

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

**FACTORES PRONOSTICO DE MORTALIDAD EN FIEBRE DE
ORIGEN DESCONOCIDO**

TESIS
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

PRESENTA
DRA. MONICA ACOSTA MUJICA

ASESOR:
DR. MOISES CASARRUBIAS RAMIREZ

MÉXICO, D.F A 17 DE JUNIO DE 2013





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.

Dr. Jesús Arenas Osuna
Jefe de la División de Educación en Salud
UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional La Raza
Instituto Mexicano del Seguro Social

Dra. Olga Lidia Vera Lastra
Titular del curso universitario de Medicina Interna

Dra. Mónica Acosta Mújica
Residente del Curso de Especialización en Medicina Interna
Servicio de Medicina Interna
UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional La Raza
Instituto Mexicano del Seguro Social

Número de registro: R-2012-3501-110

ÍNDICE

RESUMEN	4
ABSTRACT	5
ANTECEDENTES	6
MATERIAL Y MÉTODOS	10
ANÁLISIS DE RESULTADOS	12
DISCUSIÓN	20
CONCLUSIONES	23
BIBLIOGRAFÍA	24
ANEXOS	27

RESUMEN

FACTORES PRONOSTICO DE MORTALIDAD EN FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO

Objetivo: Evaluar los factores pronósticos de mortalidad en pacientes con fiebre de origen desconocido (FOD).

Material y Método: Se realizó un estudio de casos y controles anidados en una cohorte de pacientes con diagnóstico de fiebre de origen desconocido clásica (FOD) en el Departamento de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional La Raza. Los pacientes fueron clasificados como vivos (controles) o fallecidos (casos), y se comparó la distribución de diferentes variables entre los grupos para evaluar su posible asociación con la mortalidad.

Análisis estadístico: análisis bivariado calculando razón de momios (OR) con intervalos de confianza del 95%, y significancia estadística calculada con χ^2 y T de Student. El análisis multivariado se realizó con un modelo de regresión logística por pasos considerándose un nivel de significancia estadística una $p < 0.05$

Resultados: De las variables incluidas en el análisis bivariado y multivariado, la presencia de pérdida de peso (OR 0.359, IC 95% 0.103-1.255, $p=0.082$), anemia $<10\text{g/dl}$ (OR 0.266, IC 95% 0.091-0.77, $p=0.015$), el incremento en la DHL (OR 0.289, IC 95% 0.083-1.005, $p=0.032$), la hipoalbuminemia (OR 0.323, IC 95% 0.104-1.006, $p=0.041$), y tener el diagnóstico de neoplasia (OR 0.154, IC 95% 0.055-0.434, $p=0.001$), se asociaron a mortalidad, sin embargo al realizar el análisis discriminativo las 2 variables que mostraron mayor asociación fueron la anemia y la categoría neoplásica

Conclusiones: se encontró que la anemia Hb $<10\text{g/dl}$ y la categoría neoplásica son factores pronósticos para mortalidad en fiebre de origen desconocido.

Palabras clave: Fiebre de origen desconocido, factores pronósticos, mortalidad

ABSTRACT

PROGNOSTIC FACTORS OF MORTALITY IN PATIENTS WITH FEVER OF UNKNOWN ORIGIN (FUO).

Objective: To evaluate the prognostic factors of mortality in patients with fever of unknown origin (FUO).

Methods: We conducted a nested case-control study in a cohort of patients with classic FUO in the Department of Internal Medicine, Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret", Centro Medico Nacional "La Raza". Patients were classified as live or dead, and then we compared the differences in potential predictive variables between the groups in order to demonstrate if any had an association with mortality.

Statistical analysis: We calculated Odds ratios (OR) with 95% Confidence Intervals, and statistical significance calculated using X² and Student T. Multivariate analysis was performed using a model of stepwise logistic regression considering statistical significance level $p < 0.05$.

Results: Of all the variables included in bivariate and multivariate analysis, the presence of significant weight loss (OR 0.359, 95% CI 0.103-1.255, $p=0.082$), anemia $<10\text{g/dl}$ (OR 0.266, 95% CI 0.091-0.77, $p=0.015$), DHL increased (OR 0.289, 95% CI 0.083-1.005, $p=0.032$), albumin decreased (OR 0.323, 95% CI 0.104-1.006, $p=0.041$), and neoplasia diagnosis (OR 0.154, 95% CI 0.055-0.434, $p=0.001$), was associated with risk of mortality. However in the discriminative analysis anemia and neoplasia diagnosis show more association to mortality than the others variables.

Conclusions: anemia and neoplastic category are prognostic factors for mortality in fever of unknown origin.

Key words: Fever of unknown origin, prognostic factor, mortality

ANTECEDENTES

Keefer fue el primer médico en describir las características de patologías que se asociaban a fiebre crónica de causa aún no conocida. (1). En el año 1961 se definió por primera vez la Fiebre de Origen Desconocido (FOD) por Petersdorf y Beeson, como aquella fiebre $>38.3^{\circ}\text{C}$, con duración de más de 3 semanas y sin diagnóstico después de 1 semana de estudio durante la hospitalización (2). En 1991 Durak y Street realizaron varias modificaciones al concepto de FOD: a) diferenciaron entre el concepto de FOD clásica y aquella de tipo nosocomial, neutropénica y asociada al Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH); y b) cambiaron el criterio de duración de estudio acortándolo a fiebre persistente durante 3 consultas externas sucesivas o aquella que permanece sin diagnóstico después de 3 días de hospitalización (3).

