



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "ANTONIO FRAGA MOURET"

**UTILIDAD DE LAS PRUEBAS DIAGNOSTICAS INVASIVAS EN PACIENTES
CON FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDA**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA

Dra. Esmeralda Armendariz Lara

ASESOR DE TESIS

Dr. Sergio Alberto Mendoza Alvarez

CIUDAD DE MEXICO, 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

HOJA DE AUTORIZACION DE TESIS

DR JESUS ARENAS OSUNA

Jefe de la División de Educación en Salud del HECMN La Raza

DRA. OLGA LIDIA VERA LASTRA

Profesor Titular del Curso Universitario de Medicina Interna (UNAM)

DRA. ESMERALDA ARMENDARIZ LARA

Residente de Cuarto Año de la Especialidad de Medicina Interna

Núm. de Registro

R – 2015 – 3501 - 4

INDICE

Hoja de autorización de tesis	2
Resumen.....	4
Summary	5
Introducción.....	6
Material y Método.....	14
Resultados	17
Discusión.....	29
Conclusiones.....	34
Bibliografía	35
Anexos	36

RESUMEN

TITULO: “UTILIDAD DE LAS PRUEBAS DIAGNOSTICAS INVASIVAS EN PACIENTES CON FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDA””.

INTRODUCCIÓN: La fiebre de origen desconocido (FOD) es una entidad que requiere un protocolo sistematizado de estudio, el cual incluye en etapas finales pruebas invasivas, las cuales no tienen una utilidad diagnostica bien establecida.

OBJETIVO: Describir los estudios invasivos más frecuentemente realizados en el abordaje diagnóstico de los pacientes con FOD.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio de casos y controles anidado en una cohorte, retrospectivo, transversal y descriptivo, realizado en el Departamento de Medicina Interna del CMNR. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de FOD en el periodo de enero del 2004 a diciembre del 2014. Se realizó un análisis descriptivo con distribución de frecuencias. **RESULTADOS:** se incluyeron 122 pacientes, 50 mujeres y 72 hombres, con una edad de 42.11 ± 16.7 años, la etiología más común fue las enfermedades inflamatorias no infecciosas (32.8%), siendo Lupus eritematoso la enfermedad más común. Se realizaron 99 procedimientos invasivos (81% muestra), que representa 1.6 procedimientos por paciente. Las biopsias con mayor utilidad para establecer el diagnóstico de fiebre fueron las biopsias por punción, siendo la biopsia de hueso la más útil (50%). Encontrándose que las biopsias tuvieron una utilidad global de 35% para el diagnóstico de fiebre. **CONCLUSIÓN:** La FOD requiere un protocolo sistematico que incluye realización de estudios invasivos, donde las biopsias tienen un papel relevante para el abordaje diagnóstico. **Palabras Clave:** fiebre de origen desconocido, protocolo diagnóstico, estudios invasivos.

SUMMARY

TITLE: "THE PROFIT OF INVASIVE DIAGNOSTIC TESTS IN PATIENTS WITH FEVER OF UNKNOWN ORIGIN" ".

INTRODUCTION: The fever of unknown origin (FOD) is an entity that requires a systematic study protocol, which includes end-stage invasive tests, which do not have a well-established diagnostic utility. To describe the most frequently performed invasive studies in the diagnostic approach to patients with FOD.

MATERIALS AND METHODS: nested case study in a retrospective, transversal and descriptive cohort, conducted at the Department of Internal Medicine CMNR controls. Patients diagnosed with FOD were included in the period January 2004 to December 2014. A descriptive analysis with frequency distribution was performed.

Results: 122 patients, 50 women and 72 men were included, with an age of 42.11 ± 16.7 years, the most common etiology was noninfectious inflammatory diseases (32.8%), being the most common lupus erythematosus disease. 99 invasive procedures (81% sample) representing 1.6 per patient procedures were performed. Biopsies more useful for diagnosis of fever were obtained by puncture, bone biopsy being the most useful (50%). Finding biopsies had a 35% overall utility for diagnosis of fever. **CONCLUSION:** FOD requires a systematic protocol including performing invasive studies where biopsies have an important role in the diagnostic approach. Key words: fever of unknown origin, diagnostic protocol, invasive tests, biopsies.

INTRODUCCIÓN

Generalidades de la Fiebre de origen oscuro

La fiebre es uno de los síntomas más frecuentes en la práctica clínica, se define como la elevación de la temperatura corporal por encima de 37.7°C. En la mayoría de los casos, la fiebre es autolimitada o con una etiología definida, sin embargo, cuando tiene una duración prolongada, pocos o ningún síntoma acompañante y no se conoce su etiología, es entonces cuando se conoce como fiebre de origen desconocido (FOD).¹. La FOD es una condición que fue descrita desde la década de 1930 pero definida clínicamente por primera vez por Petersdorf y colaboradores en 1961 como una fiebre que dura más de tres semanas, magnitud >38,3 °C (101 °F) en al menos 2 ocasiones, y con un diagnóstico incierto a pesar de una semana de estudios intrahospitalarios². Durack y Street en 1991, propusieron definir a la FOD con un periodo temporal acortado, donde la causa no se encuentre a pesar de realizar pruebas diagnósticas durante tres visitas de paciente externo o durante 3 días de hospitalización, con resultados microbiológicos y cultivos negativos luego de dos días de incubación³. También clasificaron a la FOD en cuatro categorías: FOD clásica (en pacientes inmunocompetentes), fiebre de origen nosocomial (en pacientes hospitalizados), FOD en pacientes neutropénicos y FOD asociado con la infección de virus de inmunodeficiencia humana⁴. El presente estudio se enfoca a la FOD clásica, que representa una causa frecuente de hospitalización y un problema de abordaje diagnóstico en nuestro servicio.

Diversos autores han cuestionado las modificaciones propuestas por Durack, debido a que no se establece en ellas, cuáles deben ser los estudios diagnósticos realizados durante esas tres visitas o tres días de hospitalización^{5,6,7}.

Debido a la gran variabilidad epidemiológica y geográfica de las causas de este síndrome reportadas en las diferentes series, y la diversidad de recursos disponibles en cada centro hospitalario, se corre el riesgo de introducir sesgos de selección de casos que dificultan el análisis comparativo de las diferentes casuísticas. Por ello, se ha propuesto una lista mínima de estudios para realizarse en pacientes con fiebre, y cuyos resultados deberían ser no concluyentes antes de

considerar a un paciente como portador del síndrome^{3,5,6}. De entre estas listas, la propuesta por Knockaert⁷, nos ha parecido la más apropiada para el espectro clínico de los pacientes de nuestro servicio, fue adoptada a partir del 2004 y se presenta en la tabla 1.

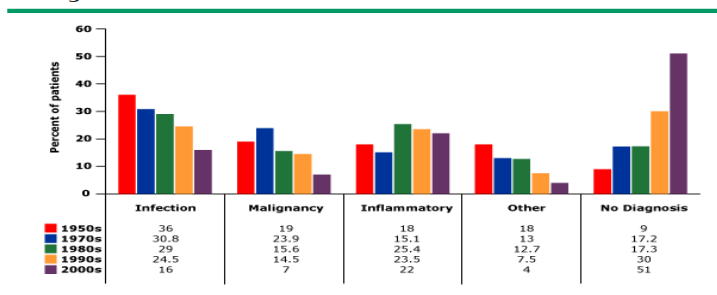
• HC completa (incluidos viajes, riesgo para las enfermedades venéreas, aficiones, contacto con animales y aves de compañía, etc.)
• EF completo (incluyendo arterias temporales, examen digital rectal, etc.)
• Análisis de sangre de rutina (conteo sanguíneo completo incluyendo diferencial, VSG o PCR, electrolitos, renal y pruebas hepáticas, creatina fosfoquinasa y lactato deshidrogenasa)
• Análisis de orina microscópica
• Cultivos de sangre, orina (y otros compartimentos normalmente estériles si está indicado clínicamente)
• Radiografía de tórax
• Abdominal (incluyendo pelvis) ecografía
• Los anticuerpos antinucleares y citoplásmicos antineutrofilo, factor reumatoide
• Prueba de PPD
• Pruebas serológicas dirigidas por los datos epidemiológicos locales
• Evaluación adicional dirigida por anomalías detectadas por la prueba anterior; por ejemplo
- Anticuerpos contra el VIH en función de la historia detallada
- CMV-IgM y EBV serología en caso de diferencial anormal recuento de glóbulos blancos - TC abdominal o helicoidal de tórax
- La ecocardiografía en caso de soplo cardiaco

Se han reportado más de 200 causas de FOD en la literatura, en su mayoría representadas por enfermedades comunes con presentaciones atípicas, y en menor grado por enfermedades raras, por lo cual este síndrome tiene una gran dificultad diagnóstica. La gran diversidad de causas ha motivado que se hayan agrupado los diagnósticos en cinco categorías: infección, neoplasia, enfermedad inflamatoria no infecciosa (EINI), causas misceláneas y pacientes con diagnóstico desconocido⁸.

