

**INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA
CENTRO DE ESTUDIOS DE POS GRADO
HOSPITAL CLÍNICO QUIRÚRGICO “HERMANOS AMEIJERAS”**

**CARACTERIZACIÓN Y EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA DEL
SÍNDROME DE FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO**

Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en
Ciencias Médicas.

AUTOR: Dr. Victor Roca Campaña

**Ciudad Habana
2013**

**INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA
CENTRO DE ESTUDIOS DE POS GRADO
HOSPITAL CLÍNICO QUIRÚRGICO “HERMANOS AMEIJERAS”**

**CARACTERIZACIÓN Y EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA DEL
SÍNDROME DE FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO**

Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en
Ciencias Médicas.

AUTOR: Dr. Victor Roca Campañá

Profesor Auxiliar

Especialista de 2do Grado en Medicina Interna

TUTOR: Dr. Héctor Manuel Rodríguez Silva

Doctor en Ciencias Médicas

Profesor Titular en Medicina Interna

ASESOR: Dra. Rosa Eugenia Jiménez Paneque

Doctora en Ciencias Médicas

Especialista de 2do Grado en Bioestadística

**Ciudad Habana
2013**

AGRADECIMIENTOS

El autor agradece a todas las personas que han contribuido a la realización de este trabajo. Es preciso mencionar a la profesora Rosa Eugenia Jiménez Paneque por sus valiosas ideas y su ayuda indispensable en la revisión del texto. El profesor Héctor Manuel Rodríguez Silva por su colaboración en la revisión y orientación en la terminación del trabajo. No puedo dejar de mencionar al servicio de Medicina Interna, en particular al profesor Alfredo Nassiff Hadad y al profesor Luis Senra Armas por su cooperación.

Mención especial para mi esposa, mi hijo y mis padres por su paciencia y apoyo constante.

SINTESIS

La fiebre de origen desconocido (FOD) se definió en 1961 pero, a pesar del desarrollo tecnológico alcanzado, arribar al diagnóstico definitivo de este síndrome es un reto en la práctica clínica. Se incluyeron 133 pacientes que cumplían los criterios de FOD clásica, admitidos para su estudio en el hospital “Hermanos Ameijeiras” desde el año 2000 hasta el 2009. Se evaluó la contribución de los aspectos clínicos y las investigaciones para el diagnóstico de neoplasias, enfermedades inflamatorias no infecciosas e infecciones, a partir de los indicadores estadísticos de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y coeficientes de verosimilitud. Varios aspectos clínicos demostraron su utilidad diagnóstica, son relevantes: la pérdida de peso mayor o igual a 15 libras para las neoplasias (sensibilidad 68,4%) y la artritis para las enfermedades inflamatorias no infecciosas (coeficiente de verosimilitud positivo 6,9). Se identificaron alteraciones en los estudios imagenológicos que orientaron hacia grupos específicos de FOD y también entidades específicas. La TAC de abdomen tuvo sensibilidad igual o mayor de 70% para detectar alteraciones en los grupos de neoplasias e infecciones. La biopsia de médula ósea (coeficiente de verosimilitud positivo 7,9) y la biopsia de ganglios linfáticos (sensibilidad 100%) contribuyeron principalmente al diagnóstico de neoplasias. Finalmente, sobre la base de los resultados de este estudio y los reportes de la literatura, se propone una estrategia para el abordaje de estos pacientes a partir de un algoritmo diagnóstico.

TABLA DE CONTENIDO	Pág.
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO 1: MARCO TEÓRICO	10
1.1 Historia	12
1.2 Aspectos sobre la evaluación de los medios diagnósticos.	16
CAPÍTULO 2: PACIENTES Y MÉTODOS	20
2.1 Variables y operacionalización	26
2.2 Análisis estadístico de la información	33
CAPÍTULO 3: RESULTADOS Y DISCUSIÓN	36
CAPÍTULO 4: PROPUESTA DE ALGORITMO DIAGNÓSTICO	80
CONCLUSIONES	92
RECOMENDACIONES	94
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	
Bibliografía del autor relacionada con la tesis	
ANEXOS	

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

El término de fiebre de origen desconocido (FOD) se definió por primera vez por Petersdorf y Beeson¹ en 1961 en un reporte de 100 casos. Según lo propuesto por estos autores, para que un paciente se declarara con el síndrome de FOD debía cumplir 3 criterios:

- Fiebre prolongada por más de 3 semanas.
- Fiebre mayor de 38,3⁰ C en varias ocasiones.
- Diagnóstico no precisado después de haber realizado investigaciones durante 1 semana de hospitalización.

A partir de ese momento se han publicado diversas series de casos con FOD en diferentes áreas geográficas de acuerdo a los criterios establecidos por Petersdorf y Beeson, lo que ha permitido un sistema de clasificación uniforme en lo referente a los grupos de enfermedades que pueden causar FOD²⁻⁴. Durante varios años se consideraron tres grupos principales de enfermedades que podían presentarse con este síndrome: infecciones, neoplasias y enfermedades del colágeno o vasculitis. Posteriormente, el término de enfermedades del colágeno o vasculitis se sustituyó por el de enfermedades inflamatorias no infecciosas para agrupar otras entidades en esta categoría⁵. Se reconoce también la presencia de FOD en otras enfermedades no fácilmente agrupables que conforman un grupo que ha sido denominado “misceláneas” y por último, en todas las series se presenta también un grupo de pacientes en los cuales no se puede llegar al diagnóstico definitivo. De modo que la mayoría de las series presentadas en la literatura agrupan a sus casos en cinco categorías, según el diagnóstico final: infecciones, neoplasias, enfermedades inflamatorias no infecciosas, misceláneas y casos sin diagnóstico.

La frecuencia con que aparece cada una de estas categorías es variable. El siguiente cuadro muestra la distribución de los pacientes en estas categorías en tres grandes series de FOD.

Autores	Infecciones	Neoplasias	EINI	Misceláneas	Sin diagnóstico
Knockaert et al. ⁴ , 199 pacientes	22,6%	7%	21,5%	23,3%	25,6%
Iikuni et al. ⁶ , 153 pacientes	28,8%	14,4%	29,4%	15,7%	11,8%
De Kleijn et al. ⁵ , 167 pacientes	25,7%	12,6%	24,0%	7,8%	29,9%

En nuestro centro durante el período de 1988 a 1992 se evaluaron 105 pacientes con FOD y se encontró la siguiente proporción de grupos de FOD: neoplasias (40%), infecciones (29,5%), enfermedades del colágeno o vasculitis (16,2%), misceláneas (8,6%), casos sin diagnóstico (5,7%)⁷.

La definición original de Petersdorf y Beeson se empleó durante más de 30 años, hasta que en 1991 Durack y Street⁸ añaden nuevos grupos de FOD: FOD clásica, que incluía los casos definidos por Petersdorf y Beeson, FOD nosocomial, FOD en pacientes neutropénicos y FOD en pacientes con SIDA. Estas nuevas definiciones de FOD surgen como consecuencia de la evolución de la práctica médica y de la aparición de nuevas poblaciones de pacientes⁸⁻¹¹.

Los esfuerzos de la comunidad científica médica en relación al síndrome de fiebre de origen desconocido se centran en la búsqueda de una aproximación al diagnóstico más eficiente y efectiva que permita en el menor tiempo posible establecer la causa de la fiebre e imponer un tratamiento adecuado. Debe tenerse en cuenta además que un paciente con FOD genera incertidumbre y frustración en sí mismo, en sus familiares y en los médicos que lo atienden. Estos últimos en particular conocen que en ocasiones el diagnóstico etiológico puede ser una entidad que requiera tratamientos complejos, tratamiento específico con el menor retraso posible o es de pronóstico reservado.

El conocimiento de la frecuencia de las causas de FOD en cada una de las categorías diagnósticas constituye un aspecto esencial en la evaluación de estos pacientes, quizás por tal motivo gran parte de la literatura que discute aspectos que se refieren a la FOD comprende series de casos y estudios de cohorte donde solo se presenta la frecuencia de las distintas causas a las que se arribó en el estudio. Se le presta menos atención a la valoración de la importancia que pueden tener los aspectos clínicos y los resultados de las investigaciones complementarias en el arribo al diagnóstico final. Esta idea ha sido expresada también por otros autores como Mourad et al.¹² y Gaeta et al.¹³.

En la actualidad existen más de 200 causas de FOD. La aproximación clínica al paciente con FOD es compleja, la historia de la enfermedad con frecuencia es difícil de obtener, muchos síntomas potencialmente relevantes para el diagnóstico son vagos, intermitentes o aparentemente insignificantes. Muchos pacientes con FOD presentan manifestaciones clínicas atípicas de enfermedades que con frecuencia causan FOD. En algunos casos la incertidumbre conduce a repetir la historia de la enfermedad y el examen físico, algunos autores han señalado que es necesario realizar un examen físico “que comience en el aire y termine en los dedos de los pies”^{1,14}. En dos estudios de pacientes pediátricos con FOD se reportó que los hallazgos anormales al examen físico contribuyeron al diagnóstico en el 60% de los casos^{15,16}.

Sin embargo, a pesar del precepto médico que indica que el diagnóstico comienza por la anamnesis (que incluye la historia de la enfermedad actual y los antecedentes) seguida del examen físico y que solo después de esto se tendrán elementos para indicar exámenes complementarios siempre más riesgosos o cruentos, se tiene la impresión de que en el estudio de la FOD se ha dado menos importancia a los síntomas y signos clínicos, a los antecedentes patológicos personales y familiares o a los antecedentes de carácter epidemiológico que a las investigaciones complementarias. En una revisión sobre la aproximación a los pacientes con FOD a partir de las evidencias que existen, se ratifica la ausencia de estudios con relación a la importancia de la historia de la enfermedad y del examen físico en la evaluación de estos pacientes. En los estudios de series de casos con FOD tampoco se señala qué aspectos clínicos hay que pesquisar y cuál es su significado diagnóstico^{12,17}.

Sin embargo, autores como Cunha ^{17,18} consideran que en la aproximación diagnóstica al paciente con FOD, inicialmente hay que determinar si la presentación clínica sugiere alguno de los grupos de FOD más frecuentes: infecciones, neoplasias o enfermedades inflamatorias no infecciosas y a partir de esa información orientar las investigaciones. En 1997 De Kleijn et al. ¹⁹ introducen el término de “pistas diagnósticas” en alusión a síntomas, signos o antecedentes que podían orientar hacia un posible diagnóstico (pistas “ciertas”), o podían resultar pistas diagnósticas falsas. En ese reporte se encontró alguna pista diagnóstica en el 97% de los pacientes, pero en el 37,6% todas las pistas eran falsas. Sin embargo no son específicos en cuanto a las pistas diagnósticas que resultaron útiles para establecer las hipótesis diagnósticas y orientar las investigaciones, ni la orientación de estas pistas diagnósticas hacia enfermedades o grupos de FOD específicos. Por otra parte no se demostró que la presencia de pistas diagnósticas en los pacientes con FOD incrementaba la probabilidad de establecer el diagnóstico definitivo ^{19,20}.

A pesar del desarrollo tecnológico existente hoy, la FOD continúa siendo un dilema diagnóstico, por lo complejo que resulta arribar al diagnóstico en este síndrome en el que con frecuencia se indican innumerables investigaciones. Algunos autores han señalado que muchas veces se realiza una aproximación que denominan “en escopetazo” a estos pacientes, con el inconveniente de que se indican en exceso estudios innecesarios y por otra parte quizás no se indican las pruebas específicas para el diagnóstico ^{21,22}. Se conoce también que la indicación de muchas investigaciones sin una orientación precisa aumenta la probabilidad de que aparezcan resultados falsos positivos, genera molestias probablemente innecesarias al paciente e implica costos extraordinarios. Esto se ha reportado en particular con los estudios inmunológicos, e incluso se han reportado falsos positivos con el empleo de investigaciones sofisticadas como el ecocardiograma transesofágico ^{19,23,24}. Por citar un ejemplo, en una serie de 73 pacientes con FOD se reporta que se realizaron un total de 5331 investigaciones ²⁵.

De cualquier manera, una vez completada la evaluación clínica básica el estudio de los pacientes con FOD requiere investigaciones que pueden incluir, exámenes de laboratorio clínico, microbiológicos, inmunológicos, imagenológicos e histológicos. En los últimos años se han incorporado al diagnóstico técnicas de medicina nuclear, como la escintigrafía y la tomografía por emisión de positrones con fluoro-2-deoxy-D-glucosa (FDG-PET) ^{9,13,26}.

Por otro lado, a pesar de que el estudio de la FOD es un proceso eminentemente diagnóstico, pocos autores han evaluado la utilidad diagnóstica de las investigaciones que se indican con mayor frecuencia en el estudio de este síndrome con los instrumentos cuantitativos básicos para la evaluación de medios diagnósticos. De Kleijn et al.¹⁹ y Bleeker-Rovers et al.²⁵ estimaron lo que llamaron sensibilidad y especificidad global de los estudios imagenológicos y de la biopsia hepática, en ambos estudios se utilizó como regla de oro el diagnóstico final de cada paciente. Otros autores como Mourad et al.¹² han reportado investigaciones con evidencia favorable en el estudio de la FOD, evaluando como aspecto cuantitativo el llamado rendimiento diagnóstico definido como la cantidad de resultados verdaderos positivos entre el número de pruebas indicadas.

No se ha encontrado en la literatura revisada ningún estudio que haya empleado otro tipo de evaluaciones cuantitativas de la utilidad diagnóstica de todos los aspectos clínico-epidemiológicos que se evalúan en estos pacientes. Tampoco se ha valorado la contribución diferencial de las investigaciones complementarias para orientar hacia los principales grupos de FOD (infecciones, neoplasias y enfermedades inflamatorias no infecciosas), como aproximación inicial, y después evaluar la utilidad diagnóstica para entidades específicas^{17,21}.

Por otro lado, se conoce que la distribución de las principales categorías diagnósticas de FOD varía según la región geográfica y condiciones socioeconómicas del lugar donde se realice el estudio. Así por ejemplo en series de países subdesarrollados predominan las infecciones y en reportes de casos de países desarrollados son más frecuentes las enfermedades inflamatorias no infecciosas^{1,2,3,4,5,6,13}. No hemos encontrado en la literatura reportes recientes de series de casos en nuestra área geográfica (Centro América y el Caribe), y en el país no hay estudios que indiquen la distribución actual de estos grupos de FOD, solo existe como referencia una investigación realizada alrededor de 20 años donde se encontró un predominio del grupo de neoplasias⁷.

Problema científico

Pregunta de investigación

¿Cuál es la utilidad diagnóstica de los distintos antecedentes y manifestaciones clínicas que se presentan en el síndrome conocido como FOD para la orientación hacia el diagnóstico final etiológico hacia los tres grupos principales que originan el síndrome?

Igualmente, ¿Cuál es la utilidad diagnóstica de los resultados de las diferentes investigaciones complementarias para orientar hacia los principales grupos de FOD y, dentro de éstos hacia entidades específicas?

¿Qué antecedentes y manifestaciones clínicas y qué resultados de las investigaciones complementarias contribuyen más al diagnóstico definitivo en grupos?

Objetivos

General

1. Evaluar la utilidad de los aspectos clínicos y de las investigaciones en el proceso diagnóstico de la fiebre de origen desconocido.

Específicos

1. Evaluar la contribución de los datos epidemiológicos, los antecedentes patológicos, los síntomas y los signos al diagnóstico etiológico agrupado en: infecciones, neoplasias y enfermedades inflamatorias no infecciosas.
2. Evaluar la contribución de las investigaciones de laboratorio clínico, inmunológicas, microbiológicas, imagenológicas e histológicas, al diagnóstico etiológico agrupado en: infecciones, neoplasias y enfermedades inflamatorias no infecciosas.

El cumplimiento de estos objetivos, sirvió de base para la consecución de un segundo objetivo general que se plantea como:

Elaborar un algoritmo diagnóstico que oriente en la estrategia que debe seguirse en cada paciente para arribar al diagnóstico definitivo de la manera más eficiente.

Fundamento metodológico y métodos.

En nuestro hospital se han estudiado pacientes con fiebre de origen desconocido desde hace aproximadamente 15 años, y se han recibido casos de diferentes regiones del país, lo que ha permitido adquirir experiencia en su estudio. Durante 10 años el autor de este trabajo ha seleccionado y recogido en un formulario de recogida de datos la información sobre los pacientes que cumplen con los criterios de fiebre de origen desconocido clásica y que han sido hospitalizados y evaluados en nuestro centro. Se han identificado los aspectos clínicos presentes en cada paciente (incluyendo antecedentes patológicos personales y familiares) así como los resultados de las investigaciones realizadas, su evolución y el diagnóstico definitivo de la causa de FOD.

Con este trabajo, realizado a partir de los datos recogidos, se pretende responder a las preguntas y cumplir con los objetivos planteados. Se espera contribuir al conocimiento de la frecuencia con que se presentan los distintos antecedentes patológicos y epidemiológicos de interés, así como las manifestaciones clínicas (síntomas y signos) y el grado de contribución que tuvieron en el arribo al diagnóstico definitivo primero hacia los grupos principales de FOD (infecciones, neoplasias y enfermedades inflamatorias no infecciosas) y después hacia los diagnósticos específicos dentro de cada grupo. Para esto nos valdremos principalmente de las estimaciones de los distintos indicadores de utilidad diagnóstica conocidos, en especial: sensibilidad, especificidad, valores predictivos y coeficiente de verosimilitud. Se espera que esta información sea de utilidad para ampliar el conocimiento de los médicos, generalmente internistas, que tratan este síndrome y perfeccionar así el desarrollo de su práctica clínica.

Por último y, como colofón del análisis de la utilidad diagnóstica de los aspectos clínico- epidemiológicos y de las diferentes investigaciones complementarias, se elaboró un algoritmo diagnóstico que se espera sirva de orientación para el estudio de este síndrome en nuestro medio a la vez que responde al segundo objetivo general.

La tesis se organiza en tres capítulos. El primero se dedica al marco teórico en el que se inserta el tema que se trata aquí y en él se profundiza sobre los antecedentes históricos y el estado actual del estudio de este síndrome en el mundo así como en las definiciones de los términos que se utilizan para evaluar el valor diagnóstico de cada aspecto clínico o investigación complementaria. En el segundo capítulo se detallan los métodos seguidos para la recolección, procesamiento y análisis de los datos de la serie principal

de casos que conforman el estudio básico de esta tesis. El tercer capítulo recoge los resultados del estudio a partir de lo planteado en los objetivos y obtenidos según el método descrito en el capítulo 2 y se acompaña de la discusión de los resultados obtenidos. El cuarto capítulo se fundamenta, expone y discute el algoritmo que se propone para el estudio de este síndrome en nuestro país a partir de los resultados obtenidos en el estudio.

Capítulo 1
MARCO TEÓRICO

1. MARCO TEÓRICO

Introducción

En este capítulo se expone la modificación en la distribución de los grupos de FOD a partir de la descripción inicial de Petersdorf y Beeson ¹, los factores que han incidido en esto y las entidades que se reportan con mayor frecuencia en cada grupo. Se presenta además la aparición de nuevas poblaciones de pacientes con FOD y finalmente se describen las características de los cuatro indicadores básicos empleados para evaluar los medios diagnósticos.

Objetivos del capítulo

1. Exponer la distribución de los grupos de FOD clásica a partir de su descripción original y la aparición de nuevos grupos de FOD.
2. Describir los indicadores básicos empleados en la evaluación de los medios diagnósticos.

1.1 Historia

La fiebre ha sido reconocida como una manifestación cardinal de enfermedad desde tiempos remotos ⁸. En 1868 Wunderlich ²⁷ un clínico alemán publicó una monografía en la que describió sus observaciones personales, con el empleo de un termómetro de un pie de largo en alrededor de 25 000 pacientes. De esta forma estableció de forma convincente el valor de medir la temperatura corporal en varias enfermedades ^{1,27}. En 1892 Osler ²⁸ publicó la primera edición del libro “Principles and Practice of Medicine”, en el que incluyó las curvas de temperatura para muchas enfermedades, enfatizando en su valor diagnóstico y pronóstico. El termómetro se convirtió en el primer instrumento de precisión que se usó en la práctica médica ^{8,28}.

El término de “fiebre de origen desconocido” (FOD) comenzó a emplearse con frecuencia a inicios del siglo XIX, cuando Alt y Baker ²⁹ describieron pacientes hospitalizados entre 1913 y 1930, en los que no se conocía la causa de la fiebre después de egresados, estos autores no delimitaron el tiempo necesario para considerar un caso como FOD. A lo largo de la década de 1950 los clínicos continuaron describiendo pacientes con fiebre prolongada sin explicación, pero estas series eran retrospectivas y diferían en los criterios de definición, además de que no incluían una evaluación uniforme de estos pacientes, en la mayoría de los casos no se identificaba la causa de la fiebre. Entre los pacientes que se identificaba alguna etiología, las más frecuentes eran las infecciones, en especial la tuberculosis, además de sífilis, brucelosis y endocarditis ^{1,8,30}.

Con la idea de que la mayoría de los pacientes con fiebre prolongada e inexplicable tenían enfermedades no infecciosas, Robert G. Petersdorf y Paul B. Beeson ¹ realizaron un estudio prospectivo desde 1952 hasta 1957 en la universidad de Yale, y en 1961 publicaron su experiencia con 100 pacientes. Los casos incluidos en esa investigación tenían que cumplir tres prerequisites, que desde ese momento constituyeron los criterios de fiebre de origen desconocido: 1) fiebre de más de 3 semanas de duración, de esta forma se eliminaban infecciones agudas autolimitadas; 2) fiebre mayor de 38,3 °C en varias ocasiones, para excluir personas sanas cuya temperatura solo excedía ligeramente el rango normal; 3) diagnóstico no establecido a pesar de una semana de hospitalización y evaluación, se definió este período de tiempo porque permitía realizar una serie de estudios ya programados.

En el reporte de 1961 de Petersdorf y Beeson ¹ se identificaron cinco grupos de FOD: infecciones (36%), neoplasias (19%), enfermedades del colágeno o vasculitis (19%), misceláneas (15%) y casos sin diagnóstico (7%). A partir de ese momento se han publicado diversas series de casos con FOD en varias áreas geográficas de acuerdo a los criterios establecidos, lo que ha permitido un sistema de clasificación uniforme en lo referente a los grupos de enfermedades que causan FOD, así como establecer comparaciones entre los diferentes reportes de casos en relación a la variación en la incidencia de estos grupos ^{2-4,6,31,32}.

En series publicadas desde la década del 60 hasta la década del 90 los grupos de FOD se distribuyeron de la siguiente forma: infecciones (30 – 40%), neoplasias (20 – 30%), enfermedades del colágeno o vasculitis (10 – 20%), misceláneas (15 – 20%) y casos sin diagnóstico (5 – 15%) ^{1-4,6,31,33}. En la década del 90 se sustituyó el término de enfermedades del colágeno o vasculitis por el de enfermedades inflamatorias no infecciosas ⁵.

Históricamente las tres principales causas de FOD han sido las infecciones, las neoplasias y las enfermedades inflamatorias no infecciosas. Entre las entidades que se reportan con mayor frecuencia en los grupos de FOD tenemos ^{33,34}:

Infecciones: endocarditis infecciosa, abscesos intraabdominales o pélvicos, tuberculosis, infección por citomegalovirus o Epstein-Barr virus.

Neoplasias: linfomas malignos, trastornos mieloproliferativos, preleucemias, hipernefroma, carcinoma de colon, cáncer de páncreas.