Los diagnósticos causales de FOD son múltiples reportándose hasta más de 200 causas (4), y para facilitar su estudio se dividieron inicialmente en 4 categorías: causas infecciosas, neoplásicas, enfermedades inflamatorias no infecciosas y misceláneas (5). Posteriormente Knockaert y cols.(6), Vanderschueren y cols.(7), y De Kleijn y cols(8) agregaron una 5ª categoría a las ya mencionados quedando el grupo de “causa indeterminada”

La etiología ha sufrido una transición epidemiológica; inicialmente la principal causa era la infecciosa, posteriormente las causas neoplásicas ocupaban el primer lugar sobre las infecciosas y las inflamatorias no infecciosas (1). En los 90's se incrementó la prevalencia de las enfermedades inflamatorias no infecciosas, y se observa incremento de los casos de causa indeterminada. Actualmente pese a los avances en las distintas pruebas diagnósticas, el grupo de “causa indeterminada” ha ido incrementando su prevalencia, teniendo un porcentaje de 15-50% de los casos. Estas variaciones se pueden deber tanto a factores geográficos como a las distintas definiciones de fiebre de origen desconocido utilizadas (8).

En México las infecciones siguen siendo la primera causa de FOD como se describe en diversas series reportadas desde el año 1972 hasta el 2005 (9, 10, 11,

12, 13), con un porcentaje que va del 40 al 52%, donde la principal etiología es la tuberculosis.

En la revisión realizada por Mourad et al (4), se encontró que las principales etiologías dentro de las causas infecciosas son la tuberculosis en su presentación extrapulmonar y los abscesos intraabdominales. Las neoplasias más comunes fueron la Enfermedad de Hodgkin y el Linfoma no Hodgkin. Finalmente, dentro de las causas inflamatorias no infecciosas la Arteritis Temporal representa la principal en pacientes ancianos; otras entidades muy comunes dentro de este último grupo son la enfermedad de Still y el Lupus Eritematoso Sistémico.

Debido a las múltiples etiologías llegar al diagnóstico causal de la FOD representa un gran reto para el médico, empezando por su gran diversidad etiológica y clínica, donde los síntomas en lugar de orientar pueden, en cambio, desorientar al clínico, ya que estos pueden ser intermitentes, vagos o incluso pasar desapercibidos por el paciente. Sin embargo, en el estudio realizado por de Kleijn, observaron que realizando un adecuado interrogatorio, exploración física y exámenes rutinarios de laboratorio, se pueden encontrar pistas diagnósticas en la mayoría de los pacientes las cuales pueden orientar el abordaje diagnóstico. (14).

Este síndrome pese a tener una baja incidencia que va de un 1% hasta 16% de las hospitalizaciones en un servicio de Medicina Interna (5), es de gran importancia para el clínico por la amplia variedad de diagnósticos diferenciales lo que dificulta su estudio, además del gran costo que representa para las instituciones, ya que el tiempo de estancia hospitalaria es largo y hay un consumo alto de recursos de laboratorio y gabinete. En el estudio realizado por Colpan et al (15), observaron que la media de estancia hospitalaria era de hasta 20 días.

Al reconocerse a la FOD como un gran reto clínico se han realizado múltiples estudios para tratar de indagar sobre los posibles predictores que orienten hacia una causa y por lo tanto faciliten el estudio del paciente (16). La mayor parte de estos estudios se enfocan al estudio etiológico, sin embargo ninguno se enfoca a mortalidad y sobre todo a identificar factores pronósticos. La mortalidad en la

fiebre de origen desconocido se ha reportado de un 12-35% (17), y en las series mexicanas se menciona que va de 1-7% (11,12,18).

En la revisión sistemática llevada a cabo por Mourad et al (4), realizada en el año 2003, reportó que del 100% de los pacientes con causa neoplásica el 52% muere en los primeros 5 años, en tanto que la mortalidad en las causas infecciosas es más baja, observándose entre un 8-22%.

Otro estudio donde se hace una breve mención a la mortalidad, es el realizado por Colpan y colaboradores (15), que es un estudio de tipo retrospectivo con un tamaño de muestra de 71 pacientes. En dicho estudio refieren que el porcentaje de mortalidad va de un 5.8%-16.3%, el 12.7% de sus pacientes falleció, lo que representó 9 de los 71 pacientes. Las causas de muerte en estos pacientes fueron: neoplasias hematológicas (3 pacientes), neoplasias sólidas (3 pacientes), y los restantes fallecieron por artritis reumatoide, infección por *C. neoformans* y abscesos intraabdominales. Este estudio, al igual que el de Mourad et al (4) demuestra que la mortalidad se relaciona principalmente con las causas neoplásicas.

En general no hay estudios que se enfoquen al estudio de mortalidad en pacientes con fiebre de origen desconocido, aunque se puede inferir que ésta depende de los diferentes diagnósticos causales, los cuales definen por sí mismo la gravedad de la enfermedad

En el año 2003 Baicus y colaboradores (19) llevaron a cabo un estudio de cohorte, prospectivo y multicéntrico en Rumania para determinar los factores predictivos de una enfermedad grave como causa de FOD. Se incluyeron 164 pacientes con FOD clásica (85 mujeres y 79 hombres) en un periodo de 2 años. Al final del seguimiento, 56.7% (93 pacientes) fueron clasificados con enfermedad grave y 43.3% (71 pacientes) tenían enfermedad leve. Observaron que la anemia (Hemoglobina <10g/dl), la leucocitosis (>10 000), los niveles elevados de bilirrubina o de ALT eran predictores independientes de enfermedad causal grave.

Dicho estudio se tomó como base en la tesis de grado del Dr. Gracia Ramos (20) realizada en nuestro hospital (HECMN La Raza), donde se trató de valorar la utilidad pronóstica de estas variables en nuestra población y por otro lado tratando de encontrar otros factores pronósticos de enfermedad grave. Se llegó a la conclusión que el índice propuesto por Baicus y colaboradores (19) no predijo enfermedad grave en una población mexicana de pacientes con FOD, y por otro lado identificó sus propias variables pronósticas tales como: anemia (Hemoglobina <12 g/dl), incremento de DHL e hipoalbuminemia, observando que la presencia de 1 (anemia) o 2 de éstas permite diagnosticar una enfermedad causal grave de FOD con una sensibilidad del 81%.

