



Fiebre de origen oscuro, comparación de dos series con 26 años de diferencia

Moisés Casarrubias-Ramírez,^a José Alfredo Alfaro-Mejía,^b Juan De Santiago-Leaños,^c Sergio Alberto Mendoza-Álvarez,^d Luis Francisco Pineda-Galindo,^e Olga Lidia Vera-Lastra^f

Fever of unknown origin, comparing two series with 26 years of difference

Introduction: Fever of unknown origin (FUO) remains a syndrome with difficult approach and changing spectrum.

Our aim was to compare two series of FUO patients seen at the Department of Internal Medicine, Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza, Mexico City.

Methods: Data from FUO series from 1979-87 were compared with those from 2004-14 series. We analyzed demographic data, final diagnoses, and diagnostic tests used. We report median and range for numerical variables and frequencies for nominal data, bivariate analysis was done with chi-square or Fisher's test as needed using SPSS version 17.0 for MAC and open-epi version 3.7.

Results: One hundred twenty seven patients were included in the 1979-87 series and 118 in the 2004-14 series.

There were more non-infectious inflammatory diseases ($p = 0.0004$) and less infectious diseases ($p = 0.024$) in the 2004-14 series. We observed no significant differences in neoplastic diseases and undiagnosed cases between the two series. Laboratory tests and their diagnostic utility were similar in both series, but image studies were less useful in the 2004-14 series. Biopsy and laparotomy remained as frequent and useful tools in both series.

Conclusions: The recent series had more non-infectious inflammatory diseases and less infectious causes of FUO. Invasive studies remain as useful diagnostic aids in a significant number of cases.

Introducción: la fiebre de origen oscuro (FOO) es un síndrome de abordaje difícil y espectro cambiante. El objetivo fue comparar dos series de FOO estudiadas en el departamento de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza.

Métodos: fue un estudio comparativo de datos secundarios: los datos de la serie 1979-87, que fueron publicados por Frati et al.¹ y los de la serie 2004-14, registrados en la base de datos de FOO del departamento de Medicina Interna. Se compararon datos demográficos, diagnósticos finales y pruebas diagnósticas utilizadas. Se describen mediana y amplitud para las variables numéricas y distribución de frecuencias para las variables nominales. El análisis bivariado se hizo con chi cuadrada o prueba de Fisher con los programas SPSS versión 17.0 para MAC y open-epi versión 3.7.

Resultados: se incluyeron 127 pacientes en la serie 1979-87, y 118 en la 2004-14. La serie más reciente tuvo menos casos ocasionados por infecciones, ($p = 0.024$), y más enfermedades inflamatorias no infecciosas ($p = 0.0004$). Se mantuvieron constantes las enfermedades neoplásicas y los casos con diagnóstico desconocido. Variaron poco las pruebas de laboratorio realizadas y su utilidad diagnóstica; en cambio los estudios de imagen fueron menos útiles en la serie 2004-14 ($p = 0.00003$). Las biopsias y la laparotomía fueron frecuentemente realizadas y útiles en ambas series.

Conclusiones: En la última serie hubo más enfermedades inflamatorias no infecciosas a expensas de un menor número de infecciones. Los estudios invasivos siguen siendo necesarios.

Keywords

Fever of unknown origin
Non-infectious inflammatory diseases
Infectious diseases
Neoplastic diseases

Palabras clave

Fiebre de origen oscuro
Causas infecciosas
Enfermedades inflamatorias no infecciosas
Enfermedades neoplásicas

^{a-f}Departamento de Medicina Interna, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Distrito Federal, México

^{a,c,d,e,f}División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

Comunicación con: Moisés Casarrubias-Ramírez.

Teléfono: (55) 5689 5187

Correo electrónico: moi.casarrubias@gmail.com

La fiebre de origen oscuro (FOO), es un síndrome caracterizado por un espectro clínico de pacientes que acuden a consulta por presentar fiebre como manifestación única o predominante, de magnitud considerable (> 38.3 grados), duración prolongada (> 3 semanas), y en quienes los resultados de la evaluación clínica y estudios paraclínicos iniciales no han identificado su causa.² Para simplificar el reporte de las causas de este síndrome, se han agrupado en cinco categorías: enfermedades infecciosas, neoplásicas, inflamatorias no infecciosas (EINI), misceláneas y de origen desconocido.² Debido a la gran diversidad de enfermedades causales, este síndrome representa un reto diagnóstico para el médico y un consumo significativo de recursos para las instituciones de salud.

Los criterios para clasificar la FOO han ido evolucionando, desde que Petersdorf propuso en 1961, los siguientes: fiebre mayor de 38.3 °C en varias ocasiones, por más de tres semanas y diagnóstico incierto después de una semana de estudios en un internamiento hospitalario;³ dichos criterios se han modificado por los cambios en el perfil epidemiológico de las enfermedades febriles, la disponibilidad de nuevos recursos para el diagnóstico, la aparición de nuevas enfermedades, y los cambios en los estilos de práctica médica en diferentes sistemas de salud.

Durak y Street,⁴ propusieron suprimir la necesidad de una semana de hospitalización y cambiarla por una estancia intrahospitalaria de solo 3 días, o bien, 3 consultas externas subsecuentes sin llegar a un diagnóstico etiológico, reflejando un cambio hacia la medicina ambulatoria y una mayor disponibilidad de recursos para estudiar en menor tiempo a los

pacientes. Finalmente, Knockaert y otros autores,^{2,5} han propuesto un listado mínimo y más o menos uniforme de estudios diagnósticos negativos para poder clasificar a un paciente como portador de FOO.¹ Estos cambios han ocasionado la selección de pacientes con un abordaje más difícil, modificando la distribución relativa de las distintas enfermedades causales⁶⁻⁷ y aumentando la proporción de casos sin diagnóstico etiológico.⁸⁻⁹ También ha ocasionado variaciones en las pruebas diagnósticas utilizadas.⁹⁻¹⁰

Conocer la epidemiología local y nacional en cuanto a las causas del síndrome, así como los estudios diagnósticos útiles, es de gran ayuda para el abordaje de estos pacientes. Esto justifica el análisis periódico de las casuísticas locales.¹ Por ello, decidimos hacer un análisis comparativo de dos series de pacientes con FOO estudiado con 26 años de diferencia en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Métodos

En 1988, Frati *et al.*¹ publicaron un estudio descriptivo de FOO, analizando retrospectivamente los expedientes ($n = 97$), y los resúmenes clínicos ($n = 30$) de 127 pacientes hospitalizados en el departamento de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza entre mayo de 1979 y abril de 1987, reportando datos demográficos, clínicos, causas del síndrome y utilidad de las diferentes pruebas diagnósticas. Los datos correspondientes a la serie 1979-1987, fueron tomados de dicha publicación.

