto para el médico internista. En la última década se han presentado una serie de controversias en los criterios para definir este síndrome. Desde los primeros criterios establecidos en el estudio clásico de Petersdorf y Beeson, las controversias se han dirigido específicamente a uno de los criterios: el que propone un intervalo de tiempo de estudio, ya sea con el paciente ambulatorio u hospitalizado. Debido a esto, Knockaert y previamente, Lifshitz, han sugerido un cambio de criterio cuantitativo (tiempo de estudio) a otro cualitativo (un protocolo básico de estudios negativos), para definir a los pacientes con FOO de manera más uniforme, además de facilitar el diagnóstico y compartir las experiencias entre los diferentes hospitales y ciudades. No sólo se han planteado cambios en los criterios diagnósticos de la FOO, sino que también se ha observado una variación en la frecuencia relativa de las diferentes enfermedades causales, como consecuencia de la transición epidemiológica, la existencia de mejores recursos tecnológicos para el diagnóstico y la disponibilidad de mejores estrategias diagnósticas. Con base en lo anterior y considerando que al modificarse los criterios diagnósticos habrá también un cambio en el espectro clínico de las diferentes causas del síndrome, hemos decidido llevar a cabo un estudio en el que se comparen la frecuencia relativa de las causas de FOO, en dos grupos de pacientes diagnosticados de acuerdo a dos criterios diferentes (Petersdorf o Knockaert)

## OBJETIVO GENERAL

Evaluar si los pacientes con diagnóstico de FOO de acuerdo a los criterios de Petersdorf tendrán una frecuencia relativa de enfermedades causales (neoplasias, infecciones o enfermedades autoinmunes) diferente de la observada en pacientes con FOO diagnosticados con los criterios de Knockaert.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Evaluar si existe un cambio en la frecuencia de las diferentes categorías causales de FOO de acuerdo al tipo de criterios diagnósticos utilizados.
2. Describir la frecuencia relativa de las diferentes categorías causales de FOO en pacientes del departamento de Medicina Interna de HE CMN "La Raza".
3. Evaluar si los pacientes con FOO diagnosticados de acuerdo a los criterios de Petersdorf, tendrán una frecuencia relativa de enfermedades neoplásicas, diferente de la observada en pacientes con FOO diagnosticados con los criterios de Knockaert.
4. Evaluar si los pacientes con FOO diagnosticados de acuerdo a los criterios de Petersdorf, tendrán una frecuencia relativa de enfermedades infecciosas diferente de la observada en pacientes con FOO diagnosticados con los criterios de Knockaert.
5. Evaluar si los pacientes con FOO diagnosticados de acuerdo a los criterios de Petersdorf, tendrán una frecuencia relativa de enfermedades autoinmunes diferente de la observada en pacientes con FOO diagnosticados con los criterios de Knockaert.

## MARCO TEORICO

La fiebre se define como la elevación de la temperatura por encima de la variación diaria normal, su mecanismo de producción consiste en un reajuste a la alza del centro termorregulador, y se acepta como criterio una temperatura mayor de 38° C. La variación por arriba de lo normal, que no alcanza los 38°C (+37.5- 38°C) se denomina febrícula (1) La fisiopatogenia de la fiebre es la misma para procesos de muy diferentes etiologías, lo que la convierte en un signo totalmente inespecífico, (2) que puede ser producida por enfermedades infecciosas y no infecciosas. La fiebre se acompaña de otros síntomas y signos, diferentes de los que constituyen propiamente el síndrome febril, y que en conjunto permiten al clínico identificar su causa. Sin embargo, ocasionalmente la fiebre es la única manifestación de enfermedad y cuando no autolimita en corto tiempo, se constituye en un síndrome que tradicionalmente ha sido considerado uno de los más grandes retos diagnósticos para el médico internista (3) Este síndrome se ha denominado de muy diferentes formas: fiebre de origen inexplicado, fiebre prolongada, fiebre en estudio, fiebre de origen indeterminado, fiebre de origen desconocido, fiebre de origen oscuro, fiebre criptogenica y hasta pirexia persistente (4) Sin embargo a pesar de los múltiples nombres aún se conservan los criterios propuestos en la definición clásica de Petersdorf y Beeson ( ver anexo 1); ésta para fines prácticos, continúa vigente y se enuncia como fiebre de más de tres semanas de duración, con temperaturas superiores a 38° C medidas en varias ocasiones y que persiste, sin diagnóstico etiológico después de una semana de estudios en un medio hospitalario. La condición de sobrepasar la temperatura de 38° C tiene por finalidad excluir aquellos casos de hipertermia habitual o esencial cuya temperatura corporal oscila entre 37,3 a 37,8° C no superando nunca los 38° C. El criterio de las tres semanas de duración, como mínimo, permite excluir todos

aquellos padecimientos que autolimitan en un plazo menor, como ocurre con las virosis más comunes, y por último, el más controvertido de los criterios es el que se refiere a una semana de estudios hospitalarios, los cuales a pesar de no ser precisados por estos autores, se infiere que deberían incluir al menos pruebas serológicas, cultivos bacterianos, pruebas cutáneas, radiografías de tórax y pielografía intravenosa que eran los estudios apropiados para su época. Estos criterios pretendían diferenciar a los pacientes con fiebre de origen oscuro, de aquellos con "fiebre en estudio" es decir aquellos cuya causa de fiebre se desconoce por no haberse realizado un mínimo de estudios iniciales.

Sin embargo por los adelantos tecnológicos, avance en la fisiopatología y cambios en el perfil epidemiológico de las enfermedades ha sido necesario a través del tiempo establecer cambios en los criterios diagnósticos de FOO; En 1991 Durack y Street (6) proponen una clasificación para FOO en 4 categorías ( anexo 1)

Esta propuesta se basa en que los pacientes inmunocomprometidos, como pacientes con VIH/SIDA o neutropénicos, y los pacientes con fiebre hospitalaria, tienen un riesgo elevado de deterioro causado por su disfunción inmune y representan un espectro clínico diferente que requiere un abordaje especial. También proponen un cambio en el tercer criterio de Petersdorf para la FOO clásica. Este consiste en sustituir una semana de estudios hospitalarios por un criterio de tres días de hospitalización o tres visitas consecutivas. Esta propuesta refleja cambios en la práctica médica caracterizados por una tendencia al tratamiento ambulatorio y una mayor disponibilidad de recursos diagnósticos en menos tiempo (8) Sin embargo estos autores no establecieron cual es el protocolo que debe realizarse antes de catalogar a un paciente como FOO. Knockaert y colaboradores (13) proponen cambiar el criterio cuantitativo, basado en días de estancia hospitalaria o número de consultas, por otro cualitativo, es decir, definiendo los estudios

que deben realizarse antes de definir un caso de FOO (anexo 2).

Es difícil establecer la frecuencia y espectro clínico de las causas de FOO dado que no existen estudios referidos a un grupo concreto de población, por lo que siempre habrá que tenerse en cuenta que la incidencia y frecuencia de las diferentes causas pueden variar si se utiliza un criterio distinto de FOO así como si se considera un área geográfica o grupo de edad.

La distribución de las causas de FOO ha variado en los últimos 50 años como consecuencia de la transición epidemiológica, la existencia de mejores recursos tecnológicos para el diagnóstico y la aplicación de mejores estrategias de estudio (17). Además la lista de enfermedades causales de FOO es muy extensa por lo cual los diferentes estudios publicados las han agrupado en categorías. En base a las diferentes series de casos y estudios de cohorte reportadas en la literatura mundial las principales categorías causales de FOO son:

1. FOO causa infecciosa: 30-40%
2. FOO debido a neoplasias: 20-30% de los casos.
3. FOO enfermedades autoinmunes: 10-15%
4. FOO por misceláneas : 10-15%
5. FOO indeterminada: 5-15%.