En conclusión no hay estudios internacionales y nacionales que analicen factores pronósticos de mortalidad en pacientes con FOD por lo que el propósito de esta tesis es identificar a aquellos factores que se puedan relacionar a ella.

MATERIAL Y METODOS

Se llevó a cabo un estudio observacional, comparativo, ambispectivo, y abierto (estudio de casos y controles anidados en una misma cohorte) en el Departamento de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional La Raza que incluyó a pacientes con diagnóstico de fiebre de origen desconocido clásica que cumplieron con los criterios de definición propuestos por Petersdorf y Beeson (2) y modificados por Durack y Street (3) (ANEXO 1), y que contaran con expediente clínico o estuvieran registrados en la base de datos de FOD del departamento de Medicina Interna, que hubieran sido hospitalizados entre enero de 2003 y diciembre de 2011. También se incluyeron prospectivamente los pacientes que se hospitalizaron de enero a septiembre de 2012. Requerieron tener seguimiento vigente en caso de estar vivos, o por lo contrario se tuviera identificada su fecha así como la causa de defunción, y que ésta última se relacionara directa o indirectamente con la causa de FOD, de acuerdo a lo consignado en el certificado de defunción o en el estudio postmortem en caso de que contaran con ésta. El criterio de no inclusión fue no encontrar el expediente y el criterio de exclusión fue no contar con al menos el 80% de la información requerida para su análisis en el expediente clínico.

Los sujetos fueron clasificados como vivos (controles) o fallecidos (casos). Se consideró como fallecido si se tenía registro de ello en el expediente clínico o en los registros SIMO del Instituto Mexicano del Seguro Social, a partir del año 2008 a 2012.

Como variables potencialmente predictoras de mortalidad se compararon la edad mayor de 60 años, el diagnóstico de neoplasia, la pérdida de peso significativa (mayor de 5kg en 6 meses), la fiebre prolongada (> de 6 meses), la calificación alta en el índice de enfermedad grave (si el paciente presenta ≥ 1 de los siguientes criterios: Hb >12 g/dl, hipoalbuminemia o incremento en DHL) y el quedar sin diagnóstico al término del protocolo diagnóstico, entre los pacientes vivos y en aquellos catalogados como fallecidos para determinar la asociación de alguna de éstas variables con un incremento en el riesgo de mortalidad.

El análisis descriptivo se llevó a cabo mediante estadística descriptiva. El análisis bivariado se realizó calculando OR con intervalos de confianza del 95%, y la significancia estadística se calculó con una χ^2 o T de Student de acuerdo a la escala de medición y tipo de distribución de las variables estudiadas. Se incluyeron en el análisis multivariado, aquellas variables con valor de $p \leq 0.1$ en el análisis bivariado, para lo cual se construyó un modelo de regresión logística por pasos y se consideró como significativo cuando el valor de p fue menor de < 0.05 .

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 107 pacientes, 66 del género masculino (61.7%) y 41 del femenino (38.3%) (Gráfica 1), con un promedio de edad de 41.9 \pm 16.9 años, observando un mínimo de 16 y un máximo de 87 años (Gráfica 2). La mediana del tiempo de hospitalización fue de 17 días (rango intercuartílico de 10 a 32.25) con un mínimo de 4 y un máximo de 77 días. La duración de la fiebre tuvo una mediana de 90 días (rango intercuartílico de 34.5 a 180) con un mínimo de 19 y un máximo de 1095 (TABLA 1).

El patrón de la fiebre fue continuo en 21 pacientes (19.6%), intermitente en 53 (49.5%), remitente en 12 (11.2%) y en 9 no se identificó un patrón específico. La fiebre periódica se observó sólo en el 18.7%. La fiebre prolongada se presentó en 30 (28%) de 86 pacientes. (Gráfica 3)

Dentro de las causas, la categoría inflamatoria no infecciosa fue la que predominó en este estudio reportándose en 36 casos (33.6%), seguida por la causa infecciosa observada en 28 casos (26.2%), posteriormente 20 sujetos con causa no determinada en 18.7%; la categoría neoplásica representó el 17.8% (19 casos) y finalmente las causas misceláneas en 4 casos (3.7%). (Gráfica 4)

Se realizó laparotomía exploradora (LAPE) en 16 pacientes, y sólo en 5 de ellos estableció el diagnóstico definitivo (4.7%).

De la categoría inflamatoria no infecciosa la enfermedad más frecuente fue lupus eritematoso sistémico con 19 casos (17.8%), seguido de la enfermedad de Still en 10 casos (9.3%). En la categoría infecciosa la tuberculosis se observó en 10 casos (9.3%), de los cuales 8 eran de localización extrapulmonar. Otras causas infecciosas se presentaron en 15 pacientes, las causas iban desde meningitis hasta una fiebre tifoidea. En la categoría neoplásica se encontraron 12 casos de neoplasias hematológica (11.2%), de este porcentaje 5 pacientes presentaron

linfoma no Hodgkin (4.2%), otros 5 (4.2%) enfermedad de Hodgkin; 1 paciente con metaplasia mieloide y otro con leucemia mieloide crónica. Otros casos con neoplasia incluyeron 4 pacientes con cáncer metastásico de primario desconocido.