Cuadro I Criterios de selección para las dos series de fiebre de origen oscuro del estudio

Serie 1979-87 (Petersdorf)	Serie 2004-14 (Knockaert)
1.- Fiebre ≥ 3 semanas de duración	1.- Fiebre ≥ 3 semanas de duración
2.- Temperatura ≥ 38 grados confirmada en el hospital al menos en dos ocasiones	2.- Temperatura ≥ 38.3 grados confirmada en el hospital al menos en dos ocasiones
3.- Sin orientación diagnóstica después de: <ul style="list-style-type: none"> • Historia clínica • Biometría hemática y sedimentación globular • Pruebas de función hepática • Reacciones febriles • Examen general de orina • Rx PA de tórax • Placa simple de abdomen 	3.- Sin orientación diagnóstica después de: <ul style="list-style-type: none"> • Historia clínica • Pruebas sanguíneas de rutina (biometría hemática, química sanguínea, perfil hepático, electrolitos y enzimas musculares) • Examen general de orina • Cultivos (al menos 2) de sangre y orina Rx PA de tórax • Ultrasonido abdomino-pélvico • Anticuerpos antinucleares, anticitoplasma de neutrófilo y factor reumatoide • Serología infecciosa de acuerdo a epidemiología local (Reacciones febriles, serología IgM para virus de Epstein Barr y citomegalovirus, panel de hepatitis viral).

Cuadro II Distribución de las categorías diagnósticas por serie de fiebre de origen oscuro

Categoría Diagnóstica	Serie 1979-87	Serie 2004-14	<i>p</i> *
Infecciones	53 (41.7 %)	33 (27.9 %)	0.024
Neoplasias	22 (17.3 %)	23 (19.5 %)	0.662
Enfermedades inflamatorias no infecciosas	23 (18.1 %)	40 (33.9 %)	0.004
Causas misceláneas	9 (7.1 %)	3 (2.5 %)	0.094
Fiebre de origen indeterminado	20 (15.7 %)	19 (16.1 %)	0.930
Total	127	118	

Chi cuadrada en todas las comparaciones.

El departamento de Medicina Interna del mismo hospital ha registrado una base de datos de los pacientes con FOO, la cual se construyó en dos etapas. Inicialmente se recolectaron de forma retrospectiva los datos de los expedientes clínicos de los pacientes hospitalizados entre el último trimestre de 2003 hasta diciembre de 2007. A partir de enero de 2008, los casos incluidos se fueron registrando prospectivamente, hasta completar un total de 118 casos para el 31 de mayo de 2014. Los datos correspondientes a la serie 2004-2014 fueron tomados de dicha base de datos.

Los criterios de selección para cada serie se resumen en el cuadro I y reflejan los criterios prevalentes en cada periodo de tiempo. Considerando que se trata de un estudio de datos secundarios (una publicación y una base de datos), el análisis se restringió a los datos de la publicación previa que podían ser susceptibles de un análisis comparativo con la base de datos actual. De esta forma, se comparó la incidencia del síndrome como causa de internamiento, la distribución por edad y sexo, el tiempo de estancia hospitalaria, la frecuencia relativa de las enfermedades causales, así como las pruebas diagnósticas reportadas como decisivas para el diagnóstico final, las cuales fueron clasificadas en estudios de laboratorio, imagen, biopsias y laparotomía protocolizada. Debido a que se carece de los datos individuales de edad, y estancia hospitalaria de la serie 1979-1987, no se realizó un análisis estadístico comparativo de dichas variables. La proporción de las diferentes categorías causales, las entidades nosológicas específicas, las pruebas diagnósticas útiles y la proporción de defunciones se comparó con chi cuadrada o prueba exacta de Fisher, de acuerdo al número de sujetos analizables y los valores esperados de cada variable.

El análisis descriptivo de la serie 2004-2014 se realizó con el programa SPSS versión 17.0 para MAC, y el análisis comparativo entre las dos series, para datos resumen, se realizó con el programa open-epi versión 3.7. Se consideró estadísticamente significativa, una $p < 0.05$ y todos los análisis fueron de dos colas.

Resultados

Variables clínicas y sociodemográficas:

La serie 1979-1987 incluyó 127 casos que representaron el 1.06 % de los 11 896 internamientos en el departamento durante ese periodo, para un promedio de 15.8 casos por año. Un total de 65 casos (51.2 %) fueron del sexo femenino y la edad fluctuó entre 16 y 80 años, con una mediana de 37. Los diagnósticos definitivos se agruparon en: infecciones, 53 casos (41.7 %); EINI, 23 (18.1 %); neoplasias, 22 (17.3 %); misceláneas, 9 (7.1 %), y fiebre de origen no determinado, 20 casos (15.7 %) (cuadro II). El tiempo transcurrido desde el momento del ingreso hasta el diagnóstico definitivo varió de 4 a 300 días, con una mediana de 15 días. No se detectaron diferencias significativas en las manifestaciones clínicas de las diferentes categorías causales, solo se encontró una mayor velocidad de pérdida de peso en el grupo de pacientes con enfermedades neoplásicas (2.3 kg/mes).