Se han publicado múltiples series de FOD a lo largo del tiempo, donde se ha encontrado que la distribución de las categorías causales ha variado poco. Desde los casos de Petersdorf y Beeson en 1961 que reportaron 16% enfermedades infecciosas, 19% neoplasias, EINI 17%, misceláneas 21% y no diagnosticadas 7%; hasta las series europeas de Vanderschueren y Knockaert en los años 80, que reportaron un incremento en la proporción de enfermedades inflamatorias no infecciosas (24-31%): con 20-25% de enfermedades infecciosas, 10-12% neoplasias, 13-21% misceláneas y una amplia variación en los casos sin diagnóstico (7-34%);^{2,9,10,11,12,13} En algunas series actuales como la de Naito en 2013¹⁴ y Mir et al en 2014,¹ persisten las infecciones como la principal causa, igual que en las series mexicanas, de Molina-Gamboa y de Arce-Salinas en 1994 y 2002, con un porcentaje de 40 y 42% respectivamente^{15,16,17}. Por otro lado, otras publicaciones recientes, como la de Bleeker Rovers, reporta una alta proporción de casos sin diagnóstico (41%), seguido de EINI. En la última serie de casos analizados en esta unidad, también se observa un incremento en los casos de EINI, acompañados de un descenso en las infecciones, con una proporción relativamente estable en los casos sin diagnóstico de alrededor de un 15%^{15,16,17}

La proporción de pacientes con FOD no diagnosticada ha variado ampliamente en el tiempo. Inicialmente, había descendido de más del 75 por ciento en la década de 1930 a menos del 10 por ciento en la década de 1950^{10,11}. Esto ha cambiado, pues se ha visto un aumento constante de los casos no diagnosticados, a pesar de la introducción de diversos ensayos bioquímicos, serológicos o mejora de las técnicas de imagen y a pesar del aumento del rendimiento y contribución diagnóstica de las diferentes pruebas (gráfica 1)¹¹.

The percentage of patients with fever of unknown origin by cause during four decades



Adapted from: Mourad O, Palda V, Detsky AS. Arch Intern Med 2003; 163:545.

Graphic 73878 Version 2.0

Importancia

A pesar de que no se conoce exactamente la epidemiología de esta entidad, han reportado algunas series en Estados Unidos y Europa donde el porcentaje de pacientes con FOD varía de un 7-53%¹⁰. Se tienen datos locales de dos series llevadas a cabo en esta unidad en los períodos de 1979-1987 y 2004-14, donde se encontró que el síndrome incrementó del 1.06% al 1.3% como causa de internamiento hospitalario en el servicio de Medicina Interna de este hospital para un promedio de 12 casos por año con una larga estancia hospitalaria para una mediana de 22 días,¹⁸ por lo que a pesar de su rareza, es relativamente común en nuestra unidad y requiere ser estudiada.

La mortalidad en las series de pacientes con fiebre de origen oscuro varía de un 12-35% en estudios internacionales, de 1-7% en series mexicanas, y de un 11.2% en un estudio realizado en esta unidad^{1,14,19,20}.

Por lo anterior, este síndrome representa una importante carga para los sistemas de salud en general, y para nuestro hospital en particular ya que su estudio representa consumo de recursos tanto físicos como humanos, aumento de la estancia hospitalaria, y mortalidad significativa. Por otro lado es importante recalcar que esta patología, es potencialmente tratable cuando se llega a un diagnóstico etiológico y de ahí la importancia de diagnosticarla.

Esta patología requiere un protocolo diagnóstico basado en los elementos de la historia clínica, con apoyo de diversos estudios paraclínicos, que debe ser individualizado, evitando que a todos los pacientes se les someta a múltiples estudios de forma rutinaria, y que debe estar basado en las condiciones del paciente, la edad, el género, el estado nutricional, las enfermedades asociadas, los antecedentes, etc,⁸ motivo por el cual el espectro clínico actual de pacientes con FOD ha tendido a dirigirse hacia pacientes con mayor dificultad diagnóstica.

El abordaje diagnóstico puede entenderse en dos etapas: Una primera de ellas está orientada a la evaluación básica a que debe someterse un paciente con fiebre en estudio, antes de clasificarse como FOD y que se ha detallado en la tabla 1, con algunas propuestas alternativas como la de Arnow y Flaherty (tabla 2). La

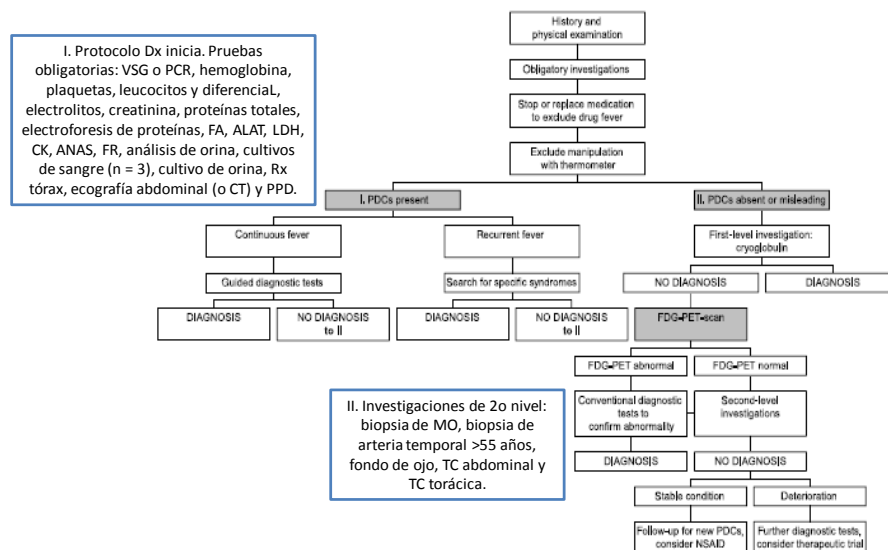
segunda etapa consiste en el protocolo de estudios del paciente con FOD propiamente dicha^{7,10}.

Tabla 2.

Historia clínica completa
Examen físico repetido
Biometría hemática completa
Perfil bioquímico de rutina
Examen de orina completo con sedimento
Radiografía de tórax
Velocidad de sedimentación globular y/o proteína C reactiva
Anticuerpos antinucleares
Factor reumatoide
Enzima convertidora de angiotensina
Hemocultivos (3) siempre que no haya recibido antibióticos
Detección de anticuerpos IgM o carga viral en sangre
Detección de anticuerpos heterofilos en niños y adultos jóvenes
Test de mantoux
Tomografía de abdomen o gamagrafía
Prueba de detección de HIV
Evaluaciones adicionales si hay alteraciones en los test previos

En esta segunda etapa, Bleeker-Rovers, ha propuesto un abordaje secuencial en donde primero se realizan los estudios básicos, ya comentados y compartidos por varios autores, y en la segunda etapa se realizan estudios localizadores (Tomografías, gamagrafías, PET CT) seguidos de estudios invasivos dirigidos (gráfica 1)¹⁰.

Gráfica 1. Protocolo diagnóstico de FOD.



El que existan diversas propuestas para el abordaje de los pacientes con FOD refleja que no hay un criterio uniforme para su estudio. Las series existentes de fiebre reflejan lo antes descrito, pues existen muchos estudios que evalúan el protocolo diagnóstico, así como el rendimiento de múltiples pruebas tanto invasivas como no invasivas, pero presentan diversos problemas metodológicos que no permiten que dichos estudios sean comparables entre sí. En primer lugar, no todas las pruebas diagnósticas son realizadas en todos los casos, en segundo lugar no todas las pruebas “útiles” son necesariamente aquellas que establecen el diagnóstico definitivo¹⁶, de hecho, en algunos casos, la utilidad de una prueba consiste en su resultado negativo; y, finalmente no existe en términos metodológicos un “estándar de oro” con el cual evaluar las pruebas, más allá del diagnóstico final obtenido en cada caso.

Tampoco existe un criterio uniforme para considerar “útil” una prueba diagnóstica en el contexto de la FOD. Recientemente, Mete y colaboradores han propuesto los siguientes criterios que pueden ser de utilidad para clasificar correctamente los resultados de la prueba. De acuerdo a estos autores, una prueba diagnóstica determinada puede considerarse útil en el estudio del paciente con FOD cuando:

1. Establece diagnóstico final
2. El diagnóstico final no se estableció con dicha prueba, pero hubiera sido imposible sin contar con sus resultados.
3. El resultado de dicha prueba forma parte de los criterios diagnósticos de la enfermedad causal de la fiebre.

Por todo lo anterior, las estimaciones de los parámetros de rendimiento diagnóstico habitual, tales como sensibilidad, especificidad y valores predictivos, pueden ser imposibles de calcular, o ser meras aproximaciones, con criterios arbitrarios para definir los resultados verdaderos negativos, particularmente en aquellos casos con diagnóstico final indeterminado.

Otro problema consiste en que el abordaje diagnóstico de la fiebre, se basa en estudios secuenciales que brindan aproximaciones sucesivas al diagnóstico final, el cual generalmente depende de los resultados de más de un estudio, y ninguna

prueba diagnóstica particular tiene adecuada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de fiebre cuando se usa sola⁵.

Esto es cierto para las pruebas diagnósticas de fiebre en general pero es aún más notable para los estudios invasivos, los cuales deben estar guiados en su mayoría por las alteraciones previas encontradas en los estudios de laboratorio e imagen, lo cual incrementa su eficacia diagnóstica²¹. Por ejemplo la tomografía computada, ha sido usada de manera primaria para localizar anomalías y permitir estudios invasivos subsecuentes, lo cual eleva el porcentaje de positividad de los mismos²¹.