Las causas infecciosas ocupan el primer lugar reportándose hasta en 1/3 de los pacientes en cada una de las series reportadas; siendo las más frecuentes la tuberculosis, los abscesos intraabdominales y la endocarditis. En relación a la edad, la TB se encuentra más frecuentemente en ancianos que en pacientes jóvenes.

En segundo lugar se reportan las causas neoplásicas, las cuales son más comunes en

ancianos, siendo las más frecuentes la Enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin, leucemias, mieloma múltiple y cáncer de colón. Cabe mencionar que la importancia de estas causas ha disminuido probablemente por la fácil detección por estudios tales como son la tomografía y el ultrasonido.

El tercer lugar corresponde a las enfermedades del tejido conectivo dentro de las principales etiologías se encuentra la arteritis temporal, artritis reumatoide, enfermedad de Wegener, poliarteritis nodosa, lupus eritematoso sistémico, sarcoidosis y enfermedad de Still.; En el cuarto lugar se documentan las misceláneas dentro de las cuales incluyen infartos pulmonares, patologías tiroideas y todos aquellos procesos que alteren el mecanismo de termorregulación como son los tumores cerebrales o síndrome neuroléptico. (ver anexo 3)

En México durante la década de los ochentas y noventas se realizan análisis de serie de casos en donde se determina que las causas de FOO en orden de frecuencia se correlacionan con lo reportado en la literatura mundial, siendo las causas más frecuentes las infecciosas; dentro de éstas la tuberculosis, toxoplasmosis y leishmaniasis ocupan los primeros lugares; el segundo lugar las neoplásicas como primera causa Enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin. En tercer lugar las enfermedades de tejido conectivo como son lupus eritematoso sistémico y poliarteritis nodosa. Y el resto incluidas en otras categorías. En estas series se toman como criterios diagnósticos los propuestos por Petersdorf para FOO, y hasta el momento no se han tomado en cuenta los cambios en dichos criterios que se han presentado a través del tiempo para reportar y estandarizar una serie de casos. Ya en su artículo de FOO, el Dr. Lifshitz, al igual que Knockaert, propone que al ser difícil comparar el abordaje diagnóstico que puede realizarse en distintos hospitales en una semana de internamiento; deben considerarse los recursos disponibles en cada centro y plantear un mínimo de estudios básicos para considerar a un

paciente como portador de FOO. Específicamente propone que en nuestro medio, dichos estudios deberían incluir al menos: una Biometría hemática completa, estudios de química sanguínea, examen general de orina, cultivos de sangre y orina y ultrasonido de abdomen (3, 5).

En el anexo 4 se ofrecen las series de casos en México y las categorías causales reportados.

Sin embargo debemos señalar que existen limitaciones en todos los estudios acerca del tema:

- Únicamente se cuenta con estudios descriptivos, series de casos. estudios de cohorte y no se cuenta con estudios ensayos clínicos controlados.
- Se refiere a pacientes de tercer de atención en países desarrollados, en los que las ventajas tecnológicas están al alcance del médico, en comparación con México en donde no se cuenta con el desarrollo tecnológico para llevar a cabo un protocolo de estudio riguroso.
- No existe un estándar de oro para obtener el diagnóstico etiológico de FOO, ya que finalmente se obtiene el diagnóstico por varias vías, incluyéndose historia natural, biopsia, cirugía e incluso postmortem.
- No se han utilizado criterios uniformes para definir a los pacientes con FOO dado que los recursos disponibles durante tres semanas de hospitalización en los diferentes hospitales que han reportado su experiencia es diferente.

Por lo anterior, modificar los criterios diagnósticos de FOO hacia un enfoque cualitativo basado en los resultados negativos de un protocolo básico de estudios, tal como propone Knockaert, permitiría contar con un criterio más uniforme y comparable entre los diferentes autores. Sin embargo, el modificar los criterios en este sentido, traería como

consecuencia un cambio en la frecuencia relativa de las diferentes enfermedades causales de FOO, dado que muchas de las neoplasias y enfermedades del tejido conectivo, serían diagnosticadas con el protocolo de Knockaert, antes de calificar como casos de FOO.

De acuerdo a lo anterior, consideramos que la aplicación de un nuevo criterio diagnóstico modificaría la frecuencia de las diferentes causas del síndrome por lo que hemos decidido llevar a cabo un estudio que compare la frecuencia relativas de las causas de FOO, utilizando dos criterios diferentes para su diagnóstico.



## **MATERIAL Y MÉTODOS:**

Se revisarán los expedientes de todos los casos de FOO ingresados en el servicio de Medicina Interna del Centro Médico Nacional "La Raza" del primero de enero del 2003 al primero de enero del 2005. Se incluirán todos aquellos que cumplan los criterios de Petersdorf los cuales se establecen a continuación:

1. Temperatura mayor de 38,3° C en al menos tres ocasiones,
2. Que dura al menos 3 semanas,
3. En la que no se alcanza un diagnóstico después de una semana de ingreso hospitalario.
4. Y no se alcance el diagnóstico después de una anamnesis y exploración física completas (tabla II), y los mínimos exámenes requeridos para el diagnóstico de FOD:

- a. Biometría hemática completa y con diferencial
- b. Pruebas de funcionamiento hepático y renal, electrolitos, química sanguínea.
- c. Uroanálisis microscopico
- d. Radiografía de tórax
- e. Ultrasonido pélvico y abdominal
- f. Cultivos bacterianos, parásitos, hongos, TORCH, VDRL, reacciones febriles

Se excluye a los pacientes inmunodeprimidos, ya que en ellos las causas de fiebre y el abordaje diagnóstico es distinto. Consideraremos inmunodeprimidos a aquellos pacientes que cumplan alguno de los siguientes criterios:

- a. Neutropenia ( $< 1000$  leucocitos o  $< 500$  neutrófilos/ mL) de al menos una semana de duración durante los tres meses previos al inicio de la fiebre.
- b. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
- c. Hipogammaglobulinemia con IgG  $< 50\%$ .
- d. Tratamiento con 10 mg./día o más de prednisona o equivalente durante al menos 2 semanas antes del comienzo de la fiebre.
- e. Tratamiento con otros fármacos que pudieran condicionar fiebre. (se anexa lista de medicamentos que pueden condicionar fiebre o que su uso determina inmunosupresión).

No hacemos referencia a las nuevas categorías de FOO definidas por Durack y Street (6) (FOO nosocomial, en neutropénicos y en la infección VIH), ya que son cuadros febriles en poblaciones especiales, con una etiología distinta de la FOO clásica que requieren, por tanto, un enfoque diagnóstico y terapéutico diferente.

Se revisarán los expedientes de los pacientes identificados como casos de FOO antes descritos y de no ser posible de los resúmenes clínicos archivados en el Servicio, si no se encuentra con los expedientes o no completa los datos requeridos se excluirán del estudio.

De los expedientes que cumplan con los criterios mencionados se clasificarán en dos grupos los que cumplan el criterio clásico, ya comentados y aquellos que además cumplan con el protocolo de estudio propuestos por Knockaert (ANEXO 2) , a los cuales se determinarán sus categorías diagnósticas de acuerdo a frecuencias.

Para establecer el diagnóstico de cada una de las categorías se solicitará que 2 médicos internistas o un internista y el subespecialista de acuerdo a la categoría diagnóstica, analicen el expediente y determinen la causa, en forma independiente y cegado. En los

casos en que exista discrepancia se discutirá cada caso entre los revisores y se establecerá por consenso.