En la evolución de la enfermedad, el 48.6% (52) presentó mejoría, hubo curación en 21 pacientes (19.6%), y en 23 pacientes (21.5%) se desconoce su evolución después de su alta hospitalaria, ya que de éstos 12 pacientes fueron referidos al servicio de Hematología y 3 al servicio de Oncología (TABLA 1)

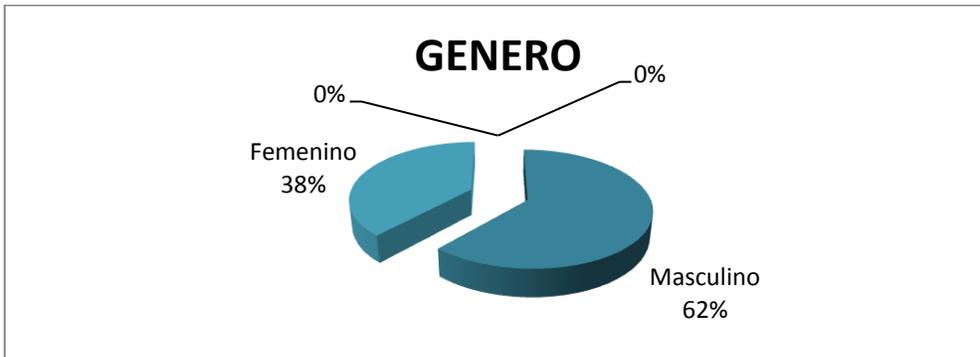
Durante su estancia hospitalaria 10 pacientes fallecieron (9.3%), y 2 pacientes fallecieron posteriormente a su hospitalización, representando una mortalidad del 11.2%. De los pacientes fallecidos, uno de ellos no tuvo diagnóstico etiológico y el otro fue excluido del análisis de mortalidad ya que cursó con fiebre de origen desconocido en paciente neutropénico.

Las principales causas de defunción fueron choque séptico en 6 pacientes, de los cuales 4 tuvieron punto de partida a nivel pulmonar. En todos estos pacientes su diagnóstico de base fue neoplasia hematológica.

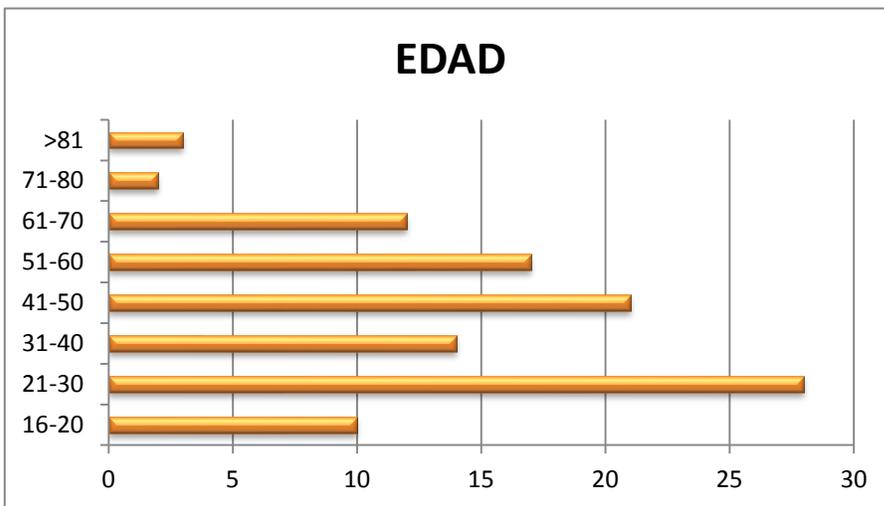
TABLA 1. Características generales de la Población

Característica	No (%), Mediana (RIC)
Edad (años)	
Promedio	41.9 (ds ± 16.9)
Género	
- Masculino	66 (61.7%)
- Femenino	41 (38.3%)
Duración de la fiebre (días)	90 (19-1095)
Tiempo de hospitalización (días)	17 (4-77)
Patrón de la fiebre	
- Intermitente	53 (49.5%)
- Periódica	12 (11.2%)
- Continua	21 (19.6%)
Fiebre Prolongada	30 (28%)
Evolución	
- Mejoría	52 (48.6%)
- Curación	21 (19.6%)
- Defunción	12 (11.6%)
- Se desconoce	23 (21.5%)
Categoría de la Fiebre	
- Inflamatoria No Infecciosa	36 (33.6%)
- Infecciosa	28 (26.2%)
- Indeterminada	20 (18.7%)
- Neoplásica	19 (17.8%)
- Miscelánea	4 (3.7%)
Principales Etiologías	
- Lupus Eritematoso Sistémico	19 (17.8%)
- Enfermedad de Still	10 (9.3%)
- Tuberculosis	10 (9.3%)
- Linfoma No Hodgkin	5 (4.2%)
- Enfermedad de Hodgkin	5 (4.2%)