Las técnicas diagnósticas invasivas más usadas en FOD, incluyen las punciones de fluidos corporales (paracentesis, toracocentesis, aspirado de médula ósea, punción lumbar), biopsias por aspiración con aguja fina (tiroides, ganglios linfáticos), biopsias por punción con tru-cut (hígado, bazo), biopsias excisionales (ganglio linfático, pleura), biopsias transendoscópicas (Panendoscopia, broncoscopia, colonoscopia, laparoscopia y toracoscopia, y finalmente cirugía abierta con laparotomía y toracotomía.

Los estudios invasivos contribuyen al diagnóstico por varios caminos: observación directa del área afectada, revelando las características macroscópicas e histológicas del tejido; obtención de muestras para cultivos y tinciones, y, finalmente con obtención de células y tejidos para estudios citológicos y de biología molecular, como la reacción de polimerasa en cadena para la detección de secuencias genéticas específicas^{22,23}.

Es importante señalar que el uso de procedimientos invasivos se basa en que según algunas series publicadas, las características clínicas y los procedimientos no invasivos establecen el diagnóstico en alrededor del 25-61% de los casos, mientras que el uso de procedimientos invasivos pueden ser necesarios hasta en un 79% de los pacientes¹⁶, observándose un beneficio en el diagnóstico de aproximadamente 49%²⁴, siendo más rentables los estudios invasivos en las enfermedades neoplásicas con un 100%; infecciosas, contribuyendo a su diagnóstico en 59% y EINI y misceláneas en un 19%¹⁶. En el estudio mencionado se realizó la toma de 81 biopsias que contribuyeron al diagnóstico en el 42% de

los pacientes; donde se obtuvo un valor predictivo negativo y positivo para las biopsias en general de 85% y 100% respectivamente; aunque en este estudio la laparoscopia y laparotomía solo se realizó en 3 y 2 pacientes respectivamente, y ambos procedimientos no contribuyeron al diagnóstico final¹⁶. Dentro de las biopsias, las piezas más útiles que contribuyen al diagnóstico son los ganglios linfáticos en 56% de los casos, la biopsia de médula ósea en 39%, y el bazo, particularmente cuando hay esplenomegalia^{15,16}.

La laparotomía ha mostrado una precisión diagnóstica de 64% en algunas series con una morbilidad del 12% y mortalidad del 4%²⁴. Petersdorf (1961) reportó 23 biopsias y 8 laparotomías diagnósticas, en la serie de Olvera (2002) se requirió estudio histopatológico en 37% y de laparotomía exploradora en el 4%; por ejemplo, la serie de Arce-Ferrer (2002) reportó una sensibilidad del 90.9%, especificidad del 100%, valor predictivo positivo del 100% y valor predictivo negativo del 80%²⁴. Otra serie como la de Tabak, encontró una utilidad en el 75% de los casos sometidos a laparotomía exploradora, y resultados similares se encontraron en dos series realizadas en nuestro hospital, donde la laparotomía permitió el diagnóstico definitivo en el 62 y 65% de los casos^{17,18}.

Si bien, la mayoría de las publicaciones reportan un descenso en la realización de laparotomía diagnóstica en FOD por su invasividad y morbimortalidad²⁵, un análisis comparativo de las dos series de nuestro hospital revelan una proporción casi constante de laparotomías diagnósticas realizadas, alrededor del 15% de los casos y una utilidad del procedimiento en aproximadamente dos terceras partes de los casos en ambas series.

Sin embargo no existen estudios nacionales recientes, que hayan evaluado la utilidad diagnóstica de los estudios invasivos con criterios actuales, y la única serie publicada en esta década contó con un número muy reducido de pacientes.

Es por este motivo que hemos decidido realizar un estudio para describir cuales son los estudios invasivos más frecuentemente realizados en nuestro hospital, y cual es su utilidad en el abordaje diagnóstico de pacientes con FOD.

MATERIAL Y METODOS

Objetivo general:

- A. Describir los estudios invasivos más frecuentemente realizados en el abordaje diagnóstico de los pacientes con FOD.
- B. Estimar la frecuencia de realización de estudios invasivos en el abordaje diagnóstico de pacientes con FOD.
- C. Estimar la proporción de pruebas diagnosticas invasivas útiles para el diagnostico causal de pacientes con fiebre de origen oscuro.

Diseño: Observacional, retrospectivo, casos y controles anidados en una cohorte, descriptiva.

Se realizó un estudio de casos y controles anidados en una cohorte, con sede en el Departamento de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional la Raza “Dr. Antonio Fraga Mouret”. Se incluyeron pacientes mayores de 16 años, que cumplieron criterios diagnósticos para FOD “clásica” de Durack y Street y con protocolo inicial de estudios negativos de acuerdo a la propuesta de Knockaert (Tabla 2), captados en la base de datos de FOD del departamento, desde enero de 2004 hasta diciembre de 2014. Se excluyeron a pacientes que no tuvieran disponible la información completa para su análisis (al menos 80% de las variables de estudio).

Se registraron variables sociodemográficas (edad, sexo, procedencia), antecedentes personales de importancia tales como COMBE, promiscuidad, viajes; resultados de pruebas diagnóstica no invasivas como biometría hemática, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático, electrolitos, EGO, cultivos, autoanticuerpos y serología infecciosa (reacciones febriles, panel de hepatitis viral y perfil TORCH). Las pruebas invasivas, se clasificaron en a) Líquidos corporales obtenidos por punción y aspiración: Punción lumbar, toracocentesis, paracentesis y aspirado de médula ósea. b)Biopsias por punción:

hueso, hígado, riñón, pulmón y pleura; c)Biopsias excisionales: ganglio linfático y piel; d)Biopsias endoscópicas: panendoscopia, laparoscopia, mediastinoscopia, broncoscopia, colonoscopia; e)Biopsias obtenidas por cirugía: LAPE, toracotomía.

Los diagnósticos causales de la FOD, se establecieron de acuerdo a la revisión de los expedientes por dos investigadores que los evaluaron de forma cegada e independiente, resolviéndose los desacuerdos por consenso.

La utilidad de las pruebas diagnósticas invasivas se clasificó en tres categorías de acuerdo a la propuesta de Mehte y colaboradores¹⁶ 1) La prueba diagnóstica estableció el diagnóstico definitivo; 2) La prueba diagnóstica no estableció el diagnóstico definitivo, pero éste no hubiera sido posible sin los resultados de la prueba; 3) El resultado de la prueba forma parte de los criterios diagnósticos de la enfermedad causal de la FOD sea cual sea su resultado.

Análisis Estadístico:

Se realizó análisis descriptivo donde con medidas de tendencia central y dispersión: media, mediana, distribución de frecuencias, amplitud, rango intercuartílico y desviación estándar de acuerdo a escala de medición y tipo de distribución de las variables de estudio.

RESULTADOS

De los registros tomados de pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna de Enero de 2004 a Diciembre de 2014, que cumplieron criterios diagnósticos para FOD de Petersdorf modificados por Durack y Street y con protocolo inicial de estudio de Knockaert. Se incluyeron un total de 122 pacientes, 59% de los casos fueron pacientes del sexo masculino (72 pacientes) y un 41% del sexo femenino (50 pacientes), con una media de 42.11 ± 16.7 años edad, con una edad mínima de 16 años y edad máxima de 87 años. Se encontró una duración media de la fiebre de 163 ± 191.8 días, con una mediana de 90. El patrón más común de la fiebre fue el intermitente en un 60%, continua en un 27% y remitente en un 12%, con 23 casos en los que no se identificó un patrón específico (19%). La fiebre se consideró prolongada (más de 6 meses) en el 43% de los casos. El tiempo promedio de hospitalización fue de 25.1 días, con una mediana de 18 días, permaneciendo hospitalizados un mínimo de 4 y un máximo de 77 días. En cuanto a la evolución de los pacientes, 60 de ellos (49.2%) evolucionó hacia la mejoría, 21 pacientes se curaron (17.2%), un caso evolucionó hacia el deterioro (0.8%), y 10 pacientes fallecieron (8.2%). Se desconoce la evolución a 6 meses de 29 casos (23.8%) por haberse perdido de seguimiento al haber sido referidos a otros servicios y hospitales para continuar su tratamiento. El tiempo promedio del ingreso hospitalario hasta el momento del diagnóstico final tuvo una media mediana de 26.6 días con un rango de 4 a 426 días.

En cuanto a las principales causas de fiebre reportadas en la serie, se encontró que las causas inflamatorias no infecciosas ocuparon el primer lugar con 40 pacientes representando el 32.8%, seguidas por las causas infecciosas en 36 casos (29.5%), seguidas de las neoplasias en 20 pacientes (16.4%) con igual número de causas no determinadas y finalmente causas misceláneas en 6 casos (4.9%).

Las enfermedades más comunes en el grupo de inflamatorias no infecciosas fue el lupus eritematoso sistémico con 18 casos, lo que representa el 48.6% del total de este grupo y el 14.7% de toda la serie, seguido por la enfermedad de Still en 12

pacientes que representa el 32.4% de este grupo y el 9.8% del total. En el grupo de infecciosas las patologías mas comunes fueron tuberculosis tanto pulmonar como extrapulmonar con 17 casos lo que representó el 45.9% del total de este grupo y el 13.9% de toda la serie. Las neoplasias más frecuentes fueron los linfomas (tanto enfermedad de Hodgkin como linfoma no Hodgkin) con 11 casos, lo que representa el 55% de esta categoría y el 9% del total.