Las categorías diagnósticas se establecerán como infecciosas, misceláneas, neoplásicas e inflamatorias o sin diagnóstico posterior a la aplicación de ambos protocolos de estudio en cada paciente de tal manera que se compare la frecuencia de cada una de ellas. Tomando en cuenta las etiologías más comunes de FOO en cada una de las categorías son:

Las enfermedades infecciosas se clasificarán como:

1. de certeza

- a. Si existe cultivo positivo o tinción positiva en estudio histopatológico o citológico.
- b. Serología diagnóstico positiva
- c. Pruebas de PCR positiva

2. Probable

- a. Estudio de imagen
- b. Prueba terapéutica
- c. Otros estudios

Se considera que la FOO es secundaria a neoplasia si se tiene estudio histopatológico o citológico como diagnóstico de certeza y probable si tiene estudio de imagen sugestivo de neoplasia y que se descarte otras causas de la fiebre principalmente causa infecciosa. Si posterior a la aplicación de antimicrobianos persiste la fiebre se dará prueba terapéutica con naproxeno en donde si presenta disminución de la fiebre con su administración consideramos que puede ser secundaria a proceso neoplásico.

En cuanto a las patologías autoinmunes será necesario que cumplan con los criterios diagnósticos tanto clínicos como de laboratorio o que al menos se encuentre alguno de ellos para considerar como enfermedad autoinmune, además que en aquellos que se

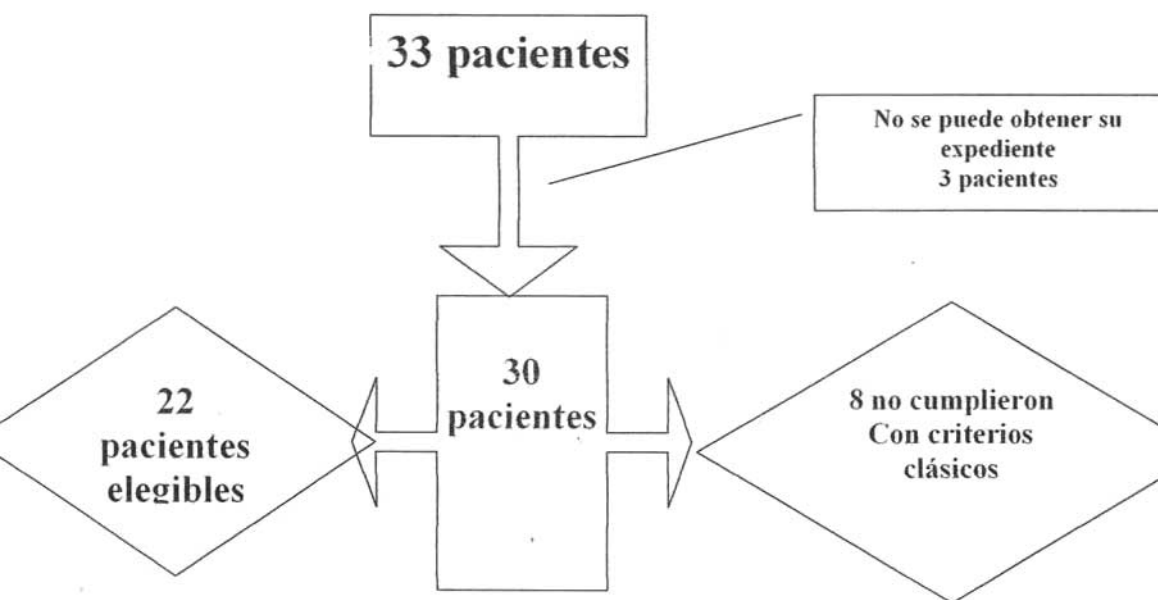
sospeche y se encuentren dentro del espectro clínico de estos pacientes podemos considerar como una presentación de estas enfermedades. Para lo cual tomamos los criterios diagnósticos de la ARA para las patologías autoinmunes más frecuentes, artritis reumatoide, enfermedad de Still, polimialgia , vasculitis, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Reiter.

En cuanto a las patologías misceláneas consideramos a secundaria a fármacos la cual es si al suspender el fármaco hay disminución y desaparición de la fiebre en los días subsecuentes tomando en cuenta la lista de medicamentos (Ver anexo 6) los cuales son los más asociados a este síndrome. En cuanto la fiebre facticia el paciente en el hospital se encuentra bajo la supervisión parcial de enfermería y es difícil que puedan alterar la mediciones de temperatura por lo que si durante su estancia hospitalaria no se corrobora fiebre se considera como FOO facticia.

Causa desconocida :Todas estas categorías y sus causas están resumidas en la anexo 5 comentada en la sección de antecedentes. Debido a que cada una de estas tiene sus criterios de diagnóstico establecidos remitimos al lector a los mismos en los libros o consensos de cada patología.

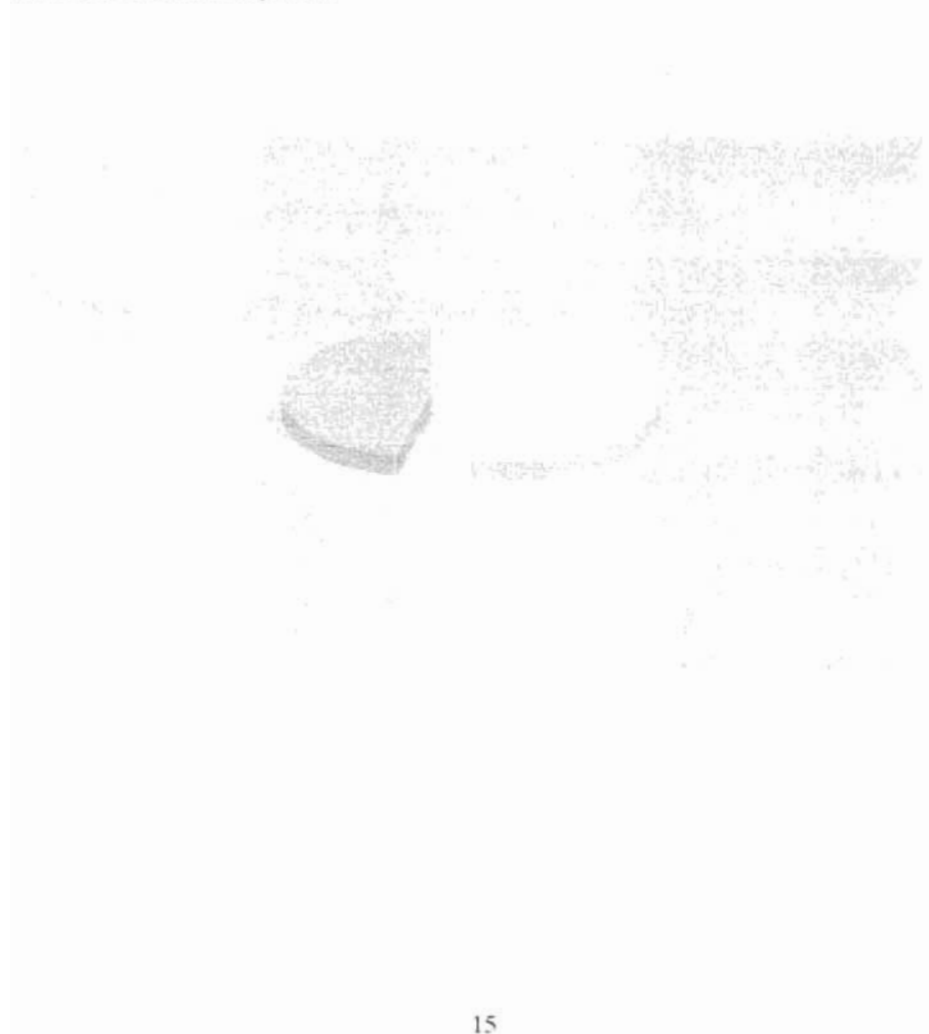
## RESULTADOS

Durante el periodo que tomamos para el diagnóstico el cual tuvo que ser extendido para poder obtener la muestra programada, por lo que se tomo en cuenta desde enero del 2003 a enero del 2005. Nosotros obtuvimos en este período 33 pacientes de los archivos de Medicina Interna en los cuales se dio el diagnóstico de FOD o síndrome febril en estudios, de los cuales 3 fueron excluidos por no encontrarse en archivo. De esta población fuente 8 fueron descartados por no cumplir criterios clásicos de FOD, por lo que nuestra población elegible fueron 22 pacientes los cuales cumplían criterios clásicos de FOD.