La serie 2004-14 incluyó 118 casos que representaron el 1.3 % de los 8982 internamientos en dicho periodo, para un promedio de 11.8 casos por año. De estos, 71 casos (60.2 %) fueron del sexo masculino y la edad fluctuó entre 16 y 87 años, con una mediana de 40. Los diagnósticos definitivos incluyeron 33 casos de enfermedades infecciosas (27.9 %); 40 de EINI (33.9 %); 23 pacientes con neoplasias (19.5 %); 3 casos de enfermedades misceláneas (2.5 %), y 19 casos de fiebre de origen indeterminado (16.1 %). Estos resultados reflejan un incremento significativo en la frecuencia de EINI ($p = 0.004$) a expensas de un descenso en el número de infecciones ($p = 0.024$). No se observó ninguna diferencia significativa en la proporción de pacientes con fiebre de origen indeterminado al finalizar el protocolo de estudio. El tiempo transcurrido desde el ingreso hasta el momento del diagnóstico varió de 4 a 180 días con una mediana de

22, lo que representó un incremento de una semana en el tiempo de estudio con respecto a la serie anterior. También se encontró una mayor frecuencia de pérdida de peso en la categoría neoplásica (OR 5.3, IC 95 % 1.67-16.68, $p = 0.002$), aunque la velocidad de la pérdida de peso no pudo ser estimada por no existir registro cuantitativo de la misma en la base de datos.

Diagnósticos finales por categorías:

Infecciones:

Las causas infecciosas de ambas series se resumen en el cuadro III. Con fines de análisis, se clasificaron arbitrariamente en sistémicas y localizadas. En ambas series fueron mucho más frecuentes las infecciones sistémicas. Para la serie 1979-1987 la causa más común fue la tuberculosis (13 casos), siendo todos de localización extrapulmonar, seguida de endocarditis (7 casos), brucelosis y salmonelosis (6 casos cada uno), absceso hepático amibiano (5 casos), paludismo y abscesos abdominales (3 casos cada uno). Para la serie 2004-2014, la infección más común también fue la tuberculosis (17 casos), once de ellos con TB diseminada (dos o más localizaciones documentadas o tuberculosis miliar) y solo 3 con localización pulmonar; seguidos de septicemia de origen incierto (3 casos), colangitis, orquiepididimitis, y abscesos abdominales (2 casos cada uno). En ambas series hay un predominio de las infecciones sistémicas en general, y de la tuberculosis en particular, sin embargo hay una clara reducción en los casos de endocarditis y

una virtual desaparición de los casos de brucelosis y paludismo. La proporción de casos de tuberculosis aumentó en la serie 2004-14 con 68 frente a 33.3 % de las infecciones sistémicas ($p = 0.013$). Los abscesos abdominales fueron una causa frecuente de FOO secundaria a infección localizada en los dos grupos de pacientes.

Neoplasias:

Las causas neoplásicas se resumen en el cuadro IV. La frecuencia relativa de esta categoría tuvo poca variación entre ambas series 17.3 frente a 19.5 % ($p = 0.661$). De los 22 casos en la serie 1979-1987, 16 fueron neoplasias hematológicas (72.7 %), siendo las más frecuentes los linfomas con 11 casos (50%), predominando la enfermedad de Hodgkin en 9 de ellos. Solo 6 pacientes tuvieron carcinomas (27.3 %), siendo el más frecuente el cáncer metastásico de primario desconocido con 3 casos (13.6 %), y el cáncer de mama con dos (9 %).

De los 23 casos de la serie 2004-2014, 17 tuvieron neoplasias hematológicas (73.9 %) con 11 linfomas (47.8 %), pero con un aumento en la frecuencia relativa de linfoma no Hodgkin con 7 casos (41.2 %), que no llegó a ser significativo ($p = 0.142$). Un total de 6 pacientes tuvieron carcinomas y la mitad de ellos tuvieron cáncer metastásico de primario desconocido, sin considerar otro paciente con carcinomatosis peritoneal (que también es un tumor maligno sin primario identificado). La distribución de las enfermedades en esta categoría mostró mínimas variaciones resaltando la inversión en los tipos de linfoma diagnosticados.

Cuadro III Distribución de causas infecciosas por serie de fiebre de origen oscuro

Infección	Infecciones sistémicas			Infección	Infecciones localizadas		
	Serie: 1979-87 <i>n</i> = 39 No (%)	2004-14 <i>n</i> = 25 No (%)	<i>p</i> *		Serie: 1979-87 <i>n</i> = 13** No (%)	2004-14 <i>n</i> = 8 No (%)	<i>p</i>
Tuberculosis	13 (33.3)	17 (68.0)	.013	A. hepático amibiano	5 (38.4)	0 (0)	.233
Endocarditis	7 (17.9)	1 (4.0)	.201	Absceso abdominal	3 (23.0)	2 (25.0)	ns
Brucelosis	6 (15.4)	0 (0.0)	.175	Colonización catéter	1 (7.7)	0 (0.0)	ns
Salmonelosis	6 (15.4)	1 (4.0)	.312	Bronquiectasias	1 (7.7)	0 (0.0)	ns
Paludismo	3 (7.7)	0 (0.0)	.706	Sinusitis	1 (7.7)	0 (0.0)	ns
Hepatitis B	1 (2.6)	0 (0.0)	ns	Proctitis	1 (7.7)	0 (0.0)	ns
Septicemia	1 (2.6)	3 (12.0)	.322	Meningitis	1 (7.7)	1 (12.5)	ns
Toxoplasmosis	1 (2.6)	1 (4.0)	ns	Orquiepididimitis	0 (0)	2 (25.0)	.875
Citomegalovirus	0 (0.0)	1 (4.0)	ns	Colangitis	0 (0)	2 (25.0)	.875
E. de Chagas	0 (0.0)	1 (4.0)	ns	I. vías urinarias.	0 (0)	1 (12.5)	ns
Infección VIH *	1 (2.6)	0 (0.0)	ns				

* Todas las comparaciones con prueba de Fisher. Los valores reportados no significativos (ns) corresponden a cálculos de $p > 0.999$ con el programa open-epi, los demás valores se reportan con probabilidad exacta.