Enfermedades inflamatorias no infecciosas: enfermedad de Still, arteritis temporal, polimialgia reumática, lupus eritematoso sistémico, poliarteritis nudosa.

Misceláneas: fiebre por medicamentos, cirrosis alcohólica, enfermedad de Crohn, tiroiditis subaguda.

La distribución de los pacientes en los distintos grupos de FOD varía de acuerdo a la edad, región geográfica, tipo de hospital que remite, experiencia de los investigadores, época en que se realiza la investigación, entre otros ³⁵. Así por ejemplo los estudios que se realizan en países subdesarrollados tienen una mayor prevalencia de infecciones, en

un reporte de varias series de pacientes de Turquía con FOD se encontró un 47% de infecciones y en este grupo se diagnosticó tuberculosis en 147 casos (36,5%)³⁶.

En series de hospitales universitarios se observó a partir de la década del 90 una disminución en la frecuencia de los grupos de tumores y de algunas infecciones, con un aumento en el número de casos con enfermedades inflamatorias no infecciosas y en el número de casos sin diagnóstico^{5,37-39}.

Esta variación en la frecuencia de los grupos de FOD puede deberse al desarrollo y empleo precoz de medios diagnósticos especializados cuando se evalúan pacientes con síndrome febril con duración igual o mayor de 21 días, que incluyen ultrasonidos de alta resolución, tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen, ecocardiograma transesofágico y nuevas técnicas microbiológicas de cultivo^{9,12,23,24}. Esto permite el diagnóstico en la primera semana de estudio de entidades como abscesos profundos, endocarditis infecciosa, linfomas malignos y tumores sólidos, por lo tanto estos pacientes no llegan a ser clasificados como FOD y se reducen los grupos de infecciones y neoplasias. Quedan entonces agrupados como FOD pacientes con mayor complejidad diagnóstica, lo que ha ocasionado un incremento en el número de casos sin diagnóstico que en algunas series ha alcanzado 25 - 30% y hasta un 50%. Por otra parte, se reporta un incremento en el número de enfermedades autolimitadas en pacientes que reúnen los criterios de FOD, lo que también influye en mayor número de casos sin diagnóstico^{4,5,25,37,38}.

No obstante, la búsqueda de una causa infecciosa continúa siendo una prioridad en el estudio de cualquier paciente con FOD^{40,41}. Las infecciones constituyen un grupo de FOD frecuente en series de hospitales comunitarios o de países subdesarrollados¹⁰.

La definición original de Petersdorf y Beeson se empleó durante más de 30 años. La aparición de nuevos grupos de FOD surge como consecuencia de la evolución en la práctica médica y de la aparición de nuevas poblaciones de pacientes con alto riesgo de infecciones a causa del medio en que aparece la fiebre o debido al deterioro de su sistema inmune (FOD en neutropénicos, FOD en SIDA, FOD en hospitalizados). En estos casos se requiere tratamiento antimicrobiano empírico rápido que incluye antibióticos de amplio espectro y en ocasiones tratamiento antiviral y antimicótico^{8,10,11,42,43}. La FOD original se considera como FOD clásica y en estos casos

no se emplea tratamiento empírico con frecuencia y se sigue una conducta conservadora cuando la condición clínica del paciente lo permite ^{9,18,19}.

Se ha propuesto una modificación a los criterios diagnósticos de FOD clásica que consiste en: sustituir el criterio cuantitativo de una semana de hospitalización sin definirse el diagnóstico, por un criterio cualitativo en el cual se definan las investigaciones que deben realizarse de acuerdo a las posibilidades que tenga cada país y cada hospital, y se mantiene el período de tiempo de una semana para precisar si aparecen manifestaciones clínicas y se establece el diagnóstico. Esto puede realizarse de forma ambulatoria si el estado general del paciente lo permite ^{5,44}.

Uno de los primeros pasos cuando se evalúa un paciente con FOD es confirmar la presencia de la fiebre. En una serie con un total de 347 pacientes admitidos en un centro para el estudio de fiebre prolongada, el 35% no tenían fiebre o tenían fiebre facticia ⁴⁵.

En relación con el ciclo febril tiene importancia determinar si hay un patrón de fiebre continua o un patrón de fiebre recurrente o episódica. La fiebre recurrente se define en pacientes que reúnen los criterios de FOD clásica y tienen un patrón de fiebre fluctuante, con intervalos sin fiebre de al menos 2 semanas ⁴⁶. Este patrón febril tiene un número importante de causas, algunas son entidades raras. Entre las afecciones que son causa frecuente de FOD y pueden tener este patrón febril tenemos: endocarditis, linfomas malignos, carcinoma de colon, enfermedad de Still, fiebre por medicamentos, fiebre facticia. Los tumores causan fiebre recurrente por la necrosis intermitente con la subsiguiente fagocitosis y producción de citoquinas. En el caso del carcinoma de colon otro factor que interviene es la infección recurrente de la mucosa ulcerada ^{4,9,47-49}. La presencia de un patrón de fiebre recurrente también se ha relacionado con una menor probabilidad de establecer la causa de FOD ^{5,46}.

En relación con la duración de la fiebre, el grupo de enfermedades inflamatorias no infecciosas se asocia con mayor frecuencia a fiebre de 1 año o más de evolución, aunque existen excepciones y se han publicado casos con linfomas malignos y períodos de fiebre mayor de 2 años, y casos con carcinoma de colon y fiebre durante 1,5 a 3 años ³³.

Otro aspecto que podría tener interés es la presencia concomitante de escalofríos, pero, varios autores han señalado que éstos tienen poca utilidad diagnóstica pues se presentan tanto en causas infecciosas como no infecciosas de FOD ^{33,45}.

El examen histopatológico de tejidos obtenidos por biopsia excisional, biopsia por aguja o por laparotomía aporta el diagnóstico definitivo en algunos casos. Con el desarrollo de los estudios imagenológicos (ultrasonido, TAC) y de sofisticados métodos serológicos, la necesidad de realizar laparotomía exploradora durante el estudio de la FOD ha sido prácticamente eliminada. Esta solo se realiza para tomar muestras de órganos (hígado, ganglios linfáticos) en los que se detectó previamente alguna alteración y no pueden ser abordados de otra forma ^{21,50-52}. En ocasiones es necesario realizar esplenectomía, en particular en pacientes con FOD y esplenomegalia en los que se sospecha una enfermedad hematológica maligna y en los que los estudios histológicos previos de ganglios linfáticos y de médula ósea no han definido el diagnóstico ⁵³.

1.2 Aspectos sobre la evaluación de los medios diagnósticos.

En términos generales, los medios diagnósticos son procedimientos que se utilizan para establecer la presencia o la naturaleza de cierto rasgo anormal en el paciente que no es susceptible de ser observado directamente. Incluyen desde los datos de la anamnesis y el examen físico, hasta los resultados de la aplicación de instrumentos o dispositivos de alta complejidad ⁵⁴.

La sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo son los cuatro indicadores básicos que caracterizan el desempeño de una prueba o medio diagnóstico. Los dos primeros indican la capacidad diagnóstica intrínseca de la prueba o medio diagnóstico y los segundos brindan una información cuantitativa concreta para mejorar la incertidumbre de la práctica asistencial. Estos últimos se ven afectados por la prevalencia de la enfermedad o la llamada “probabilidad a priori” de la dolencia que se evalúa y por tal motivo su transferencia a otros escenarios debe realizarse con prudencia ⁵⁴.

A continuación se exponen las definiciones de estos conceptos básicos ^{55,56}.

Sensibilidad:

Responde a la pregunta ¿Cuál es la probabilidad de que un individuo con la enfermedad tenga un resultado positivo en este test?

Se estima como el porcentaje de resultados positivos en pacientes con una determinada enfermedad, como se trata de pacientes en los que se conoce la presencia de enfermedad, los resultados positivos son los llamados “verdaderos positivos”. Una alta sensibilidad indica un bajo número de falsos negativos y por tanto las pruebas con una sensibilidad elevada son útiles para descartar la presencia de enfermedad.

$$\text{Sensibilidad} = \frac{\text{Resultados verdaderos positivos}}{\text{Total de pacientes con la enfermedad}}$$

Especificidad: Responde a la pregunta: ¿Cuál es la probabilidad de que un individuo sin la enfermedad tenga un resultado negativo en este test?

Se estima como el porcentaje de resultados negativos en pacientes que no padecen esa enfermedad. Una alta especificidad indica una baja frecuencia de falsos positivos y por ello es útil para confirmar la presencia de una enfermedad.

$$\text{Especificidad} = \frac{\text{Resultados verdaderos negativos}}{\text{Total de pacientes no enfermos}}$$

Valor predictivo positivo:

Responde a la pregunta: ¿Si el test es positivo en una persona cuál es la probabilidad de tener esa condición?

Se estima como:

$$\text{Valor predictivo (+)} = \frac{\text{número de individuos enfermos y positivos}}{\text{Total de positivos}}$$

Valor predictivo negativo:

Responde a la pregunta: ¿Si el test es negativo en una persona cuál es la probabilidad de no tener esa condición?

Se estima como:

$$\text{Valor predictivo (-)} = \frac{\text{número de individuos sanos y negativos}}{\text{Total de negativos}}$$

Otro indicador relevante para evaluar el desempeño de un test es la Razón o Coeficiente de Verosimilitud. Este es reconocido hoy en día como un indicador extraordinario de la eficacia de un medio diagnóstico pues permite comparar rápidamente el desempeño de varios test empleados para evaluar la misma enfermedad y hace un uso conjunto de los valores de la Sensibilidad y la Especificidad.

En principio existen dos Coeficientes de Verosimilitud.

Coeficiente de Verosimilitud positivo: responde a la pregunta: ¿Cuántas veces más probable es que el test sea positivo en los enfermos que en los no que no tienen esa enfermedad?

Se estima como:

$$\text{Coeficiente de verosimilitud (+)} = \frac{\text{SENSIBILIDAD}}{1 - \text{ESPECIFICIDAD}}$$

Coeficiente de Verosimilitud negativo: responde a la pregunta: ¿Cuántas veces más probable es que el test sea negativo en los que no tienen esa enfermedad que en los que la tienen?

$$\text{Coeficiente de verosimilitud (-)} = \frac{1 - \text{SENSIBILIDAD}}{\text{ESPECIFICIDAD}}$$

Un buen test debe tener un coeficiente de verosimilitud negativo cercano a 0 y un coeficiente de verosimilitud positivo muy alto. En resumen, la razón de verosimilitud combina la información que proviene de la sensibilidad y la especificidad y puede estimarse para cualquier resultado de un medio diagnóstico al ser definida como la razón entre la probabilidad de un resultado dado de una prueba en sujetos enfermos y la probabilidad del mismo resultado en sujetos que no tienen esa enfermedad. O sea,

responder a la pregunta ¿Cuántas veces más probable es que este resultado se presente en enfermos que en no enfermos?

El Coeficiente de Verosimilitud es independiente de la prevalencia de la enfermedad, lo que constituye una cualidad importante en el contexto de la evaluación de medios diagnósticos.

Por último, vale enfatizar el hecho de que la evaluación de la utilidad o valor de un medio diagnóstico cualquiera, necesita de dos ingredientes básicos: tener definidos los criterios de positividad del medio, o sea ¿cuándo se considera positivo o patológico el resultado? Y tener un criterio de verdad claro y efectivo, es decir, una prueba, independiente del medio diagnóstico que se evalúa, de que cada sujeto del estudio está realmente enfermo o no lo está.

Capítulo 2

PACIENTES Y MÉTODOS

2.PACIENTES Y MÉTODOS

Introducción

Muchos de los estudios publicados sobre FOD solo se refieren a series de casos, no se ha estimado el valor de la historia de la enfermedad y del examen físico en estos pacientes y solo se han considerado algunos aspectos en relación con la utilidad de los medios diagnósticos. En este capítulo se presenta el procedimiento empleado para evaluar la contribución diagnóstica de los aspectos clínicos y de las investigaciones en el estudio de la FOD.

Objetivos del capítulo

1. Presentar los criterios de selección de los casos y la forma de recolección de la información.
2. Describir el procedimiento para la evaluación de los medios diagnósticos.
3. Exponer los métodos estadísticos utilizados para evaluar la contribución al diagnóstico de los aspectos clínicos y de las investigaciones.

Población y muestra

La población objeto de estudio está constituida por pacientes adultos (mayores de 16 años) que presenten el síndrome conocido como “fiebre de origen desconocido” definido por Petersdorf y Beeson ¹ como:

Presencia de fiebre mayor de 38,3⁰C en varias ocasiones, prolongada por más de 3 semanas y con diagnóstico etiológico no precisado después de haber realizado investigaciones durante 1 semana de hospitalización.

No se consideró la FOD dentro del SIDA y, por tanto, se excluyen los pacientes en los que se conocía que eran seropositivos al VIH.

La muestra estuvo constituida por todos los pacientes que se recibieron en las salas del servicio de Medicina Interna del Hospital “Hermanos Ameijeiras” entre enero del año 2000 y diciembre del año 2009, procedentes de consulta externa del hospital o remitidos de cualquier otro hospital del país y en los cuales se pudo confirmar su pertenencia a la población objeto de estudio.

Esto implica que, de los que arribaron con una sospecha diagnóstica de FOD, se excluyeron aquellos casos en los que se estableció la causa de la fiebre durante la primera semana de hospitalización, los pacientes que no presentaron fiebre durante su ingreso y aquellos con infección por VIH conocida.

A partir de estos criterios la muestra quedó constituida por 133 pacientes.

Diseño del estudio

Se trata de un estudio descriptivo que se clasifica como prospectivo ya que los datos se recogieron desde el principio con la intención de conducir el estudio que se presenta aquí. Para esto se contaba con un formulario de recogida de información que se utilizaba en cada paciente; todos los datos fueron recogidos directamente por el autor (Anexo 1). Tratándose de un estudio no experimental, el manejo de los pacientes se guiaba por las pautas básicas de atención a éstos adoptadas en el hospital por un grupo de especialistas con experiencia en el manejo de este síndrome como se explica en lo adelante y se ilustra en la Figura 1 del Anexo 2.

Recogida de la información

Durante la primera semana de hospitalización se realizó un interrogatorio, un examen físico y se realizaron las investigaciones básicas, se comprobó la presencia de fiebre por el personal de enfermería o por los médicos de la sala y se retiraron los medicamentos que no eran imprescindibles.

Las investigaciones se organizaron en: investigaciones básicas, investigaciones de primer nivel e investigaciones de segundo nivel.

Las investigaciones básicas se indicaron a todos los pacientes excepto los que las traían realizadas recientemente en un centro anterior o en los que no era necesario pues la información ya había sido aportada por otro estudio, (Tabla 1). Las investigaciones de primer nivel incluyeron estudios más complejos pero no invasivos. Las investigaciones de segundo nivel incluyeron estudios invasivos.

Tabla 1. Frecuencia de las investigaciones básicas en los casos de FOD.

(n = 133)

Investigación	No. de pacientes	%
Hemograma con diferencial	125	94
Eritrosedimentación	129	97
Conteo de plaquetas	122	91,7
Creatinina	128	96,2
Transaminasa glutámico-oxalacética (TGO)	127	95,5
Transaminasa glutámico-pirúvica (TGP)	126	94,7
Fosfatasa alcalina (FAL)	93	69,9
Hemocultivos	97	70
Citurgia	92	69,2
Rx de tórax*	130	97,7
Ultrasonido abdominal*	132	99,2

*Nota: 3 pacientes tenían realizado TAC de tórax y 1 paciente TAC de abdomen.

Las investigaciones de primer nivel abarcaron estudios inmunológicos, estudios microbiológicos y estudios imagenológicos (ver Figura 1 Anexo 2). Las investigaciones de segundo nivel incluyeron estudios histológicos que comprendieron, biopsia de médula ósea, biopsia hepática, biopsia de ganglios linfáticos, citología de ganglios linfáticos, biopsia de riñón, biopsia de piel, biopsia de músculo, biopsia de tumores sólidos.

Cuando el paciente era definido como FOD se le realizaba una evaluación semanal por el autor de este trabajo en conjunto con los médicos de asistencia.

La realización de investigaciones de primer o segundo nivel se orientó de acuerdo a las manifestaciones clínicas presentes y el resultado de las investigaciones básicas en cada caso. Se evaluó además la realización de investigaciones de segundo nivel en los casos que permanecían sin diagnóstico una vez realizadas las investigaciones de primer nivel. La biopsia hepática se realizó en particular si existía alguna alteración en las pruebas de función hepática (transaminasa glutámico-oxalacética, transaminasa glutámico-pirúvica, fosfatasa alcalina).

En los casos que no se pudo establecer un diagnóstico definitivo después de haber completado la evaluación, se consideró la posibilidad de tratamiento empírico de acuerdo a las hipótesis diagnósticas y a la condición clínica. Este tratamiento empírico incluyó tratamiento antibiótico ante la sospecha de infección bacteriana dada por cultivos positivos sin haber identificado el foco primario de infección, tratamiento antituberculoso ante la sospecha de tuberculosis sin haber podido aislar el bacilo tuberculoso, o tratamiento esteroide si existía sospecha de arteritis temporal o de polimialgia reumática. En los pacientes que no se empleó tratamiento empírico (por no considerarse pertinente) o en los casos que no hubo respuesta al mismo, se estableció seguimiento por consulta externa durante un año y medio. En la Figura 1 (Anexo 2) se ilustra el protocolo diagnóstico que se siguió en todos los casos hospitalizados con síndrome febril prolongado (duración mayor o igual a 21 días).

Para establecer el diagnóstico definitivo se consideraron los siguientes aspectos: resultado de pruebas diagnósticas, respuesta al tratamiento empírico y evolución clínica con exclusión de otras enfermedades. Cada caso se llevaba a una discusión colectiva donde participaban al menos dos especialistas de segundo grado en Medicina Interna con más de 10 años de experiencia en la especialidad (incluido el autor de este trabajo) además de los médicos de asistencia de la sala donde se encontraba hospitalizado el paciente.

De esta manera, en cada paciente se arribó por consenso a un diagnóstico concreto que podía considerarse origen de la FOD. Solo 16 pacientes permanecieron sin diagnóstico aún después de haber finalizado el seguimiento por consulta externa.

En principio, los diagnósticos definitivos se agruparon en 3 grupos principales: infecciones, neoplasias y enfermedades inflamatorias no infecciosas. En el cuadro a continuación se detalla qué tipo de pruebas dieron lugar al diagnóstico definitivo y a la clasificación de un paciente en uno u otro grupo cuando se obtenían resultados patológicos. No se contemplan aquí los casos sin diagnóstico y los casos con enfermedades que no se pudieron clasificar en uno de estos tres grupos (Misceláneas).

Categoría diagnóstica	Diagnóstico definitivo					
	Histología	Inmunología	Imagenología	Microbiología	Laboratorio clínico	Aspectos clínicos
Neoplasias	biopsia de médula ósea, biopsia de ganglios linfáticos, citología de ganglios linfáticos, biopsia de tumores sólidos, resultado de necropsia					
Enfermedades inflamatorias no infecciosas	biopsia de músculo, biopsia de piel, biopsia de riñón	ANA, anti-DNA, factor reumatoide, ANCA, anticuerpos anticardiolipina	angioTAC de troncos supraaórticos		ferritina	Criterios diagnósticos*
Infecciones	biopsia de ganglios linfáticos, biopsia hepática, biopsia de médula ósea, resultado de necropsia		ultrasonido abdominal, TAC abdomen, ecocardiograma transesofágico o transtorácico	urocultivo, cultivo BAAR de líquido pleural, antígeno de superficie, serología para Brucella, VIH, prueba Western blot		Evolución clínica, respuesta a tratamiento antibiótico o antituberculoso

Abreviaturas: VIH= virus de inmunodeficiencia humana., ANA = anticuerpos antinucleares, anti-DNA = anticuerpos anti-DNA de doble cadena, ANCA = anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos.

*Enfermedades inflamatorias no infecciosas: Para establecer los diagnósticos de arteritis temporal, polimialgia reumática y enfermedad de Still se tuvieron en cuenta los criterios diagnósticos establecidos, se consideró además la aparición en ocasiones de trastornos visuales (disminución de la agudeza visual, diplopía), la respuesta al tratamiento con esteroide y la exclusión de otras entidades ^{57,58,59,60}.

2.1 Variables y operacionalización

Se consideran variables principales del estudio todos los aspectos (clínicos, epidemiológicos e investigaciones) que fueron objeto de examen en el estudio en consonancia con los objetivos. Se incluyen como tales todos los aspectos que teóricamente pueden tener algún interés diagnóstico (ver Introducción y Marco Teórico) y que fueron evaluados en nuestros pacientes.

En principio, todos los aspectos evaluados se consideraron en forma cualitativa dicotómica; interesaba sobre todo la presencia de antecedentes patológicos personales, antecedentes patológicos familiares, antecedentes epidemiológicos, otros antecedentes seleccionados, síntomas y signos. En las investigaciones complementarias interesaba la presencia de resultados considerados anormales, para algunos exámenes de laboratorio clínico se valoraron dos posibilidades patológicas.

Constituyen también variables del estudio las que sirvieron para describir la muestra y la que define las categorías diagnósticas definitivas.

En los cuadros siguientes se detallan todos los aspectos evaluados y su operacionalización.