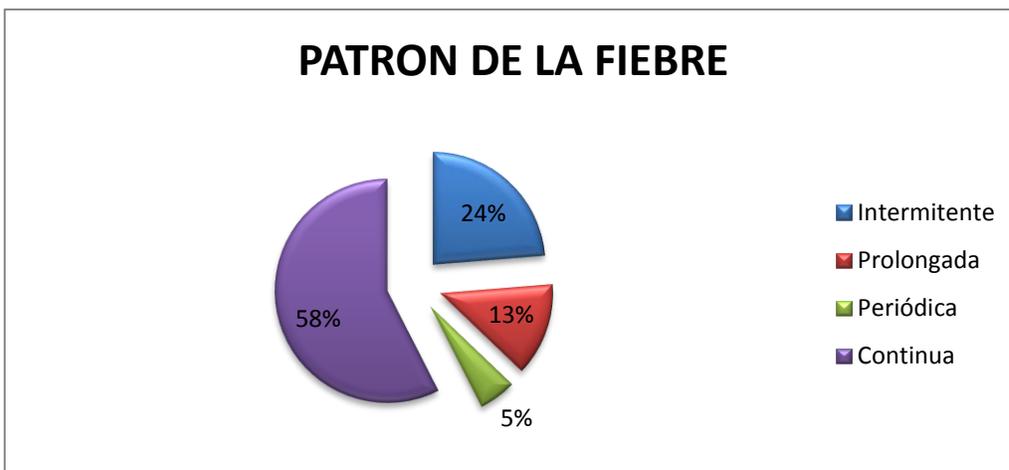
GRAFICA 1



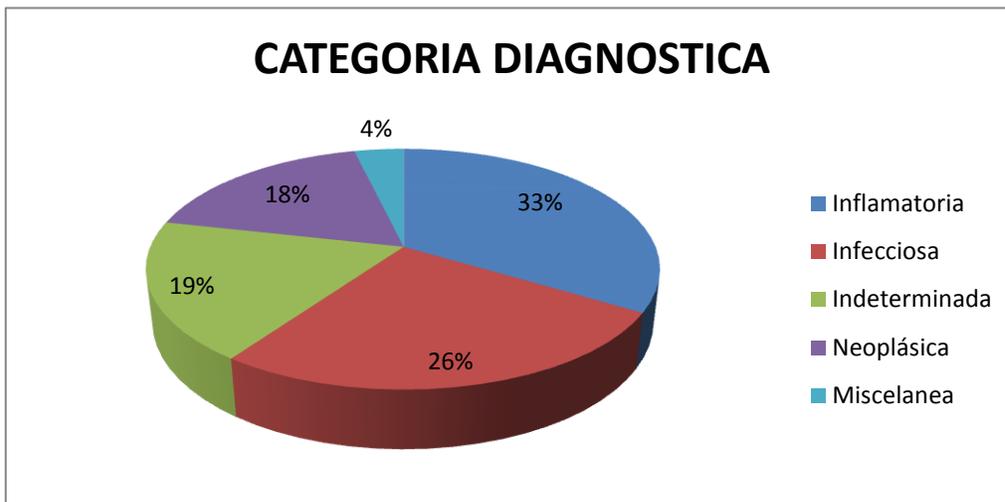
GRAFICA 2



GRAFICA 3



GRAFICA 4



De las variables pronósticas analizadas como posiblemente asociadas a mortalidad, se observó que la pérdida de peso, anemia (Hb <10g/dl), DHL elevada, hipoalbuminemia y categoría neoplásica fueron predictores significativos de defunción en fiebre de origen desconocido. La pérdida de peso se presentó en 55 pacientes, de los cuales 9 fallecieron y en 46 casos no se asocio con defunción, sin embargo presentó significancia estadística de 0.08%.

La anemia con Hb <10 g/dl se presentó en 29 casos, de ellos 22 no se asociaron a defunción y 7 casos si se relacionaron, con una significancia estadística de 0.015. En cuanto a los niveles de DHL, se encontró niveles elevados en 46 casos, de ellos 9 se asociaron a defunción, con una $p= 0.032$.

La hipoalbuminemia se presentó en 42 de 107 casos, 8 casos se asociaron con defunción, dando una $p = 0.041$. Y finalmente se observó que 19 pacientes tuvieron diagnóstico neoplásico, de los cuales 7 casos se asociaron a defunción, con una significancia estadística de 0.001. Los datos de estas variables se resumen en la Tabla 2.

La edad, fiebre prolongada, calificación alta en índice de gravedad así como el quedar sin diagnóstico no mostraron resultados estadísticamente significativos para asociarlos a mortalidad

TABLA 2. Resultado de variables analizadas para predecir mortalidad

VARIABLE	DEFUNCION	VIVO	OR, IC 95%	P
Pérdida de Peso	9	46	0.359, 0.103-1.255	0.082
Hb <10 g/dl	7	22	0.266, 0.091-0.77	0.015
DHL elevada	9	37	0.289, 0.083-1.005	0.032
Hipoalbuminemia	8	34	0.323, 0.104-1.006	0.041
Cat. neoplásica	7	12	0.154, 0.055-0.434	0.001
Edad >60 años	3	14	0.567, 0.171-1.880	0.386
Fiebre Prolongada	5	25	0.643, 0.214-1.933	0.438
Cat. Indeterminada	1	19	2.529, 0.346-18.47	0.288
Calificación Alta en índice de gravedad	11	69	0.269, 0.036-1.991	0.114

Se llevó a cabo un modelo de regresión logístico por pasos de las variables que mostraron una p menor a 0.1, en dicho análisis se observa que el total de ellas en la prueba omnibus tenían predicción hacia mortalidad.

Tabla 3. Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo

		Chi cuadrado	gl	Sig.
Paso 1	Paso	19.580	6	.003
	Bloque	19.580	6	.003
	Modelo	19.580	6	.003
Paso 2 ^a	Paso	-.136	1	.712
	Bloque	19.444	5	.002
	Modelo	19.444	5	.002

Paso 3 ^a	Paso	-.682	1	.409
	Bloque	18.762	4	.001
	Modelo	18.762	4	.001
Paso 4 ^a	Paso	-.522	1	.470
	Bloque	18.240	3	.000
	Modelo	18.240	3	.000
Paso 5 ^a	Paso	-2.723	1	.099
	Bloque	15.517	2	.000
	Modelo	15.517	2	.000
Paso 6 ^a	Paso	-3.218	1	.073
	Bloque	12.298	1	.000
	Modelo	12.298	1	.000

Sin embargo al realizar un análisis discriminativo las 3 variables que mostraron mayor asociación con mortalidad fueron la anemia, incremento en DHL y la categoría neoplásica, encontrando que la anemia y la DHL están relacionadas estrechamente (Tabla 4).