**La serie 1979-87 no reportó el diagnóstico de una de sus infecciones localizadas.

Cuadro IV Distribución de causas neoplásicas por serie de fiebre de origen oscuro

Neoplasias hematológicas				Carcinomas			
Neoplasia	Serie: 1979-87	2004-14	<i>p</i> *	Neoplasia	Serie: 1979-87	2004-14	<i>p</i> *
	<i>n</i> = 16	<i>n</i> = 17			<i>n</i> = 6	<i>n</i> = 6	
	No (%)	No (%)			No (%)	No (%)	
E. de Hodgkin.	9 (56.2)	4 (23.5)	.116	Ca 1° desconocido	3 (50.0)	3 (50.0)	ns
L. No Hodgkin	2 (12.5)	7 (41.2)	.142	Mama	2 (33.3)	0 (0)	ns
Mieloma múltiple	2 (12.5)	1 (5.9)	.953	Vesícula	1 (16.6)	0 (0)	ns
Macroglobulinemia	1 (6.2)	0 (0)	ns	Próstata	0 (0)	1 (16.6)	ns
Leucemias	1 (6.2)	1 (5.9)	ns	Carcinomatosis peritoneal	0 (0)	1 (16.6)	ns
Histiocitosis	1 (6.2)	1 (5.9)	ns	Tumor retroperitoneal	0 (0)	1 (16.6)	ns
Metaplasia mieloide	0 (0)	2 (11.8)	ns				
S. Mielodisplásico	0 (0)	1 (5.9)	ns				

*Todas las comparaciones con prueba de Fisher. Los valores reportados no significativos (ns) corresponden a cálculos de $p > 0.999$ con el programa open-epi, los demás valores se reportan con probabilidad exacta.

Enfermedades inflamatorias no infecciosas:

Las causas de esta categoría se resumen en el cuadro V. Se observa un incremento significativo de estos casos en la serie 2004-2014 ($p = 0.004$), y aunque en ambas predomina el lupus eritematoso sistémico como la causa más frecuente con 11 y 18 casos respectivamente, (47.8 frente a 45.0 %), resalta el incremento relativo en los casos de Enfermedad de Still en la casuística más reciente ($n = 11$), aunque la diferencia no llegó a ser significativa (17.4 frente a 30 %, $p = 0.423$). No hay diferencias sustanciales en cuanto a las otras enfermedades de esta categoría. Uno de los casos de la serie 1979-1987, fue reclasificado dado que su diagnóstico final era hepatitis autoinmune, y esta enfermedad actualmente se clasifica como inflamatoria no infecciosa y no como miscelánea.

Misceláneas.

Esta categoría se redujo de 9 casos en la serie 1979-1987 a solo 3 casos en la 2004-2014. La serie de Frati *et al.* reportó 4 casos de fiebre facticia, dos por cirrosis hepática, dos pacientes con enfermedad de Caroli, así como un caso de anemia hemolítica autoinmune y otro de anemia perniciosa. En la serie actual no se reportaron casos de FOO en pacientes con cirrosis hepática y no se observó ningún caso enfermedad de Caroli, como tampoco de fiebre facticia; esto último debido a que todos los casos de la serie 2004-14, requerían que la fiebre fuese confirmada mediante una medición de temperatura realizada de forma vigilada por el personal de salud. En cambio, se reportan dos casos con hepatitis granulomatosa que continúa siendo un diagnóstico reportado en las series de FOO, pero no es un diagnóstico definitivo. Anteriormente estos casos reci-

bían prueba terapéutica con antifímicos y si mejoraban se reclasificaban como tuberculosis. Actualmente, si no se puede establecer un diagnóstico específico y sus condiciones clínicas son estables, son seguidos sin tratamiento y la fiebre suele remitir espontáneamente como ocurrió en estos dos casos. El otro caso de la serie 2004-14 de esta categoría correspondió a una paciente con pseudotumor inflamatorio.

Casos con diagnóstico indeterminado.

Se presentaron un total de 20 casos con diagnóstico causal indeterminado en la serie 1979-87 y 19 en la serie 2004-14 (15.7 frente a 16.1 %, $p = 0.939$). En ambas series los pacientes de esta categoría tuvieron una fiebre autolimitada que se resolvió espontáneamente en 17 casos de la serie 1979-87 y en 18 casos de la serie 2004-14 (84.2 frente a 95 %, $p = 0.268$). Dos de los casos de la serie 1979-87 recibieron prueba terapéutica con antifímicos y también se resolvió la fiebre, en tanto que otro paciente falleció sin diagnóstico. En la serie 2004-14, un paciente abandonó seguimiento por lo que se desconoce su evolución.

Pruebas Diagnósticas.

Exámenes de laboratorio: Las pruebas de laboratorio (las cuales se resumen en el cuadro VI) fueron decisivas para el diagnóstico. En ambas series los anticuerpos antinucleares fueron la prueba de laboratorio que permitió diagnosticar el mayor número de casos, esto debido a la alta frecuencia de lupus eritematoso sistémico (LES) en ambas series. Esta prueba fue positiva solamente en pacientes con enfermedades de la colágena en la serie 1979-87, pero los autores no reportaron la totalidad de pacientes analizados con

Cuadro V Distribución de causas inflamatorias no infecciosas por serie de fiebre de origen oscuro

Enfermedad	Serie 1979-87	Serie 2004-14	<i>p</i>
	<i>n</i> = 127 No (%)	<i>n</i> = 118 No (%)	
Lupus eritematoso sistémico	11 (47.8)	18 (45.0)	<i>p</i> = ns
Enfermedad de Still	4 (17.4)	12 (30.0)	<i>p</i> = .423
Dermatomiositis	2 (8.7)	0 (0)	<i>p</i> = ns
Poliarteritis nodosa	2 (8.7)	1 (2.5)	<i>p</i> = .598
Otras vasculitis	2 (8.7)	3 (7.5)	<i>p</i> = ns
Polimialgia reumática	1 (4.3)	0 (0.0)	<i>p</i> = .989
Síndrome de sobreposición	0 (0.0)	1 (2.5)	<i>p</i> = ns
Síndrome antifosfolípido (TVP)	0 (0.0)	1 (2.5)	<i>p</i> = ns
Hepatitis autoinmune	1 (4.3)	0 (0.0)	<i>p</i> = .989
Sarcoidosis	0 (0.0)	1 (2.5)	<i>p</i> = ns
Granulomatosis de Wegener	0 (0.0)	1 (2.5)	<i>p</i> = ns
Eritema nodoso	0 (0.0)	1 (2.5)	<i>p</i> = ns
Total	23 (100)	40 (100)	

*Todas las comparaciones con prueba de Fisher. Los valores reportados no significativos (ns) corresponden a cálculos de $p > 0.999$ con el programa open-epi, los demás valores se reportan con probabilidad exacta.

esta prueba. En la serie 2004-14, la prueba presentó un mayor número de falsos positivos (todos con títulos \geq a 1/160) dado que se realizaba como tamizaje en la casi totalidad de los pacientes para ser clasificados como FOO. En los dos grupos de pacientes fueron útiles los cultivos, tinciones y la serología para agentes infecciosos, pero las baciloscopías tienden a ser sustituidas por técnicas de biología molecular como la PCR que es más sensible y sobre todo, más específica.