Demográficas y diagnóstico definitivo

Variables	Definición	
	Conceptual	Operacional
Edad	Años cumplidos	Años cumplidos
Sexo	Masculino o Femenino	Masculino o Femenino
Diagnóstico definitivo	Diagnóstico al que se arribó a partir del empleo de medios diagnósticos (Ver recogida de la información y cuadro de diagnóstico definitivo)	Neoplasias, Infecciones, Enfermedades inflamatorias no infecciosas, Misceláneas o casos sin diagnóstico

Antecedentes patológicos, datos epidemiológicos, otros antecedentes

Variables	Definición	
	Conceptual	Operacional
Antecedentes patológicos personales de cáncer	Respuesta a interrogatorio.	si o no
Antecedentes patológicos personales de enfermedad del tejido conectivo	Ídem.	si o no
Antecedentes patológicos personales de valvulopatía o cardiopatía congénita	Ídem.	si o no
Antecedentes patológicos familiares de cáncer (padres, hermanos, hijos, tíos o abuelos)	Ídem.	si o no

**Antecedentes patológicos, datos epidemiológicos,
otros antecedentes (continuación)**

Variables	Definición	
	Operacional	Operacional
Antecedentes patológicos familiares de enfermedad del tejido conectivo (padres, hermanos, hijos, tíos o abuelos)	Ídem.	si o no
Antecedentes patológicos personales de tuberculosis o convivencia con personas con tuberculosis	Ídem.	si o no
Contacto con ganado (vacas o caballos)	Ídem.	si o no
Contacto con aves en ámbito doméstico	Ídem.	si o no
Viajes al extranjero 1 año previo al inicio de la fiebre	Ídem.	si o no
Tratamiento con esteroides o inmunosupresores 30 días previos al inicio de la fiebre	Ídem.	si o no
Cirugía general 6 meses previos al inicio de la fiebre	Ídem.	si o no
Transfusiones 20 años o más previos al inicio de la fiebre o en los últimos 30 días previos al inicio de la fiebre	Ídem.	si o no
Atención estomatológica 3 meses previos al inicio de la fiebre	Ídem.	si o no

Síntomas

Duración de la fiebre al momento del ingreso mayor o igual de 180 días.	Ídem.	si o no
Fiebre periódica o recurrente. Presencia durante la evolución del síndrome febril de períodos sin fiebre de al menos 2 semanas.	Ídem.	si o no
Escalofríos asociados a la fiebre	Ídem.	si o no
Pérdida de peso mayor o igual de 15 libras a partir del inicio de la fiebre	Ídem.	si o no
Sudoración nocturna sin presencia previa de fiebre.	Ídem.	si o no
Artralgias de cualquier localización.	Ídem.	si o no
Mialgias de cualquier localización.	Ídem.	si o no
Disnea	Ídem.	si o no
Tos seca	Ídem.	si o no
Expectoración	Ídem.	si o no
Diarreas	Ídem.	si o no
Enterorragia	Ídem.	si o no
Cefalea	Ídem.	si o no
Trastornos visuales: presencia de visión borrosa, disminución de la agudeza visual o pérdida de la visión súbita y transitoria	Ídem.	si o no
Dolor abdominal	Ídem.	si o no
Dolor torácico	Ídem.	si o no

Síntomas (continuación)

Variables	Definición	
	Operacional	Operacional
Dolor dorsolumbar o coxofemoral	Ídem.	si o no
Disuria	Ídem.	si o no
Disfagia	Ídem.	si o no

Signos

Palidez de piel o de mucosas	Según examen físico	si o no
Coloración amarilla de piel, mucosas y escleróticas	Ídem.	si o no
Lesiones en piel: presencia de eritema, máculas, pápulas, úlceras, necrosis, petequias o equimosis	Ídem.	si o no
Úlceras orales	Ídem.	si o no
Engrosamiento de arterias temporales	Ídem.	si o no
Auscultación pulmonar anormal: presencia de murmullo vesicular abolido, estertores crepitantes, subcrepitantes, roncós o sibilantes	Ídem.	si o no
Soplos cardíacos de cualquier intensidad	Ídem.	si o no
Frecuencia cardíaca mayor de 100 latidos por minuto	Ídem.	si o no
Hepatomegalia de cualquier tamaño.	Ídem.	si o no
Esplenomegalia de cualquier tamaño.	Ídem.	si o no
Adenopatías de cualquier tamaño y localización.	Ídem.	si o no
Artritis de cualquier localización.	Ídem.	si o no
Tumor abdominal que no corresponda con hepatomegalia o esplenomegalia	Ídem.	si o no
Ausencia de pulsos en cualquier localización.	Ídem.	si o no
Manifestaciones neurológicas: presencia de cualquier grado de trastorno de conciencia, convulsiones, defecto motor, trastornos de la sensibilidad, parálisis de pares craneales o manifestaciones neuropsiquiátricas con trastornos de la memoria o del razonamiento	Ídem.	si o no

Investigaciones complementarias:

Variables	Definición	
	Conceptual	Operacional
Laboratorio clínico		
Hemoglobina	Según nivel en sangre total	< 110 g/L positivo
Hemoglobina	Según nivel en sangre total	≤ 80 g/L positivo
Leucocitos	Según nivel en sangre total	< 4,0 x 10 ⁹ /L positivo
Leucocitos	Según nivel en sangre total	≥ 20 x 10 ⁹ /L positivo
Plaquetas	Según nivel en sangre total	< 150 000/mm ³ positivo
Plaquetas	Según nivel en sangre total	≥ 600 000/mm ³ positivo

Laboratorio clínico (continuación)

Variables	Definición	
	Conceptual	Conceptual
Eritrosedimentación	Según nivel en sangre total	> 20 mm/h positivo
Eritrosedimentación	Según nivel en sangre total	≥ 100 mm/h positivo
Creatinina	Según nivel en suero	>126 umol/L positivo
Transaminasa glutámico-pirúvica (TGP)	Según nivel en suero	>40 U/L positivo
Transaminasa glutámico-oxalacética (TGO)	Según nivel en suero	>40 U/L positivo
Fosfatasa alcalina (FAL)	Según nivel en suero	>279 U/L positivo
Lactato deshidrogenasa (LDH)	Según nivel en suero	>460 U/L positivo
Proteínas totales	Según nivel en suero	<60 g/L positivo
Albúmina	Según nivel en suero	<35 g/L positivo
Ferritina	Según nivel en suero	> 400 ng/ml positivo
Creatinfosfoquinasa (CK)	Según nivel en suero	Hombres >195 U/L, Mujeres >170 U/L positivo
Bilirrubina total	Según nivel en suero	> 17 μmol/L positivo
Cituria	Según estudio de sedimento urinario	leucocitos >10 000/ml, hematíes >10 000/ml o cilindros >2500/ml positivo
Investigaciones inmunológicas		
Anticuerpos antinucleares (ANA)	Según inmunofluorescencia indirecta	Intensidad 1-4 y patrón difuso o periférico- positivo
Factor reumatoideo	Según nivel en suero	>14 uL/ml positivo
Electroforesis de proteínas	Según patrón electroforético	gammapatía monoclonal o gammapatía policlonal-positivo
Anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA)	Según presencia en suero	positivo o negativo
Crioglobulinas	Según presencia en suero	positivo o negativo
Inmunocomplejos circulantes	Según nivel en suero	> 0,065 udo positivo
Dosificación de C3	Según nivel en suero	< 0,9 g/L positivo
Dosificación de C4	Según nivel en suero	< 0,1 g/L positivo
Investigaciones microbiológicas		
Hemocultivo	Según crecimiento bacteriano	positivo o negativo
Urocultivo	Según crecimiento bacteriano	positivo o negativo
Serología citomegalovirus –IgM	Según presencia en suero	positivo o negativo
Serología Epstein-Barr virus- IgM	Según presencia en suero	positivo o negativo
Virus de inmunodeficiencia humana (VIH)	Según presencia en suero	positivo o negativo
Antígeno de superficie	Según presencia en suero	positivo o negativo
Serología virus C de hepatitis	Según presencia en suero	positivo o negativo

Investigaciones microbiológicas (continuación)

Variables	Definición	
	Conceptual	Conceptual
Espujo BAAR	Según codificación	≥ 1positivo
Prueba de tuberculina	Según medida en mm	> 15 mm positivo
Investigaciones imagenológicas		
Rx de tórax. Presencia de alteración radiológica: ensanchamiento mediastinal, derrame pleural o lesión en parénquima pulmonar	Alguna de estas anomalías presentes en Rx de tórax	si o no
Ensanchamiento mediastinal.	Según presencia en Rx de tórax	si o no
Derrame pleural	Según presencia en Rx de tórax	si o no
Lesión en parénquima pulmonar	Según presencia en Rx de tórax	si o no
Ultrasonido abdominal Presencia de alteración ultrasonográfica: hepatomegalia, esplenomegalia, hepatoesplenomegalia, nódulos hepáticos, nódulos esplénicos, adenopatías, tumor, colección, ascitis, tumor ginecológico o aneurisma	Alguno de estas anomalías presentes en ultrasonido abdominal.	si o no
Hepatomegalia	Según presencia en ultrasonido abdominal	si o no
Esplenomegalia	Según presencia en ultrasonido abdominal	si o no
Hepatoesplenomegalia	Según presencia en ultrasonido abdominal	si o no
Nódulos hepáticos	Según presencia en ultrasonido abdominal	si o no
Nódulos esplénicos	Según presencia en ultrasonido abdominal	si o no
Adenopatías	Según presencia en ultrasonido abdominal	si o no
Tumor	Según presencia en ultrasonido abdominal	si o no
Colección	Según presencia en ultrasonido abdominal	si o no
Ascitis	Según presencia en ultrasonido abdominal	si o no
Tumor ginecológico	Según presencia en ultrasonido abdominal	si o no
Aneurisma	Según presencia en ultrasonido abdominal	si o no
TAC de abdomen. Presencia de alteración tomográfica: hepatomegalia, esplenomegalia, hepatoesplenomegalia, nódulos hepáticos, nódulos esplénicos, nódulos hepatoesplénicos, adenopatías, tumor, colección, ascitis, aneurisma o tumor ginecológico	Alguna de estas anomalías presentes en TAC de abdomen.	si o no
Hepatomegalia	Según presencia en TAC de abdomen	si o no

Investigaciones imagenológicas (continuación)

Variables	Definición	
	Conceptual	Conceptual
Esplenomegalia	Según presencia en TAC de abdomen	si o no
Hepatoesplenomegalia	Según presencia en TAC de abdomen	si o no
Nódulos hepáticos	Según presencia en TAC de abdomen	si o no
Nódulos esplénicos	Según presencia en TAC de abdomen	si o no
Nódulos hepatoesplénicos	Según presencia en TAC de abdomen	si o no
Adenopatías	Según presencia en TAC de abdomen	si o no
Tumor	Según presencia en TAC de abdomen	si o no
Colección	Según presencia en TAC de abdomen	si o no
Ascitis	Según presencia en TAC de abdomen	si o no
Aneurisma	Según presencia en TAC de abdomen	si o no
Tumor ginecológico	Según presencia en TAC de abdomen	si o no
TAC de tórax Presencia de alteración tomográfica: adenopatías mediastinales, tumor mediastinal, derrame pleural, lesión en parénquima pulmonar, engrosamiento pericárdico, lesión nodular pericárdica, aneurisma aórtico o tumor cardíaco	Alguna de estas anomalías presentes en TAC de tórax.	si o no
Adenopatías mediastinales	Según presencia en TAC de tórax	si o no
Tumor mediastinal	Según presencia en TAC de tórax	si o no
Derrame pleural	Según presencia en TAC de tórax	si o no
Lesión en parénquima pulmonar	Según presencia en TAC de tórax	si o no
Engrosamiento pericárdico	Según presencia en TAC de tórax	si o no
Lesión nodular pericárdica	Según presencia en TAC de tórax	si o no
Aneurisma aórtico	Según presencia en TAC de tórax	si o no
Tumor cardíaco	Según presencia en TAC de tórax	si o no
Ecocardiograma transtorácico. Presencia de alteración ecocardiográfica: vegetaciones con o sin valvulopatía, derrame pericárdico, engrosamiento pericárdico, defecto septal o masa intracardíaca	Alguna de estas anomalías presentes en Ecocardiograma transtorácico.	si o no
Vegetaciones con o sin valvulopatía	Según presencia en ecocardiograma transtorácico	si o no

Investigaciones imagenológicas (continuación)		
Variables	Definición	
	Conceptual	Conceptual
Derrame pericárdico	Según presencia en ecocardiograma transtorácico	si o no
Engrosamiento pericárdico	Según presencia en ecocardiograma transtorácico	si o no
Defecto septal	Según presencia en ecocardiograma transtorácico	si o no
Masa intracardíaca	Según presencia en ecocardiograma transtorácico	si o no
Investigaciones histológicas		
Biopsia de médula ósea. Presencia de alteración histológica: tumor, granulomas, síndrome mieloproliferativo crónico, o infiltración por células plasmáticas	Alguna de estas anomalías presentes en biopsia de médula ósea.	si o no
Tumor	Según presencia en biopsia de médula ósea	si o no
Granulomas	Según presencia en biopsia de médula ósea	si o no
Síndrome mieloproliferativo crónico	Según presencia en biopsia de médula ósea	si o no
Infiltración por células plasmáticas	Según presencia en biopsia de médula ósea	si o no
Biopsia hepática Presencia de alteración histológica: hepatopatía crónica, hepatopatía tóxica, granulomas, infiltración tumoral o hepatitis aguda	Alguna de estas anomalías presentes en biopsia hepática.	si o no
Hepatopatía crónica	Según presencia en biopsia hepática	si o no
Hepatopatía tóxica	Según presencia en biopsia hepática	si o no
Granulomas	Según presencia en biopsia hepática	si o no
Infiltración tumoral	Según presencia en biopsia hepática	si o no
Hepatitis aguda	Según presencia en biopsia hepática	si o no
Biopsia de ganglios linfáticos. Presencia de alteración histológica: tumor, granulomas o necrosis	Alguna de estas anomalías presentes en biopsia de ganglio linfático.	si o no
Tumor	Según presencia en biopsia de ganglio linfático	si o no
Granulomas	Según presencia en biopsia de ganglio linfático	si o no
Necrosis	Según presencia en biopsia de ganglio linfático	si o no
Citología de ganglios linfáticos Presencia de alteración histológica: tumor, granulomas o necrosis	Alguna de estas anomalías presentes en citología de ganglio linfático.	si o no
Tumor	Según presencia en citología de ganglio linfático	si o no
Granulomas	Según presencia en citología de ganglio linfático	si o no

Investigaciones histológicas (continuación)

Variables	Definición	
	Conceptual	Conceptual
Necrosis	Según presencia en citología de ganglio linfático	si o no

Como se observa en el cuadro anterior donde se describe la definición de las variables, los estudios histológicos e imagenológicos se consideraron positivos en general de acuerdo a la presencia de alguna alteración específica y se evaluó además la presencia aislada de estas alteraciones en cada investigación.

2.2 Análisis estadístico de la información

La contribución de los aspectos clínicos y de las investigaciones para el diagnóstico de los tres grupos principales (infecciones, neoplasias y enfermedades inflamatorias no infecciosas) se realizó a partir de los indicadores estadísticos de utilidad o valor de un medio diagnóstico (sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo), así como los coeficientes de verosimilitud positivo y negativo (ver definiciones en capítulo de marco teórico). El criterio de verdad necesario fue el diagnóstico definitivo agrupado (como se explicó con anterioridad). De modo que de cada paciente se podía establecer si estaba o no en cada uno de los grupos correspondientes. Estos indicadores estadísticos solo se estimaron en aquellos aspectos clínicos (antecedentes patológicos, datos epidemiológicos, otros antecedentes, síntomas y signos) e investigaciones de laboratorio clínico, inmunológicas, microbiológicas, imagenológicas e histológicas que se hubieran realizado en más de 10 pacientes. Aspectos evaluados en una menor cantidad de pacientes darían lugar a estimaciones demasiado imprecisas y por tanto, con poco valor para el estudio, por este motivo no se evaluaron: anticuerpos contra el citoplasma de neutrófilos (ANCA), crioglobulinas, inmunocomplejos circulantes, dosificación de C₃.

Las estimaciones se dieron puntuales para todos los indicadores y para los más relevantes se obtuvieron también los intervalos de confianza del 95%.

Para el análisis estadístico se confeccionó una base de datos en Excel que se transfirió al paquete estadístico SPSS v 13.0 (Statistical Package for the Social Sciences) mediante el cual se obtuvieron las estimaciones puntuales y los intervalos de confianza.

No se realizó un cálculo concreto del tamaño de muestra puesto que no se tenía una variable principal que pudiera guiarlo. No obstante se conoce que con una muestra entre 60 y 120 pacientes, se logran precisiones entre 8 y 12 % en los Intervalos de Confianza de 95% cuando se estiman porcentajes de alrededor de 50%. Si estos porcentajes están por encima de 80%, con ese tamaño se logran precisiones entre 7 y 10%. Cuando los tamaños muestrales disminuyen a un rango entre 20 y 30 la precisión también disminuye y pasa a estar entre 10 y 13% para estimaciones alrededor de 90%. De modo que, dados los objetivos del estudio y el tamaño del grupo de pacientes obtenido, así como los tamaños de los grupos diagnósticos principales, se consideró que se podían obtener intervalos de confianza con precisiones aceptables al menos en algunos casos.

Ética de la Investigación

El protocolo fue aprobado por el Consejo Científico del Hospital Hermanos Ameijeiras, y por el Comité de Ética para la Investigación. El trabajo con las bases de datos no implicaba conocer los datos de la identidad personal de los pacientes. La información necesaria para realizar este estudio se recogió durante la asistencia médica habitual, por lo tanto, solo cuando era necesario realizar algún proceder invasivo los médicos de asistencia solicitaban el consentimiento del paciente o su familiar.

Conclusiones del capítulo

La evaluación del desempeño de los distintos elementos diagnósticos (desde la anamnesis hasta las pruebas complementarias) que se emplean en el proceso de encontrar un diagnóstico etiológico plausible para un paciente con FOD resulta crucial para contribuir a encontrar el camino más corto, menos riesgoso para el paciente y menos costoso para el sistema de salud.

Los métodos elegidos para esta evaluación son los reconocidos como elementos principales para evaluar desempeño de un medio diagnóstico. Se describe también el proceso de recolección de los datos que servirán de sustrato para la estimación de los indicadores del desempeño de los distintos test.

La selección de pacientes que cumplen con los criterios de FOD, la definición de los patrones de los criterios de verdad (gold Standard) y el análisis de los pacientes distribuidos en categorías diagnósticas, permitió aplicar los métodos estadísticos en los grupos de infecciones, neoplasias y enfermedades inflamatorias no infecciosas y evaluar la

contribución al diagnóstico de los aspectos clínicos y de las investigaciones en cada uno de estos grupos.

Capítulo 3

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Introducción

En este capítulo se describen los aspectos generales de la muestra y se presentan los resultados del estudio en cuanto a utilidad diagnóstica de los aspectos clínicos y de los medios diagnósticos para la FOD. Se presentan los resultados obtenidos al evaluar la utilidad diagnóstica de cada aspecto para cada uno de los 3 grupos diagnósticos, tal como se explica en el método.

Posteriormente se discuten estos resultados a la luz del conocimiento existente y de acuerdo a la propia experiencia del autor.

Objetivos

1. Exponer los resultados obtenidos de la evaluación de los aspectos clínicos en los grupos de infecciones, neoplasias y enfermedades inflamatorias no infecciosas.
2. Exponer los resultados obtenidos de la evaluación de las investigaciones en los grupos de infecciones, neoplasias y enfermedades inflamatorias no infecciosas.
3. Examinar los resultados de la valoración de los aspectos clínicos y de las investigaciones en estos grupos de FOD.
4. Comparar nuestros resultados con lo reportado en la literatura en relación con estos aspectos.

RESULTADOS

Aspectos generales de la muestra y grupos diagnósticos de FOD

En el grupo de 133 pacientes con FOD estudiados la edad promedio fue de $50,4 \pm 18$ años (osciló de 16 a 91 años), el 39,1% de los casos tenían 60 o más años de edad. Hubo un ligero predominio del sexo femenino (65 casos del sexo masculino y 68 casos del sexo femenino). Las categorías diagnósticas de FOD más frecuentes fueron las neoplasias (28,6%), las enfermedades inflamatorias no infecciosas (27,8%) y las infecciones (18%). El 12% de los casos quedó sin diagnóstico. En relación con la distribución de edades en cada categoría diagnóstica de FOD se observa que el grupo con enfermedades inflamatorias no infecciosas tuvo el menor promedio de edad (44 años), mientras que los grupos con neoplasias e infecciones tuvieron una edad promedio por encima de 50 años, y en el caso de la categoría de neoplasias cercana a 60 años (58,6). Con respecto a la distribución por sexo en los grupos de FOD hubo un predominio manifiesto del sexo femenino en el grupo con enfermedades inflamatorias no infecciosas (25 casos- 67,5%) y un predominio masculino en las enfermedades infecciosas y neoplásicas (ver Tabla 1 Anexo 3).

Cerca de la mitad de los pacientes (49,6%) tuvieron al menos una hospitalización previa en otro centro para el estudio de la FOD. Más de un tercio de los casos fueron remitidos después de haber sido evaluados en hospitales de atención secundaria (37,6%). El tiempo promedio de hospitalización en el hospital “Hermanos Ameijeiras” necesario para establecer el diagnóstico fue de $28,1 \pm 20,9$ días (osciló de 5 a 149 días).

Al considerar las características de la fiebre, ésta tuvo más de 6 meses de duración en el 16,5% de los pacientes y en 13,6% de éstos no se determinó la causa de FOD. Por otra parte, se encontró un patrón de fiebre recurrente en el 13% de los casos.

Diagnósticos específicos dentro de las principales categorías de FOD

Enfermedades neoplásicas: La Tabla 2a (Anexo 3) muestra un predominio de las enfermedades hematológicas malignas con 24 casos (63,2%). Se presentaron tumores malignos no hematológicos con diversas localizaciones del tumor primitivo. En cuatro casos no se identificó el sitio primario del tumor. Los linfomas malignos constituyeron el 50% de todos los pacientes que tuvieron una neoplasia. Hubo una proporción similar de casos con enfermedad de Hodgkin (10 casos) y con linfoma no Hodgkin (7 casos), en

2 casos no se pudo clasificar la variedad de linfoma. El 68,4% de los casos con linfoma maligno se encontraban en estadio III o IV.

Enfermedades inflamatorias no infecciosas: En la Tabla 2b (Anexo 3) se observa un predominio de las enfermedades del colágeno (56,8%) con relación a los síndromes vasculíticos (40,5%). La enfermedad de Still (27%) fue la principal causa en este grupo, otras causas frecuentes fueron la arteritis temporal o polimialgia reumática (18,9%), el lupus eritematoso sistémico (16,2%), y la poliarteritis nudosa (10,8%). En ningún paciente se dispuso de histología para el diagnóstico de arteritis temporal. Se siguieron criterios del Colegio Americano de Reumatología para el diagnóstico de esta entidad, dos casos presentaron además trastornos oculares.

Infecciones: La Tabla 2c (Anexo 3) muestra las infecciones que se presentaron como FOD. Los abscesos intraabdominales, la endocarditis infecciosa, la tuberculosis y el SIDA representaron el 70% de los casos. Los abscesos abdominales se localizaron en páncreas (3 casos) e hígado (2 casos). La endocarditis infecciosa se localizó en válvulas cardíacas en tres casos y todos tenían soplos al examen físico, el cuarto caso tuvo una endocarditis por cable de marcapaso. En la tuberculosis se encontraron las siguientes localizaciones: tuberculosis pleuropericárdica (2 casos), tuberculosis miliar (1 caso), tuberculosis ganglionar (1 caso). Ninguno de los pacientes con SIDA tenía realizado este diagnóstico previo al inicio de la fiebre, dos de estos casos tenían una edad superior a 55 años.

Misceláneas: En esta categoría (13,5%) 3 pacientes tuvieron fiebre facticia, dos eran menores de 40 años, e igual número del sexo masculino. En ningún caso se diagnosticó fiebre por medicamentos (ver Tabla 2d Anexo 3).

El grupo de casos sin diagnóstico incluyó 16 pacientes (12%) en los que no se pudo determinar la causa de la fiebre durante la hospitalización, estos casos continuaron seguimiento por consulta externa durante 1 ½ año y tuvieron la siguiente evolución: en 14 casos la fiebre remitió de forma espontánea, en dos pacientes la fiebre desapareció con tratamiento con prednisona oral, en ninguno de estos casos se pudo establecer un diagnóstico definitivo.

En seis pacientes que fallecieron el diagnóstico se estableció por la autopsia: linfoma no Hodgkin (2 casos), adenocarcinoma de corteza suprarrenal (1 caso), mielofibrosis por

sustancia tóxica (1 caso), tuberculosis miliar (1 caso), absceso hepático bacteriano (1 caso).

Utilidad diagnóstica de antecedentes patológicos, datos epidemiológicos, síntomas y signos.

Los aspectos clínicos evaluados más frecuentes fueron: palidez de piel o de mucosas (67 casos-50,4%), pérdida de peso ≥ 15 libras (66 casos-49,6%), escalofríos (48 casos-36%), taquicardia (37 casos-27,8%), hepatomegalia (35 casos-26,3%), antecedente patológico familiar de cáncer (33 casos-24,8%), artralgias (27 casos-20,3%), duración de la fiebre ≥ 180 días (26 casos-19,5%), lesión en piel incluida la púrpura (24 casos-18%), tos seca (24 casos-18%), adenopatías (23 casos-17,3%), dolor abdominal (23 casos-17,3%), artritis (22 casos-16,5%), sudoración nocturna sin fiebre (22 casos-16,5%) y fiebre periódica (18 casos-13,5%).