Tabla 1. Características generales de la muestra

Característica	Total de pacientes (n=122) No% Mediana
Edad (años) promedio \pm DE	Media 42.11 \pm 16.7)
Genero	
Femenino	50 (41%)
Masculino	72 (59%)
Tiempo de hospitalización (días)	Mediana 18 RIC 10-37.5
Duración de la fiebre(días)	Mediana 90 RIC 42.7-180
Patrón de la fiebre	
Intermitente	60 pacientes (49%)
Remitente	12 pacientes (10%)
Continua	27 pacientes (22%)
No identificado	23 pacientes (19%)
Evolución	
Mejoría	60 pacientes (49.2%)
Curación	21 pacientes (17.2%)
Defunción	10 pacientes (8.2%)
Se desconoce	29 pacientes (23.8%)
Categoría causal de la fiebre	
Enf. Inflamatoria no infecciosa	40 pacientes (32.8%)
Infecciosa	36 pacientes (29.5%)
Neoplásica	20 pacientes (16.4%)
Miscelánea	6 pacientes (4.9%)
Indeterminada	20 pacientes (16.4%)

Tabla 2. Diagnósticos más frecuentes

Principales etiologías		
Lupus eritematoso sistémico		18 pacientes (14.7%)
Enfermedad de Still		12 pacientes (9.836%)
Tuberculosis		17 pacientes (13.9%)
Neoplasias hematológicas del tipo linfoma		11 pacientes (9%)
Vasculitis		5 pacientes (4.09%)

Grafico 1. Distribución por género

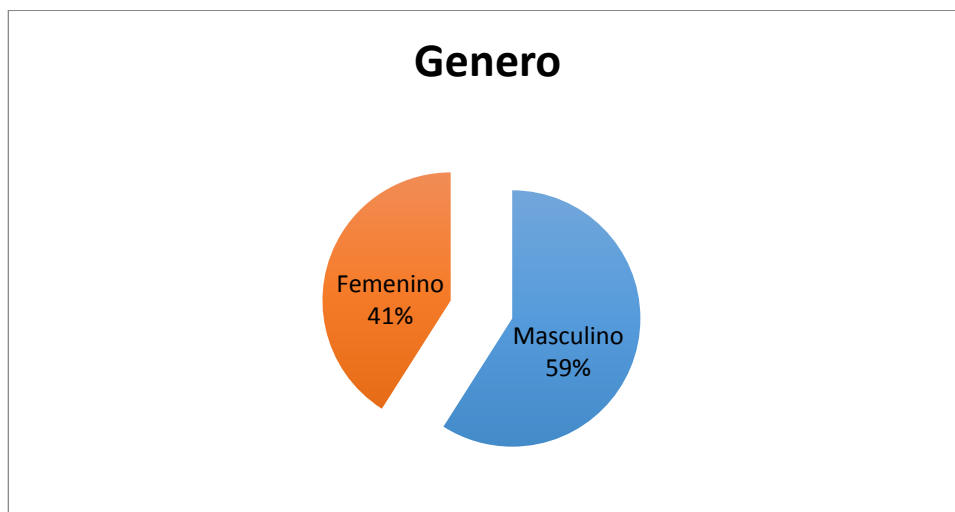


Grafico 2. Patrón de la fiebre

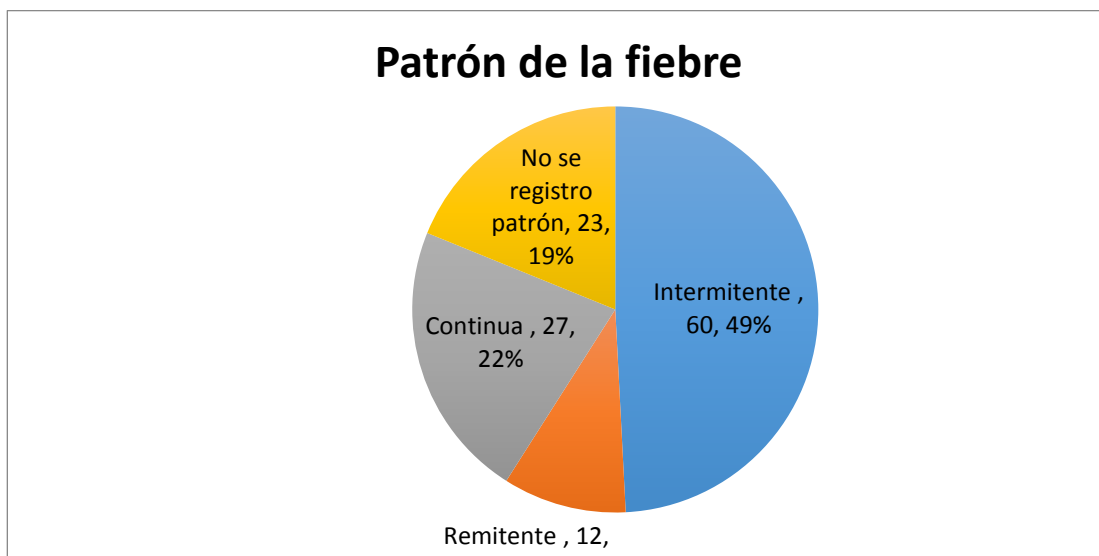


Grafico 3. Categoría de la fiebre (porcentaje)

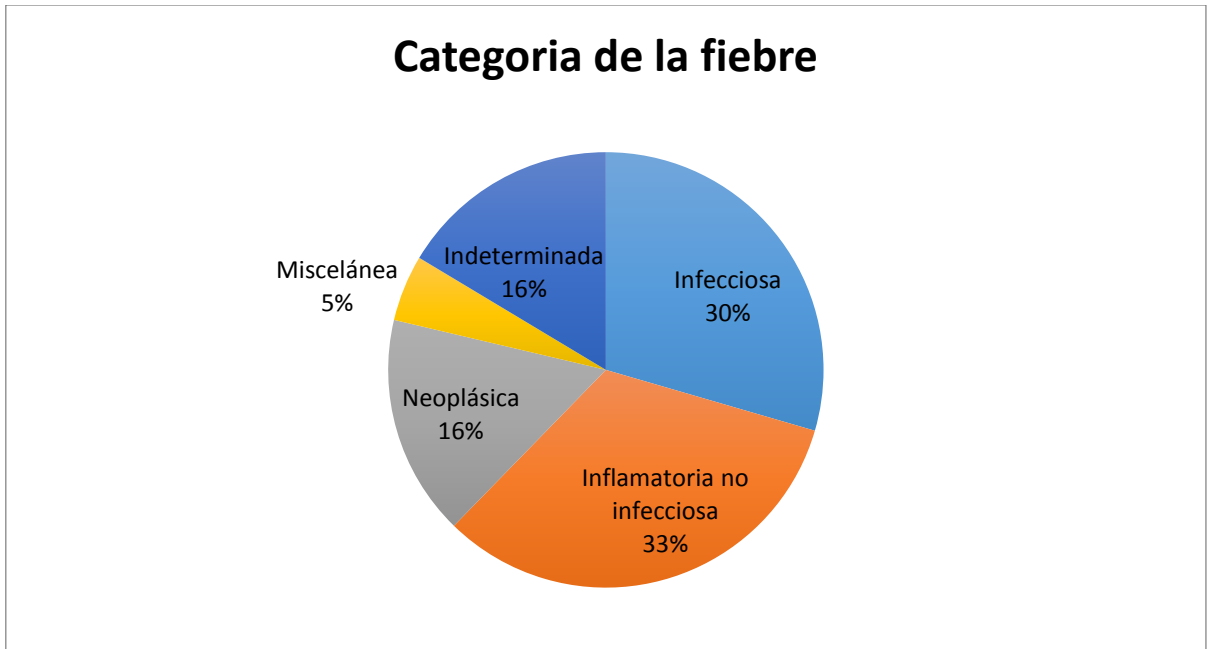
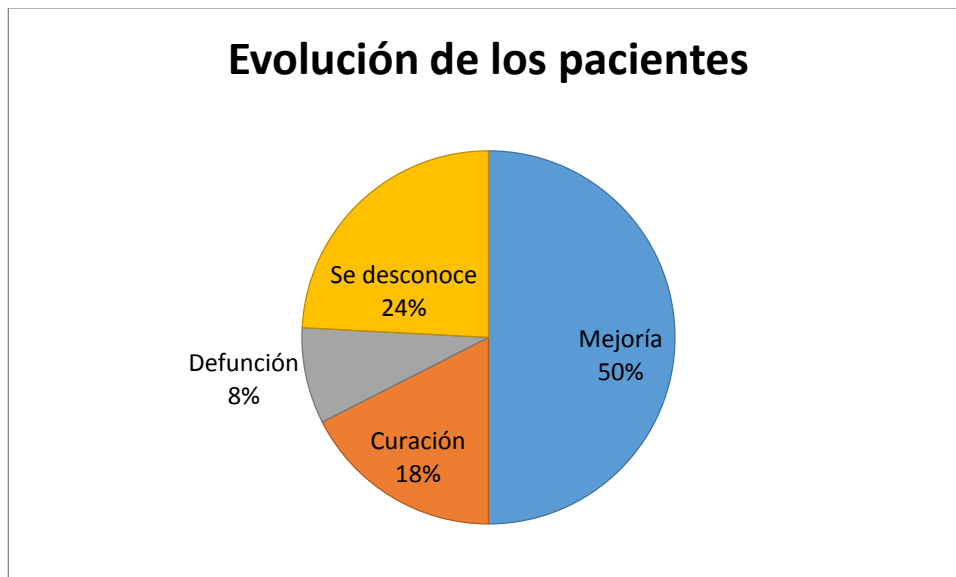
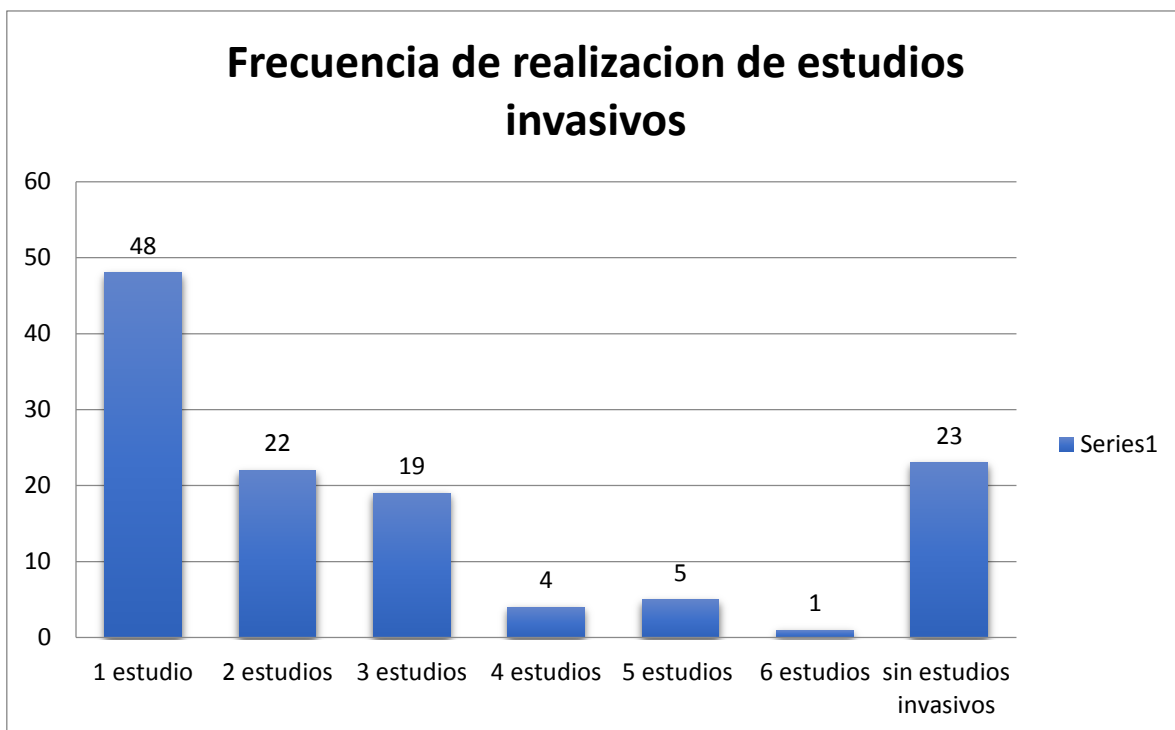