Estudios de imagen: Las pruebas de imagen más útiles para el diagnóstico en ambas series se resumen en el cuadro VI. Puede observarse una clara disminución de los estudios de imagen (y particularmente la tomografía computarizada y el ultrasonido de abdomen), como pruebas decisivas para el diagnóstico de la causa de FOO, entre la serie 1979-87 y la 2004-2014. Las pruebas de imagen fueron decisivas en 38/127 casos para la serie 1979-87 y en solo 12 de 118 casos para la de 2004-2014 (29.9 frente a 10.2 %, $p = 0.0001$). Esto se encuentra en relación con una disminución en los casos de absceso hepático amibiano y abscesos abdominales entre ambas series, y al hecho de que un ultrasonido negativo es ahora una prueba de escrutinio necesaria para clasificar a un paciente como portador de FOO. Otras técnicas radiográficas simples han caído en desuso en el abordaje de este tipo de pacientes.

Estudios Endoscópicos: Solo 3 casos entre las dos series fueron diagnosticados con estudios endoscópicos.

- Biopsias: Las biopsias permitieron el diagnóstico en 25 casos de la serie 1979-87 y en 29 pacientes de la serie 2004-14 (19.6 frente a 24.5 %, $p = 0.356$). Se desconoce cuántas biopsias se realizaron en los pacientes de la serie 1979-87, ya que solo se reportaron aquellos casos en los que fueron diagnósticas (cuadro VII). En la serie 2004-2014, se realizó al menos una biopsia en 68 pacientes (57.6 %). En ambas series las biopsias más útiles fueron las de ganglio linfático, hígado y médula ósea. La biopsia de piel permitió un mayor número de diagnósticos en la serie 2004-2014. No se observaron diferencias ni en la tendencia de realización, ni en la utilidad diagnóstica de estos procedimientos invasivos.
- Laparotomía exploradora: Se realizó en 16/127 casos de la serie 1979-87 y en 20/118 pacientes de la serie 2004-2014 (12.6 frente a 16.9 %, $p = 0.336$), siendo diagnóstica en 10 casos de la serie anterior y en 13 de la serie actual (62.5 frente a 65 %, $p = 0.876$). Contrario a lo esperado, no se observó una reducción en el empleo de este procedimiento y, por otro lado, se mantuvo un rendimiento diagnóstico superior al 60 %. En más de la mitad de

los casos de ambas series, el diagnóstico obtenido por laparotomía correspondió a casos de linfoma y de tuberculosis, y en menor número a otras patologías intraabdominales.

- Evolución: Se desconoce la evolución de los pacientes en la serie 1979-87, pues solo se reportó el número de defunciones. Un total de nueve pacientes fallecieron (7.1 %), tres de ellos con infecciones, tres con enfermedades inflamatorias no infecciosas, dos con neoplasias y uno con diagnóstico indeterminado.
- En la serie 2004-14, 47 pacientes se curaron (39.8 %), 49 pacientes mejoraron (41.5 %), 12 pacientes fallecieron y 10 pacientes fueron dados de alta con vida pero se desconoce su evolución a seis meses, 9 de ellos porque fueron referidos a otros servicios u hospitales para continuar su tratamiento y otro por pérdida de seguimiento. No hubo diferencia con respecto a las defunciones (7.1 frente a 10.2 %, $p = 0.389$). La serie 2004-14, mostró un predominio de enfermedades neoplásicas en los pacientes que fallecieron (8 casos), que no alcanzó significancia estadística debido al bajo número de defunciones registradas (22.2 frente a 66.6 %, $p = 0.112$).

Discusión

La frecuencia de las causas de FOO está influenciada por aspectos de tipo epidemiológico, filtros de referencia de casos, así como por los recursos disponibles para el estudio de los pacientes. Por este motivo se ha dado una transición modificando el espectro clínico de los pacientes con este síndrome.

Los resultados de Frati,¹ son consistentes con la mayoría de sus series contemporáneas, con mayor frecuencia de infecciones, seguido de enfermedades neoplásicas, EINI en tercer lugar, y pocos casos con diagnóstico indeterminado, generalmente menos del 20 %. Este tipo de hallazgos fueron reportados tanto en México^{11,13} como en el extranjero.¹⁴

La comparación de estas dos series, muestran una reducción en las causas infecciosas y un aumento en los pacientes con EINI, con una reducción en las enfermedades neoplásicas. Esta tendencia ha sido reportada por Knockaert y De Kleijn desde la década de los 90, cuando ambos reportaron un 25 % de enfermedades infecciosas y una cifra de 24 a 26 % de EINI, y se hizo más notoria en los estudios de Vanderschueren y Bleeker-Rovers publicados en 2003 y 2007 respecti-

Cuadro VI Pruebas de laboratorio e imagen decisivas para el diagnóstico por serie de fiebre de origen oscuro

Prueba diagnóstica	Serie 1979-87	Serie 2004-14	<i>p</i>
	<i>n</i> = 127 No (%)	<i>n</i> = 118 No (%)	
Laboratorio:			
Inmunología (ANAS, ANCAS, FR Acl)	12 (8.7)	20 (14.4)	.120
Microbiología (cultivos y tinciones)	2 (16.5)	7 (5.9)	.014
Serología de agentes infecciosos	7 (5.5)	5 (3.9)	.241
Electroforesis de proteínas	2 (1.6)	2 (1.6)	<i>p</i> = ns
Biometría hemática	1 (0.8)	0 (0.0)	<i>p</i> = ns
PCR para <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	0 (0.0)	5 (3.9)	<i>p</i> = .894
Total	43 (33.8)	38 (32.2)	<i>p</i> = .783
Imagen:			
Tomografía de abdomen	10 (7.8)	3 (2.5)	.111
Ultrasonido de abdomen	9 (7.1)	2 (1.7)	.073
Radiografías convencionales	8 (6.3)	4 (3.4)	.450
Ecocardiografía	6 (4.7)	1 (0.8)	.145
Gamagrafía	5 (3.9)	1 (0.8)	.249
Doppler venoso	0 (0.0)	1 (0.8)	<i>p</i> = ns
Total	38 (29.9)	12 (10.2)	.0001