Las Tablas 3 a 5 (Anexo 3) muestran los valores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y coeficientes de verosimilitud, de los antecedentes patológicos, los datos epidemiológicos, los síntomas y los signos para el diagnóstico de las tres principales categorías diagnósticas de FOD (enfermedades neoplásicas, enfermedades inflamatorias no infecciosas y enfermedades infecciosas).

En las Tablas 3a y 3b (Anexo 3) se muestran los indicadores de utilidad diagnóstica mencionados antes para enfermedades neoplásicas.

Se destaca que la palidez de piel o mucosas y la pérdida de peso mayor o igual a 15 libras mostraron una sensibilidad mayor de 60% para el diagnóstico de alguna enfermedad neoplásica, es decir que el 68,4% de los pacientes con neoplasias tuvieron una pérdida de peso mayor o igual a 15 libras, y el 65,7% presentaron palidez de piel o de mucosas. El resto de los aspectos clínicos mostraron una baja sensibilidad, indicando una alta proporción de falsos negativos. Por otra parte la especificidad es alta (mayor de 80%) para casi todos los aspectos evaluados lo que indica un porcentaje bajo de falsos positivos excepto para palidez de piel o mucosas y la pérdida de peso mayor o igual a 15 libras que mostraron especificidad menor de 60%.

En consonancia con esto los valores predictivos negativos se muestran en general altos, más de 70%, y los valores predictivos positivos se muestran bajos con excepciones como el antecedente patológico personal de cáncer, pues cerca de dos tercios de los

pacientes con este antecedente patológico tuvo una neoplasia como causa de FOD. El paciente con disuria, el paciente con engrosamiento de arterias temporales y los tres casos con tumor abdominal detectado al examen físico tenían una neoplasia como diagnóstico definitivo, lo que explica el VP+ de 100%. Coeficientes de verosimilitud positivos interesantes los brindan seis aspectos: el antecedente patológico personal de cáncer (CV+ 4,3), el antecedente de tratamiento previo con inmunosupresor (CV+ 3,3), las adenopatías periféricas (CV+ 2,2), la presencia de íctero (CV+2,5), el antecedente de cirugía estomatológica en los tres meses previos al inicio de la fiebre (CV+ 2,5), y el antecedente de transfusiones (CV+2,1), cada uno de ellos fue más frecuente en los pacientes con neoplasias que en el grupo sin neoplasias. Los coeficientes de verosimilitud negativos no mostraron valor alguno de interés.

Otras consideraciones de aspectos clínicos en las neoplasias:

El período de tiempo transcurrido entre el antecedente patológico personal de cáncer y la aparición de la FOD osciló entre 2 y 6 años. En algunos casos ocurrió transformación en neoplasias más agresivas como ocurrió en un paciente con leucemia linfocítica crónica que evolucionó a linfoma no Hodgkin y en otro caso con policitemia vera que desarrolló mielofibrosis. Solo se encontró fiebre recurrente en el 21% de los casos con linfoma maligno.

En relación con este grupo de FOD las adenopatías periféricas comprometían una cadena ganglionar en ocho pacientes y en tres estaban afectadas dos o más cadenas ganglionares; predominó la localización en la región cervical (5 casos) seguida de las regiones inguinal (3 casos), supraclavicular (2 casos) y axilar (1 caso).

Se encontró coloración amarilla de piel, mucosas y escleróticas (íctero) en enfermedades hematológicas malignas como: linfomas malignos (2 casos), leucemia mieloide aguda (1 caso) y síndrome mieloproliferativo crónico (1 caso).

Los indicadores de utilidad diagnóstica de los antecedentes patológicos personales, antecedentes patológicos familiares, datos epidemiológicos, síntomas y signos para las enfermedades inflamatorias no infecciosas (EINI) se muestran en las Tablas 4a y 4b (Anexo 3).

Se destaca alta especificidad y baja sensibilidad para casi todos los aspectos evaluados. Excepciones constituyen la pérdida de peso mayor o igual a 15 libras y la palidez de piel o mucosas que mostraron especificidades menores de 60%.

La sensibilidad más alta la mostró la palidez de piel o mucosas con 57%. En consonancia con lo anterior, los VP- se muestran relativamente altos y los VP+ bajos aunque entre estos últimos se pueden destacar los antecedentes patológicos personales de valvulopatía o cardiopatía congénita y los trastornos visuales con 75% para este indicador, la artritis con 72% y las úlceras orales con 70%. Los seis pacientes con antecedentes patológicos familiares de enfermedad del tejido conectivo o vasculitis y los tres pacientes con disfagia tenían una EINI, de ahí el VP+ de 100%. En relación con los CV+ los trastornos visuales como síntoma y los antecedentes patológicos personales de valvulopatía o cardiopatía congénita resultaron casi 8 veces más frecuentes en los enfermos que en los que no tenían este diagnóstico definitivo. Las úlceras orales, la artritis, las manifestaciones neurológicas y la ausencia de pulsos mostraron CV+ entre 5 y 7, mientras que las mialgias, las artralgias, las lesiones en piel (incluida la púrpura) y la cefalea los muestran entre 3 y 5.

Otras consideraciones de aspectos clínicos en las EINI:

La enfermedad de Still (5 casos) y el lupus eritematoso sistémico (5 casos) fueron las principales causas de artritis. Las articulaciones más afectadas fueron las radiocarpianas, las de las manos, y las rodillas. Ninguno de los pacientes con enfermedad de Still tuvo un patrón de fiebre recurrente.

Las lesiones en piel fueron maculares, maculopapulosas, rash eritematoso o lesiones cutáneas inflamatorias que evolucionaron a la necrosis. La enfermedad de Still (25%) fue la causa más frecuente de lesiones de piel. En este reporte se observaron lesiones maculopapulosas diseminadas, distribuidas en el tronco, las extremidades y la cara, no pruriginosas, que en ocasiones persistieron durante varios días. Los dos pacientes con granulomatosis de Wegener tuvieron lesiones cutáneas inflamatorias necrosantes que evolucionaron a la ulceración.

Las úlceras orales predominaron en los pacientes con lupus eritematoso sistémico (5 casos). Por otra parte, la cefalea predominó en los casos con diagnóstico definitivo de arteritis temporal.

Se presentaron los siguientes trastornos visuales: amaurosis fugax (arteritis de Takayasu) y visión borrosa o disminución de la agudeza visual por uveítis (arteritis temporal, enfermedad de Still). La aparición de episodios de amaurosis fugax en una paciente con síndrome febril de 16 meses de evolución permitió establecer la hipótesis diagnóstica de arteritis de Takayasu, lo que se confirmó a partir de la angiografía de troncos supraaórticos.

Las manifestaciones neurológicas incluyeron: mononeuropatía periférica (2 casos- poliarteritis nudosa), diplopía por parálisis del VI par craneal (1 caso- arteritis temporal, 1 caso- enfermedad de Still), hemiparesia (1 caso- síndrome de anticuerpo antifosfolípido secundario), manifestaciones neuropsiquiátricas (1 caso- lupus eritematoso sistémico).

Dos de los pacientes con ausencia de pulsos tenían vasculitis como arteritis de Takayasu y poliarteritis nudosa.

En las Tablas 5a y 5b (Anexo 3) se muestran los indicadores de utilidad diagnóstica que se emplearon para evaluar los aspectos clínicos en el grupo de enfermedades infecciosas.

Hubo una alta especificidad (mayor de 80%) para la mayoría de los aspectos evaluados. Mostraron una baja especificidad (menor de 60%) la pérdida de peso mayor o igual a 15 libras y la palidez de piel o mucosas. La sensibilidad fue baja en casi todos los aspectos clínicos evaluados, lo que indica una alta proporción de falsos negativos, aunque fue igual o mayor del 50% para la pérdida de peso mayor o igual a 15 libras (50%) y la palidez de piel o mucosas (54,1%). En correspondencia con esto los valores predictivos negativos fueron altos (mayor o igual a 80%), y los valores predictivos positivos bajos, con excepción del antecedente patológico personal de haber padecido tuberculosis o de convivencia con personas con tuberculosis, y la enterorragia que tuvieron un VP+ de 67%, es decir que las dos terceras partes de los pacientes con estos aspectos presentes tuvieron una enfermedad infecciosa como causa de FOD. Los dos pacientes con antecedente patológico personal de enfermedad del colágeno o vasculitis tuvieron una enfermedad infecciosa lo que determinó el VP+ de 100%. Se encontraron coeficientes de verosimilitud positivos de interés en cuatro aspectos: el antecedente patológico personal de haber padecido tuberculosis o de convivencia con personas con tuberculosis fue 9 veces más frecuente en los casos con enfermedades infecciosas que

en el grupo sin infecciones, igual CV+ se observó con la enterorragia, así mismo el antecedente de viajes al extranjero 1 año previo al inicio de la fiebre y la coloración amarilla de piel, mucosas y escleróticas se presentaron 4,5 veces más y 2,7 veces más respectivamente, en el grupo con infecciones que en el grupo sin infecciones. No se encontraron valores de interés en los coeficientes de verosimilitud negativos.

Otras consideraciones de aspectos clínicos en las enfermedades infecciosas:

La hepatitis crónica a virus B (3 casos) y el SIDA (3 casos) fueron las enfermedades infecciosas que con mayor frecuencia causaron pérdida de peso mayor o igual a 15 libras.

La presencia de coloración amarilla de piel o de mucosas (íctero) en este grupo se relacionó con: absceso hepático bacteriano (1 caso), hepatitis crónica a virus B (1 caso) y SIDA (1 caso).

Investigaciones de laboratorio clínico.

En las Tablas 6a – 6c (Anexo 3) se presentan los valores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y coeficientes de verosimilitud, de los estudios de laboratorio clínico para el diagnóstico de las principales categorías diagnósticas de FOD (enfermedades neoplásicas, enfermedades inflamatorias no infecciosas y enfermedades infecciosas).

En la Tabla 6a (Anexo 3) se muestran los indicadores de utilidad diagnóstica empleados para evaluar las investigaciones de laboratorio clínico en las enfermedades neoplásicas. Se destaca la alta sensibilidad para las siguientes investigaciones: hemoglobina <110 g/L con 87,5%, eritrosedimentación >20 mm/h con 94,4%, y albúmina <35 g/L con 82,6%. La eritrosedimentación ≥ 100 mm/h y la FAL >279 U/L, se presentaron en más de dos tercios de los casos de esta categoría diagnóstica. Esto indica que estos estudios con alta sensibilidad tuvieron un porcentaje bajo de falsos negativos en las enfermedades neoplásicas. Las restantes investigaciones evaluadas mostraron una baja sensibilidad, en general menor de 50%. Tuvieron una alta especificidad (mayor de 70%) estudios que incluyeron: hemoglobina ≤ 80 g/L, leucopenia $< 4,0 \times 10^9/L$, leucocitosis $\geq 20 \times 10^9/L$, trombocitopenia $< 150000/mm^3$, trombocitosis $\geq 600\ 000/mm^3$, creatinina $> 126 \mu mol/L$, LDH > 460 U/L, CK > 195 , bilirrubina total > 17 . Los valores predictivos positivos fueron bajos, solo es de interés señalar el valor predictivo positivo de 60% para la trombocitosis $\geq 600\ 000/mm^3$ en este grupo con neoplasias. Los valores

predictivos negativos fueron en general elevados (mayores o iguales de 70%). Se destacan coeficientes de verosimilitud positivos en dos estudios: la trombocitosis $\geq 600\,000/\text{mm}^3$ fue 4 veces más frecuente en el grupo con neoplasias que en los casos sin neoplasias, y las cifras de hemoglobina ≤ 80 g/L se presentaron 3 veces más en este grupo de FOD que en los que no tuvieron neoplasias.

En la Tabla 6b (Anexo 3) se observa que la mayoría de las investigaciones de laboratorio clínico muestran una baja sensibilidad (menor de 50%) en las enfermedades inflamatorias no infecciosas (EINI), lo que indica alta proporción de falsos negativos en este grupo de FOD. Se destacan los pocos estudios que mostraron elevada sensibilidad (mayor de 80%) como fueron: hemoglobina < 110 g/L, eritrosedimentación > 20 mm/h, albúmina < 35 g/L, ferritina > 400 ng/ml. La FAL > 279 U/L y la cituria positiva mostraron una sensibilidad relativamente elevada pues se presentaron cada una en cerca de dos tercios de los casos con EINI, así como la eritrosedimentación ≥ 100 mm/h que se observó en la mitad de los casos de este grupo de FOD. Un número relativamente alto de estos estudios mostraron una alta especificidad (mayor de 80%), equivalente a pocos falsos positivos: hemoglobina ≤ 80 g/L, leucopenia $< 4,0 \times 10^9/\text{L}$, leucocitosis $\geq 20 \times 10^9/\text{L}$, trombocitopenia $< 150\,000/\text{mm}^3$, trombocitosis $\geq 600\,000/\text{mm}^3$, creatinina > 126 $\mu\text{mol/L}$, CK > 195 , bilirrubina total > 17 . En relación con los VP+ se destaca que el 71% de los pacientes con ferritina elevada tuvieron una EINI. Los tres casos que tuvieron CK elevada tenían una EINI lo que explica el VP+ de 100%. Los valores predictivos negativos se muestran relativamente altos (igual o mayor de 70%), la albúmina menor de 35 alcanza un VP- de 95%. En los CV+, la creatinina elevada se presentó 2 veces más en el grupo con EINI que en el grupo sin EINI. Los CV- no mostraron valores de interés.

La Tabla 6c (Anexo 3) muestra los indicadores ya referidos para las investigaciones de laboratorio clínico en las enfermedades infecciosas. La sensibilidad fue baja para casi todos los estudios evaluados, esto indica alta proporción de falsos negativos. Solo mostraron una alta sensibilidad para el diagnóstico de alguna enfermedad infecciosa como causa de FOD: hemoglobina < 110 g/L con 85,7%, eritrosedimentación > 20 mm/h con 87,5% y ferritina > 400 ng/ml con 100%. La FAL > 279 U/L, y la albúmina < 35 g/L mostraron una sensibilidad mayor de un 60%. Se destacaron investigaciones con especificidad mayor de 80% como: hemoglobina ≤ 80 g/L, leucopenia $< 4,0 \times 10^9/\text{L}$, leucocitosis $\geq 20 \times 10^9/\text{L}$, trombocitopenia $< 150\,000/\text{mm}^3$, trombocitosis $\geq 600\,000/\text{mm}^3$,

creatinina $>126 \mu\text{mol/L}$, CK >195 , bilirrubina total >17 . Los valores predictivos positivos fueron bajos para todos los indicadores evaluados, y los valores predictivos negativos fueron altos. Coeficientes de verosimilitud positivos interesantes los brindan la trombocitopenia $<150000/\text{mm}^3$ que fue 3,2 veces más frecuente en el grupo de enfermedades infecciosas que en el grupo que no tuvo infecciones, y la bilirrubina total >17 que se presentó 5,6 veces más en este grupo de FOD que en el grupo sin infecciones. Los coeficientes de verosimilitud negativos no mostraron valores de interés.

Otras consideraciones de las investigaciones de laboratorio clínico:

La trombocitosis $\geq 600\ 000/\text{mm}^3$ se detectó en las siguientes afecciones neoplásicas: linfoma maligno (1 caso), síndrome mieloproliferativo crónico (1 caso), adenocarcinoma de corteza suprarrenal (1 caso) y carcinoma indiferenciado (1 caso). Se encontró trombocitopenia $<150000/\text{mm}^3$ en las siguientes infecciones: SIDA (2 casos), endocarditis infecciosa (1 caso) y hepatitis crónica por virus B (1 caso).

En el grupo de enfermedades inflamatorias no infecciosas las alteraciones en la cituria (hematuria y/o proteinuria) en 3 pacientes y la elevación de las cifras de creatinina en dos casos orientaron a realizar biopsia renal que contribuyó a los diagnósticos de poliangeítis microscópica, glomerulonefritis rápidamente progresiva en el curso de enfermedad de Wegener y lupus eritematoso sistémico. La elevación de las cifras de ferritina en esta categoría predominó en los pacientes con enfermedad de Still (8 casos) de los cuales el 75% tenían valores mayores de 1000 ng/ml.

Las cifras de bilirrubina total elevada en la categoría de infecciones se relacionaron con afección hepática en el curso de: absceso hepático bacteriano (1 caso), hepatitis crónica por virus B (1 caso) y SIDA (1 caso). Se encontró en general elevación de TGO en el 34,5% de los casos y de TGP en el 39% de los pacientes.

Estudios inmunológicos

En las Tablas 7a – 7c (Anexo 3) se muestran los valores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y coeficientes de verosimilitud, de los estudios inmunológicos (anticuerpos antinucleares, factor reumatoide, electroforesis de proteínas, dosificación de C4) para el diagnóstico de enfermedades neoplásicas, enfermedades inflamatorias no infecciosas y enfermedades infecciosas.

La Tabla 7a (Anexo 3) muestra que no hay valores destacados en relación con la sensibilidad de los estudios inmunológicos en las enfermedades neoplásicas. Los anticuerpos antinucleares, el factor reumatoide y la dosificación de C4 tuvieron alta especificidad (mayor de 70%), no así la electroforesis de proteínas. Los valores predictivos positivos fueron bajos o su valor fue cero y los valores predictivos negativos fueron en general elevados (mayor de 80%). No hay coeficientes de verosimilitud positivos ni coeficientes de verosimilitud negativos de interés.

En la Tabla 7b (Anexo 3) se observa que la sensibilidad fue baja en todos los estudios inmunológicos evaluados en las EINI, lo que indica alta proporción de falsos negativos. La especificidad de los anticuerpos antinucleares, del factor reumatoide y la dosificación de C4 fueron elevadas (mayor de 85%), por lo que hubo baja proporción de falsos positivos; solo la electroforesis de proteínas tuvo baja especificidad. Se destaca que el 75% y el 70% de los pacientes con anticuerpos antinucleares positivos o factor reumatoide positivo, respectivamente, tenían una enfermedad inflamatoria no infecciosa (valor predictivo positivo). Los valores predictivos negativos fueron bajos. Es de interés que los anticuerpos antinucleares positivos y el factor reumatoide positivo fueron 2,6 veces más frecuentes en el grupo con enfermedades inflamatorias no infecciosas que en los pacientes sin enfermedades inflamatorias no infecciosas. No hay aspectos a destacar en los coeficientes de verosimilitud negativos.

La Tabla 7c (Anexo 3) muestra que la mayoría de los estudios inmunológicos tuvieron baja sensibilidad o la sensibilidad fue cero en las enfermedades infecciosas. Solo se destaca que dos tercios de los pacientes con enfermedades infecciosas (66.6%) presentaron electroforesis de proteínas positiva (hipergammaglobulinemia policlonal). La especificidad fue de 75% o más en los anticuerpos antinucleares, el factor reumatoide y la dosificación de C4, solo la electroforesis de proteínas tuvo baja especificidad. Los valores predictivos positivos fueron bajos o su valor fue cero, y los valores predictivos negativos fueron altos. No hay coeficientes de verosimilitud positivos ni coeficientes de verosimilitud negativos de interés.

Otras consideraciones de los estudios inmunológicos:

Los anticuerpos antinucleares fueron positivos en cinco de los seis pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico. El factor reumatoide fue positivo en las

siguientes afecciones inmunológicas: artritis reumatoide (1 caso), lupus eritematoso sistémico (2 casos), polimiositis primaria (1 caso) y dermatomiositis (1 caso).

Estudios microbiológicos de cultivo y serológicos

La Tabla 8 (Anexo 3) muestra los valores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y coeficientes de verosimilitud, de los estudios microbiológicos de cultivo y serológicos (hemocultivos, urocultivos, virus de inmunodeficiencia humana, serología para citomegalovirus, serología para Epstein-Barr virus, prueba de tuberculina, antígeno de superficie y serología para virus C de hepatitis) para el diagnóstico de las enfermedades infecciosas.

En la Tabla 8 (Anexo 3) se observa que la sensibilidad de todos los estudios microbiológicos evaluados fue baja en las enfermedades infecciosas (menos de 50%), indicando alta proporción de falsos negativos. Por otra parte la especificidad de casi la totalidad de estos estudios fue alta (mayor de 80%) lo que expresa un porcentaje bajo de falsos positivos. Es de interés que el 60% de los pacientes con antígeno de superficie positivo tenían una enfermedad infecciosa (valor predictivo positivo). El valor predictivo positivo de 100% del VIH se explica porque todos los casos VIH positivos tuvieron SIDA como diagnóstico definitivo. Los valores predictivos negativos son altos (mayor de 80%). Solo el antígeno de superficie positivo brinda un coeficiente de verosimilitud positivo interesante (CV+6,3). No hay coeficientes de verosimilitud negativos a destacar.

Otras consideraciones de los estudios microbiológicos:

El antígeno de superficie fue el agente etiológico en los tres casos con diagnóstico definitivo de hepatitis crónica.

Estudios imagenológicos

Las Tablas 9 a la 13 (Anexo 3) muestran los valores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y coeficientes de verosimilitud, de los estudios imagenológicos (Rx de tórax, ultrasonido abdominal, TAC de tórax, TAC de abdomen, ecocardiograma transtorácico) para el diagnóstico de las tres principales categorías diagnósticas de FOD (enfermedades neoplásicas, enfermedades inflamatorias no infecciosas y enfermedades infecciosas).

La Tabla 9a (Anexo 3) muestra baja sensibilidad (menor de 25%) y elevada especificidad (mayor de 80%) al evaluar el Rx de tórax y al evaluar signos radiológicos específicos en los pacientes con neoplasias. En correspondencia con esto los valores predictivos negativos se muestran en general altos, más de 70%, y los valores predictivos positivos se presentan bajos al evaluar el Rx de tórax y al evaluar signos radiológicos específicos, con excepción del ensanchamiento mediastinal que tuvo un VP+ de 55,5%. Es destacable el CV+ del ensanchamiento mediastinal pues esta alteración radiológica se presentó 3,2 veces más en los casos con neoplasias que en el grupo sin neoplasias. No hay resultados de interés en los coeficientes de verosimilitud negativos.

En la Tabla 9b (Anexo 3) se muestran una baja sensibilidad (menor de 20%) y una elevada especificidad (igual o mayor de 80%) en la evaluación del Rx de tórax y de alteraciones radiológicas específicas en los pacientes con EINI. En consonancia con esto se muestran valores predictivos positivos bajos (no mayores de 30%) y valores predictivos negativos relativamente elevados (alrededor de 70%) en todos los aspectos evaluados. Los CV+ y los CV- no muestran valores de interés en la evaluación del Rx de tórax en general ni en la evaluación de alteraciones radiológicas específicas.

La Tabla 9c (Anexo 3) muestra una baja sensibilidad (igual o menor de 20%) y una elevada especificidad (igual o mayor de 80%) al evaluar el Rx de tórax y al evaluar alteraciones radiológicas específicas en el grupo con infecciones como causa de FOD. En correspondencia con esto se muestran valores predictivos positivos bajos (menor de 40%) y valores predictivos negativos elevados (mayor de 80%). Un solo aspecto presenta coeficiente de verosimilitud positivo destacado, el derrame pleural se presentó 2,5 veces más en este grupo de FOD que en los casos sin infecciones. No se muestran coeficientes de verosimilitud negativos de interés.