TABLA 4. Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)		
							Inferior	Superior	
Paso 1 ^a	ppeso	.324	.880	.135	1	.713	1.382	.247	7.748
	hb1	1.357	.889	2.328	1	.127	3.884	.680	22.193
	albumina1	.679	.829	.672	1	.412	1.973	.389	10.006
	dhl1	1.590	.986	2.602	1	.107	4.904	.710	33.849
	catneo	2.064	.752	7.543	1	.006	7.878	1.806	34.366
	CALALTAG	-1.478	1.623	.829	1	.363	.228	.009	5.493
	Constante	-3.464	1.074	10.399	1	.001	.031		
Paso 2 ^a	hb1	1.447	.858	2.840	1	.092	4.249	.790	22.857
	albumina1	.679	.830	.670	1	.413	1.972	.388	10.022
	dhl1	1.589	.984	2.608	1	.106	4.901	.712	33.735
	catneo	2.103	.744	7.988	1	.005	8.192	1.905	35.218
	CALALTAG	-1.379	1.596	.747	1	.387	.252	.011	5.744
	Constante	-3.386	1.050	10.403	1	.001	.034		

Paso 3 ^a	hb1	1.677	.823	4.151	1	.042	5.350	1.066	26.850
	dh11	1.620	.989	2.681	1	.102	5.053	.727	35.133
	catneo	2.139	.739	8.384	1	.004	8.493	1.996	36.137
	CALALTAG	-1.148	1.561	.540	1	.462	.317	.015	6.773
	Constante	-3.360	1.051	10.223	1	.001	.035		
Paso 4 ^a	hb1	1.418	.717	3.917	1	.048	4.129	1.014	16.818
	dh11	1.239	.788	2.471	1	.116	3.451	.737	16.169
	catneo	2.029	.706	8.260	1	.004	7.605	1.906	30.335
	Constante	-3.957	.867	20.807	1	.000	.019		
Paso 5 ^a	hb1	1.248	.694	3.235	1	.072	3.485	.894	13.583
	catneo	2.176	.697	9.736	1	.002	8.814	2.246	34.583
	Constante	-3.154	.569	30.693	1	.000	.043		
Paso 6 ^a	catneo	2.365	.675	12.262	1	.000	10.640	2.832	39.971
	Constante	-2.721	.462	34.742	1	.000	.066		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: ppeso, hb1, albumina1, dh11, catneo, CALALTAG.

DISCUSION

La fiebre de origen desconocido representa un reto para los médicos por las distintas etiologías a las cuales puede atribuirse este síndrome. Tiene una prevalencia del 16% y una mortalidad que va de un 12% hasta un 26% de acuerdo a la literatura médica, sin embargo no hay estudios en la literatura médica que se enfoquen hacia el área de mortalidad (17).

El enfoque de esta tesis se llevó hacia la mortalidad en fiebre de origen desconocido con el propósito de identificar aquellos variables que pudieran predecir mortalidad.

Se diseñó para tal efecto un estudio de casos y controles anidados en una cohorte, con una muestra de 107 casos, de los cuales el 61.7% estuvo representado por el sexo masculino, esto se observa de igual forma en el estudio de Colpan et al (15) donde se encontró mayor prevalencia de sexo masculino a excepción en las enfermedades de la colágena.

El tiempo de hospitalización en promedio fue de 17 días, correspondiendo a lo reportado en distintos estudios que manifiestan una estancia hospitalaria de 20 días (8,15)

Se encontró que la principal categoría causal fue la inflamatoria no infecciosa en un 33%, seguido de las infecciosas en un 26%. Anteriormente se mencionaba que la principal causa eran las infecciosas, sin embargo en los últimos años se ha presentado una transición epidemiológica observando que las causas inflamatorias no infecciosas ocupan el primer lugar en etiología (6,7,8,14) esto debido a los avances tecnológicos que permiten identificar con más frecuencia infecciones. Dentro de las causas inflamatorias no infecciosas la principal en nuestra comunidad está representada por Lupus Eritematoso Sistémico seguida de la Enfermedad de Still, difiriendo con los otros estudios donde se menciona principalmente a la arteritis de células temporales y la polimialgia. Tal diferencia puede deberse a que nuestra población aún tuvo prevalencia de edad de entra la

3ª a 5ª década de la vida, a diferencia de los estudios mencionados donde la media de edad fue de 59 años.

En cuanto a la mortalidad, como se ha mencionado anteriormente no hay estudios enfocados a este tema, se menciona que la prevalencia es de un 12-35% y en estudios mexicanos de 1-7%, en nuestro estudio la mortalidad fue del 11.2% acercándose más a los rangos de mortalidad en estudios americanos y europeos, posiblemente por un mayor tamaño muestral que en los estudios previos en México. (11,12,17,18).

Se encontró que el principal diagnóstico asociado a la mortalidad fue de tipo neoplásico, donde las neoplasias hematológicas ocuparon el primer lugar (8.4%), seguido de cáncer metastásico de primario desconocido, dato que se correlaciona con el estudio realizado por Colpan et al (15), donde se menciona que dentro de la categoría neoplásica las principales fueron de tipo hematológico.

En el estudio de Mourad et al (4) así como en el de Colpan et al (15), que son de los pocos que hablan de mortalidad, se encontró que aquellos que fallecieron en sus estudios tenían diagnóstico de categoría neoplásica como lo fue en el nuestro. Cabe destacar que en nuestro estudio generalmente el diagnóstico de defunción fue de choque séptico, sin embargo con diagnóstico de base de neoplasia.

La mayoría de los pacientes en este estudio (67.3%) presentó predominancia de enfermedad grave, a diferencia de lo reportado por Baicus y cols (56.7%), abarcando tanto patologías infecciosas como neoplásicas, ya que de no ser tratadas ponen potencialmente en peligro la vida (20).

Como se mencionó anteriormente nuestro estudio se enfocó a encontrar aquellos factores que pudieran predecir mortalidad, encontrando que tales factores fueron la pérdida de peso, anemia (Hb <10g/dl), DHL elevada, hipoalbuminemia y la categoría neoplásica. Excluyendo la edad, fiebre prolongada así como calificación alta en el índice de gravedad como factores asociados a mortalidad.

El modelo de regresión logística encontró que el total de las variables mostró una asociación estadísticamente significativa en la prueba omnibus, sin embargo en un análisis de independencia sólo la anemia, la elevación de DHL y el diagnóstico de neoplasia retuvieron significancia estadística mostrándose una colinearidad entre las dos primeras, por lo que los únicos factores pronósticos de mortalidad en nuestro estudio fueron la anemia y el diagnóstico de neoplasia como causa de la FOD.