*Las comparaciones entre las pruebas individuales con prueba exacta de Fisher y la comparación de los datos agrupados por tipo de estudio con chi cuadrada. Los valores reportados no significativos (ns) corresponden a cálculos de $p > 0.999$ con el programa open-epi, los demás valores se reportan con probabilidad exacta.

vamente, en los que las EINI fueron la primera causa y las infecciones cayeron por debajo del 20 % de los casos.⁸⁻⁹ Efstathiou¹⁷ en Grecia reporta también las EINI como primera categoría con 33 % de los casos, apenas por arriba de las infecciones con el 30 %. Esta distribución, sin embargo, no es uniforme y existen estudios recientes en otras regiones de Europa, como los reportados por Colpan¹⁸ y Baicus¹⁹ en Turquía y Rumania, que continúan mostrando una predominancia de infecciones al igual que Liu²⁰ en Taiwan y Naito²¹ en Japón.

Hayakawa²² *et al.* llevaron a cabo una revisión de 26 estudios de FOO publicados entre 2000 y 2011 que incluyeran un mínimo de 50 pacientes, y en la sumatoria de dichas series se observa que las infecciones siguen siendo la primera causa de FOO con 36 %, seguido de las EINI con 20.9 % y una proporción ascendente de casos sin diagnóstico con un 23.7 %. En general, los estudios de países en desarrollo, los realizados en hospitales comunitarios o bien en hospitales de referencia que reciben pacientes de áreas rurales continúan mostrando una predominancia de las infecciones, en tanto que los estudios de países desarrollados, los de hospitales universitarios o centros urbanos han mostrado un viraje con un incremento de EINI. El único estudio reciente publicado en México por Arce-Salinas²³ en un hospital de la Ciudad de México, reportó un 42 % de infecciones y 26.6 % de EINI con solo 11.1 % de casos sin diagnóstico, sin embargo, el pequeño número de pacientes pudo haber ocasionado una muestra poco

representativa. La población atendida en nuestro hospital está constituida por trabajadores asalariados que viven predominantemente en áreas urbanas, y que son referidos de hospitales generales que representan un nivel previo de atención donde se resuelve una proporción significativa de los casos. Este filtro de selección pudo ocasionar una representación poco significativa de las infecciones como causas de FOO en nuestra muestra. Otra causa, puede ser el hecho de que nuestra serie más reciente excluyó todos los pacientes con infección por VIH, por considerarlos una categoría aparte de acuerdo a la clasificación propuesta por Durack y Street, en tanto que otros autores sí incluyen aquellos casos que no tenían diagnóstico previo de la infección al momento de iniciar con FOO. Esto puede explicar la diferencia, dado que la infección por VIH es una de las causas infecciosas más frecuentes reportadas por estos mismos autores.^{20,23}

Las infecciones específicas también han mostrado variaciones y son más influenciadas por la epidemiología local, sin embargo la mayoría de las series, independientemente de su origen, continúan reportando la tuberculosis como la infección más frecuente, particularmente la de localización extrapulmonar,^{18,20} hallazgo compartido por las dos series de nuestro hospital, a pesar de su distancia en el tiempo. Otras infecciones reportadas con frecuencia incluyen la endocarditis,^{17,21} la salmonelosis y la brucelosis,²⁴ que, aunque frecuentes en la serie 1979-87, fueron muy raras en la serie actual. Por otro lado, hay una

Cuadro VII Biopsias y laparotomías decisivas para el diagnóstico por serie de fiebre de origen oscuro

Biopsia	Serie 1979-87	Serie 2004-14	p
	n = 127 No (%)	n = 118 No (%)	
Ganglio linfático	8 (6.3)	7 (5.9)	p = ns
Hígado	6 (4.7)	10 (8.5)	.353
Médula ósea	4 (3.1)	5 (4.2)	.908
Músculo	2 (1.6)	0 (0.0)	.814
Piel	2 (1.6)	5 (4.2)	.388
Riñón	1 (0.8)	1 (0.8)	p = ns
Mama	2 (1.6)	0 (0)	.814
Próstata	0 (0.0)	1 (0)	p = ns
Laparotomía	10 (7.8)	13 (11.0)	.532
Total	35 (27.5)	42 (35.6)	.176

*Las comparaciones entre las pruebas individuales con prueba exacta de Fisher y la comparación de los datos agrupados por tipo de estudio con chi cuadrada. Los valores reportados no significativos (ns) corresponden a cálculos de $p > 0.999$ con el programa open-epi, los demás valores se reportan con probabilidad exacta.

tendencia mundial a la reducción de las infecciones localizadas, particularmente los abscesos intracavitarios, hallazgo documentado también en nuestra serie más reciente.

En cuanto a las EINI, el LES permanece como una causa frecuente,^{9,17,18} con un aumento en la enfermedad de Still,^{9,16,17} datos compartidos por nuestra casuística, en tanto que otras enfermedades frecuentes en poblaciones de edad más avanzada como la polimialgia reumática y la arteritis temporal^{19,17} solo representaron un caso de nuestras dos series.