Gráfico 4 Porcentaje de evolución de la muestra



De la cohorte de 122 pacientes, 99 pacientes fueron sometidos a estudios invasivos lo que representa el 81% de la muestra, con un promedio de 1.6 estudios por paciente. A 48 pacientes (48.4%) se les realizó al menos un estudio invasivo, a 22 pacientes (22.2%) se les realizaron 2, a 19 pacientes 3 estudios (19.19%), a 5 pacientes 4 estudios (5%), a 4 pacientes 5 estudios (4%) y 6 estudios a 1 paciente.

Gráfico 5. Frecuencia de realización de estudios invasivos



Procedimientos invasivos realizados

a) Punción y aspiración:

No se realizaron: Toracocentesis, paracentesis, ni punciones dirigidas.

Se realizó una punción lumbar la cual estableció el diagnóstico definitivo de la fiebre, representando el 100% de este procedimiento.

Se realizaron 18 aspirados de medula ósea (14.7%), estableciendo el diagnóstico definitivo de la fiebre en 1 paciente (5.5%), lo que representa el 0.81% de toda la

muestra, y se encontraron 5 estudios que reportaron falsos positivos que no se confirmaron con el diagnóstico final.

b) Biopsias por punción:

Se realizaron 3 biopsias renales lo que representa el 2.4% de todos los pacientes, estableciendo el diagnóstico definitivo de la fiebre en 1 paciente (0.8%), dentro de este grupo representó el 33.3% de las muestras tomadas y contribuyendo al diagnóstico en 2 pacientes (1.6%), que representa el 66.6% de las muestras, teniendo esta una utilidad diagnóstica del 100% de las muestras obtenidas.

Se realizaron 20 biopsias de hueso lo que representa el 16.3% de todos los pacientes, estableciendo el diagnóstico definitivo de la fiebre 7 pacientes (5.7%), dentro de este grupo representó el 35% de las muestras tomadas y contribuyendo al diagnóstico en 3 pacientes (2.4%), que representa el 15% de las muestras. Lo que se traduce en que las muestras fueron útiles en 50% de los estudios realizados.

Se realizaron 36 biopsias hepáticas que represento el 29.5% de todos los pacientes, estableciendo el diagnóstico definitivo de la fiebre en 10 pacientes (8.1%), dentro de este grupo representa el 27.7% de las muestras tomadas y contribuyendo al diagnóstico en un paciente 0.8%, que representa el 2.7% de las muestras. Reportándose una utilidad diagnóstica de un 28.5% de las muestras obtenidas y si se compara con la biopsia de hueso la biopsia hepática es inferior.

Se realizaron 2 biopsias de próstata que represento el 1.63% de todos los pacientes, estableciendo el diagnóstico definitivo de la fiebre en 1 paciente (0.8%), dentro de este grupo representa una utilidad diagnóstica del 50% de las muestras tomadas. En una biopsia se identifico patología neoplásica, pero se determino que esta no era la causa de la fiebre.

Se realizaron 3 biopsias de bazo que represento el 2.45% de todos los pacientes, no estableciendo el diagnóstico definitivo de fiebre en ningún paciente. Hay que tomar en cuenta que dado que el numero de muestras es escaso no puede sacarse una conclusión adecuada de dicho estudio.

c) Biopsias excisionales:

Se realizaron 28 biopsias de ganglio linfático que representó el 22.9% de todos los pacientes, estableciendo el diagnóstico definitivo de la fiebre en 6 pacientes (4.9%), dentro de este grupo representa el 21.4% de las muestras tomadas y contribuyendo al diagnóstico en un paciente 0.8%, que representa el 3.5% de las muestras. Siendo útiles para el diagnóstico en sólo 25% de las muestras realizadas.

Se realizaron 2 biopsias de músculo que representó el 1.63% de todos los pacientes, estableciendo el diagnóstico definitivo de la fiebre en 1 paciente (0.8%), dentro de este grupo represento una utilidad diagnóstica del 50% de las muestras tomadas.

Se realizaron 16 biopsias de piel que representó el 14.7% de todos los pacientes, estableciendo el diagnóstico definitivo de la fiebre en 2 pacientes (1.6%), dentro de este grupo representa el 11% de las muestras tomadas y contribuyendo al diagnóstico en 3 pacientes (2.4%) que representa el 16.6% de las muestras y en un paciente (0.8%), formo parte de los criterios diagnósticos de la enfermedad diagnosticada que representa el 5.5%. de las muestras.

d) Biopsias endoscópicas:

No fue posible analizar esta categoría de biopsias debido a falta de información.

e) Biopsias obtenidas por cirugía:

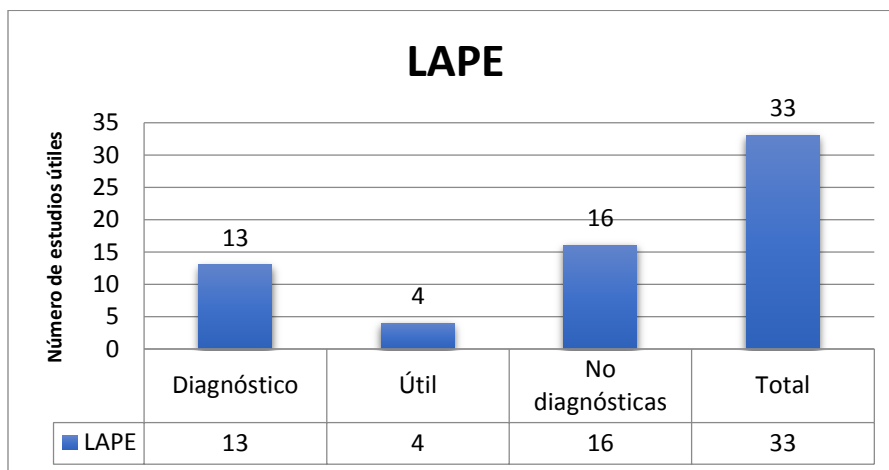
Se realizaron 33 laparotomías protocolizadas (27%), estableciendo el diagnóstico definitivo de la fiebre en 11 (9%), representando el 36% de los estudios realizados.