Otras consideraciones del Rx de tórax:

El Rx de tórax contribuyó al diagnóstico de infecciones, particularmente tuberculosis (3 casos). Este estudio fue de utilidad además para el diagnóstico de neoplasias, entre ellas: linfomas malignos (3 casos) y tumores sólidos (neoplasia de pulmón-1 caso, angiosarcoma mediastinal- 1 caso).

La Tabla 10a (Anexo 3) muestra baja sensibilidad del ultrasonido abdominal para detectar alteraciones en los pacientes con enfermedades neoplásicas. Cuando se evaluaron alteraciones ultrasonográficas específicas la sensibilidad fue menor de 20%. Su especificidad fue alta, en particular cuando se evaluaron alteraciones ultrasonográficas específicas (igual o mayor de 90%). Se muestra un valor predictivo negativo elevado (cercano a 80%) y un valor predictivo positivo bajo (menor de 45%) en este grupo de FOD, aunque en relación con los VP+ de alteraciones ultrasonográficas específicas hay que destacar que el 75% de los casos con tumor abdominal detectado por ultrasonido tenían una neoplasia como causa de FOD. La paciente con tumor ginecológico detectado por ultrasonido y el caso que se detectó aneurisma tenían una neoplasia como causa de FOD, lo que explica el VP+ de 100%. Se encontraron resultados destacados en los CV+ como presencia de tumor abdominal 7,7 veces más en el grupo con neoplasias que en los casos sin neoplasias, las adenopatías profundas fueron 3,5 veces más frecuentes en este grupo de FOD que en el grupo sin neoplasias y la hepatoesplenomegalia se presentó 2,2 veces más en el grupo con neoplasias que en los que no tuvieron esta causa de FOD. No hay resultados de interés en los coeficientes de verosimilitud negativos.

En la Tabla 10b (Anexo 3) se muestra baja sensibilidad del ultrasonido abdominal (menor de 30%) en los pacientes con EINI y baja sensibilidad al evaluar alteraciones ultrasonográficas específicas. Su especificidad en este grupo de FOD también es baja (63,1%), aunque tuvo elevada especificidad (mayor de 85%) cuando se evaluaron de forma independiente las alteraciones ultrasonográficas. En este grupo de FOD este estudio tuvo valores predictivos negativo y positivo bajos. En relación con los valores predictivos positivos de alteraciones ultrasonográficas específicas cabe destacar que el 83% de los pacientes con esplenomegalia y el 60% de los pacientes con ascitis tenían una EINI como causa de FOD; los valores predictivos negativos de las alteraciones ultrasonográficas específicas fueron relativamente elevados (alrededor de 70%). Hay dos aspectos que brindan coeficientes de verosimilitud positivos interesantes, la esplenomegalia detectada por ultrasonido fue 12,8 veces más frecuente en el grupo con EINI que en el grupo sin EINI, y la ascitis fue 3,8 veces más frecuente en este grupo de FOD que en los casos sin EINI. No hay resultados a destacar en los CV-.

La Tabla 10c (Anexo 3) muestra que en el grupo de enfermedades infecciosas la sensibilidad del ultrasonido abdominal fue baja con 37,5%, además se obtuvo baja

sensibilidad al valorar alteraciones ultrasonográficas específicas (menor de 15%), lo que indica alta proporción de falsos negativos. Se muestra además que su especificidad fue baja con 67,5%, aunque tuvo una elevada especificidad (igual o mayor de 89%) al evaluar alteraciones ultrasonográficas específicas. El valor predictivo positivo de este medio diagnóstico y los valores predictivos positivos para la detección de alteraciones ultrasonográficas específicas fueron bajos (no mayor de 50%), excepto para la presencia de colección abdominal, pues dos tercios de los casos en los que se detectó esta alteración por ultrasonido tenían una infección como causa de FOD. Los valores predictivos negativos se mostraron elevados para todos los aspectos evaluados, con valores iguales o mayores de 80%. Se destacan los coeficientes de verosimilitud positivos en relación con la presencia de nódulos hepáticos 4,5 veces más en el grupo con infecciones que en los casos sin infecciones, y la presencia de colección abdominal 9 veces más en este grupo de FOD que en el grupo sin infecciones. No hay resultados de interés en relación con los coeficientes de verosimilitud negativos.

Otras consideraciones del ultrasonido abdominal:

La hepatoesplenomegalia en el grupo con neoplasias solo se encontró en pacientes con enfermedades hematológicas malignas: linfomas malignos (3 casos), síndrome mieloproliferativo crónico (2 casos) y leucemia mieloide aguda (1 caso). Las adenopatías profundas en este grupo de FOD se presentaron en linfomas malignos (4 casos), síndrome mieloproliferativo crónico (1 caso) y metástasis de tumores sólidos (2 casos). Se encontró esplenomegalia o ascitis en diversas enfermedades inflamatorias no infecciosas que se distribuyeron de la siguiente forma: esplenomegalia- enfermedad de Still (2 casos), granulomatosis de Wegener (1 caso), poliarteritis nudosa (1 caso); ascitis- lupus eritematoso sistémico (1 caso), enfermedad de Still (1 caso), poliarteritis nudosa (1 caso). Dos de los cuatro pacientes con nódulos hepáticos tuvieron como diagnóstico definitivo una infección, en específico abscesos hepáticos bacterianos. El ultrasonido abdominal permitió la detección de colección intraabdominal localizada en páncreas (2 casos).

La Tabla 11a (Anexo 3) muestra que la TAC de abdomen tuvo una elevada sensibilidad (70%) y una baja especificidad (51%) para la detección de alteraciones en los pacientes con neoplasias, lo que indica bajo porcentaje de falsos negativos y elevado porcentaje de falsos positivos, respectivamente. Su sensibilidad fue baja (menor de 50%), y su

especificidad fue elevada (mayor de 80%), al evaluar alteraciones tomográficas específicas. Los valores predictivos positivos fueron bajos, solo se destaca que casi dos tercios de los pacientes con adenopatías profundas (64,7%) tenían una neoplasia como causa de FOD. Los cuatro casos con tumor abdominal tuvieron una neoplasia lo que explica el VP+ de 100% de esta alteración tomográfica. Se muestra un valor predictivo negativo relativamente elevado con 74%, los valores predictivos negativos al considerar alteraciones tomográficas específicas fueron bajos (menos de 65% en la mayoría). Una alteración tomográfica específica muestra un coeficiente de verosimilitud positivo destacado, pues las adenopatías fueron 2,9 veces más frecuentes en el grupo con neoplasias que en el grupo sin neoplasias. No hay CV- de interés en los aspectos evaluados.

En la Tabla 11b (Anexo 3) se muestra una baja sensibilidad (42%) y una baja especificidad (38%) de la TAC de abdomen para la detección de alteraciones en los pacientes con enfermedades inflamatorias no infecciosas. La sensibilidad también fue baja al evaluar alteraciones tomográficas específicas en esta categoría diagnóstica, no así su especificidad que en la mayoría de las alteraciones evaluadas fue mayor de 90%. Se muestran valores predictivos negativos relativamente altos (igual o mayor de 70%) y valores predictivos positivos bajos (menor de 40%) en todos los aspectos evaluados. No existen coeficientes de verosimilitud positivos, ni coeficientes de verosimilitud negativos de interés en relación con la TAC de abdomen en este grupo de FOD.

La Tabla 11c (Anexo 3) muestra una elevada sensibilidad de la TAC de abdomen con un 80%, para la detección de alteraciones en los pacientes con infecciones como causa de FOD, lo que indica baja proporción de falsos negativos. Al evaluar alteraciones tomográficas específicas su sensibilidad es baja (no mayor de 30%). La especificidad de este medio diagnóstico es baja (menor de 50%) para la detección de alteraciones en este grupo de FOD, lo que indica alta proporción de falsos positivos, y elevada al evaluar alteraciones tomográficas específicas, en general mayor de 80%. Los valores predictivos positivos son bajos, con excepción de los nódulos hepáticos con 66% y la colección abdominal con 75% para este indicador. El paciente que presentó ascitis tenía una infección lo que explica el VP+ de 100%. Los valores predictivos negativos son elevados (mayor de 80%) en todos los aspectos evaluados. En los coeficientes de verosimilitud positivos se encuentran resultados destacables, la colección abdominal se presentó 15,9 veces más en este grupo de FOD que en los casos sin infecciones, los

nódulos hepáticos fueron 10,6 veces más frecuentes en el grupo con infecciones que en el grupo sin infecciones, la hepatomegalia fue 5,3 veces más frecuente en esta categoría diagnóstica que en el grupo sin infecciones. No hay resultados a destacar en los coeficientes de verosimilitud negativos.

Otras consideraciones de la TAC de abdomen:

Se detectaron adenopatías profundas en las siguientes enfermedades neoplásicas: linfomas malignos (5 casos), síndrome mieloproliferativo crónico (2 casos), leucemia mieloide aguda (1 caso), metástasis de tumores sólidos (3 casos). La TAC de abdomen permitió detectar infecciones del tipo de abscesos hepáticos y abscesos localizados en páncreas, a partir de la presencia de nódulos hepáticos y de colección intraabdominal en páncreas, respectivamente.

En la Tabla 12a (Anexo 3) se muestra que la TAC de tórax tiene baja sensibilidad (menor de 50%) para evaluar alteraciones en los pacientes con neoplasias, lo que indica alto porcentaje de falsos negativos. La especificidad de este estudio es baja al evaluar alteraciones en este grupo de FOD (55%) y elevada cuando se evalúan alteraciones tomográficas específicas. Los valores predictivos negativos se muestran bajos en la mayoría de los aspectos que se estudiaron (menor de 70%). Al evaluar los valores predictivos positivos son destacables que el 85% de los pacientes con adenopatías mediastinales y el 66% de los casos con engrosamiento pericárdico tuvieron una neoplasia como causa de FOD. El paciente con lesión nodular pericárdica tuvo una neoplasia como causa de FOD, así como el caso con tumor cardíaco, lo que justifica el VP+ de 100% de ambas alteraciones tomográficas. Coeficientes de verosimilitud positivos de interés los brindan las adenopatías mediastinales que se presentaron 10,7 veces más en el grupo con neoplasias que en el grupo sin neoplasias, y el engrosamiento pericárdico que fue 3,5 veces más frecuente en este grupo de FOD que en los casos sin neoplasias. Los coeficientes de verosimilitud negativos no mostraron valor alguno de interés.

La Tabla 12b (Anexo 3) muestra baja sensibilidad de la TAC de tórax para detectar alteraciones en los pacientes con EINI (menor de 55%). La especificidad de esta investigación fue baja (menor de 60%), al evaluar alteraciones tomográficas específicas se encontró una elevada especificidad (mayor de 80%) en estos pacientes. No se muestran resultados de interés en los VP+ que no fueron superiores al 40%, los VP-

están relativamente altos (mayor de 70%). La presencia de lesión en parénquima pulmonar mostró un coeficiente de verosimilitud positivo de interés pues fue 2 veces más frecuente en este grupo de FOD que en los casos sin EINI. No hay resultados de interés en relación con los CV-.

En la Tabla 12c (Anexo 3) se muestra que la TAC de tórax tuvo baja sensibilidad y baja especificidad (menor de 60%) para detectar alteraciones en los pacientes con infecciones. Al evaluar alteraciones tomográficas específicas su sensibilidad fue baja (menor de 40%) aunque tuvo una elevada especificidad (igual o mayor de 80%). No se observan valores predictivos positivos destacables, los valores predictivos negativos fueron elevados (mayor de 85%). En relación con los coeficientes de verosimilitud positivos hay que destacar que el engrosamiento pericárdico fue 3,9 veces más frecuente en el grupo con infecciones que en los pacientes sin infecciones. No se muestran resultados de interés en los coeficientes de verosimilitud negativos.

Otras consideraciones de la TAC de tórax:

Se presentó engrosamiento pericárdico en el curso de neoplasias (angiosarcoma mediastinal- 1 caso, metástasis de carcinoma de útero- 1 caso) y de infecciones (tuberculosis pleuropericárdica- 1 caso). Las adenopatías mediastinales predominaron en pacientes con neoplasias: linfoma maligno (3 casos), angiosarcoma mediastinal (1 caso), cáncer de pulmón (1 caso), metástasis de primario no identificado (1 caso). Por otra parte diversas enfermedades inflamatorias no infecciosas cursaron con lesión en parénquima pulmonar: granulomatosis de Wegener (1 caso), lupus eritematoso sistémico (1 caso), polimiositis primaria con neumopatía intersticial (1 caso), poliangeitis microscópica (1 caso).

La Tabla 13a (Anexo 3) muestra sensibilidad del ecocardiograma transtorácico inferior a 50% para detectar alteraciones en el grupo con neoplasias, lo que indica alta proporción de falsos negativos. La especificidad de este medio diagnóstico fue elevada en particular al evaluar alteraciones ecocardiográficas específicas (mayor de 85%). Se muestran valores predictivos positivos bajos, solo se destaca que dos tercios de los pacientes en los que se detectaron vegetaciones con o sin valvulopatía tuvieron una enfermedad neoplásica. Los valores predictivos negativos fueron elevados (mayor de 70%). Varios aspectos brindan coeficientes de verosimilitud positivos interesantes: el ecocardiograma transtorácico fue positivo 2,1 veces más en el grupo con neoplasias que

en los pacientes que pertenecían a otra categoría diagnóstica; la presencia de vegetaciones con o sin valvulopatía se presentó 6,2 veces más en los pacientes con neoplasias que en el grupo que no tenía este diagnóstico definitivo; mientras que el engrosamiento pericárdico y la presencia de masa intracardíaca mostraron cada uno CV+ de 3,1. No hubo valores de interés en los CV-.

La Tabla 13b (Anexo 3) muestra baja sensibilidad (menor de 20%) del ecocardiograma transtorácico para detectar alteraciones en el grupo de enfermedades inflamatorias no infecciosas. La especificidad de este medio diagnóstico también fue baja para detectar alteraciones en este grupo de FOD (menor de 70%), aunque elevada al evaluar alteraciones tomográficas específicas (mayor de 85%). Los valores predictivos positivos (menor de 40%) y los valores predictivos negativos (menor de 70%) fueron bajos en todos los aspectos evaluados. No se muestran coeficientes de verosimilitud positivos ni coeficientes de verosimilitud negativos destacables.

La Tabla 13c (Anexo 3) muestra baja sensibilidad del ecocardiograma transtorácico (menor de 35%) para detectar alteraciones en el grupo con infecciones, lo que indica alto porcentaje de falsos negativos. Su especificidad fue elevada (mayor de 70%) en todos los aspectos evaluados. El valor predictivo positivo de 100% del defecto septal se explica porque el único paciente que tuvo esta alteración tenía una infección, no se muestran otros VP+ de interés. Los VP- son elevados (mayor de 80%). En los coeficientes de verosimilitud positivos se encuentran resultados destacables como: el derrame pericárdico fue 2,6 veces más frecuente en el grupo con infecciones que en los casos sin infecciones, y el engrosamiento pericárdico fue 4,4 veces más frecuente en este grupo de FOD que en los casos que no tuvieron este diagnóstico definitivo. Es de interés que la presencia de vegetaciones con o sin valvulopatía tuvo un CV+ menor de 1,0. No hay resultados destacables en los coeficientes de verosimilitud negativos.

Otras consideraciones del ecocardiograma transtorácico:

La afección pericárdica se manifestó por derrame pericárdico o por engrosamiento pericárdico. El derrame pericárdico apareció en el curso de las siguientes infecciones: tuberculosis pleuropericárdica (2 casos), brucelosis (1 caso); el engrosamiento pericárdico se detectó en neoplasias (carcinoma de primario desconocido- 1 caso) e infecciones (tuberculosis pleuropericárdica- 1 caso). La presencia de masa intracardíaca

se diagnosticó en neoplasias (metástasis de carcinoma de tiroides- 1 caso) y en afección no tumoral.

Estudios histológicos

Las Tablas 14 a la 17 (Anexo 3) muestran los valores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y coeficientes de verosimilitud de los estudios histológicos (biopsia de médula ósea, biopsia hepática por laparoscopia o percutánea, biopsia de ganglios linfáticos y citología de ganglios linfáticos) para el diagnóstico de los principales grupos de FOD (enfermedades neoplásicas, enfermedades inflamatorias no infecciosas y enfermedades infecciosas).

En la Tabla 14a (Anexo 3) se muestra que la BMO tuvo baja sensibilidad (menor o igual a 50%) al evaluar alteraciones en los pacientes con neoplasias, esto indica elevado porcentaje de falsos negativos. Su especificidad fue elevada (mayor de 90%) en todos los aspectos examinados. Se destaca el valor predictivo positivo de este estudio mayor de 85%, su valor predictivo negativo fue bajo (menor de 70%). Se muestran valores predictivos positivos de 100% en alteraciones histológicas específicas como: infiltración tumoral, síndrome mieloproliferativo crónico e infiltración por células plasmáticas. En relación a los CV+ la biopsia de médula ósea resultó positiva 7,9 veces más frecuente en el grupo con neoplasias que en los pacientes sin neoplasias. No hay coeficientes de verosimilitud negativos destacables.

No se realizó BMO a ninguno de los pacientes incluidos en el grupo de enfermedades inflamatorias no infecciosas, por tanto no se pudieron determinar sensibilidad, VP+ ni CV+.

En la Tabla 14b (Anexo 3) se muestra que la BMO tuvo baja sensibilidad (menor de 15%) y elevada especificidad (mayor de 70%) en el grupo con infecciones como diagnóstico definitivo. En consonancia con esto se encontró un valor predictivo positivo bajo y un valor predictivo negativo elevado. En relación con las alteraciones histológicas específicas, el paciente con presencia de granulomas en la BMO tenía una infección lo que explica el VP+ de 100%. No se muestran resultados de interés en los coeficientes de verosimilitud positivos y negativos.

Otras consideraciones de la biopsia de médula ósea:

A partir de la biopsia de médula ósea se estableció el diagnóstico definitivo de las siguientes enfermedades neoplásicas: linfomas malignos (5 casos), síndromes mieloproliferativos crónicos (2 casos), leucemia mieloide aguda (1 caso), mieloma múltiple (1 caso), neoplasia de próstata (1 caso), carcinoma de primario no identificado (1 caso).

La Tabla 15a (Anexo 3) muestra que la biopsia hepática por laparoscopia o percutánea tuvo baja sensibilidad (menor de 25%) y baja especificidad (menor de 60%) para detectar alteraciones en la categoría diagnóstica de neoplasias, lo que indica alta proporción de falsos negativos y alta proporción de falsos positivos respectivamente. Al evaluar determinadas alteraciones histológicas la especificidad de este estudio fue mayor del 90% en la mayoría de los aspectos evaluados. Los valores predictivos positivos y los valores predictivos negativos fueron bajos, con excepción de la presencia de tumor en la biopsia que tuvo un VP+ de 100%. Los coeficientes de verosimilitud positivos y negativos no mostraron valor alguno de interés.

En la Tabla 15b (Anexo 3) se muestra baja sensibilidad (30%) y baja especificidad (menor de 70%) de la biopsia hepática por laparoscopia o percutánea para detectar alteraciones en los pacientes con EINI como causa de FOD. Su especificidad para alteraciones histológicas específicas fue elevada (80% o mayor). Los valores predictivos positivos fueron bajos y los valores predictivos negativos relativamente elevados (iguales o mayores a 75%). No hay resultados destacables en los CV+ ni en los CV-.

La Tabla 15c (Anexo 3) muestra que la sensibilidad de la biopsia hepática fue baja (55%) para detectar alteraciones en los pacientes con diagnóstico definitivo de infección. De forma similar este proceder tuvo una baja sensibilidad (menor de 45%) para detectar alteraciones histológicas específicas en este grupo de FOD. Su especificidad fue relativamente elevada con 71%, y al evaluar alteraciones histológicas específicas se incrementó por encima de 80%. La biopsia hepática tuvo un VP+ bajo, al evaluar alteraciones histológicas específicas también se muestran valores predictivos positivos bajos, a excepción de la hepatitis aguda que tuvo un VP+ de 100%. Los valores predictivos negativos están elevados (igual o mayor de 76%). El diagnóstico de hepatopatía crónica brinda un coeficiente de verosimilitud positivo interesante pues se presentó 2,8 veces más en el grupo con infecciones que en los casos sin infecciones. No hay coeficientes de verosimilitud negativos de interés.

Otras consideraciones de la biopsia hepática por laparoscopia o percutánea:

A partir de la biopsia hepática se arribó al diagnóstico de hepatitis crónica en tres pacientes, de acuerdo a los estudios microbiológicos este daño hepático estaba en relación con infección por virus B. El paciente con hepatitis aguda tuvo brucelosis como causa de FOD.

La Tabla 16a (Anexo 3) muestra que la biopsia de ganglios linfáticos tuvo alta sensibilidad (100%) en el grupo con neoplasias, aunque su especificidad fue baja (menor de 60%). El VP+ se muestra elevado pues cerca de dos tercios de los casos con biopsia de ganglios positiva tuvo como diagnóstico definitivo una neoplasia. El VP- de este estudio también fue muy elevado (100%). Con relación a los CV+ la biopsia de ganglios fue positiva 2,2 veces más en los pacientes con neoplasias que en el grupo sin neoplasias.

Solo se realizó biopsia de ganglios linfáticos a uno de los pacientes incluidos en el grupo de enfermedades inflamatorias no infecciosas y no se encontró alteración, por tanto no se pudieron determinar sensibilidad, VP+ ni CV+.

La Tabla 16b (Anexo 3) muestra que la biopsia de ganglios linfáticos tiene baja sensibilidad (50%) y baja especificidad (25%) en los pacientes con infecciones. Su valor predictivo positivo fue bajo (menor de 20%) en este grupo de FOD. Al evaluar alteraciones histológicas específicas es destacable el VP+ de la presencia de granulomas, pues dos tercios de los casos con esta alteración histológica tuvieron una infección como causa de FOD. El VP- del examen no fue elevado (60%), al evaluar alteraciones histológicas específicas la presencia de granulomas si tuvo un VP- elevado (mayor de 80%). Se muestra un coeficiente de verosimilitud positivo de interés en relación con la presencia de granulomas que se presentó 6 veces más en el grupo con infecciones que en el grupo sin infecciones. No existen coeficientes de verosimilitud negativos de interés.

Otras consideraciones de la biopsia de ganglios linfáticos:

La biopsia de ganglios permitió arribar al diagnóstico de linfomas malignos (6 casos) y metástasis de tumor primario no identificado (1 caso). Este proceder fue útil además para el diagnóstico de infecciones granulomatosas, en particular tuberculosis ganglionar (1 caso) y brucelosis (1 caso).

La Tabla 17a (Anexo 3) muestra que la citología de ganglios linfáticos tuvo alta sensibilidad (100%) y especificidad (80%) en las enfermedades neoplásicas. Asimismo se destaca el coeficiente de verosimilitud positivo de esta investigación que fue positiva 7,5 veces más en los pacientes con neoplasia como causa de FOD que en el grupo sin neoplasias.

La Tabla 17b (Anexo 3) muestra baja sensibilidad (50%) y baja especificidad (menor de 50%) de la citología de ganglios linfáticos para detectar alteraciones en las enfermedades inflamatorias no infecciosas. Los VP+ son bajos (no mayor de 50%) y los VP- son altos (mayor de 75%). Con relación a los coeficientes de verosimilitud positivos se destaca que la necrosis ganglionar fue 6,5 veces más frecuente en el grupo con EINI que en los pacientes sin EINI. No hay coeficientes de verosimilitud negativos de interés.