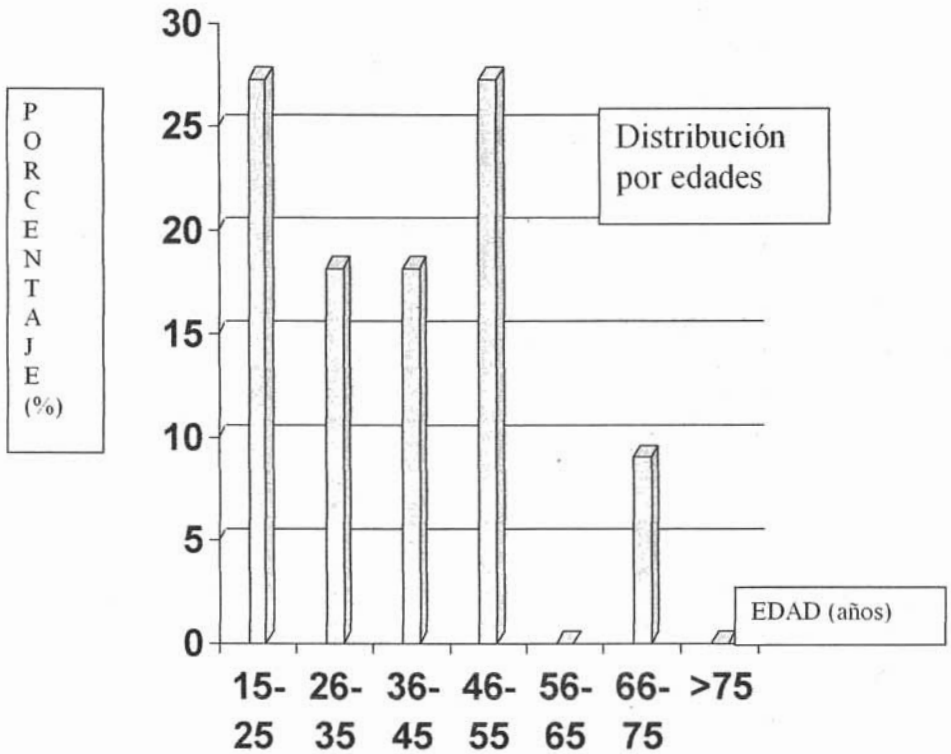


ALGORITMO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

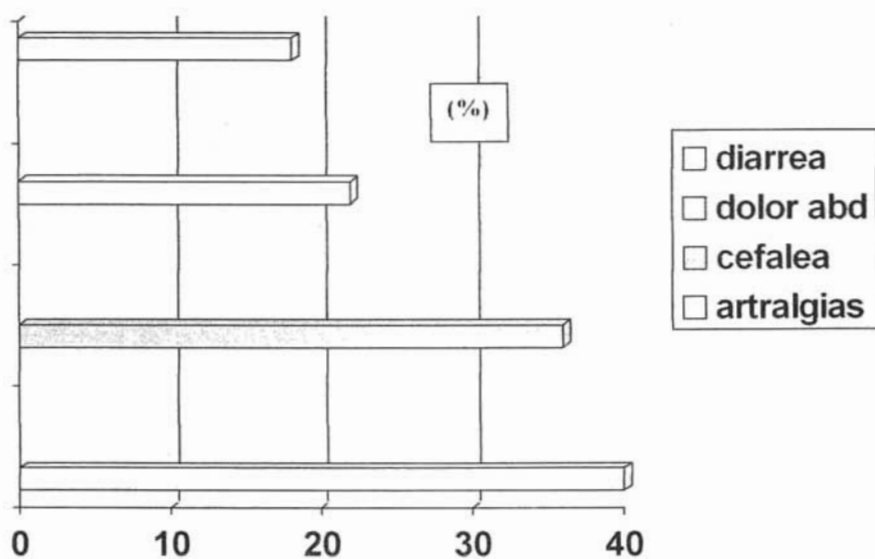
Tabla 1. Distribución por sexo en donde el 31.8% son mujeres y 68.18% hombres, con una relación hombre:mujer 2:1.



Distribución por edades dividido en decenios en donde las edades más frecuentes son 15 a 25 años así como de 46 a 55 años de edad con porcentaje de 27.27% respectivamente en el siguiente gráfico se muestra los demás porcentajes.



## SÍNTOMAS ASOCIADOS MAS COMUNES DE LOS PACIENTES CON FOD



Gráfica que muestra porcentaje de los síntomas más comunes de los pacientes con fiebre de origen a determinar.



### SIGNOS ASOCIADOS MAS COMUNES DE LOS PACIENTES CON FOD

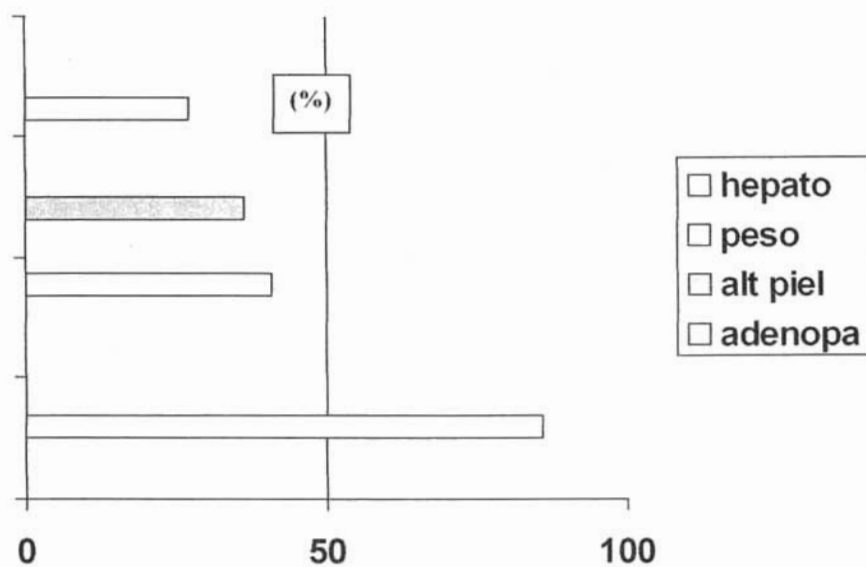


Gráfico en que muestra porcentaje de los signos más comunes en los pacientes con fiebre de origen a determinar.

**TABLA 2 ANORMALIDADES MAS SIGNIFICATIVAS DEL LABORATORIO**

Anormalidad de laboratorio	Número de casos	Porcentaje (%)
GGT elevada	12	54.54
Anemia	8	36.36
VSG elevada	8	36.36
Leucocitosis	7	31.8
TGP (3 veces de lo normal)	7	31.8
Hipoalbuminemia	7	31.8
Fosfatasa alcalina	7	31.8
Hipertrigliceridemia	7	31.8

De las anomalías de laboratorio que se encuentran en esta serie de casos se presentan las más representativas expresándolas en número y porcentaje de cada una de ellas, teniendo la mayor frecuencia la elevación de la GGT y anemia.