Nuestro estudio presenta un tamaño muestra de 107 casos en los cuales se analizaron 6 variables, lo cual hace que este estudio tenga un tamaño muestral significativo. Sin embargo cabe destacar que hubo pérdida de seguimiento en 23 pacientes, por referencia a otros servicios sin conocer su evolución y por lo tanto sin poder incluirse en el análisis. De igual forma se vio limitado el análisis de otras variables ya que hubo falta de datos en varias de ellas.

Se requieren más estudios prospectivos llevando un seguimiento posterior al diagnóstico de FOD para llevar a cabo una eficaz evaluación de los factores pronósticos de mortalidad encontrados en este estudio así como probablemente el hallazgo de otros que incluso puedan lograr el realizar un índice de factores pronóstico vinculados a mortalidad.

CONCLUSIONES

Se realizó un estudio de casos y controles anidados en una misma cohorte, de pacientes con Fiebre de Origen Desconocido tipo clásica, con el fin de identificar factores pronóstico asociados a mortalidad, se observó que estos fueron la presencia de anemia $<10\text{g/dl}$ y la categoría neoplásica, excluyendo a la fiebre prolongada, edad >60 años y calificación alta en el índice de gravedad como predictores asociados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cunha BA. Fever of Unknown Origin: Clinical Overview of Classic and Current Concepts. *Infect Dis Clin N Am* 2007; 21: 867-915.
2. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine* 1961; 40: 1-30.
3. Durack D, Street A. Fever of unknown origin: reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis* 1991; 11: 35-51.
4. Mourad O, Palda V, Detsky A. A Comprehensive Evidence-Based Approach to Fever of Unknow Origin. *Arch Intern Med.* 2003; 163: 545- 51
5. Efstathiou SP, Pefanis AV, Tsiakou AG, et al. Fever of unkown origin: Discrimination between infectious and non-infectious causes. *Eur J Intern Med* 2010; 21: 137-143
6. Knockaert DC, Vanderschueren S, Blockmans D. Fever of unknown origin in adults: 40 years on. *J Intern Med* 2003; 253: 263-5.
7. Vanderschueren S, Knockaert D, Adriaenssens T, et al. From prolonged febrile illness to fever of unknown origin: the challenge continues. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1033-41.
8. De Kleijn EMH, and the Netherlands FUO Stody Group. Fever of unknown origin (FUO) I: a prospective multicenter study of 167patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. *Medicine* 1997; 76: 392-400.

9. Moran S, Carcaño M, Halabe J, Lifshitz A. Más allá de la fiebre de origen obscuro. Un estudio de casos atendidos en el tercer nivel. *Gaceta Médica de México* 1992; 124: 387-391.
10. Arriaga L, Parra A, Rull J. Fiebre en estudio. *Rev Invest Clin* 1972; 24: 7-33.
11. Molina-Gamboa J, Rivera Morales I, Camacho Mezquita E, Ponce-de-León S. El espectro cambiante de la fiebre de origen oculto: tendencias y comparaciones con series previas del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. *Rev Invest Clin* 1994; 46: 177-85.
12. Lascurain RE, Pérez-Padilla JR. Fiebre de origen desconocido. Informe de 55 casos atendidos en el Instituto Nacional de Nutrición de 1971 a 1977. *Rev Invest Clin* 1980; 32: 243-54.
13. Arce-Salinas CA, Morales-Velázquez JL, Villaseñor-Ovies P, Muro-Cruz D. Classical fever of unknown origin (FUO): current causes in Mexico. *Rev Invest Clin* 2005; 57: 762-769.
14. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, De Kleijn EMH, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin. *Medicine* 2007; 86: 26-38.
15. Colpan A, Onguru P, Erbay A, et al. Fever of Unknown Origin: Analysis of 71 Consecutive Cases *Am J Med Sci.* 2007; 334: 92-96.
16. Cunha BA. Fever of unknown origin: focused diagnostic approach based on clinical clues from the history, physical examination, and laboratory test. *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21: 1137-87

17. Knockaert DC, Vanderschueren S, Blockmans D. Fever of unknown origin in adults: 40 years on. *J Intern Med* 2003; 253: 263-5.
18. Frati-Munari AC, Ariza-Andraca R, González- Gutiérrez T, et al. Fiebre de origen oscuro. Análisis de 127 casos. *Gac Med Mex* 1988; 124: 426-34.
19. Baicus C, Bolosiu HD, Tanasescu C, Baicus A. Fever of unknown origin – predictors of outcome. A perspective multicenter study on 164 patients. *European Journal of Internal Medicine* 2003; 14: 249-254.
20. Gracia A. Casarrubias M. Factores predictores de enfermedad grave en pacientes con Fiebre de Origen Desconocido. Tesis de Grado No Publicada. Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Medicina, México, DF.

ANEXOS

ANEXO 1

Criterios de definición de caso propuestos en 1961 por Petersdorf y Beeson (1) y modificados en 1991 por Durack y Street (2) para el diagnóstico de fiebre de origen desconocido clásica:

- a) Una enfermedad de por lo menos 3 semanas de duración,
- b) Con temperatura mayor a 101° F (38.3° C) en varias determinaciones, y
- c) Sin un diagnóstico después de 3 visitas al consultorio o 3 días de hospitalización.

ANEXO 2

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS PROTOCOLO DE FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO.

FICHA DE IDENTIFICACIÓN

Nombre (Iniciales)_____ Edad_____ Sexo_____

Hospital de procedencia_____Número consecutivo_____

Ocupación_____Estado civil_____Escolaridad_____

I.- INTERROGATORIO.