La cifra de neoplasias se mantiene relativamente constante como la tercera categoría causal con predominio de las neoplasias hematológicas en todas las series, variando solamente la distribución relativa entre enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin, siendo esta última más frecuente, tanto en otros estudios como en el nuestro.^{9,17,18}

Los pacientes sin diagnóstico se han incrementado desde un 7 % en la serie inicial de Petersdorf³ hasta un 51 % en la serie de Bleeker Rovers⁹ y la tendencia mundial es hacia un aumento variable en estos casos.^{8,21,22} Este hallazgo puede tener diversas explicaciones: un mayor número de casos diagnosticados por autopsia en las series iniciales, (que aumentaría a 16 %, los casos no diagnosticados en vida por Petersdorf); un cambio en los criterios diagnósticos de FOO que selecciona a pacientes de diagnóstico más difícil; el abandono de “criterios blandos” para el diagnóstico de algunas enfermedades que ahora requieren confirmación microbiológica, histológica o molecular, y el uso cada vez menos frecuente de “pruebas terapéuticas” como criterio diagnóstico (ya que en muchos pacientes con FOO la fiebre remite espontáneamente). La proporción de casos indeterminados también aumentó en las primeras series mexicanas, de un 5.45 % en la serie de Lascurain¹¹ de los años 70, a un 13.3-15.6 % en las estudiadas en la década de los 80.^{1,12,13} Sin embargo, esta proporción se ha mantenido relativamente constante desde entonces, oscilando entre el 11.1 % publicado por Arce-Salinas²³ y el 16.1 % encontrado por nosotros, cifras inferiores pero no muy distantes del 23.7 % reportado en la revisión de Hayakawa²² que resume los estudios más representativos de esta década. A pesar de estas variaciones, los trabajos publicados son consistentes en que la mayoría de los pacientes con diagnóstico indeterminado y que cursan clínicamente estables deben ser seguidos con tratamiento sintomático, pues la fiebre remitirá espontáneamente en la gran mayoría de ellos, tal como ocurrió en nuestros pacientes.²⁵

No fue posible comparar sensibilidad, especificidad y valores predictivos de las pruebas diagnósticas utilizadas entre las dos series, en virtud de que la publicación de Frati solo reportó los estudios útiles

(referidos como decisivos), y no el total de estudios realizados, lo que impide conocer los resultados falsos positivos y negativos. De hecho, los estudios que evalúan la utilidad de pruebas diagnósticas en FOO, tienen estimaciones inciertas de estos parámetros, pues solo se consideran positivos aquellos estudios que “contribuyeron” al diagnóstico o que representaron “claves diagnósticas” positivas. Por tal motivo, solo comparamos la proporción de pacientes que fueron diagnosticados con los diferentes estudios.

En cuanto a las pruebas de laboratorio decisivas, se encontró que la serie más reciente, tuvo menos pacientes en quienes los cultivos y tinciones fueron útiles ($p = 0.014$), en tanto que una mayor proporción fue diagnosticada con estudios inmunológicos diversos (ANA y ANCAS principalmente), lo cual refleja el cambio en la distribución de las enfermedades causales. La utilidad de la serología para agentes infecciosos, fue baja en ambas series y estos hallazgos corresponden con lo reportado por otros autores.^{8,9,26}

Los estudios de imagen fueron significativamente menos útiles en la serie 2004-14, con solo un 10 % de los casos diagnosticados por todos los estudios de imagen combinados, y en cambio se mantuvo la tendencia a la realización de estudios invasivos, tales como biopsias por punción, excisionales y laparotomía protocolizada. Esto coincide con otros autores, como Vanderschueren,⁸ quien reportó que las biopsias fueron decisivas para el diagnóstico en el 24.5 % de los casos contra solo el 16.7 % de todos los estudios de imagen combinados y solo el 6.3 % para la tomografía computarizada y los gamagramas respectivamente. Hallazgos semejantes reporta Mete²⁷ en Turquía, donde el diagnóstico requirió estudios invasivos en el 49 % de los casos, y ambos estudios reportan una distribución de causas parecidas a las de nuestra serie 2004-14 con EINI como la causa más frecuente. Hayakawa²² publicó que la TAC tiene un porcentaje de utilidad en 17 a 20 % de los casos y sube a un 21-33 % para el rastreo corporal con Galio. El mismo autor encontró que las biopsias por punción son útiles en el 10 a 20 % de los casos y De Kleijn²⁶ encuentra que lo son en el 9 a 18 %; en tanto que encontraron útil la biopsia de ganglio linfático en el 12 y 50 % de los procedimientos realizados. En nuestro hospital, las biopsias permitieron el diagnóstico del 19.6 % de los casos de la serie 1979-87 y el 24 % de la 2004-14, cifra que asciende al 27.5 y 35.6 % respectivamente, si consideramos a los pacientes sometidos a biopsia por laparotomía.

Los estudios de rastreo “localizadores”, como los gamagramas y el PET/CT, han reportado una utilidad diagnóstica que va del 25 % para el Galio,²⁷ 38 % para el Indio 111,²⁸ hasta un 46-67 % para el PET/CT.^{22,29,30} En nuestro hospital no contamos con PET/

CT, pero realizamos rastreo con Galio 67 en 9 pacientes, siendo decisivo para el diagnóstico en solo un paciente y útil como localizador en otros dos, para una utilidad diagnóstica del 33.3 %.

Los estudios recientes reportan un descenso significativo en el número de laparotomías realizadas, con un 5 % en las series de Bleeker Rovers⁹ y Mete,²⁷ con un número no precisado en la serie de Vanderschueren⁸ (quien solo reporta la utilidad diagnóstica de la esplenectomía en 5 de 192 casos estudiados). Las series mexicanas han mostrado un descenso de 50 a 10 % en la realización de esta cirugía en el Instituto Nacional de la Nutrición de la década de los 70 a la década de los 90,^{11,13} hasta una frecuencia mayor al 30 % en el Centro Médico Nacional del IMSS en la década de los 80.¹² En el análisis comparativo de las dos series de nuestro hospital observamos un incremento no significativo del 7.8 al 11 % en la realización del procedimiento, con un rendimiento diagnóstico mayor al 60 % de los casos en ambos grupos, comparado con el 50 % reportado por otros autores recientes.⁹

Conclusiones

La FOO sigue siendo un reto para el clínico y una entidad consumidora de recursos para las instituciones de

salud. El conocimiento de la epidemiología local, el abordaje sistemático, el uso racional de los recursos, y una conducta prudente en los casos no graves, acompañado de una evaluación clínica periódica constituyen las mejores herramientas para un manejo exitoso de estos casos.