Al término de la revisión de los 22 archivos de los pacientes se llega a la siguiente distribución de causas etiológicas posterior a la aplicación de criterios propuestos por Knockaert:

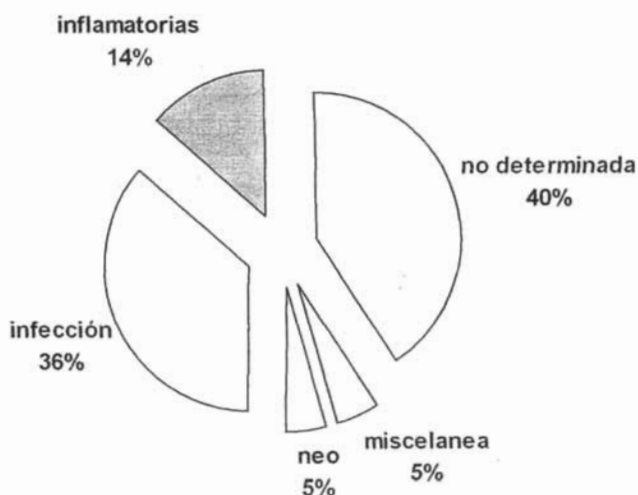


GRÁFICO DE LA DISTRIBUCIÓN CATEGORÍAS DIAGNÓSTICAS DE FOD AL TÉRMINO DEL PROTOCOLO DE KNOCKAERT EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO LA RAZA DEL PERIODO DE ENERO DEL 2003 AL ENERO DEL 2005.

En el gráfico previo se presenta los porcentajes de cada una de las categorías diagnósticas al completar el protocolo de estudio de Knockaert, de tal manera que 9 pacientes se clasificaron en FOD no determinada y para llegar a su requirieron otros estudios que no se encuentran en el protocolo de fiebre de origen a determinar.

Tabla 3. Diagnóstico final de los pacientes catalogados como FOD no determinada posterior al protocolo de Knockaert.

PACIENTE	Diagnóstico posterior a la aplicación de Knockaert	Diagnóstico al final de estudio	Prueba de laboratorio o gabinete que hizo el dx
1	FOD	Meningitis tuberculosa	PCR en Líquido cefalorraquídeo
2	FOD	Tuberculosis pulmonar	Prueba terapéutico
3	FOD	Enfermedad de Still	Prueba terapéutica
4	FOD	Vasculitis de SNC	Resonancia magnética
5	FOD	Cáncer metastático de primario desconocido	Gammagrama óseo
6	FOD	Enfermedad de Still	Prueba terapéutica
7	FOD	Enfermedad de Still	Prueba terapéutica
8	FOD	FOD remitida	
9	FOD	FOD	

## CAUSAS DE FOO

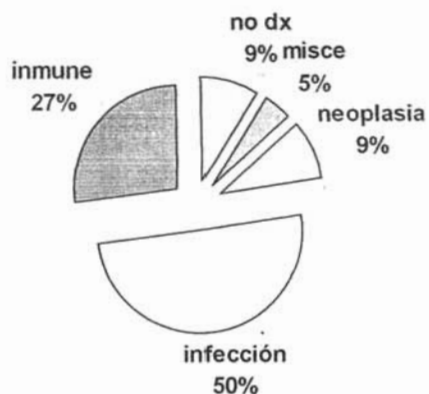


Gráfico en donde se aprecia la frecuencia de cada una de las categorías diagnósticas posterior a realizar protocolo de estudio para encontrar la causa de la fiebre en los pacientes catalogados como FOD no determinada, quedando solo 9.1%, es decir, 2 pacientes con fiebre no determinada.

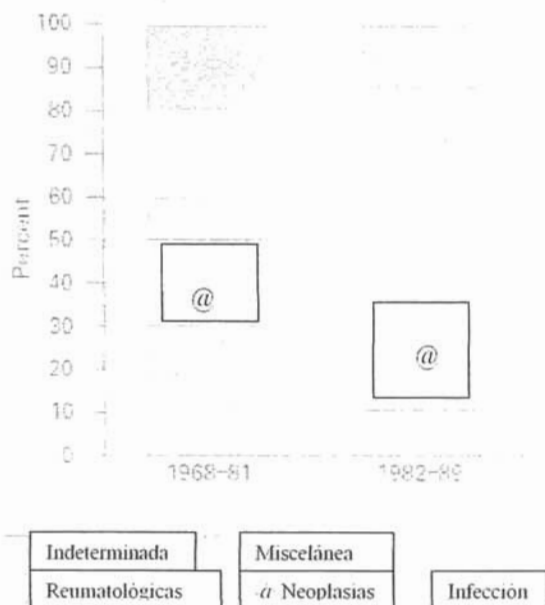
## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis preliminar para establecer si existía diferencia en la distribución de las categorías causales entre los pacientes diagnosticados como FOD con los criterios clásicos (Petersdorf) vs los criterios propuestos por Knockaert. No se encontraron diferencias entre la proporción de pacientes con enfermedades infecciosas, neoplásicas, inflamatorias no infecciosas y misceláneas. Sólo disminuyó la proporción de pacientes con FOD, pero la diferencia no llegó a ser significativa debido a el tamaño reducido de la muestra.

Criterios	Neoplasias No/%	Infecciosas No/%	Inflamatoria No/%	Miscelánea No/%	No determinada No/%	total
Petersdorf	1 / 4.5	8 / 36	3 / 13	1 / 4.5	9 / 40	22
Knockaert	1	2	4	0	2	9
pFisher	0.203	1.0	0.662	1.0	0.156	

## *DISCUSIÓN*

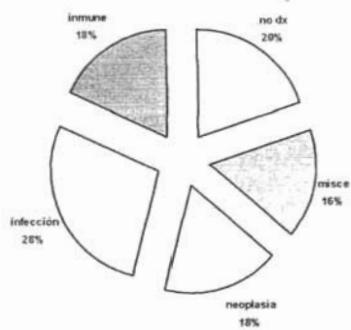
En cuanto al objetivo general en el cual determinaríamos si los pacientes con diagnóstico de FOO de acuerdo a los criterios de Petersdorf tendrán una frecuencia relativa de enfermedades causales (neoplasias, infecciones o enfermedades autoinmunes) diferente de la observada en pacientes con FOO diagnosticados con los criterios de Knockaert, este se cumple aunque las causas infecciosas continua siendo la causa más frecuente, sin embargo las causas inflamatorias no infecciosas han desplazado a las neoplásicas como una tendencia que tienen las series europeas o en EU. Encontramos además que la mayoría de los pacientes serán diagnósticos y catalogados en alguna de las causas si utilizamos el protocolo y criterios diagnósticos de Knockcaert y que realmente estemos catalogando a los verdaderos pacientes que tendrán fiebre de origen a determinar y en donde el diagnóstico de estos pacientes se realizará con estudios muy especializados como gammagramas, PCR o con pruebas terapéuticas con antimicrobianos, esteroides o antifímicos, los cuales determinan enfermedades muy raras o de presentación atípica como lo documentaremos posteriormente. A continuación analizaremos las frecuencias relativas de las causas de FOO y su cambio a través del tiempo y compararemos con lo que encontramos en nuestra pequeña serie.