No se realizó citología de ganglios linfáticos a ninguno de los pacientes incluidos en las enfermedades infecciosas, por tanto no se pudieron determinar sensibilidad, VP+ ni CV+.

Otras consideraciones de la citología de ganglios linfáticos:

La citología de ganglios contribuyó al diagnóstico de neoplasias, en específico linfomas malignos (3 casos), metástasis de tumor primario no identificado (2 casos) y neoplasia de pulmón (1 caso). Por otra parte este estudio histológico orientó a los diagnósticos de lupus eritematoso sistémico (1 caso) y enfermedad de Kikuchi (1 caso).

DISCUSIÓN

La FOD es un síndrome descrito hace más de 50 años, a pesar del tiempo transcurrido a partir del reporte original de Petersdorf y Beeson y del desarrollo tecnológico alcanzado, identificar la causa de FOD continúa siendo un reto en la práctica clínica ya que continúa presentándose y se reconocen más de 200 enfermedades que pueden causar este síndrome.

Esta investigación se inscribe dentro de un grupo de estudios en los que se evalúa la contribución diagnóstica de los aspectos clínicos y de los exámenes que se emplean con mayor frecuencia en el estudio de los pacientes con FOD con la intención de contribuir a lograr una disminución en el tiempo que se tarda en arribar al diagnóstico definitivo ^{5,6,12,14,17,19,21,25,61}.

En cuanto a las características demográficas de los pacientes en los que se presenta el síndrome, a partir de los datos de al menos 39 series de casos de FOD en diversas regiones geográficas, se puede decir que, en general, ha existido predominio del sexo masculino, y la edad promedio de los pacientes está por encima de 40 años. Así, en un análisis de 11 series de casos publicadas entre 1995 y 2004, que incluyó países de Asia y de Europa, se señala más del 54% de hombres ¹³. Sin embargo, dos autores reportan mayor proporción de mujeres (54,9% y 61,4%) ^{6,37}. En este estudio la distribución de ambos sexos fue prácticamente igual con ligero predominio del sexo femenino. La edad promedio en este reporte fue superior a la encontrada por Iikuni et al. ⁶ y por Knockaert et al. ⁴ (43 años y 47 años respectivamente) y el porcentaje de casos con edad superior a 60 años fue casi el doble que el encontrado en estas dos series. Esto último podría explicar la mayor frecuencia de neoplasias en nuestro reporte con respecto a otras series, ya que se conoce que la probabilidad de aparición de tumores sólidos en edades avanzadas aumenta ^{2,62,63}. Así por ejemplo Larson et al. ² reportan que del grupo de pacientes con tumores sólidos como causa de FOD todos los casos, excepto uno, tenían más de 55 años.

Al observar la distribución de la edad y del sexo en las principales categorías de FOD, se destaca el menor promedio de edad en el grupo con enfermedades inflamatorias no infecciosas, que está en relación con el predominio de pacientes con enfermedad de Still y lupus eritematoso sistémico, entidades que generalmente se presentan antes de los 40 años de edad, como ocurrió en este estudio ^{6,59}. Asimismo el predominio del sexo

femenino en esta categoría de FOD se debe a la mayor frecuencia de lupus eritematoso sistémico y de enfermedad de Still en mujeres ^{6,59}. De forma similar Iikuni et al.⁶ reportaron que el 77% de los casos con Still del adulto eran mujeres.

La presencia de edad avanzada en pacientes con FOD no descarta la categoría de infecciones, como se observa en este reporte. Algunas infecciones que son causa de FOD como la tuberculosis y la endocarditis infecciosa tienen mayor prevalencia a partir de 60 años, siendo probable que se manifiesten de forma atípica ^{64,65}.

Las cuatro categorías diagnósticas básicas de FOD (neoplasias, enfermedades inflamatorias no infecciosas, infecciones y misceláneas), propuestas a partir de la descripción original de este síndrome en 1961, permiten simplificar el análisis de las series de casos y además evaluar cómo se modifica la distribución de estos grupos a través del tiempo. Si se compara la serie actual con el estudio realizado en nuestro centro en la década del 90, se observa que las infecciones son menos frecuentes (29,5% a 18%), ha aumentado el número de pacientes con enfermedades inflamatorias no infecciosas (16,1% a 27,8%) y, aunque las neoplasias ocupan el primer lugar su frecuencia relativa se ha reducido (40% a 28,6%) ⁷.

En las series de casos de FOD reportadas en la literatura entre 1961 y 1990 se observa algo similar, en las primeras series las categorías de infecciones y neoplasias fueron los principales grupos mientras que en series posteriores disminuyó el número de casos en estas categorías y ha aumentado la frecuencia de EINI. Muchos atribuyen este cambio al desarrollo en estas últimas décadas de medios diagnósticos, como el ecocardiograma transesofágico, los diferentes tipos de ultrasonidos y las tomografías de mayor resolución, que posibilitan el diagnóstico de enfermedades infecciosas como la endocarditis infecciosa, los abscesos profundos y tumorales como los linfomas malignos antes de llegar a constituir casos de FOD ^{1,2,6,9,37}.

Un aspecto que refleja la complejidad del estudio de la FOD es el tiempo de hospitalización, generalmente prolongado, que se requiere para establecer el diagnóstico definitivo. Al igual que en el presente estudio, otros autores han reportado que oscila entre 24 y 27 días ^{4,5,25}. El hecho de encontrarnos en un centro de atención terciaria donde se evalúan casos de difícil diagnóstico puede explicar la prolongación del tiempo que los pacientes permanecieron hospitalizados antes de arribar al diagnóstico. Otros

autores han reportado una proporción similar de pacientes con FOD, de 25%, 27% o 38%, remitidos por especialistas para su estudio en centros de atención terciaria ^{4,5,37}.

La duración de la fiebre y su forma de presentación (recurrente o no) han sido objeto de atención en otras series. Incluso se ha relacionado el tiempo de evolución de ésta con la probabilidad de establecer el diagnóstico definitivo. Autores como Knockaert et al. ⁴⁶ y De Kleijn et al. ⁵ refieren que en más del 50% de sus casos no se pudo determinar la causa de FOD cuando al momento de evaluarlos tenían un síndrome febril con una duración superior a 6 meses. No sucedió así en los casos aquí reportados donde el porcentaje de pacientes que permanecieron sin diagnóstico cuando la fiebre tuvo esta duración fue bajo.

La presencia de fiebre recurrente (fiebre que fluctúa con períodos afebriles de al menos 2 semanas) varía entre 18 y 42% en las series reportadas en la literatura ^{46,66-68}. En nuestra serie, este tipo de fiebre se presentó con frecuencia inferior sin que pueda darse una explicación clara a este hecho.

La distribución de los casos en los tres grupos principales de diagnóstico y la frecuencia con que se presentan los distintos diagnósticos específicos dentro de los grupos es común en la literatura sobre el tema.

La mayor frecuencia de neoplasias como causa de FOD fue reportada por Larson et al. ² en 1982 con 31%, en una de las primeras series. En estudios ulteriores han ocupado un tercero o cuarto lugar en diversas regiones geográficas ^{5, 25,31, 36,69}. Se destacan en este grupo las enfermedades hematológicas malignas entre las cuales los linfomas malignos se identifican como las neoplasias que con mayor frecuencia causan FOD en adultos, algo que se corroboró en nuestro estudio. De Kleijn et al. ¹⁹ reportaron 52,4% de linfomas malignos en 21 pacientes con neoplasias como causa de FOD. En una revisión de estudios realizados en España, donde se evaluó la experiencia en FOD durante 20 años, los linfomas malignos representaron el 51,7% de las neoplasias ^{2,5,6,70,71}. Se ha señalado que la fiebre aparece con frecuencia cuando los linfomas malignos están en estadios avanzados, lo que coincide con nuestros resultados ^{72,73}.

El número de casos con enfermedades inflamatorias no infecciosas ha aumentado a partir de la década del 90, según han señalado diversos autores. Varias series, entre las

que puede situarse la nuestra, reportan porcentajes entre 25 y 30% y la colocan, sola o junto a las neoplasias como la primera causa de FOD^{6,32}.

La enfermedad de Still se presenta, en el grupo de EINI, como la afección reumatológica más frecuente en varias series, incluyendo la que es objeto de este estudio, con una frecuencia similar a la reportada por Iikuni et al.⁶ de 33% en este grupo de FOD.

Las enfermedades infecciosas fueron la primera o segunda causa de FOD en los estudios iniciales de Petersdorf y Beeson¹ (36%) en 1961 y de Larson et al.² (30%) en 1982. A partir de los años 90 se redujo su frecuencia como ya se mencionó en la introducción.

En cuanto a las infecciones, autores como Zenone et al.³⁷ y Bleeker-Rovers et al.²⁵ señalaron en estudios recientes una frecuencia similar a la de este trabajo con 22,9% y 16% respectivamente, y representaron la tercera o la cuarta causa de FOD. A pesar de que su frecuencia se ha reducido, las infecciones aún representan una categoría diagnóstica importante como etiología de FOD^{9,40,41}.

Dos de los cuatro pacientes con tuberculosis tuvieron un síndrome febril de 6 a 7 meses de evolución, y en todos los casos hubo algún grado de afección extrapulmonar (tuberculosis miliar, de ganglio linfático, de pericardio), como suele ocurrir cuando la tuberculosis se presenta como FOD^{64,74}.

Los pacientes con infección por VIH constituyen un grupo particular de FOD^{8,75}. La presencia de casos sin diagnóstico previo de síndrome de inmunodeficiencia adquirida, indica la necesidad de tener en cuenta esta entidad dentro del grupo de las infecciones. Aproximadamente el 10% de los pacientes seropositivos en países occidentales tienen 50 o más años de edad, en este reporte se corroboró la presencia de SIDA a partir de esta edad⁷⁶.

Varios autores han descrito la frecuencia de los síntomas y signos en diferentes series de FOD. En correspondencia con nuestros resultados De Kleijn et al.⁵ reportaron la pérdida de peso (55,7%), las artralgias (28,7%) y los antecedentes patológicos (78,4%) dentro de los aspectos clínicos más frecuentes.

Iikuni et al. ⁶ encontraron con mayor frecuencia: adenopatías (41,2%), rash cutáneo (16,3%), hepatoesplenomegalia (14,4%), artralgias (13,7%) y soplo cardíaco (12,4%). Algunos de estos síntomas y signos también se incluyen entre los más frecuentes en este reporte.

Sin embargo la utilidad diagnóstica de los aspectos clínicos en la FOD ha sido poco estudiada, De Kleijn et al. ⁵ y Bleeker-Rovers et al. ²⁵ determinaron las manifestaciones clínicas más frecuentes en series de pacientes con FOD, pero no establecieron su orientación al diagnóstico de algún grupo de FOD en particular.

Otros autores como Cuhna et al. ^{17,21} y Tolia et al. ¹⁴ han señalado aspectos clínicos que sugieren neoplasias, infecciones o enfermedades inflamatorias no infecciosas, aunque no hemos encontrado en la literatura que estas afirmaciones se sustenten en una evaluación de las manifestaciones clínicas a partir de indicadores básicos como sensibilidad, especificidad, valores predictivos o coeficientes de verosimilitud. Solo pocos reportes hacen referencia de forma aislada a la sensibilidad de algunas manifestaciones clínicas en las principales categorías diagnósticas de FOD ⁶.

En este estudio se identificaron antecedentes patológicos, epidemiológicos, síntomas y signos con utilidad diagnóstica en los grupos de neoplasias, enfermedades inflamatorias no infecciosas e infecciones.

De acuerdo al resultado de este reporte, la presencia de antecedente patológico personal de cáncer en el paciente con FOD indica considerar la posibilidad de una neoplasia como diagnóstico definitivo, incluso después de transcurridos varios años del diagnóstico de enfermedad neoplásica. Esto ocurrió a partir de la diseminación del proceso neoplásico o de su transformación en neoplasias más agresivas cuando se trataba de enfermedades hematológicas malignas. De Kleijn et al. ⁵ han señalado que en pacientes con antecedentes patológicos personales de enfermedad maligna, el proceso diagnóstico debe dirigirse a evaluar una posible recurrencia del tumor. Otros autores insisten en la importancia de recoger este antecedente patológico, sin importar el período de tiempo transcurrido ^{17,33,71,73}.

Aunque el antecedente de haber recibido tratamiento inmunosupresor se encontró con mayor frecuencia en esta categoría diagnóstica, ninguno de los pacientes con este antecedente presentó neutropenia o leucopenia, ni tuvieron como causa de FOD una

infección. En estos casos la causa de FOD fue la neoplasia que motivó el empleo de dicho tratamiento.

Se destacó por su elevada sensibilidad la pérdida de peso mayor o igual a 15 libras en la categoría de neoplasias. Este resultado cobra más valor si consideramos que este signo estuvo presente en casi la mitad del total de pacientes estudiados. De forma similar Hirschmann³³ y Cunha et al.¹⁷ han señalado que la pérdida de peso sugiere enfermedad neoplásica particularmente cuando se asocia a pérdida del apetito sostenida. Por otra parte la pérdida de peso forma parte de los síntomas constitucionales o síntomas B que pueden estar presentes en los linfomas malignos⁷³. Bleeker-Rovers et al.²⁵ reportaron que este signo tuvo utilidad diagnóstica, aunque sin precisar los grupos de FOD o entidades donde se observó. La pérdida de peso fue la segunda manifestación clínica más frecuente en el estudio de De Kleijn et al.⁵.

Autores como De Kleijn et al.¹⁹ y Knockaert⁷⁷ han señalado que cuando hay anemia existe mayor probabilidad de establecer el diagnóstico etiológico de la FOD, sin relacionarla con causas o grupos específicos. De acuerdo al resultado de este trabajo, cuando existe anemia el primer grupo a considerar deben ser las neoplasias debido a la mayor sensibilidad que mostró la presencia de palidez de piel o de mucosas en esta categoría diagnóstica.

Las adenopatías constituyen un signo a pesquisar en el examen físico de los pacientes con FOD. Estas pueden detectarse en enfermedades no neoplásicas, aunque desde las primeras series de FOD publicadas se reconoció que su presencia sugiere el diagnóstico de enfermedad neoplásica, en particular linfomas malignos^{2,17,78}. En este estudio se evidenció mayor frecuencia de adenopatías en los pacientes con neoplasias.

En cuanto a su localización, los sitios que se recomiendan para la toma de biopsia por su mayor rendimiento diagnóstico son las regiones cervical, supraclavicular o epitroclear^{21,79}. Se debe señalar que en este reporte las adenopatías localizadas en región inguinal fueron útiles para el diagnóstico de neoplasia. Las adenopatías en ocasiones aparecen durante la evolución del paciente, por lo que debe insistirse en su búsqueda durante el examen físico periódico⁸⁰. Por otra parte más de dos tercios de los pacientes con enfermedad neoplásica no tenían adenopatías periféricas, por lo que su ausencia no excluye este grupo de FOD.

La coloración amarilla de piel, mucosas y escleróticas (íctero) es una manifestación clínica inusual en pacientes con FOD ^{5,6,14,21,25}. En este estudio se encontró mayor frecuencia de este signo en los grupos de neoplasias y de infecciones, en el último grupo debido a afección hepática en el curso de infecciones virales o bacterianas. En la literatura revisada la presencia de este signo se ha relacionado con enfermedades infecciosas, en particular con la etiología tuberculosa (hepatitis granulomatosa) ⁶⁴.

En el grupo de enfermedades inflamatorias no infecciosas al evaluar los coeficientes de verosimilitud positivos y los valores predictivos positivos, se encontró mayor frecuencia de diversos aspectos clínicos como fueron: antecedentes patológicos familiares de enfermedad del tejido conectivo, artritis, artralgias, mialgias, lesiones en piel incluida la presencia de púrpura, úlceras orales, manifestaciones neurológicas, cefalea, trastornos oculares y ausencia de pulsos. De forma coincidente, autores como Cunha et al. ^{17,21} sugieren considerar la categoría de enfermedades inflamatorias no infecciosas cuando se presente alguna de estas manifestaciones clínicas. Asimismo Iikuni al. ⁶ al evaluar las principales categorías diagnósticas de FOD, encontraron un predominio de manifestaciones clínicas como artralgias (42,2%), rash cutáneo (31,1%) y mialgias (13,3%) en el grupo de pacientes con enfermedades inflamatorias no infecciosas.

La artritis es una manifestación clínica usual en entidades como el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad de Still y la artritis reumatoide de inicio tardío. En la enfermedad de Still generalmente es simétrica y las articulaciones más afectadas incluyen muñecas, rodillas y tobillos ^{21,59}. En este reporte la enfermedad de Still y el lupus eritematoso sistémico fueron causas frecuentes de artritis, con una distribución de afección articular semejante a la reportada. Hubo una paciente con artritis reumatoide de presentación tardía a los 71 años, lo que está señalado en la literatura ⁸¹.

En la enfermedad de Still se han descrito maculas de color rosado salmón o erupción maculopapulosa, que suelen ser transitorias y no pruriginosas ^{59,82}. Las lesiones dermatológicas en esta afección tuvieron una apariencia similar a lo señalado en la literatura, aunque en ocasiones persistieron durante varios días. En la granulomatosis de Wegener están descritas alteraciones en piel como úlceras, pápulas necróticas, hasta lesiones tipo piodermia gangrenosa, lesiones dermatológicas con estas características se observaron en los pacientes con este diagnóstico definitivo ⁸³. Bleeker-Rovers et al. ²⁵

encontraron que las lesiones de piel eran una de las manifestaciones clínicas con contribución diagnóstica, aunque no precisaron en que grupo de FOD.

La cefalea de inicio reciente en los pacientes con diagnóstico de arteritis temporal coincide con las características de la cefalea que sugieren este diagnóstico ^{57,58}.

La presencia de trastornos visuales o de manifestaciones neurológicas contribuyó principalmente al diagnóstico de síndromes vasculíticos. En correspondencia con este resultado Cunha ^{17,21} ha descrito que estas alteraciones están usualmente presentes en afecciones como: arteritis temporal, arteritis de Takayasu, lupus eritematoso sistémico y poliarteritis nudosa. Aunque la diplopía no es frecuente en la arteritis temporal (10%), se señala que su presencia asociada a otras manifestaciones clínicas sugiere el diagnóstico ⁵⁸. Por otra parte la aparición de neuropatía periférica en el paciente con FOD orienta al diagnóstico de poliarteritis nudosa, lo que coincide con nuestros resultados ^{33,59,84}.

La ausencia de pulsos requiere un diagnóstico etiológico rápido pues traduce un compromiso vascular arterial, lo que se corroboró en este estudio ⁵⁹.

Cuando la tuberculosis se presenta como FOD los síntomas y signos pueden ser inespecíficos, por lo que cobra importancia evaluar si existen aspectos epidemiológicos que orienten a considerar este diagnóstico como son el antecedente de convivencia con personas con tuberculosis o el antecedente de haber padecido la enfermedad ^{17,64}. Este reporte mostró mayor frecuencia de estos antecedentes epidemiológicos en los casos con infecciones, lo que ratifica el valor de pesquisarlos.

Este trabajo indica que cuando exista pérdida de peso mayor o igual a 15 libras hay que considerar las infecciones como causa de FOD. Esta manifestación clínica se ha descrito en endocarditis infecciosa, tuberculosis o SIDA ^{17,75,85}. En el SIDA puede existir pérdida de peso mayor al 10% del peso corporal, lo que se constató en la mayoría de los casos con este diagnóstico definitivo ⁷⁵.

La palidez de piel o de mucosas tuvo una sensibilidad mayor de 50% en los tres grupos de FOD evaluados, con una baja especificidad, lo que indica que en presencia de este signo hay que investigar las categorías de neoplasias, enfermedades inflamatorias no infecciosas e infecciones. De Kleijn et al. ¹⁹ reportaron que en presencia de anemia es

poco probable que el paciente quede sin diagnóstico por lo que deben evaluarse los grupos principales de FOD, lo que se corresponde con nuestro resultado.

Se ha señalado que el antecedente patológico familiar de cáncer puede sugerir la posibilidad de una neoplasia oculta como causa de FOD ¹⁴. En este reporte no se demostró mayor frecuencia de este antecedente patológico en los pacientes con neoplasias.

El patrón febril recurrente y la esplenomegalia se han relacionado con neoplasias, en particular linfomas malignos, lo que no se demostró en esta investigación, a pesar de que las enfermedades hematológicas malignas representaron más de la mitad de los casos en la categoría de neoplasias ^{33,66,80}. Iikuni et al. ⁶ encontraron que el 75% de los casos con linfoma maligno tuvieron fiebre recurrente.

Autores como Hirschmann ³³, Arnow ⁷³ y Knockaert ⁴⁷ han señalado que en presencia de períodos febriles prolongados debe considerarse el grupo de EINI, y son poco probables los grupos de infecciones o neoplasias como causa de FOD. De acuerdo al resultado de este estudio la fiebre de 6 meses o más de duración no sugiere mayor probabilidad de algún grupo específico de FOD.

Si bien en la literatura se describe un patrón de fiebre recurrente en entidades como la enfermedad de Still, en este reporte no se encontró mayor frecuencia de este patrón febril en el grupo de EINI ^{49,66,82}.

Iikuni et al. ⁶ encontraron que las adenopatías tuvieron una sensibilidad de 64% en el grupo de EINI. En nuestro reporte no hubo mayor frecuencia de adenopatías en esta categoría diagnóstica.

Es conocido que los viajes a otras regiones geográficas pueden determinar la aparición de infecciones exóticas como causa de FOD ¹⁷. Este antecedente fue más frecuente en la categoría de infecciones, sin embargo la única infección que se relacionó con el mismo fue el SIDA, afección que se reporta en nuestro país.

Los escalofríos pueden estar presentes en causas infecciosas y no infecciosas de FOD ³³. En correspondencia con esto no se observó mayor frecuencia de escalofríos en ninguno de los grupos de FOD evaluados.

Aunque en este reporte se encontró mayor frecuencia de antecedentes patológicos personales de valvulopatía o de cardiopatía congénita, así como disfagia en los pacientes con EINI, esto no se reconoce en la literatura revisada y consideramos que no son aspectos clínicos con utilidad diagnóstica en esta categoría de FOD ^{14,17,21,33,80}.

A pesar de que se encontró mayor frecuencia de enterorragia en el grupo de infecciones, la mayoría de los tres pacientes que esto ocurrió fue secundaria a sangrado digestivo alto provocado por empleo de antiinflamatorios no esteroideos.

El antecedente de cirugía estomatológica en los tres meses previos al inicio de la fiebre fue más frecuente en el grupo de neoplasias, sin embargo no existe información en la literatura revisada que permita considerarlo como un antecedente con utilidad diagnóstica en esta categoría de FOD ^{14,17,21,33,80}.

Rara vez las investigaciones de laboratorio clínico que incluyen estudios hematológicos y de química sanguínea orientan al diagnóstico definitivo, sin embargo pueden ayudar a establecer hipótesis diagnósticas principalmente cuando se correlacionan con los aspectos clínicos y cuando estas investigaciones se evalúan en conjunto ^{86,87}.