El análisis de estas dos casuísticas nos permite concluir que ha habido un cambio en el espectro clínico de este síndrome en nuestro hospital con un ascenso en las EINI, un descenso en las infecciones, y una proporción estable de las enfermedades neoplásicas y los casos sin diagnóstico, tendencias que son semejantes a algunas pero no todas las series publicadas recientemente. La utilidad de las pruebas de laboratorio e imagen son bajas, tal como lo refiere la literatura, y es necesaria la realización de estudios localizadores que permitan llevar a cabo estudios invasivos para la confirmación diagnóstica en una proporción significativa de los casos. Se necesitan estudios que evalúen el rendimiento diagnóstico de nuevas tecnologías como el PET/CT en pacientes mexicanos con FOO.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Frati-Munari AC, Ariza-Andraca R, González-Gutiérrez T, Bañales-Ham MB, Chávez-Negrete A, Islas-Andrade S. Fiebre de origen oscuro. Análisis de 127 casos. *Gac Med Mex* 1988;124:426-34.
2. Knockaert DC, Vanderschueren S, Blockmans D. Fever of unknown origin in adults: 40 years on. *J Intern Med* 2003;253:263-75.
3. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: Report on 100 cases. *Medicine* 1961;40:1-30.
4. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin reexamined and redefined. *Curr Clin Top Inf Dis* 1991;11:35-51.
5. De Kleijn EMHA, Knockaert DC, Van der Meer JWM. Fever of unknown origin: A new definition and proposal for diagnostic work-up.
6. Ergönül Ö, Willke A, Azap A, Tekeli E. Revised definition of fever of unknown origin: limitations and opportunities. *Journal of Infection* 2005;50:1-5.
7. Petersdorf RG. Fever of unknown origin. An old friend revisited. *Arch Intern Med* 1992;152:21-2.
8. Vanderschueren S, Knockaert DC, Adriaenssens T, Demey W, Durnez A, Blockmans D, et al. *Arch Intern Med* 2003;163:1033-41.
9. Bleeker Rovers C, Vos FJ, De Kleijn EMHA, Mudde AH, Dofferhoff TSM, Richter C, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin. The yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine* 2007;86: 26-38.
10. De Kleijn EMHA, Van der Meer JWM. Inquiry into the diagnostic workup of patients with fever of unknown origin. *Netherlands Journal of Medicine* 1997;50:69-74.
11. De Lascuráin RM, Pérez Padilla JR. Fiebre de origen desconocido. Informe de 55 casos atendidos en el Instituto Nacional de la Nutrición de 1971 a 1977. *Rev Invest Clin* 1980;32:243-54.
12. 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. *Gac Med Mex* 1992; 128:387-91.
13. Molina-Gamboa J, Rivera-Morales I, Camacho Mezquita E, Ponce de León S. El espectro cambiante de la fiebre de origen oscuro: Tendencias y comparación con series previas del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. *Rev Invest Clin* 1994; 46:177-85.
14. Larson EB, Featherstone HJ, Petersdorf RG. Fever of undetermined origin: diagnosis and follow-up of 105 cases, 1970-1980. *Medicine* 1982;61:269-92.
15. Knockaert DC, Vanneste LJ, Vanneste SB, Bobbaers HJ. Fever of unknown origin in the 1980s. An update of the diagnostic spectrum. *Arch Intern Med* 1992;152: 51-55.
16. De Kleijn EMHA, Vandenbroucke MV, Van der Meer JWM, and the Netherlands FUO study group. Fever of unknown origin (FUO) I. A prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. *Medicine* 1997;76:392-400.

17. Efstathiou SP, Pefanis AV, Tsiakou AG, Skeva II, Tsioulos DI, Achimastos AD, et al. Fever of unknown origin: Discrimination between infectious and non-infectious causes. *Eur J Intern Med* 2010;21:137-43.
18. Colpan A, Onguru P, Erbay A, Akinci E, Aydin Cevik M, Sirri Eren S, et al. Fever of unknown origin: Analysis of 71 consecutive cases. *Am J Med Sci* 2007;334:92-6.
19. Baicus C, Bolosiu HD, Tanasescu C, Baicus A. Fever of unknown origin-predictors of outcome. A prospective multicenter study on 164 patients. *Eur J Intern Med* 2003;14:249-54.
20. Liu KS, Sheng WH, Chen YC, Chang SC, Hsieh WC. Fever of unknown origin: a retrospective study of 78 adult patients in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2003;36:243-7.
21. Naito T, Mizooka M, Mitsumoto F, Kanazawa K, Torikai K, Ohno S et al. Diagnostic work-up for fever of unknown origin: a multicenter collaborative retrospective study. *BMJ open* 2013;3:e003971. doi:10.1136/bmjopen-2013-003971.
22. Hayakawa K, Ramasamy B, Pranatharthi H, Chandrasekar MD. Fever of unknown origin: An evidence based review. *Am J Med Sci* 2012;344:307-16.
23. 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;57:762-9.
24. Tanveer M, Nabi-Dhobi G, Nabi-Koul A, Saleh T. Clinical profile of classical fever of unknown origin (FUO). *Caspian J Intern Med* 2014;5:35-9.
26. De Kleijn EMHA, Van Lier HJJ, Van der Meer JWM, and the Netherlands FUO study group. Fever of unknown origin (FUO). II. Diagnostic procedures in a prospective multicenter study of 167 patients. *Medicine* 1997;76: 401-14.
27. Mete E, Vanli E, Yemisen M, Balkan II, Dagtekin H, Osaras R et al. The role of invasive and non-invasive procedures in diagnosing fever of unknown origin. *In J Med Sci* 2012;9:682-9. doi.10.7150/ijms.4591.
28. De Kleijn EMHA, Oyen WJG, Claessens RAMJ, Corstens FHM, Van der Meer JWM. Utility of scintigraphic methods in patients with fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 1995;155:1989-94.
29. Blockmans D, Knockert D, Maes A, De Caestecker J, Stroobants S, Bobbaers H, Mortelmans L. Clinical value of 18F fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for patients with fever of unknown origin. *Clin Infect Dis* 2001;32:191-6.
30. Balink H, Collins J, Bruyn G, Gemmel F. F-18 FDG/CT in the diagnosis of fever of unknown origin. *Clin Nucl Med* 2009;34:862-8