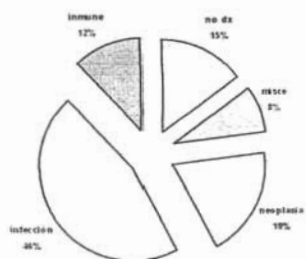
Como se demuestra en el gráfico se comparan las frecuencias de las diferentes causas de FOD en donde apreciamos una disminución de la causa infecciosa de los años sesentas a los ochentas así como un incremento de las enfermedades inflamatorias no infecciosas, hay un aumento de las causas neoplásicas probablemente como lo comentan varias series que la aparición de instrumentos diagnósticos como Tomografía, ultrasonidos y otros provocaron el aumento del diagnóstico de esta causa de FOD, sin embargo en años posteriores como lo demuestra Knokcaert en 1992 hay una disminución de las neoplasias como diagnóstico de este síndrome. (8,18)



## CAUSAS DE FOO EUROPA Y EU



## CAUSAS DE FOO EN LA INDIA



## CAUSAS DE FOO EN HE CMNR



En los gráficos previos se presentan para comparar las causas de FOD en países de primer mundo como los Europeos y EUA así como un país de tercer mundo como la India y lo encontrado en nuestra revisión en donde se aprecia que en los países de primer mundo la categorías infecciosas son menores que los otros dos; hay una tendencia a aumentar el porcentaje de pacientes en la categoría no determinada en las tres gráficos en comparación con lo que se había reportado en los años 60 a 80's, lo cual nos lleva a pensar que el resultado final no solo se debe a epidemiología local sino a la habilidad y la posibilidad de recursos. Nos llama la atención que en nuestra serie el porcentaje de las neoplasias es mucho menor a la reportada en pacientes europeos y en Asia solo reportándose un caso de linfoma de Hodking que continua siendo uno de los principales diagnósticos en esta categoría. (12,13,14,18)

Ahora se analiza las causas referidas por el Dr. Frati y cols. (4) en su serie de casos en los ochentas así como los resultados de este estudio; en el siguiente gráfico se observa que las causas infecciosas continúan siendo una causa importante de FOD en nuestro hospital, tanto en la serie de casos de los ochentas como en este pequeño estudio la causa principal fue la tuberculosis y causas raras como sepsis por staphylococos, endocarditis por cable de marcapaso las cuales fueron una un reto diagnóstico y terapéutico, consideramos además un caso en donde por deterioro del estado del paciente se inicia antimicrobianos de forma empírica ya que presenta datos de choque siendo los cultivos negativos y posteriormente el paciente se encuentra afebril después de 1 año; por lo expuesto anteriormente es importante considerar que a pesar que las infecciones son la causa más frecuente cada vez es difícil el diagnóstico por la presentación atípica y la falta de recursos para el diagnóstico de las mismas, esto fue el caso de tuberculosis pulmonar y meníngea las cuales se realizo el diagnóstico con prueba terapéutica y PCR en líquidos cefalorraquídeo respectivamente.

### CAUSAS DE FOD EN HE CMNR

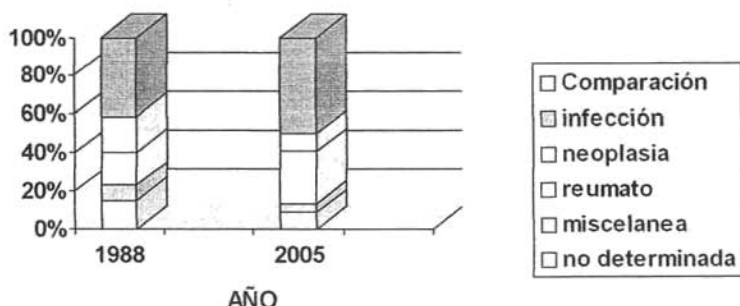


GRAFICO COMPARATIVO ENTRE LAS SERIES PUEBLICADAS EN LOS OCHENTAS Y LA DE NUESTRO PEQUEÑO ESTUDIO MOSTRANDO QUE LA CAUSA MAS FRECUENTE CON EL 50% ES LA INFECCIÓN, DESPLAZANDO A LOS PROBLEMAS NEOPLÁSICOS SE ENCUENTRAN LAS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS NO INFECCIOSAS. CON UN PORCENTAJE SIMILAR EN LAS NO DIAGNOSTICADAS.

FIEBRE DE ORIGEN A DETERMINAR EN SU CATEGORÍA INDETERMINADA.

De los diagnósticos que se encontraron como causa de FOD posterior a la aplicación de los criterios de Knockaert son los siguientes casos de los cuales tratamos de realizar una pequeña revisión del tema en donde se demuestra su dificultad diagnóstico tanto por lo poco frecuente de las patologías o por la falta de definición de criterios diagnósticos. Ver tabla 3. en donde se establece el diagnóstico de FOD en esta categoría

## VASCULITIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Primer paciente de la cuarta década de la vida en donde el principal síntoma fue la cefalea y la fiebre, posterior a la realización de protocolo de estudio no se pudo establecer el diagnóstico hasta la realización de resonancia magnética en donde se establece el diagnóstico, debemos aclarar que el protocolo de este paciente se realizó en medio privado y en nuestro hospital se analizó y se estableció el diagnóstico de Arteritis o vasculitis primaria del SNC. Es una enfermedad rara, que se caracteriza por infiltración multisegmentaria mononuclear, a menudo granulomatosa, de las arterias y venas leptomenígeas de pequeño tamaño. La afección se limita al SNC, sin otros síntomas ni signos sistémicos acompañantes. Las manifestaciones son muy variables, dependiendo de la localización y extensión de la inflamación vascular y de las lesiones parenquimatosas. El síntoma más frecuente es la cefalea. Los síntomas neuropsiquiátricos son comunes: deterioro intelectual, afasia, cambios de personalidad y trastornos afectivos. Los signos focales (hemiparesia, parálisis de pares craneales, afasia y de forma ocasional crisis comiciales, parkinsonismo y mielopatía) suelen aparecer en etapas más tardías. Los síntomas constitucionales sistémicos como fiebre, pérdida de peso, mialgias y artralgias son excepcionales. La enfermedad suele ser progresiva, pero eventualmente puede estabilizarse o incluso mejorar, a veces de forma claramente relacionada con el tratamiento con corticoides. La TC y RM craneal muestran áreas parcheadas de isquemia y edema. El LCR muestra pleocitosis de predominio linfocítico, hiperproteínorragia y un nivel normal de glucosa. La presión del LCR suele ser normal. El EEG muestra enlentecimiento delta bilateral. Sólo la biopsia cerebral con obtención de tejido leptomenígeo y cortical dará el diagnóstico de certeza. El tratamiento con corticoides e inmunosupresores parece mejorar la supervivencia y lograr remisiones. En el caso del paciente se encuentra en control en la consulta sin fiebre y disminución de la cefalea.

## CANCER METASTASICO DE PRIMARIO DESCONOCIDO

No es raro que una enfermedad neoplásica maligna se manifieste por primera vez por metástasis viscerales o ganglionares, sin ningún indicio de localización del cáncer primario en la valoración inicial. Algunos plantean que no hay consenso en cuanto al grado de valoración necesaria antes de concluir que no es posible precisar el sitio del cáncer primario, pero la mayoría de las autoridades concuerdan en que debe llevarse a cabo una historia clínica con un examen físico cuidadoso, exámenes de laboratorio de rutina y una radiografía de tórax, lo cual se realiza en los pacientes cuando el paciente presenta fiebre es importante comentar que solo 30-50% de los pacientes con CMOPM tienen fiebre como único síntoma, por lo que se debe recurrir a multitud de estudios de gabinete más elaborados como los de medicina nuclear, como en el caso de nuestro paciente de la serie el cual se diagnóstico con afectación a nivel óseo sin llegar a concretarse la estirpe etiológica.

En estudios realizados en los Estados Unidos en 302 enfermos con cáncer metastásico de origen primario desconocido (CMOPD) que se examinaron después de la muerte, se identificó el sitio primario del cáncer en el 27% durante la vida, en el 57% en la necropsia y el restante 16 % no se pudo encontrar la neoplasia primaria. Se plantea, que si no se realiza la necropsia no se descubre el cáncer primario hasta en un 70 u 80%. (20)

Aún no existe un acuerdo universal acerca de la incidencia de este síndrome, aunque varios autores sugieren que este se ubica alrededor del 3 al 10%; editó un trabajo con el objetivo de orientar la sistemática diagnóstica de este.

La distribución de metástasis es claramente diferente en pacientes con CMOPD que en quienes hay origen primario conocido.