En la literatura se han vinculado la anemia y la eritrosedimentación acelerada con la presencia de neoplasias, en este sentido Esposito y Gleckman ⁸⁸ reportaron estas alteraciones en todos los pacientes con linfoma maligno como causa de FOD. Por otra parte Iikuni et al. ⁶ encontraron que las neoplasias ocupaban el segundo lugar como causa de eritrosedimentación muy acelerada en pacientes con FOD. En este reporte se encontraron anemia y eritrosedimentación acelerada en un número alto de pacientes en todas las categorías de FOD evaluadas, sin embargo se determinó que a partir de determinados parámetros estas alteraciones son más frecuentes en los pacientes con neoplasias.

Los valores de eritrosedimentación muy acelerados también se han relacionado con el grupo de enfermedades inflamatorias no infecciosas, así ocurrió en un estudio de 153 pacientes con FOD donde este grupo mostró las cifras más altas ⁶. De acuerdo al resultado de este trabajo también hay que considerar este grupo de FOD cuando existan estos valores de eritrosedimentación, aunque su sensibilidad fue claramente inferior a la reportada en la categoría de neoplasias.

La mayor frecuencia de trombocitosis en el grupo con neoplasias coincide con otros reportes, entre las afecciones que se han relacionado con esta alteración de laboratorio se señalan, linfomas, carcinomas y síndromes mieloproliferativos crónicos ^{14,17}.

Es conocido que las vasculitis pueden producir glomerulonefritis que se evidencia por cambios en el sedimento urinario e incluso insuficiencia renal, esto explica la mayor frecuencia de cifras de creatinina elevada y de alteraciones en la cituria que se encontraron en el grupo de enfermedades inflamatorias no infecciosas ^{59,89}. En algunos casos el daño renal se corroboró a partir de la biopsia.

La dosificación de ferritina mostró utilidad en el grupo de enfermedades inflamatorias no infecciosas donde su sensibilidad y su valor predictivo positivo fueron elevados, diversos reportes coinciden con este resultado y señalan que este estudio es particularmente útil en la enfermedad de Still donde usualmente alcanza valores muy altos, >1000 ng/ml, como ocurrió en este estudio ^{17,59,90-92}.

Las cifras elevadas de creatinfosfoquinasa (CK) contribuyeron al diagnóstico de miopatías inflamatorias idiopáticas, aunque esto ocurrió en un número reducido de casos. La polimiositis y la dermatomiositis son causas raras de FOD ⁹³.

La trombocitopenia en el paciente con FOD se ha relacionado con enfermedades infecciosas, lo que se corrobora en este estudio, en este grupo se encontró ligero predominio en los pacientes con SIDA. Se ha reportado esta alteración hematológica en tuberculosis miliar, infección por HIV, infección por citomegalovirus e infección por virus de Epstein-Barr ¹⁷.

Puede existir daño hepático en el curso de las principales infecciones que son causa de FOD, entre las que se encuentran los abscesos intraabdominales, el SIDA y la tuberculosis ^{21,64,75}. Esto coincide con nuestros resultados en relación con la necesidad de pesquisar enfermedades infecciosas cuando existan cifras elevadas de bilirrubina total.

La presencia en este estudio de hemoglobina menor a 110 g/L y eritrosedimentación mayor a 20 mm/h en la mayoría de los pacientes incluidos en las categorías de enfermedades neoplásicas, enfermedades inflamatorias no infecciosas y enfermedades infecciosas, se corresponde con la mayor probabilidad reportada de identificar la causa de FOD cuando existen estas alteraciones ¹⁹.

En un estudio la hipoalbuminemia se asoció con mayor probabilidad de establecer la causa de la FOD, aunque no se ha relacionado con alguna categoría diagnóstica o causa específica ¹⁹. Este reporte se evidenció una elevada sensibilidad de la hipoalbuminemia en los grupos de enfermedades inflamatorias no infecciosas y de neoplasias.

Aunque las cifras de LDH elevadas se reportan con mayor frecuencia en pacientes con neoplasias hematológicas como linfomas malignos, leucemias crónicas y trastornos mieloproliferativos crónicos, esto no se constató en este grupo de FOD ¹⁷.

Varios autores han reportado en series de casos de 27% a 50% de pacientes con alteración en las pruebas de función hepática, sin embargo han sido alteraciones inespecíficas que no se han relacionado con mayor probabilidad de establecer el diagnóstico a través de la biopsia hepática ^{19,25,94,95}. Nuestros resultados son similares, ya que se encontró una elevación de transaminasas en una proporción similar de casos, aunque con baja sensibilidad y baja especificidad en los tres grupos de FOD evaluados.

La fosfatasa alcalina (FAL) es una prueba de laboratorio poco específica, puede estar elevada en afecciones que se incluyen en diversos grupos de FOD entre las que se señalan: arteritis temporal, tuberculosis, hipernefoma y tiroiditis ^{17,96}. En correspondencia con esto la FAL tuvo baja especificidad en los grupos de neoplasias, enfermedades inflamatorias no infecciosas e infecciones.

En este reporte se encontró que la mayoría de los estudios inmunológicos tuvo baja sensibilidad en los tres grupos de FOD evaluados. Autores como De Kleijn et al. ¹⁹ y Bleeker-Rovers et al. ²⁵ al evaluar los estudios inmunológicos han señalado que estas investigaciones deben realizarse cuando existan aspectos clínicos que orienten hacia determinada afección inmunológica.

El factor reumatoide puede elevarse tanto en enfermedades inflamatorias no infecciosas como en infecciones crónicas, entre estas últimas se encuentran la endocarditis infecciosa, la tuberculosis y la hepatitis viral ⁹⁷. En este estudio fue particularmente útil en pacientes con enfermedades inflamatorias no infecciosas. De forma similar los anticuerpos antinucleares mostraron un valor predictivo positivo elevado y un coeficiente de verosimilitud positivo elevado en este grupo de FOD. Otros estudios inmunológicos evaluados no mostraron utilidad en esta categoría diagnóstica.

Se ha reportado que la electroforesis de proteínas a partir de un patrón de gammapatía monoclonal puede brindar orientación al diagnóstico de neoplasias como los linfomas malignos ²¹, lo que no se constató en este estudio.

La búsqueda de infecciones continúa siendo una prioridad en la evaluación de los pacientes con FOD ⁹. Solo dos estudios microbiológicos mostraron utilidad diagnóstica en la categoría de infecciones, el antígeno de superficie y la prueba de VIH. La infección por virus B de hepatitis no se relaciona con frecuencia con la FOD, así un estudio realizado en Turquía donde se recopilaron varias series de casos de ese país mostró que la hepatitis crónica solo representó el 1% de un total de 403 pacientes con enfermedades infecciosas ³⁶. Sin embargo este estudio demuestra que la presencia de antígeno de superficie sugiere el diagnóstico de infección.

El número de casos con FOD causada por SIDA debe aumentar si consideramos que esta entidad constituye un grupo específico de creciente importancia ⁷⁵. La prueba de VIH es útil para la identificación de estos enfermos como se corrobora en esta investigación.

En este trabajo no se demostró que los hemocultivos positivos fueran útiles para el diagnóstico de infecciones, de forma similar autores como Bleeker-Rovers²⁵, Knockaert⁴, y De Kleijn ¹⁹ reportaron que esta investigación tuvo pobre contribución diagnóstica en sus series de casos. Esta pobre utilidad diagnóstica se ha vinculado con la reducción en el número de casos con endocarditis infecciosa, como ocurrió en este estudio ^{4,19,25}. Los urocultivos tampoco mostraron utilidad diagnóstica, lo que coincide con los reportes de Bleeker-Rovers et al. ²⁵ y De Kleijn et al. ¹⁹.

De Kleijn et al. ¹⁹ encontraron linfocitosis atípica en los 5 pacientes con infección por citomegalovirus. En este reporte las serologías para citomegalovirus o Epstein-Barr virus no fueron útiles para el diagnóstico, lo que puede estar en relación con la ausencia de alteraciones de clínicas o de laboratorio que justificaran su indicación.

La prueba cutánea de tuberculina tiene un valor limitado para apoyar o excluir el diagnóstico de tuberculosis en los casos con FOD, en este estudio no tuvo contribución diagnóstica ^{9,64,73}.

A partir de la introducción de estudios de imágenes en particular el ultrasonido y la tomografía axial computarizada se modificó la conducta diagnóstica en los pacientes

con FOD, estas investigaciones en algunas ocasiones permiten realizar el diagnóstico definitivo y en otras constituyen una guía para la realización de procedimientos invasivos ³³. Sin embargo en la literatura revisada prácticamente no encontramos reportes donde se estimen indicadores como sensibilidad, especificidad, valores predictivos y coeficientes de verosimilitud para evaluar la utilidad de estos medios diagnósticos en los principales grupos de FOD.

El Rx de tórax tuvo baja sensibilidad para detectar alteraciones en los principales grupos de FOD, aunque se identificaron signos radiológicos que orientan hacia algunas categorías diagnósticas. De acuerdo al resultado de este estudio la presencia de derrame pleural sugiere infecciones. Larson et al. ² reportaron que el Rx de tórax contribuyó al diagnóstico definitivo en cinco pacientes con infecciones, y su sensibilidad en ese grupo de FOD también fue baja (15%). Por otra parte el ensanchamiento mediastinal fue útil para el diagnóstico de neoplasias en este estudio, lo que se corresponde con la contribución reportada del Rx de tórax para el diagnóstico de linfomas de Hodgkin y no Hodgkin en pacientes con FOD ¹⁹.

El ultrasonido abdominal es un estudio de imagen que se realiza en la primera etapa del diagnóstico de la FOD, entre sus ventajas se señalan que es útil para el rastreo del hemiabdomen superior, su bajo costo, ausencia de radiaciones y pocas molestias para el paciente. Cuando se estimaron la sensibilidad y la especificidad del ultrasonido abdominal en las categorías de neoplasias, infecciones y enfermedades inflamatorias no infecciosas estas no fueron altas, sin embargo se identificaron alteraciones ultrasonográficas específicas con mayor frecuencia en cada uno de estos grupos. De Kleijn et al. ¹⁹ en un estudio de 167 pacientes con FOD demostraron que el ultrasonido abdominal tenía utilidad para el diagnóstico de linfomas malignos, metástasis hepáticas y abscesos hepáticos. Este hallazgo resulta similar al que se muestra en este estudio si se considera que las principales alteraciones ultrasonográficas encontradas en los pacientes con neoplasias fueron las adenopatías profundas o la hepatoesplenomegalia que contribuyeron al diagnóstico afecciones hematológicas malignas o de tumores sólidos metastásicos, por otra parte los nódulos hepáticos fueron más frecuentes en los pacientes con infecciones lo que fue útil para el diagnóstico de abscesos hepáticos. El ultrasonido abdominal es un medio diagnóstico reconocido para la detección de colecciones intraabdominales, lo que se corresponde con el resultado de este estudio ^{77,98}.

Algunos de los resultados difieren de otros reportes, así de acuerdo a la información que brindan autores como López Rodríguez et al.⁹⁹, la esplenomegalia fue útil para el diagnóstico de infecciones con un coeficiente de verosimilitud positivo de 2,1, lo que difiere del resultado de este estudio donde la esplenomegalia contribuyó al diagnóstico de enfermedades inflamatorias no infecciosas con un elevado coeficiente de verosimilitud positivo en ese grupo. Por otra parte la presencia de ascitis sugiere enfermedad inflamatoria no infecciosa de acuerdo al resultado de este estudio, López Rodríguez et al.⁹⁹ no encontraron mayor frecuencia de ascitis en ninguno de los grupos de FOD. Se debe considerar que en el trabajo ya mencionado el número total de pacientes con FOD fue reducido (n=24)⁹⁹.

La TAC de abdomen es particularmente útil para identificar procesos linfoproliferativos y abscesos intraabdominales, es muy efectiva para detectar alteraciones en el retroperitoneo^{12,77,100}. En correspondencia con esto la TAC de abdomen en este estudio mostró alta sensibilidad para detectar alteraciones en los pacientes con infecciones y en los pacientes con neoplasias. En el grupo con infecciones se encontró mayor frecuencia de nódulos hepáticos y fue un estudio útil en la detección de colección intraabdominal, estas alteraciones se relacionaron con abscesos hepáticos y pancreáticos. La mayor frecuencia de hepatomegalia en este grupo tiene poca utilidad diagnóstica y ha sido considerada como una alteración inespecífica por algunos autores¹⁰¹. La presencia de adenopatías profundas en la TAC de abdomen sugiere neoplasia, si consideramos el elevado valor predictivo positivo y el coeficiente de verosimilitud positivo de esta alteración en los pacientes con esta causa de FOD. De forma similar autores como Knockaert et al.⁴ y Quinn et al.¹⁰¹ reportaron la utilidad de la TAC de abdomen para el diagnóstico de abscesos intraabdominales, así como para la detección de adenopatías profundas en pacientes con linfoma maligno que en ocasiones solo tienen compromiso retroperitoneal. En los reportes de Quinn et al.¹⁰¹ y de Lebas et al.¹⁰², al igual que en este estudio, la TAC de abdomen resultó superior al ultrasonido abdominal. En relación con las alteraciones tomográficas específicas hay resultados que no coinciden con los de este estudio, así en el estudio de López Rodríguez et al.⁹⁹ la esplenomegalia fue útil para el diagnóstico de infecciones con un valor predictivo positivo de 83%, aunque ese estudio incluyó un número reducido de pacientes, como ya se mencionó.

Hay que considerar que aunque la TAC de abdomen es un medio diagnóstico de alta sensibilidad, tiene baja especificidad, por lo que no se deben magnificar sus resultados

para evitar someter a los pacientes a procedimientos diagnósticos invasivos innecesarios¹⁹. En este reporte este medio diagnóstico tuvo baja especificidad en las tres categorías de FOD evaluadas.

Hay pocos estudios que revisen el empleo de la TAC de tórax en pacientes con FOD¹⁹. La TAC de tórax es indispensable para examinar el mediastino, sitio de localización frecuente de tumores^{77,103}. Al estimar su sensibilidad y especificidad en los principales grupos de FOD no hubo valores altos en este reporte, sin embargo al evaluar alteraciones tomográficas específicas se encontró mayor frecuencia de adenopatías mediastinales en la categoría de neoplasias, lo que contribuyó sobre todo al diagnóstico de enfermedades hematológicas malignas. Es de interés la presencia de engrosamiento pericárdico en la TAC de tórax con mayor frecuencia en los grupos de infecciones y de neoplasias, en el primer grupo se relacionó con TB pleuropericárdica, y en el segundo grupo fue expresión de metástasis cardíaca. De forma coincidente De Kleijn et al.¹⁹ encontraron que la TAC de tórax contribuyó al diagnóstico de pericarditis tuberculosa y de linfomas malignos, entre otras entidades. Asimismo un estudio en pacientes con FOD clásica demostró la contribución diagnóstica de la TAC de tórax en enfermedades infecciosas en particular tuberculosis y en enfermedades neoplásicas⁹⁹. Es conocido que la afección pulmonar puede formar parte de las manifestaciones clínicas de diversas enfermedades inflamatorias no infecciosas, lo que pudiera explicar el incremento ligero en la frecuencia de lesiones parenquimatosas pulmonares en los pacientes incluidos en este grupo de FOD⁵⁹.

La sensibilidad del ecocardiograma transtorácico fue baja en los tres grupos de FOD. Hay que destacar que este proceder tuvo su mayor utilidad diagnóstica en la categoría de neoplasias con la detección de metástasis cardíacas a partir de la presencia de infiltración pericárdica (engrosamiento) o de masas intracardíacas. En el grupo de infecciones contribuyó al diagnóstico de pericarditis tuberculosa con la detección de afectación pericárdica (derrame o engrosamiento). De forma coincidente De Kleijn et al.¹⁹ reportaron utilidad diagnóstica del ecocardiograma transtorácico en afecciones que incluyeron infiltración pericárdica por leucemia aguda y pericarditis tuberculosa.

Hay que señalar la pobre contribución diagnóstica del ecocardiograma transtorácico para la detección de vegetaciones en los pacientes con infecciones en este estudio, lo que se expresa a partir de estimados de sensibilidad, valor predictivo positivo y

coeficiente de verosimilitud positivo muy bajos. Es conocida la baja sensibilidad (48-63%) del ecocardiograma transtorácico para la detección de vegetaciones, por lo que se recomienda realizar ecocardiograma transesofágico cuando existe la sospecha diagnóstica de endocarditis infecciosa ¹⁰⁴. Llama la atención la elevada frecuencia de vegetaciones en la categoría de neoplasias pues en ninguno de estos casos se diagnosticó endocarditis marántica. Se han reportado resultados falsos positivos incluso con ecocardiograma transesofágico, en este sentido Bleeker-Rovers et al. ²⁵ encontraron falsos positivos en el 22% de un total de 19 pacientes estudiados.

Los estudios histológicos constituyen una vía para establecer el diagnóstico definitivo en el síndrome de fiebre de origen desconocido. A través de ellos se pueden diagnosticar afecciones en cualquiera de los tres principales grupos de FOD ^{6,33}.

Se destaca la contribución diagnóstica de la biopsia de médula ósea en el grupo de neoplasias con un valor predictivo positivo y un coeficiente de verosimilitud positivo elevados, siendo útil principalmente para el diagnóstico de afecciones hematológicas malignas. En correspondencia con este resultado De Kleijn et al. ¹⁹ reportan que a través de esta investigación se estableció el diagnóstico de linfomas malignos, leucemias agudas y mielofibrosis, además de metástasis de adenocarcinoma. De igual forma diversos reportes señalan que cuando se arriba al diagnóstico definitivo de FOD a partir de la biopsia de médula ósea, las principales causas son las neoplasias y en particular las enfermedades hematológicas malignas (80%) ^{105,106}. Un estudio realizado en nuestro centro en un grupo de pacientes con diagnóstico definitivo de linfoma maligno como causa de FOD demostró que la BMO estableció el diagnóstico en el 40% de los casos ⁷².

En el reporte de Larson et al. ² los casos cuyo diagnóstico se estableció a partir de la biopsia de médula ósea no tenían síntomas ni signos que indicaran afección de esta, más recientemente otros autores han señalado que cuando hay anemia o trombocitopenia existe mayor probabilidad de establecer el diagnóstico de la causa de FOD a través de este proceder ^{105,106}. De acuerdo a los resultados de este reporte debe realizarse biopsia de médula ósea cuando exista sospecha de neoplasia a partir de la evaluación de los aspectos clínicos o de los estudios de laboratorio clínico o imagenológicos (ver algoritmo diagnóstico).

La biopsia hepática es un estudio invasivo que debe realizarse cuando existan manifestaciones clínicas como hepatomegalia o alteraciones en las pruebas de función

hepática (TGP, TGO, FAL), sin embargo estas alteraciones no permiten predecir que pacientes tendrán un resultado histológico positivo ^{12,77}.

La biopsia hepática por laparoscopia o percutánea no tuvo sensibilidad, valor predictivo positivo o coeficiente de verosimilitud positivo elevados cuando se evaluó en las categorías de infecciones, neoplasias y enfermedades inflamatorias no infecciosas. Solo se destaca la mayor frecuencia de hepatopatía crónica en la categoría de infecciones. Los resultados de otros reportes difieren de este estudio, así De Kleijn et al. ¹⁹ encontraron que esta investigación fue útil para el diagnóstico de infección micótica, adenocarcinoma o hepatitis granulomatosa, aunque en un número de casos muy reducido. Otros autores como Larson et al. ² y Hayakawa et al. ⁶¹ han señalado que la biopsia hepática es básicamente útil para el diagnóstico de hepatitis granulomatosa. En el reporte de Larson et al. ² esta investigación no contribuyó al diagnóstico de enfermedades hematológicas malignas.

La biopsia y la citología de ganglios linfáticos son procedimientos particularmente útiles en el estudio de la FOD cuando existen adenopatías ^{6,61}. Estas investigaciones tuvieron alta sensibilidad en la categoría de neoplasias, donde contribuyeron sobre todo al diagnóstico de enfermedades hematológicas malignas. En correspondencia con este resultado Iikuni et al. ⁶ reportaron que en el 67% de los casos con linfoma maligno el diagnóstico se estableció a través de la biopsia de ganglios linfáticos. Es conocido que la biopsia ganglionar en pacientes con FOD es útil principalmente para el diagnóstico de linfomas malignos ^{21,61}. Por otra parte se identificaron con mayor frecuencia alteraciones histológicas como la necrosis ganglionar a partir de la citología de ganglios, en la categoría de enfermedades inflamatorias no infecciosas. Este resultado de linfadenitis necrotizante orientó al diagnóstico de entidades autoinmunes, lo que se corresponde con lo reportado ⁵⁹. En la literatura se reporta que los granulomas en biopsias ganglionares pueden representar trastornos granulomatosos o linfomas malignos, en este estudio la presencia de esta alteración histológica contribuyó al diagnóstico de infecciones granulomatosas ^{21,61,79}.

Autores como Cunha ²¹, De Kleijn ¹⁹ y Hayakawa ⁶¹ han señalado una baja contribución diagnóstica cuando las adenopatías están localizadas de forma aislada en la región cervical o inguinal. En este reporte tuvieron utilidad diagnóstica las

adenopatías localizadas en diversas cadenas ganglionares periféricas como: cervical, inguinal, supraclavicular y axilar.

Conclusiones del capítulo

Se expusieron los resultados obtenidos, a partir del empleo de indicadores estadísticos, en la evaluación de los aspectos clínicos y de las investigaciones en los grupos de infecciones, neoplasias y enfermedades inflamatorias no infecciosas. Se determinaron aquellos aspectos clínicos con valor diagnóstico y las investigaciones que resultaron útiles en los grupos de FOD evaluados. Los resultados de esta investigación se compararon con lo reportado en la literatura.

Capítulo 4

PROPUESTA DE ALGORITMO

DIAGNÓSTICO

4.PROPUESTA DE ALGORITMO DIAGNÓSTICO

Introducción

Un enfoque seguido por algunos autores en el afán de encontrar el camino más eficiente para arribar a un diagnóstico etiológico correcto y definitivo ha sido la construcción de los llamados algoritmos diagnósticos. Se trata de esquemas donde se ordena el proceso de búsqueda del diagnóstico definitivo a través de pasos que parten del reconocimiento del paciente como portador de una FOD y guía al médico para indicar exámenes específicos. En general los algoritmos propuestos están diseñados para casos sin pistas diagnósticas y solo incluyen como aspecto clínico la edad. Autores como Knockaert ⁷⁷, Mourad ¹², Woolery ⁷⁶ y Roth ¹⁰⁷ han elaborado algoritmos diagnósticos, algunos se fundamentan en estudios con una evidencia favorable reportada, como la TAC de abdomen, o la biopsia de arteria temporal, otros algoritmos se han diseñado para grupos específicos de FOD como los ancianos ⁷⁶. Knockaert et al. ^{9,108} han señalado inconvenientes para elaborar un algoritmo diagnóstico en un síndrome de esta complejidad. La construcción y divulgación de un algoritmo diagnóstico en la FOD representa una manera práctica de organizar la información de los resultados obtenidos en relación con la importancia de los aspectos clínicos y de las investigaciones, lo que puede ser una buena manera de transmitir a otros médicos e investigadores la experiencia alcanzada por los especialistas que se han dedicado a la atención de estos pacientes.

Objetivos del capítulo

1. Presentar un algoritmo diagnóstico, elaborado a partir del valor diagnóstico encontrado en este estudio de los aspectos clínicos y de las investigaciones, para evaluar los pacientes con FOD.