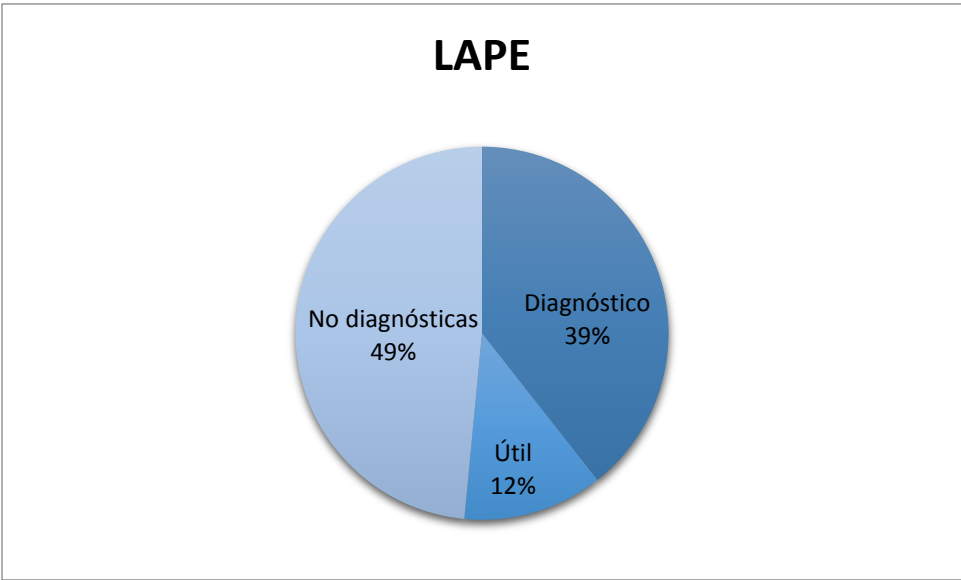
Tabla 3. Laparotomías protocolizadas (utilidad diagnóstica y descripción)

	Dx	Útil	No diagnósticas	Total
LAPE	13	4	16	33

Caso	LAPE	Diagnóstico	Dx	Útil
19	Negativa	LNH	No	No
36	Positiva	Carcinomatosis peritoneal	Si	No
43	Negativa	LES	No	No
58	Negativa	Indeterminado	No	No
61	Negativa	Enfermedad de Still	No	Si
67	Positiva	LH esclerosis nodular	Si	No
68	Positiva	Metaplasia mieloide	Si	No
69	Positiva	LNH	Si	No
72	Negativa	Enfermedad de Still	No	Si
73	Negativa	Enfermedad de Still	No	Si
79	Positiva	Linfoma	Si	No
85	Positiva	Tumor intraperitoneal	Si	No
92	Positiva	Linfoma hepatico	Si	No
95	Negativo	Choque séptico	No	No
97	Positiva	Tuberculosis extrapulmonar	Si	No
99	Positiva	Mielofibrosis	Si	No
100	Positiva	LNH	Si	No
102	Positiva	TB peritoneal	Si	No
103	Negativa	Enfermedad de Still	NO	Si
110	Positiva	TBP	Si	No
115	Negativo	TB diseminada	No	No
116	Positiva	TB extrapulmonar	Si	No
120	Positiva	Enfermedad de Pott	Si	No

Grafica 6 y 7 Utilidad de laparotomías protocolizadas



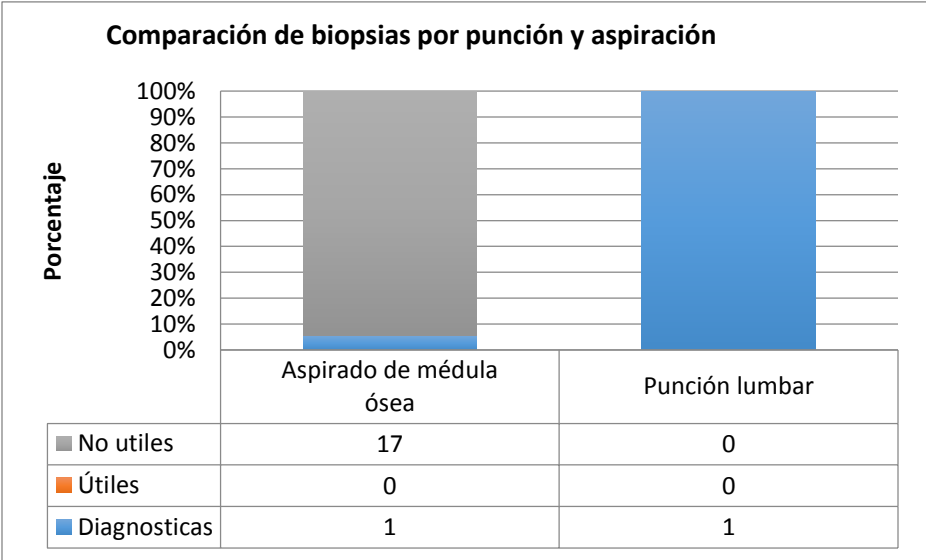


Estudios totales

Biopsias por punción y aspiración

En este grupo se encontraron pocos estudios, dentro de las biopsias que contamos los estudios que más se realizaron fueron los aspirados de médula ósea, pero esta tiene una muy baja utilidad diagnóstica con un alto porcentaje de falsos positivos.

Grafico 8. Porcentaje de biopsias obtenidas por punción y aspiración.



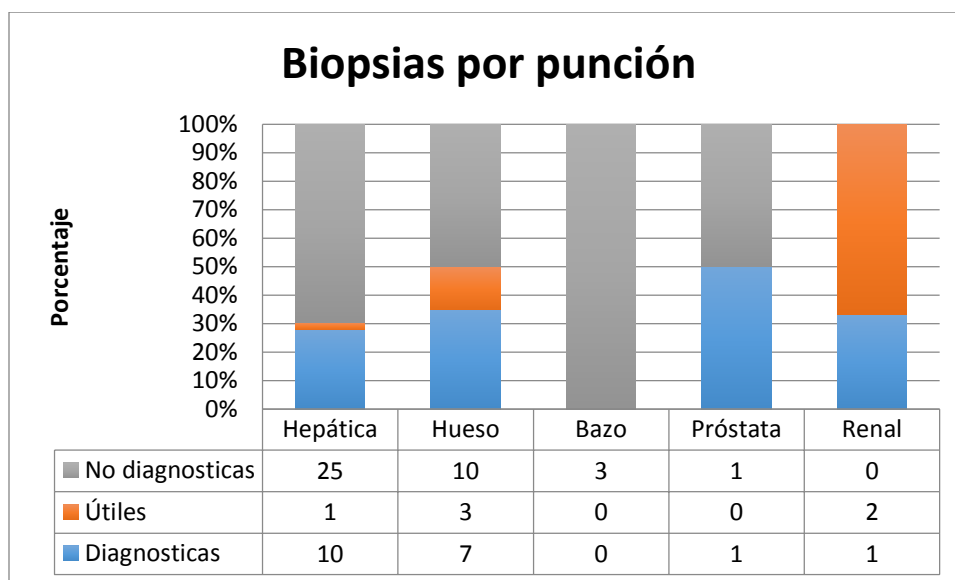
Biopsias por punción

Al comparar este grupo de biopsias, se encontró que el procedimiento más realizado fue la biopsia hepática, pero tuvo mayor utilidad diagnóstica la biopsia renal aunque sólo se tomaron tres muestras, seguida por la biopsia de hueso con una utilidad del 50%.

Tabla 4 Comparación de utilidad de biopsias por punción

Estudio	Diagnosticas	Útiles	Total
Hepática	10	1	36
Hueso	7	3	20
Bazo	0	0	3
Próstata	1	0	2
Renal	2	1	3

Grafica 9 Porcentaje de utilidad en biopsias por punción



Biopsias excisionales

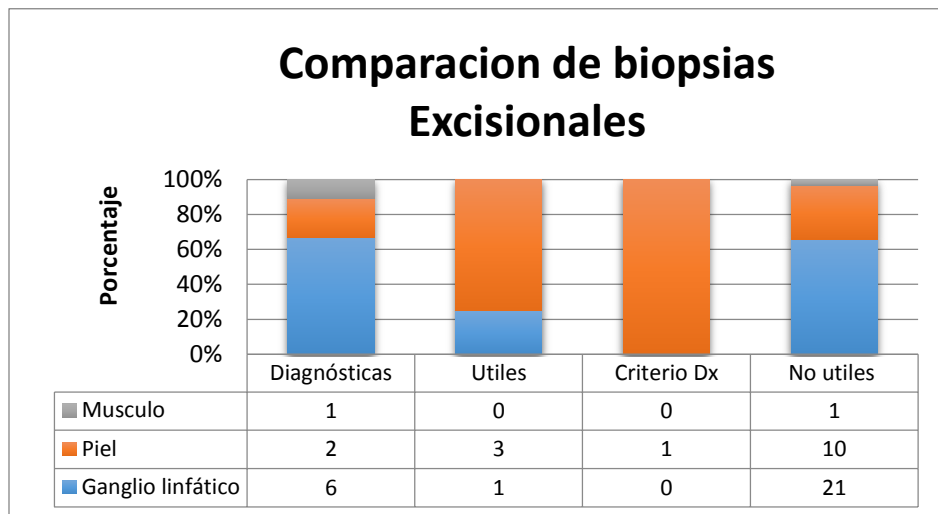
En este grupo de biopsias se encontró que las provenientes de ganglio linfático fueron las que se realizaron más frecuentemente, pero las que mostraron una

mayor utilidad diagnóstica fueron las biopsias provenientes de piel, las biopsias de músculo también mostraron una utilidad alta, pero debe de tomarse con reserva debido a que sólo se cuenta con dos muestras.