## ENFERMEDAD DE STILL

Es la patología más frecuente en nuestros paciente determinando el 20% de los pacientes a los que se diagnóstico como FOD y con estudios posteriores o en este caso tomando en cuenta los criterios diagnósticos de esta enfermedad que es un causa de descarte y a la cual se dio prueba terapéutica con esteroides con lo cual ambos pacientes se encuentra sin fiebre. En las revisiones se encuentra en el 2º lugar posterior a lupus eritematoso sistémico dentro de la categoría de reumatológicas en pacientes menores de 45 años, ya que en los pacientes adultos mayores se encuentra la arteritis de la temporal como la principal causa reumatologica de FOD

La enfermedad de Still es un proceso inflamatorio multisistémico de origen desconocido caracterizado por episodios diarios de fiebre, rash cutáneo, artralgia/artritis y mialgia. Se trata de una enfermedad bastante rara y afecta predominantemente a adultos entre 15 a 35 años de edad. No se ha observado una tendencia familiar. (21,22)

Para el diagnóstico de la enfermedad de Still, Yamaguchi y col. [21] son los criterios más utilizados aquí es donde se encuentra la controversia para esta enfermedad y por tanto la dificultad para su diagnóstico. En primer lugar es un diagnóstico de exclusión por lo que se deben descartar de enfermedades infecciosas, neoplasias y de las mismas reumatológicas es decir, utilizamos laboratorios o estudios de gabinete los cuales nos dan resultados negativos; en segundo lugar la presentación clínica es heterogenea lo que dificulta el diagnóstico de neoplasias o infecciones ocultas y estas tiene tratamientos muy diferentes, por lo que se necesitarían nuevos criterios que sustituyeran estos criterios diagnósticos de exclusión.

## TUBERCULOSIS

Tuberculosis es y continua siendo la causa más frecuente de fiebre de origen a determinar en la categoría de infecciones. En este rubro si se comporta como todas las series refieren que no se trata de nuevas enfermedades sino de enfermedades con presentación atípica . es difícil realizar el diagnóstico de tuberculosis por el lento crecimiento de la mycobacteria así como que en el 50% de los casos no hay repercusión radiográfica, esto en sentido del caso de tuberculosis pulmonar. En cuanto a las presentaciones extrapulmonares se refiere en la literatura que se debe realizar biopsias y cultivos de cualquier tejido sin embargo en algunas ocasiones solo la prueba terapéutica con antifímicos establecerán el diagnóstico correcto.

DE LAS INVESTIGACIONES REALIZADAS SU UTILIDAD COMPARANDO CON LO PUBLICADO

SIGNOS Y SÍNTOMAS MAS COMUNES EN PACIENTES CON FOD

Los síntomas más frecuentes encontrados en los pacientes se encuentra artralgias, cefalea, dolor abdominal y diarrea con porcentajes de 40, 36, 22 y 18 % respectivamente. En cuanto a los signos más frecuentes son pérdida de peso con 86%, hepatomegalia en 40%, alteraciones cutáneas 36%, linfadenopatías en el 27%. Lo cual concuerda con lo publicado en cuanto el proceso de diagnóstico en donde el interrogatorio la exploración física nos muestra pistas diagnósticas en el 90% de los pacientes sin embargo solo la mitad de estas se pueden considerar realmente útiles. Las pistas diagnósticas más comunes, similares a las encontradas en nuestro estudio, son antecedentes médicos, pérdida de peso, cefalea, mialgias, artralgias, diarrea, vértigo. (14,18)

ESTUDIOS DE LABORATORIO

En estos destacaron anemia, elevación de la sedimentación globular, hipoalbuminemia, alteraciones de función hepática estas últimas sin presentar alteraciones hepáticas aparentes. Las pruebas de función hepática es un descubrimiento común en los pacientes con fiebre de origen a determinar aproximadamente el 50%, con un valor

predictivo positivo al realizar biopsia en estos pacientes de solo 8-14% . Algo interesante es que la aplicación de una batería de pruebas de laboratorio es ineficaz si no hay pistas diagnósticas, resultando solo útiles en 1-3% de los casos. (14,18)

#### ESTUDIOS DE GABINETE.

Al igual que en lo reportado en la literatura en nuestro estudio la realización de USG abdominal y TAC de abdomen fueron de ayuda diagnóstica pero no confirmaron el diagnóstico. La tomografía de abdomen es una de uno de los primeros en la investigación de FOD y es de mucha ayuda en 2 de los más comunes causas de FOD, abscesos abdominales y procesos linfoproliferativos, sin embargo en las series la TAC abdominal solo ayuda en el 19% de los pacientes además que no incrementa la cantidad de biopsias hepáticas ni reduce la cantidad de procedimientos invasivos, con especificidad baja de 67%. (14)

#### BIOPSIAS

Un procedimiento de gran utilidad para establecer el diagnóstico en pacientes con FOD son las biopsias, la de mayor utilidad fue la biopsia hepática ya que de las 4 realizadas 3 proporcionaron el diagnóstico de certeza. Sin embargo se cumple lo que se comenta en la literatura que solo 1 de cada 4 procedimientos dan el diagnóstico inequívoco. (14,18).



## CONCLUSIONES:

1. El espectro de enfermedades que causan fiebre de origen a determinar esta cambiando aunque la causa más frecuente de fiebre de origen a determinar continua siendo la infecciosa, las causas no inflamatorias no infecciosas han desplazado a las neoplásicas.
2. Las causas inflamatorias no infecciosas son en esta serie la segunda en frecuencia y estas tienen una dificultad en el diagnóstico.
3. En la actualidad, con la introducción de múltiples y nuevas técnicas, tanto en el campo de la imagenología como en los distintos laboratorios, se puede determinar el diagnóstico de una FOD en forma mucho más rápida, y enfermedades que en décadas atrás resultaban difíciles de confirmar, hoy dejan de ser una, como por ejemplo LES o las neoplasias.
4. Esto ocasiona que permanezcan como FOD los casos más complejos y se eleve el número de casos sin diagnóstico por mucho más tiempo. No se trata en su mayoría de enfermedades exóticas o raras, sino de enfermedades comunes y frecuentes que por determinadas condiciones no conocidas se expresan en forma predominante como una fiebre prolongada.
5. No obstante, en todas las estadísticas existe entre un 5 y un 10 % de FOD que permanece sin diagnóstico y que sólo la evolución puede aclarar su causa cuando aparecen nuevos elementos clínicos o nuevas alteraciones en las investigaciones complementarias.

## BIBLIOGRAFIA.

1. Lifshitz, A. Hipertermia y fiebre. *Gac Med Mex* 1988; 124: 423.
2. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1961;40(1):1-30
3. Lifshitz, A. Criterios para establecer el diagnóstico de "fiebre de origen oscuro". *Rev. Med. IMSS* 1982; 20:341.
4. Frati AC, Ariza R, González T, Bañales M, Chávez A, Islas S. Fiebre de origen oscuro. Análisis de 127 casos. *Gac Med Mex* 1988; 124: 426.
5. Moran S, Carcaño M, Halabe J, Lifshitz A. Más allá de la fiebre de origen oscuro. Un estudio de casos atendidos en el tercer nivel.
6. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin--reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis* 1991;11:35-51
7. Arnow PM, Flaherty JP. Fever of unknown origin. *Lancet* 1997;350(9077):575-80
8. Knockaert DC, Vanneste LJ, Vanneste SB, et al. Fever of unknown origin in the 1980s: an update of the diagnostic spectrum. *Arch Intern Med* 1992;152(1):51-5
9. Tal S, Guller V, Gurevich A, et al. Fever of unknown origin in the elderly. *J Intern Med* 2002;252(4):295-304
10. Gulati M, Saint S, Tierney LM Jr. Impatient inpatient care. *N Engl J Med* 2001;342(1):37-40
11. Chang JC, Gross HM. Utility of naproxen in the differential diagnosis of fever of undetermined origin in patients with cancer. *Am J Med* 1984;76(4):597-603
12. Knockaert DC, Dujardin KS, Bobbaers HJ. Long-term follow-up of patients with undiagnosed fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 1996;156(6):618-20
13. Knockaert DC, Vanderschueren S, Blockmans D. Fever of unknown origin in adults: 40 years on. *J Intern Med* 2003;253:263-75.
14. Mourad O, Palda V, Detsky A. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 2003; 163:545-51.
15. Vanderschueren S, Knockaert D, Adriaenssens T, Demey W., Durnez A, Blockmans, D. y cols. From Prolonged Febrile Illness to Fever of Unknown Origin: The Challenge continues. *Arch, Intern Med* 2003; 163: 1033-44.
16. Roth A y Basello G. Approach to the Adult Patient with Fever of Unknown origin. *Am Fam Physician* 2003; 68:2223-8.