Duración de la fiebre:_____Temperatura máxima (grados Celsius)_____

Patrón de la fiebre: Continua () Intermitente () Remitente ()

Dato	Presente/ Ausente (P/A)	Información adicional	Clave para dx final (S/N)
Cefalea			
Dolor faríngeo			
Dolor abdominal			
Dolor torácico			
Artralgias			
Mialgias			
Lumbalgia			
Dorsalgia			
Dolor (otros)			
Náusea/vómito			
Diarrea			
Disuria			
Polaquiuria			
Descarga uretral (H)			
Leucorrea (M)			
Tos			
Disnea			
Descarga retronasal			
Pérdida de peso			
Erupción cutánea			
Nódulos			
Úlceras			
Púrpura			
Parestesias			
Debilidad muscular			
Fatiga			
Contacto animales			
Viaje a zona endémica			
Contacto domiciliario			

II.- EXPLORACIÓN FÍSICA

Datos	Presente/Ausente (P/A)	Información adicional (Especifique)	Clave para dx final (S/N)
Alteración cutánea			
Confusión mental			
Déficit de Pares craneales			
Alteración en el examen neurológico			
Alteración en el fondo de ojo			
Alteración en la Oro-faringe ó mucosa oral			
Alteración en mamas			
Tiroides			
Linfadenopatía			
Soplo cardíaco			
Frote pericárdico			
Taqui/bradicardia			
Estertores			
Derrame pleural			
Frote pleural			
Visceromegalias			
Alteración en la exploración genital/rectal			
Artritis			
Xerostomía			
Xeroftalmia			
Conjuntivitis			

III.- LABORATORIO GENERAL

Estudio	Realizado (S/N)	Resultado (crudo)	Normal/Anormal (N/A)	Clave Dx final (S/N)
BIOMETRÍA HEMATICA				
Hemoglobina				
Hematocrito				
VGM				
CMHG				
Leucocitos				
Neutrófilos				
Linfocitos				
Eosinófilos				
Plaquetas				
VSG				
TTP				
TP				
QUIMICA SANGUINEA				
Glucosa				
BUN				
Creatinina				
A. úrico				
Sodio				
Potasio				
Calcio				
Fósforo				
Colesterol				
Triglicéridos				
Albúmina				
Globulinas				
ALT				
AST				
GGT				
F. Alcalina				
DHL				
CPK				
A. Prostático				
T3				
T4				
TSH				
Ferritina				
Proteína C React.				

EXAMEN GENERAL DE ORINA

IV.- MICROBIOLOGIA (CULTIVOS)

Especimen	Realizado (S/N)	Resultado (+/-)	Germen	Clave Dx final (S/N)
Sangre				
Orina				
Exudado faríngeo				
Exudado vaginal				
Heces fecales				
Esputo/aspirado Traqueal				
Médula ósea				
Líquido cefalorraquídeo				
Líquido articular				
Tejidos				
Otros(especifique)				

V.- MICROBIOLOGIA (TINCIONES)

Tinción	Realizado (S/N)	Especimen	Resultado (+/-)	Clave Dx final (S/N)
GRAM				
BAAR				
Tinta china				
Wright Giemsa				
Otras				

VI.- SEROLOGIA

Estudio	Realizado (S/N)	Títulos	Resultado (+/-)	Clave Dx final (S/N)
Toxoplasma IgM				
Epstein Barr IgM				
Herpesvirus IgM				
Herpeszoster IgM				
VIH (Elisa/WB)				
VHC (Elisa/RIBA)				
AgS Hepatitis B				
AnticoreIgM H.B.				
IgM anti H.A.				
Salmonella O				
Salmonella H				
Proteus OX19				
Brucella				
Rosa de Bengala				
Leptopsira				
Otros (especifique)				

VII.- AUTOINMUNIDAD

Estudio	Realizado (S/N)	Título/Patrón	Resultado (+/-)	Clave Dx final (S/N)
Factor reumatoide				
A. Antinucleares				
A. AntiDNA				
ANCAS				
Crioglobulinas				
C3				
C4				
CH50				
IgG				
IgM				
IgA				
Anticardiolipinas				
Anti Ro (SSA)				
Anti La (SSB)				

VIII.- Estudios de imagen

Estudio	Realizado (S/N)	Hallazgos	Resultado (N/A)	Clave Dx Final (S/N)
Rx de tórax.				
Rx Abdomen				
Rx senos paranasales				
Ultrasonido Abdominal				
Ultrasonido pélvico				
Colon por enema				
SEGD				
Tránsito intestinal				
TAC abdomen				
TAC tórax				
TAC cráneo				
TAC Senos paranasales				
Rastreo gamagráfico				
Resonancia magnética				
Otros				

IX.- ESTUDIOS ENDOSCOPICOS.

Estudio	Realizado (S/N)	Hallazgos	Resultado (N/A)	Clave Dx Final (S/N)
Panendoscopia				
Colonoscopia				
Rectosigmoidoscopia				
Mediastinoscopia				
Toracoscopia				
Laparoscopia				
Otros				

X.- BIOPSIAS

Especimen	Realizado (S/N)	Hallazgos	Resultado (N/A)	Clave Dx Final (S/N)
Piel				
Musculo				
G. linfático				
Higado				
Pleura				
Pulmón				
Otras (1)				
Otras (2)				

XI.- LAPAROTOMÍA EXPLORADORA: (Hallazgos en caso de haberse realizado) _____

XII.- PRUEBA(S) TERAPEUTICA(S)

Sospecha diagnóstica _____

Tratamiento utilizado:

Confirmación diagnóstica (S/N) _____

Médico que llenó el formato _____

Hospital _____

Fecha: _____

CONCLUSIONES DIAGNOSTICAS

Dx Final 1 _____

Dx Final 2 _____

Dx Final 3 _____

Otros dx potencialmente relacionados con la causa de la fiebre

Dx relacionado 1

Dx Relacionado 2 _____

Comorbilidades no relacionadas con la fiebre

Comorbilidad 1 _____ Tratamiento _____

Comorbilidad 2 _____ Tratamiento _____

Días de Estancia Intrahospitalaria _____