Tabla 5 comparación de utilidad de biopsias excisionales.

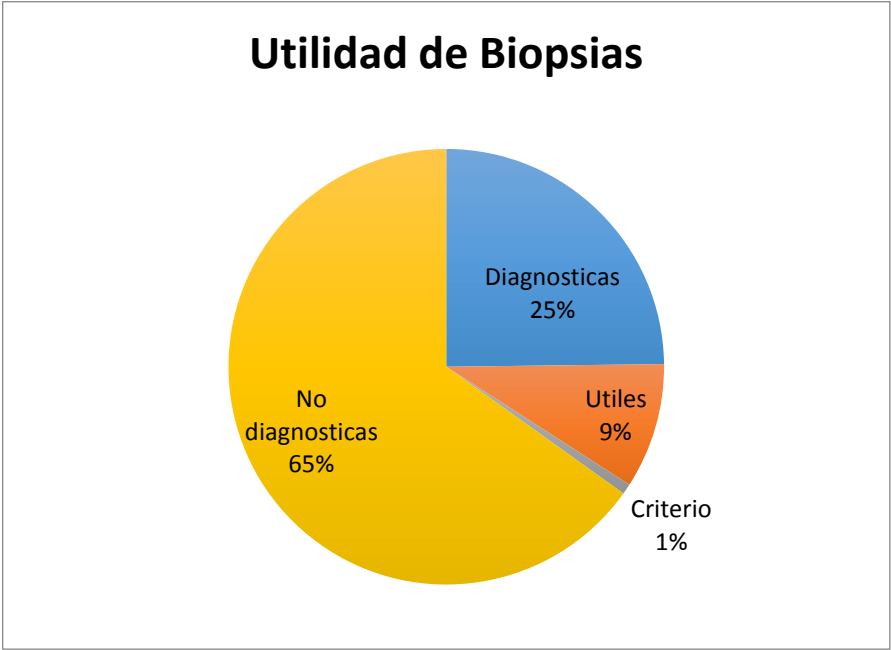
Estudio	Diagnosticas	Útiles	Parte criterio Dx	Total
Ganglio linfático	6	1	0	28
Piel	2	3	1	18
Musculo	1	0	0	2

Grafica 10 porcentaje de utilidad en biopsias excisionales



Se realizaron 129 biopsias, 32 de estas fueron diagnósticas, lo que representa el 24.8%, útiles en 12 pacientes que es el 9.3% y formo parte del criterio diagnóstico en un paciente (0.77%). Lo cual representa que alrededor del 65% de las biopsias realizadas fueron no diagnósticas, no útiles y no formaron parte de los criterios diagnósticos, pero fueron útiles para el diagnóstico en 35% de las muestras tomadas.

Gráfica 11 y 12. Frecuencia y porcentaje de utilidad de las biopsias para el diagnostico (diagnosticas, útiles y como parte de criterio diagnostico)



DISCUSION

En nuestra cohorte de 122 pacientes que engloba el periodo entre 2004-2014, se encontró que la causa mas común de fiebre fueron el grupo correspondiente a las enfermedades inflamatorias no infecciosas pues representó el 32.8% de la cohorte, seguida por el grupo de las enfermedades infecciosas en un 29.5%, este predominio del grupo de las enfermedades inflamatorias no infecciosas con un porcentaje que va del 16 al 37%, lo cual es evidente pues en la última serie de casos analizados en esta unidad, también se observa un incremento en los casos de enfermedades inflamatorias no infecciosas, acompañados de un descenso de las causas infecciosas, con una proporción relativamente estable en los casos sin diagnóstico de alrededor de un 15%^{15,16,17}, reportándose en esta serie de 16.4% y en la literatura donde se observa este cambio epidemiológico a nivel mundial. La etiología más frecuente reportada en la cohorte fue el Lupus Eritematoso Sistémico lo que representa el 48.6% del total de este grupo y con un 14.7% de todos los casos, seguido de la enfermedad de Still que representa el 32.4% de este grupo y el 9% de todos los casos; en la categoría infecciosa la tuberculosis represento el 45.9% del total de este grupo y el 13.9% de toda la serie de casos, en el grupo de las neoplasia, los linfomas (tanto LH como LNH) fueron la neoplasia mas prevalentes presentándose en 11 casos, lo que representa el 55% de los casos y el 9% de toda la serie de casos.

Debido a que no existen un estándar de oro para el diagnóstico de esta entidad, pues no hay un protocolo diagnostico uniforme, encontrando sólo propuestas para su abordaje^{7,21} y debido a que las etiologías son muy variadas, es común que estos pacientes sean sometidos a múltiples estudios incluyendo los invasivos. En

nuestra serie se encontró que los estudios invasivos fueron realizados en 81% de los pacientes de la cohorte, lo que coincide con lo reportado en la literatura, donde se comenta que estos son realizados en hasta un 79% de los pacientes¹⁶, y hasta un 41% de los casos se les realizó más de un estudio. Debido a que no hay criterios unificados para considerar la utilidad de las pruebas diagnósticas en el contexto de la FOD en general, y de los estudios invasivos en particular, Mete y colaboradores¹⁶ han propuesto tres criterios, para clasificar dichos y facilitar la interpretación del aporte que cada prueba diagnóstica brinda en el estudio de estos pacientes. Usando estos criterios, nuestro estudio encontró que 25% de las biopsias realizadas proporcionaron el diagnóstico, definitivo, fueron útiles en 9.3% y formaron parte de los criterios diagnósticos de dicha enfermedad en 0.77% de los casos, es decir fueron útiles en el 34.8% de la muestra, lo cual es inferior al 42% de utilidad reportado por Mete y colaboradores¹⁶. También es interesante considerar que una vez que el paciente es sometido a un estudio invasivo es muy probable que se le realice más de un estudio, lo cual ocurrió en el 50% de los casos, realizándose alrededor de 1.6 estudios por paciente. Se obtuvieron un total de 129 biopsias que comprenden muestras obtenidas de a) Líquidos corporales obtenidos por punción y aspiración: Punción lumbar y aspirado de médula ósea. b) Biopsias por punción: hueso, hígado, riñón, próstata; c) Biopsias excisionales: ganglio linfático, músculo y piel; dentro de estas el órgano que fue más frecuentemente biopsiado fue el hígado en 27.9%, en segundo lugar se encuentra el ganglio linfático en 21.7%, en tercer lugar la biopsia de hueso en 15.5%, en cuarto lugar el aspirado de médula ósea con 13.9% y en quinto lugar piel en 12.4%, el resto lo ocuparon bazo y riñón en 2.3% cada una; músculo y próstata en

1.5% cada una; y finalmente una punción lumbar que representa el 0.77% de los estudios realizados.

Al comparar los distintos grupos se encuentra que las biopsias por punción son las que proporcionaron el diagnóstico definitivo de fiebre en un mayor porcentaje representando el 31.25% y siendo útiles en 7.8% de este grupo, representando el 19.3% del total de biopsias realizadas. En este grupo se encuentran las biopsias con mayor utilidad diagnóstica, donde la biopsia de hueso presentó una utilidad global para el diagnóstico en 50% de las muestras obtenidas, lo que coincide con lo reportado en un estudio realizado por Mete y colaboradores¹⁶, que reportan una utilidad de la misma de 38.8%, así como supera a lo reportado en un estudio de la Clínica Mayo²⁶ pues ellos reportaron una utilidad para obtener el diagnóstico en 26.7% de los estudios realizados, recomendándose la realización sistemática de esta en pacientes seleccionados con FOD y pistas diagnósticas sugerentes de neoplasia hematológica como es el linfoma no Hodgkin y mielofibrosis.

La biopsia que sigue en importancia es la de piel, que presentó una utilidad global en este grupo de un 37.5% de las muestras tomadas, que es mayor a la utilidad reportada por Mete y colaboradores¹⁶ quienes reportan utilidad en 28.5% de sus muestras. También es importante mencionar que la biopsia hepática presenta un porcentaje de obtención alto, 27.9% de todas las biopsias, obteniéndose una utilidad diagnóstica de 30.5% de todas las biopsias para el diagnóstico de fiebre de origen desconocido. Finalmente la biopsia de ganglio linfático presentó utilidad diagnóstica en 25% de las muestras tomadas, muy inferior a lo reportado en el estudio de Mete y colaboradores¹⁶ quienes reportan una utilidad de 56.2% de sus

muestras. Especial atención representan la biopsia renal, de músculo y de próstata reportaron utilidades muy altas para el diagnóstico, pero no es tan valorable debido a que dichos procedimientos se obtuvieron en un número mucho menor de los pacientes, representando solo el 5.3% del total de las biopsias realizadas. Cabe destacar que en el estudio de Mete¹⁶ y colaboradores se reportaron dos biopsias renales, una menos que en nuestro estudio, también reportando utilidad diagnóstica de 100%, igual que el resultado obtenido en nuestra serie de casos. En cuanto a las biopsias de bazo hay que destacar que sólo se conto con tres muestras y que ninguna fue útil para el diagnóstico.