17. Amin K, Kauffman CA. Fever of unknown origin: a strategic approach to this diagnostic dilemma. *Postgrad Med* 2003; 114: 69-75.
18. Davies GR, Finch, RG. Fever of unknown origin. *Clinical Medicine* 2001;1: 177-179.
19. Woolery WA, Franco FR. Fever of unknown origin: Keys to determining the etiology in older patients, *Geriatric* 2004; 59:41-45.
20. Barry C, Lembersky, Thomas L. C. Unknown primary site metastatic. *Clin Med Norteam* 1996; 1: 145-62.
21. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992; 19: 424-30.
22. Fautrel B, Zing E, Golmar JL, cols. Proposal for a New set of Classification Criteria for Adult-onset Still Disease. *Medicine* 2002; 81: 194-200.

**A**

**N**

**E**

**X**

**O**

**S**

AANEXO 4 Series de casos en México y las categorías causales reportados

Autor	No. casos	Infecciones	neoplasias	colagenopatias	misceláneas	No determinadas
	%	%	%	%	%	%
Arriaga (1972)	65	54	20	9	2	15
Lascurain (1980)	55	40	27	16	11	6
Lifshitz (1983)	92	49	12	12	7	19
Fрати (1987)	127	41	18	17	8	15

### ANEXO 3

Causas de fiebre de origen oscuro que se han documentado en los últimos 50 años

Investigador (año)	No. de pacientes	Infecciones (%)	Tumores (%)	Enfermedades autoinmunes (%)	Miscelánea (%)	Sin diagnóstico (%)
Petersdorf (1952-1957)	100	36	19	19	19	7
Larson (1970-1980)	105	30	31	17	9	12
Knockaert et al* (1980-1989)	199	25	7	26	21	20
Kazanjian (1984-1990)	86	33	24	26	8	9
DeKleijn (1992-1994)	167	26	13	24	7	30

(Knockaert et al 1992) and Knockaert et al. ver referencia número 16

ANEXO 2. ESTUDIOS MINIMOS REQUERIDOS PARA CALIFICAR COMO FOO CLÁSICA

PROTOCOLO DE ESTUDIO FOO DE KNOCKAERT.

---

- Historia clínica completa. (que incluya historia de viajes, riesgo de enfermedades venéreas, pasatiempos, contacto con perros, pájaros, etc)
- Examen físico (incluido arterias temporales, examen rectal, etc)
- Pruebas de sangre rutinarias (biometría hemática completa, con diferencial, electrolitos, pruebas de función renal y hepática, fosfoquinasa y lactatodeshidrogenasa)
- Uroanálisis
- Hemocultivos, urocultivo
- Radiografía de tórax
- Ultrasonografía abdominal incluido región pélvico.
- Anticuerpos antinucleares, anticuerpo anticitoplasma de neutrofilos (ANCAS) y factor reumatoide.
- PPD
- Pruebas serológicas de acuerdo a los datos epidemiológicos locales.
- O estudios de laboratorio de acuerdo a los datos clínicos
  - Anticuerpos contra HIV
  - IgM CMV y EBV en caso de anormalidades de la biometría hemática
  - TAC abdominal o de tórax

Ecocardiograma en caso de soplo cardiaco, etc.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

---

## ANEXO 1

### Petersdorf y Beeson

- . Temperatura mayor 38.3 °C comprobada en diversas ocasiones.
- . Duración > de 3 semanas.
- . Ausencia de diagnóstico pese a una semana de estudio hospitalario o una semana de estudio intensivo e inteligente en la consulta externa

### Durack y Street

#### FOO clásica:

- . Temperatura > 38,3 °C comprobada en diversas ocasiones
- . Duración > 3 semanas.
- . Ausencia de diagnóstico a pesar de un estudio adecuado en al menos tres visitas en la consulta externa o 3 días de hospitalización.

#### FOO en la infección VIH:

- . Infección confirmada por el VIH.
- . Temperatura  $\geq$  38.3 °C comprobada en diversas ocasiones.
- . Duración  $\geq$  3 semanas en el paciente hospitalizado y  $\geq$  4 semanas en el paciente externo.
- . Ausencia de diagnóstico tras 3 días de estudio adecuado, incluyendo en ellos 2 días de incubación de cultivos microbiológicos

#### FOO relacionada con neutropenia:

- . < 500 neutrófilos/ml en sangre periférica o riesgo de que bajen de esta cifra en un plazo de 1-2 días.
- . Temperatura 38.3 °C comprobada en diversas ocasiones.
- . Ausencia de diagnóstico tras 3 días de estudio adecuado, incluyendo en ellos 2 días de incubación de cultivos microbiológicos.

#### -FOO nosocomial:

- . Temperatura 38.3 °C comprobada en diversas ocasiones en un paciente hospitalizado y sometido a cuidados agudos.
- . Ausencia en el momento del ingreso de infección o incubación de ellas.
- . Ausencia de diagnóstico tras 3 días de estudio adecuado, incluyendo en ellos 2 días de incubación de cultivos microbiológicos.

#### FOO episódica-recurrente

- . Los criterios de la definición de FOO de Petersdorf y Beeson.
- . Patrón fluctuante de fiebre, con intervalos de apirexia de al menos 2 semanas



## ETIOLOGIAS COMUNES DE FIEBRE DE ORIGEN OSCURO

### **Infecciones**

Tuberculosis (especialmente  
extrapulmonar)  
absceso abdominal  
absceso pélvico  
absceso periodontal  
Endocarditis  
Osteomielitis  
Sinusitis  
Cytomegalovirus  
Virus de Epstein-Barr  
Enfermedad de Lyme  
Prostatitis  
Sinusitis

### **Neoplasias malignas**

Leucemia crónica  
Linfoma y sarcomas  
Cáncer metastásico  
Carcinoma renal y páncreas  
Carcinoma de colon  
Hepatoma  
Síndromes Mielodisplásicos

### **Enfermedades autoinmunes**

Enfermedad de Still  
  
Polymialgia reumática  
Arteritis temporal  
Artritis reumatoide  
Fiebre reumática  
Enfermedad inflamatoria intestinal  
Síndrome de Reiter  
Lupus eritematoso sistémico  
Vasculitis

### **Misceláneas**

fiebre secundaria a drogas  
fiebre facticia  
Hepatitis (alcohólica,  
granulomatosa,)  
Trombosis venosa profunda  
Sarcoidosis

ANEXO 6  
FÁRMACOS ASOCIADOS A FOD

Alupurinol  
Captopril  
Cimetidine  
Clofibrate  
Eritromicina  
Hidralacina  
Hidroclorotiazida  
Isoniazida  
Demerol  
Alfametildopa  
Nifedipina  
Nitrofurantoina  
Penicilina  
Fenitorina  
Procainamica  
Quinidina