Dentro del grupo de las punciones y aspiraciones, hay que destacar que el aspirado de médula ósea a pesar de representar un 13.9% de todas las biopsias, sólo contribuyo al diagnóstico definitivo en sólo un paciente (0.77%); así como sólo se cuenta con el reporte de una punción lumbar, la cual apporto el diagnóstico definitivo (0.77%) para el diagnóstico de la causa de fiebre.

Es importante mencionar el papel de las laparotomías protocolizadas pues este procedimiento se realizó en un número importante de los pacientes de la serie, que representa el 27% de todos los pacientes de la serie, que fue diagnóstico para determinar la causa de la fiebre en 10.6% de todos los pacientes de la serie, que representa el 39.3% de los pacientes sometidos al procedimiento; fue útil para el diagnóstico en 12.12% de estos pacientes, siendo no útil en el 48.4% de los pacientes sometidos a cirugía; presentando una utilidad total de 51.42% de los pacientes que fueron sometidos a LAPE. Comparadas con las reportadas en la literatura, la utilidad diagnóstica es muy alta; cabe destacar que la literatura varía

mucho, pues algunas series como la de Petersdorf² reporta utilidad diagnóstica de tan sólo 15%, contraria a otra serie como la de Tabak²³ que reporta una utilidad tan alta como del 88%, así como la serie de Arce-Ferrer que reporta una utilidad de 66%; la más alta encontrada en la tesis de Contreras²⁵ reportada de esta unidad que describe una utilidad diagnóstica de 91.66%. Este procedimiento ha disminuido su realización a lo largo del tiempo, pero se nota que en nuestra unidad continua siendo un procedimiento útil, cuando no se ha encontrado la causa etiológica y se han agotado el resto de procedimientos. En nuestra serie fue especialmente útil en las etiologías de neoplásicas, especialmente las hematológicas e infecciosas como tuberculosis extrapulmonar, como se reporta en la tesis de Contreras²⁵.

Llama la atención que dentro de los grupos etiológicos, las biopsias tienen una mayor utilidad en el grupo de las neoplasias tanto sólidas como hematológicas, motivo por el cual una vez que se sospeche clínica y bioquímicamente en estas sería importante indicar estudios invasivos del tipo biopsia, obviamente dirigida de acuerdo a parámetros clínicos y bioquímicos, para un diagnóstico pronto y tratamiento oportuno.

Un aspecto que le da peso a nuestro estudio es la cantidad de casos recopilados, pues nuestra serie comprende a 122 pacientes a diferencia de la de Mete y colaboradores¹⁶ que tienen 100 pacientes, así como ellos reportan sólo 85 biopsias a diferencia de nuestra serie que reporta 129 biopsias. Además no fue posible comparar la utilidad diagnósticas de las biopsias hepáticas con las de su serie debido a que ellos no reportan biopsias hepáticas, lo cual llama la atención

debido a que es una muestra de obtención relativamente sencilla. Una de las desventajas del estudio, es que de los estudios invasivos realizados, las endoscopias (endoscopias, colonoscopias y broncoscopias) que fueron 45 estudios totales, no se conto con la información suficiente para un ser incluidas en el análisis. Una de las desventajas mas grandes es que debido a que es una entidad relativamente rara, que no se cuenta con un estándar de oro para el diagnostico, así como no hay un protocolo claro a seguir para el estudio de esta entidad, cada publicación tiene criterios distintos de inclusión, por lo que no es posible calcular sensibilidad y especificidad para cada prueba diagnóstica. Debido a lo anterior es necesario proponer que se realice una unificación de criterios para este tipo de estudios y así podrían claramente compararse los estudios a los que son sometidos los pacientes con esta entidad.

CONCLUSIONES

La fiebre de origen desconocido es una entidad que debido a su complejidad diagnóstica requiere un protocolo de estudio sistematizado que incluye realización de pruebas no invasivas e invasivas para dilucidar la causa etiológica. Debido a lo anterior las pruebas invasivas conforman una de las últimas etapas de dicho protocolo, pero también nos aportan las pistas diagnósticas y muchas veces el diagnóstico definitivo. Donde la realización de estudios invasivos como la obtención de biopsias es un procedimiento que tiene un papel muy relevante, como se observa en la literatura mundial, en nuestro centro también juega un papel muy importante, con una utilidad diagnóstica relevante que nos permite recomendar, siempre y cuando la clínica y bioquímica, nos oriente a su realización.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mir T, Dhobi GN, Koul AN, Saleh T. Clinical profile of classical FUO. *Caspian J InternMed* 2014; 5(1): 35-39.
2. Petersdorf RB, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine*. 1961; 40: 1-30.
3. Petersdorf RG. Fever of unknown origin. An old friend revisited. *Arch Intern Med*. 1992;152:21–22
4. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin-reexamined and redefined. *CurrClin Top Infec Dis* 1991; 11: 35-51
5. de Kleijn EM, Vandenbroucke JP, van der Meer JW. Fever of unknown origin (FUO). IA. Prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. *Medicine (Baltimore)* 1997; 76:392
6. Mourad O, Palda V, Detsky AS. *Arch Intern Med* 2003; 163:145
7. Knockaert DC, Vanderschueren S, Blockmans D. Fever of unknown origin in adults: 40 years on. *J Intern Med*. 2003; 253:263–275.
8. Willians J, Bellamy R. Fever of unknow origin. *Clin Med* 2008; 8: 526–30.
9. Vanderschueren S, Knockaert D, Adriaenssens T, et al. From prolonged febrile illness to fever of unknown origin: the challenge continues. *ArchInternMed* 2003; 163:1033-41.
10. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de kleijn EM, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86:26-38
11. Sipahi OR, Senol S, Arsu G, et al. Pooled analysis of 857 published adult fever of unknown origin cases in Turkey between 1990-2006. *Med SciMonit*, 2007; 13; 318-322
12. Jacoby GA, Swartz MN, Fever of undetermined origin. *New Eng J Med* 1973; 289: 1407-1410.
13. Howard PH, Hahn HH, Palmer RL. Fever of unknown origin a retrospective study of 100 patients. *Text Med* 1977; 73: 56-59.

14. Naito T, Mizooka M, Mitsumoto F, et al. Diagnostic workup for fever of unknown origin: a multicenter collaborative retrospective study. *BMJ Open*. 2013;3(12):e003971.
15. 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 Zubiran. *RevInvestClin* 1994; 46: 177-185.
16. Mete B, Vanli E, Yemisen M, Balkan II, Dagtekin H, Ozaras R, Saltoglu N, Mert A, Ozturk R, Tabak F. The Role of Invasive and Non-Invasive Procedures in Diagnosing Fever of Unknown Origin. *Int J MedSci* 2012; 9(8):682-689.
17. Arch-Ferrer, D. Velázquez-Fernández, J. Sierra-Madero, X. López-Karpovitch, A. Ángeles-Ángeles, R. Gamino, M.F. Herrera. Laparoscopic approach to fever of unknown origin. *SurgEndosc*. 2003 Mar;17(3):494-7.
18. Casarrubias M, Alfaro J, De Santiago J, Mendoza S, et al. Fiebre de origen oscuro, comparacion de dos series con 26 años de diferencia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2015;53 Suppl 1:S6-S17
19. Frati - Munari AC, Ariza - Andraca R, Gonzalez - Gutierrez T. et al. Fiebre de origen oscuro. Análisis de 127 casos. *GacMedMex* 1988; 124: 426-434.
20. Acosta M, Casarrubias M. Factores pronostico de mortalidad en fiebre de origen desconocido. Tesis de grado no publicada. Universidad nacional Autonoma de México. Facultad de Medicina, México, DF.
21. Arnow PM, Flaherty JP. Fever of unknown origin. *Lancet*1997; 350: 575–80.
22. Rowland MD, Del Bene VE. Use of body computed tomography to evaluate fever of unknown origin. *J InfectDis*1987; 156: 408–09.
23. Tabak E, Mert A, Celik AD, Ozturk R, Tabak E. Is laparotomy necessary in the diagnosis of fever of unknown origin. *ActaChirBelg*. 2005; 105:89-92.
24. Takahashi T, Herrera MF, Onuma L, Calva JJ, Sanchez-Mejorada G, Hurtada R, Henne O, y de la Garza L. Diagnostic laparotomy in fever of unknown origin. *RevInvestClin* 1991 43: 25-30.

25. Contreras JC, Casarrubias M. Laparotomía protocolizada en el abordaje diagnóstico de pacientes con fiebre de origen desconocido. Un estudio de casos y controles. Tesis de grado no publicada. Universidad nacional Autónoma de México. Facultad de Medicina, México, DF.
26. Ben-Baruch, S., Canaani, J., Braunstein, R. et al, Predictive parameters for a diagnostic bone marrow biopsy specimen in the work-up of fever of unknown origin. *Mayo Clin Proc.* 2012;87:136–142.