Método

Para elaborar este algoritmo de aproximación al diagnóstico en el paciente con síndrome de fiebre de origen desconocido se tuvieron en cuenta aspectos relacionados con los resultados de este estudio, estos fueron: frecuencia de los principales grupos de FOD en nuestro medio (neoplasias, enfermedades inflamatorias no infecciosas e infecciones) y de las principales causas dentro de cada categoría, contribución diagnóstica de los aspectos clínicos y de las investigaciones en cada grupo de FOD, se consideraron útiles para el diagnóstico aquellos aspectos clínicos e investigaciones con sensibilidad igual o mayor del 50% en uno o dos grupos de FOD o aquellos con coeficiente de verosimilitud positivo igual o mayor de 2 o con valor predictivo positivo por encima de 60%, en uno o dos grupos de FOD. Se consideró además lo reportado en la literatura con relación a edades de presentación más frecuente y manifestaciones clínicas de entidades que causan FOD, así como utilidad diagnóstica de aspectos clínicos y/o de investigaciones en grupos o causas de FOD.

El algoritmo incluye varias figuras porque no es posible poner toda la información en una sola hoja y para facilitar la lectura. Como se observa en las figuras, los rombos significan preguntas y los cuadros toma de decisiones o diagnósticos definitivos. Aunque puedan coincidir diversas manifestaciones clínicas o resultados de investigaciones, se ha establecido una prioridad y se ha seleccionado un orden de evaluación de estos.

Resultados

Las Figuras 2a hasta la 2f (Anexo 2) ilustran lo que se propone como algoritmo o serie de pasos para el estudio de pacientes con FOD en nuestro medio, a partir de los resultados obtenidos en este estudio. La aplicación del algoritmo se inicia a partir de que el paciente se encuentra hospitalizado para el estudio de un síndrome febril prolongado y cumple los criterios que definen la FOD. Lo primero que debe hacerse es retirar todos los medicamentos que no resultan imprescindibles, si la fiebre desaparece en las primeras 72 horas se puede concluir que se trataba de una fiebre por medicamentos (Figura 2a del Anexo 2). Si la fiebre persiste se evalúan los antecedentes patológicos personales, los antecedentes epidemiológicos y las manifestaciones clínicas con el objetivo de identificar aquellos aspectos clínicos con contribución diagnóstica, esta información se obtiene a partir del interrogatorio y examen físico repetidos.

En la Figura 2a (Anexo 2) se muestra la evaluación de los aspectos clínicos: si existe pérdida de peso mayor o igual a 15 libras o antecedente patológico personal de cáncer o adenopatías periféricas se evalúan en primer lugar las neoplasias (Figura 2c del Anexo 2), en los casos con pérdida de peso de esta cuantía que no se demuestre neoplasia debe seguirse el algoritmo para infecciones (Figura 2e del Anexo 2). Si no se establece el diagnóstico definitivo se determina si hay manifestaciones clínicas que sugieran enfermedades inflamatorias no infecciosas, estas incluyen: artritis, lesiones en piel, neuropatía periférica, mialgias, artralgias, trastornos visuales, úlceras orales, ausencia de pulsos. Si existe alguna de estas manifestaciones clínicas de forma aislada o combinada se debe aplicar el algoritmo para esta categoría diagnóstica (Figura 2d del Anexo 2). Ante la presencia de cefalea o de manifestaciones neurológicas se realizará TAC de cráneo y se deben considerar en primer lugar las enfermedades inflamatorias no infecciosas (Figura 2d del Anexo 2), de no arribarse a diagnóstico deben evaluarse las neoplasias (Figura 2c del Anexo 2). Si existe el antecedente epidemiológico de haber padecido tuberculosis o de convivencia con personas que padecieron esta enfermedad hay que seguir los pasos para el diagnóstico de esta entidad establecidos en el algoritmo para infecciones (Figura 2e del Anexo 2). Cuando se detecten soplos se debe considerar la hipótesis de endocarditis infecciosa (Figura 2e del Anexo 2). En presencia de íctero y de alteración en las pruebas de función hepática (TGP, TGO, FAL) debe evaluarse la realización de biopsia hepática por la posibilidad de neoplasias o de infecciones con afección hepática. Si al evaluar los aspectos clínicos no existe orientación diagnóstica

hacia algún grupo de FOD se deben revisar los resultados de las investigaciones básicas, que en este algoritmo se incluyen las siguientes: hemograma con diferencial, eritrosedimentación, conteo de plaquetas, creatinina, transaminasa glutámico-oxalacética (TGO), transaminasa glutámico-pirúvica (TGP), fosfatasa alcalina (FAL), hemocultivos (3), cituria, Rx de tórax, ultrasonido abdominal.

Las investigaciones básicas se evaluarán en el siguiente orden: se le dará prioridad al resultado del ultrasonido abdominal y a la presencia de alteraciones ultrasonográficas específicas que orientan hacia los principales grupos de FOD, como se observa en la Figura 2b (Anexo 2). En el caso de que solo se detecte esplenomegalia se determinará si existe alguna manifestación clínica que sugiera enfermedad inflamatoria no infecciosa (Figura 2d del Anexo 2), de no ser así se valorarán las neoplasias (Figura 2c del Anexo 2). De no arribarse al diagnóstico se revisará si existen hemocultivos positivos en cuyo caso se investigará en primer lugar endocarditis infecciosa y posteriormente abscesos intraabdominales o en otras localizaciones (Figura 2e del Anexo 2). A continuación se determinará si existen alteraciones en el hemograma con diferencial, en particular cifras de hemoglobina ≤ 80 g/L o cifras de plaquetas $\geq 600,00/\text{mm}^3$, ante la presencia de alguna de estas alteraciones se realizará biopsia de médula ósea, aunque no existan manifestaciones clínicas que sugieran neoplasia. Si es necesario se valorará la eritrosedimentación, ante la presencia de cifras ≥ 100 mm/h se evaluarán en primer lugar las neoplasias (Figura 2c del Anexo 2) y si no se establece el diagnóstico las enfermedades inflamatorias no infecciosas (Figura 2d del Anexo 2). Se considerará si en el Rx de tórax están presentes alteraciones radiológicas como el ensanchamiento mediastinal o el derrame pleural a partir de las cuales se valorarán las categorías de neoplasias (Figura 2c del Anexo 2) o infecciones (Figura 2e del Anexo 2) respectivamente. Otro aspecto a considerar en el hemograma con diferencial es la presencia de trombocitopenia $< 150,000/\text{mm}^3$ en cuyo caso se seguirá el algoritmo para infecciones (Figura 2e del Anexo 2). Si durante la evolución del paciente se demuestra elevación progresiva de las cifras de creatinina o en la cituria aparecen hematuria microscópica y proteinuria se evaluará realizar biopsia renal para precisar si existe vasculitis con participación renal. En los pacientes que no se arribe a diagnóstico se seguirán los pasos establecidos en la Figura 2f (Anexo 2). En las Figuras 2c, 2d y 2e (Anexo 2) se exponen los pasos a seguir para evaluar los pacientes cuyos aspectos

clínicos y/o resultados de las investigaciones básicas orienten hacia un grupo de FOD específico.

Neoplasias (ver Figura 2c del Anexo 2): Cuando exista esta sospecha diagnóstica se debe insistir en el examen físico para detectar adenopatías periféricas y realizar estudio histológico (citología y/o biopsia). Si no existen adenopatías periféricas o no se arriba a diagnóstico a partir de su estudio, se revisan las investigaciones de imágenes básicas. Si existen alteraciones ultrasonográficas, específicamente adenopatías profundas o tumor abdominal se realizará estudio histológico (citología y/o biopsia). En el Rx de tórax se debe precisar si hay ensanchamiento mediastinal, lo que se confirma con la TAC de tórax. Si se definen en este último estudio adenopatías o tumor mediastinal se realizará estudio histológico (citología y/o biopsia). En los pacientes que no se arribe a diagnóstico definitivo se realizará TAC de abdomen, incluso si el ultrasonido abdominal fue negativo. Si se detectan adenopatías profundas o tumor en este estudio imagenológico, se debe obtener muestra para estudio histológico (citología y/o biopsia). Cuando no existan las alteraciones reportadas o no se haya establecido el diagnóstico definitivo se realizará biopsia de médula ósea. Siempre que se realice toma de muestra para estudio histológico se prefiere la biopsia.

Enfermedades inflamatorias no infecciosas (EINI) (ver Figura 2d del Anexo 2): En el contexto clínico ya definido que sugiera evaluar este grupo de FOD, en particular enfermedad de Still y lupus eritematoso sistémico, se deben indicar marcadores del tipo de ferritina y estudio inmunológico, en específico anticuerpos antinucleares, para la confirmación de estas entidades. La aparición de neuropatía periférica indica realizar biopsia de nervio sural para precisar si existe vasculitis. En pacientes de más de 50 años de edad, con cifras de eritrosedimentación mayor o igual a 100 mm/h se debe realizar biopsia de arteria temporal para establecer el diagnóstico de arteritis temporal, si el resultado es negativo, y se excluyen neoplasias e infecciones se inicia tratamiento empírico con esteroide, cuya dosis se establecerá de acuerdo a la sospecha de arteritis temporal o polimialgia reumática. En pacientes con edad inferior a 40 años, cifras de eritrosedimentación mayor o igual a 100 mm/h y en los que se hayan excluido la enfermedad de Still y el lupus eritematoso sistémico, se debe interrogar acerca de la presencia de episodios de pérdida transitoria de la visión y se debe insistir en la búsqueda al examen físico de soplos supraclaviculares o carotídeos, ante la presencia de

alguno de estos síntomas o signos se realizará angioTAC de troncos supraaórticos para precisar si existe arteritis de Takayasu.

Infecciones (ver Figura 2e del Anexo 2): Cuando exista la sospecha de una infección se prioriza la búsqueda de abscesos intraabdominales a partir de estudios de imágenes como el ultrasonido y la TAC de abdomen. Si se identifica una colección intraabdominal se establece este diagnóstico, si se identifican nódulos hepáticos se requiere estudio histológico de estos para confirmar la presencia de abscesos y excluir lesión tumoral. En presencia de antecedentes epidemiológicos que sugieran tuberculosis (ya referidos en la evaluación de los aspectos clínicos) se realizarán las siguientes investigaciones: TAC de tórax, ecocardiograma transtorácico, y prueba de MANTOUX. Si se detectan lesiones pulmonares parenquimatosas, derrame pleural o pericárdico, o adenopatías se realizará biopsia y/o cultivo, si el resultado no es concluyente o no es posible tomar muestra para estos estudios y no se identifica otra causa de FOD se valorará indicar tratamiento empírico antituberculoso. Se seguirá la misma conducta en caso que exista el antecedente epidemiológico referido unido a una prueba de MANTOUX hiperérgica (mayor a 15 mm). La prueba de HIV se incluye en este grupo de FOD ya que permite la detección de los pacientes con SIDA. Cuando existan soplos al examen físico se debe valorar la hipótesis de endocarditis infecciosa, para su confirmación se realizarán hemocultivos y ecocardiograma transesofágico.

Cuando esté indicado realizar biopsia y/o citología durante la evaluación de los pacientes con sospecha de neoplasias o de infecciones (Figuras 2c y 2e del Anexo 2) esto se realizará a través de estudios mínimamente invasivos (biopsia guiada por ultrasonido o por TAC) en los casos con alteraciones intraabdominales o intratorácicas.

Cuando finalice la evaluación de un grupo de FOD y no se arribe a diagnóstico se reevaluarán los aspectos clínicos y las investigaciones básicas en la búsqueda de alteraciones que permitan orientar el estudio del paciente hacia otra categoría diagnóstica. En los pacientes que no se arribe a un diagnóstico definitivo se seguirán los pasos establecidos en la Figura 2f (Anexo 2).

Casos sin orientación diagnóstica (ver Figura 2f del Anexo 2): Se seguirán los siguientes pasos en aquellos pacientes que permanezcan sin diagnóstico después de evaluados y que persistan con fiebre. Si no existe anemia (hemoglobina mayor a 110 g/L) y la cifra de eritrosedimentación es normal (menor o igual a 20 mm/h) se

continuará observación y seguimiento. Si existe alguna de estas alteraciones se realizarán estudios de imágenes, en específico TAC de abdomen y TAC de tórax para precisar si hay alteraciones tomográficas (ya mencionadas) que sugieran neoplasias o infecciones, de ser así se seguirán los pasos referidos en la evaluación de estos grupos de FOD. De no arribarse a diagnóstico se realizará biopsia de médula ósea para el diagnóstico de neoplasias. Si no se establece el diagnóstico definitivo y hay deterioro clínico del paciente se evaluará aplicar tratamiento empírico de acuerdo a la hipótesis diagnóstica que exista, de no existir deterioro clínico se mantendrá observación y seguimiento.

El tratamiento empírico durante el estudio de los pacientes con FOD incluye: tratamiento antibiótico, tratamiento antituberculoso o tratamiento esteroideo y puede estar indicado aunque no exista deterioro clínico ante la sospecha de entidades como arteritis temporal o polimialgia reumática.

Discusión

El algoritmo propuesto está diseñado haciendo énfasis en la utilidad de determinados aspectos clínicos para orientar las investigaciones de acuerdo al grupo de FOD más probable. En diversos reportes se insiste en la necesidad de identificar “pistas clínicas” durante el proceso diagnóstico de la FOD, sin embargo los algoritmos diagnósticos revisados no mencionan qué aspectos clínicos tienen utilidad diagnóstica o qué investigaciones deben realizarse cuando existan determinados antecedentes, síntomas o signos ^{12,13,26,77,107}.

Por otra parte en este algoritmo se organizan las investigaciones básicas para definir hacia cuáles grupos de FOD orientan sus resultados, y se establece cómo deben emplearse dentro de cada grupo los estudios inmunológicos, microbiológicos, imagenológicos e histológicos de acuerdo a su contribución diagnóstica. En el esquema propuesto los estudios de imágenes son esenciales dentro de las investigaciones básicas, en los grupos de neoplasias e infecciones, y en los pacientes sin orientación diagnóstica, su utilidad está determinada a partir de alteraciones específicas. De forma similar en los algoritmos revisados se le confiere valor a los estudios de imágenes, entre ellos el ultrasonido abdominal como investigación básica, y la TAC de abdomen se emplea tempranamente pues se considera un estudio útil para brindar orientación diagnóstica ^{12,77,107}.

Este algoritmo propone que la biopsia de médula ósea puede estar indicada en diversas circunstancias del estudio de la FOD, al considerar la frecuencia de las neoplasias en nuestro medio y la contribución de esta investigación para su diagnóstico. Las opiniones de otros autores coinciden de forma parcial con estas circunstancias, así Roth et al. ¹⁰⁷ exponen que la biopsia de médula ósea debe realizarse cuando exista sospecha diagnóstica de neoplasia hematológica, otros autores, entre ellos De Kleijn et al. ¹⁹ y Knockaert et al. ⁷⁷ proponen la realización de biopsia de médula ósea en una etapa avanzada del estudio cuando no existe orientación hacia una causa de FOD. Por otra parte Gaeta et al. ¹³ y Hot et al. ¹⁰⁵ señalan que puede realizarse biopsia de médula ósea de forma temprana si existen pistas diagnósticas potenciales. De acuerdo al algoritmo que aquí se presenta este estudio histológico también puede indicarse tempranamente cuando existen determinadas alteraciones en sangre periférica.

Es difícil establecer cuándo se debe realizar biopsia hepática por su escasa contribución diagnóstica, ésta solo se recomienda si se demuestran alteraciones específicas en los estudios de imágenes o en presencia de íctero con alteración en las pruebas de función hepática (TGP, TGO, FAL). Mourad et al.¹² recomiendan la realización de este proceder si el estado clínico del paciente se deteriora.

De acuerdo al esquema aquí formulado cuando hay soplos se debe considerar la hipótesis de endocarditis infecciosa y realizar ecocardiograma transesofágico. Es conocida la elevada sensibilidad y especificidad de esta investigación para detectar vegetaciones, con relación al ecocardiograma transtorácico¹². Otros autores, entre ellos Mourad et al.¹² y Knockaert⁷⁷ proponen en sus algoritmos que se realice ecocardiograma cuando el paciente ha sido evaluado con estudios de imágenes que incluyen TAC de abdomen y TAC de tórax y no existe orientación hacia una causa de FOD. Por otra parte, el algoritmo que aquí se presenta considera la contribución del ecocardiograma transtorácico en el diagnóstico de otras infecciones, en particular la tuberculosis. No encontramos referencia a este último aspecto en la literatura revisada.

La valoración de investigaciones básicas en el algoritmo aquí expuesto, brinda orientación hacia determinados grupos de FOD o sugiere la realización de estudios histológicos como biopsia de médula ósea, biopsia renal o biopsia hepática. Mourad et al.¹² señalan que no hay reportes en la literatura acerca de la contribución de las investigaciones básicas, entre ellas la eritrosedimentación, por lo que no se emplean en su algoritmo diagnóstico.

Por la limitada utilidad diagnóstica de los estudios inmunológicos en este esquema solo están incluidos los anticuerpos antinucleares. Aunque Knockaert⁷⁷ ubica los estudios inmunológicos en una etapa avanzada del estudio de la FOD, reconoce que es poco probable que las llamadas “baterías inmunológicas” reporten utilidad en estos pacientes. Otros autores, entre ellos Roth et al.¹⁰⁷ solo emplean los anticuerpos antinucleares y el factor reumatoide ante la sospecha de enfermedades autoinmunes.

Aunque la ferritina no se incluye dentro de los criterios diagnósticos de enfermedad de Still (criterios de Yamaguchi⁶⁰), diversos reportes coinciden en señalar la elevada frecuencia de cifras por encima de 1000 ng/ml en esta entidad, lo que se corrobora en este estudio^{59,82,90,91,109}. Por este motivo, en el algoritmo expuesto se decide incorporar este marcador asociado a los aspectos clínicos.

De acuerdo a los resultados expuestos, algunos estudios microbiológicos, entre ellos los hemocultivos, no tuvieron contribución diagnóstica. De igual forma Knockaert et al.⁴ y Bleeker-Rovers et al.²⁵ reportaron escasa utilidad de este estudio microbiológico en sus series de casos. A pesar de esto los hemocultivos deben formar parte de las investigaciones básicas para excluir bacteriemia, y están indicados cuando se sospeche endocarditis infecciosa^{2,12}. No tiene utilidad repetir este estudio de forma rutinaria².

En este esquema se consideran la arteritis temporal y la polimialgia reumática a partir de los 50 años y cuando hay una cifra de eritrosedimentación francamente elevada. Se seleccionó esta cifra de eritrosedimentación (mayor o igual a 100 mm/h) de acuerdo al resultado de la evaluación de este parámetro de laboratorio en los pacientes con enfermedades inflamatorias no infecciosas, y al tener en cuenta que estos valores se relacionan con actividad de la arteritis según se ha reportado en la literatura^{21,80}. En los algoritmos revisados existe coincidencia en considerar este diagnóstico a partir de los 50 años y se insiste en realizar biopsia de arteria temporal^{12,77}. Aunque la arteritis de Takayasu es una causa rara de FOD, es una vasculitis de difícil diagnóstico que se presenta en centros de atención terciaria, por lo que se incluyó en este algoritmo⁵⁹. Recientemente algunos reportes indican que no es tan infrecuente¹¹⁰. Cuando se valore la posibilidad de tuberculosis debe tenerse en cuenta que la tuberculosis extrapulmonar y la tuberculosis diseminada son paucibacilares⁶⁴, por lo que el estudio histológico para demostrar BAAR generalmente es negativo, de existir esta sospecha debe evaluarse el empleo de tratamiento empírico.

El algoritmo presentado establece que si existe anemia o eritrosedimentación acelerada debe continuar el estudio del paciente, lo que está acorde con lo reportado por De Kleijn et al.¹⁹ que señalan mayor probabilidad de arribar a un diagnóstico definitivo cuando son positivos estos parámetros. En los casos que se decida continuar el estudio deben estar incluidas la TAC de abdomen y la TAC de tórax, teniendo en cuenta la contribución diagnóstica de estos estudios, que incluye la elevada sensibilidad de la TAC de abdomen en los grupos de infecciones y de neoplasias. En los algoritmos revisados hay coincidencia con este criterio, y en algunos está expuesto desde hace alrededor de 20 años^{12,77}. Si no se arriba a diagnóstico después de haber realizado estos estudios de imágenes, se propone efectuar biopsia de médula ósea (como se mencionó al inicio). De forma similar De Kleijn et al.¹⁹ y Knockaert⁷⁷ ubican la biopsia de médula ósea posterior a la realización de estudios tomográficos de abdomen y de tórax. En otros

medios se recurre en los pacientes sin diagnóstico a la realización de tomografía por emisión de positrones con fluoro-2-deoxy-D-glucosa (FDG-PET) combinado con tomografía axial computarizada convencional, por su utilidad para identificar procesos tumorales o inflamatorios ^{26,111,112}. Sin embargo esta investigación no está exenta de inconvenientes, ya que no resulta de utilidad en pacientes con cifras de eritrosedimentación y proteína C reactiva normales ¹¹³, lo que puede ocurrir en casos con neoplasias. No contamos aún con esta investigación en nuestro medio.

En todos los casos que se emplee tratamiento empírico es necesario valorar la respuesta al mismo para determinar si se completa o no dicho tratamiento.

El algoritmo propuesto no puede abarcar las disímiles situaciones que pueden surgir durante el estudio de este complejo síndrome, ni constituye un esquema rígido, tampoco pretende ignorar el arte de la medicina ni desconocer el impacto que puede tener conducir las investigaciones de acuerdo a la experiencia clínica de un grupo de trabajo. Se trata de una guía que consideramos puede resultar de utilidad en particular para médicos no familiarizados con el manejo de la fiebre de origen desconocido.

Conclusiones

Se presenta un algoritmo diagnóstico para la evaluación de los pacientes con síndrome de fiebre de origen desconocido. Este algoritmo incluye aspectos clínicos y aspectos relacionados con las investigaciones, para su confección se tuvieron en cuenta los resultados de este estudio y los reportes de la literatura.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Se corrobora la hipótesis de la existencia de aspectos clínicos que orientan al diagnóstico en los grupos de enfermedades inflamatorias no infecciosas, neoplasias e infecciones. La pérdida de peso mayor o igual a 15 libras en los pacientes con neoplasias, la presencia de artritis en el grupo de enfermedades inflamatorias no infecciosas y el antecedente epidemiológico de tuberculosis en los pacientes con infecciones son los aspectos más destacados por su utilidad para arribar al diagnóstico definitivo.
2. Algunas investigaciones de laboratorio clínico sugieren el diagnóstico de neoplasias o de enfermedades inflamatorias no infecciosas. Se distinguen como relevantes la anemia menor o igual a 80 g/L y la eritrosedimentación mayor o igual a 100 mm en la primera hora en el primer grupo y las cifras de ferritina elevadas en el segundo grupo.
3. Los estudios inmunológicos y la mayoría de los estudios microbiológicos tienen utilidad diagnóstica limitada en el estudio de la FOD.
4. Existen alteraciones en los estudios imagenológicos (Rx de tórax, ultrasonido abdominal, TAC de abdomen y TAC de tórax) que orientan a los diagnósticos de neoplasias o de infecciones. Se destacan la presencia de adenopatías profundas intraabdominales o mediastinales que sugieren neoplasias y la presencia de nódulos hepáticos o colección intraabdominal que hacen considerar abscesos profundos.
5. Los estudios histológicos de médula ósea y de ganglios linfáticos son básicamente útiles para el diagnóstico de neoplasias.

RECOMENDACIONES

RECOMENDACIONES

1. Comenzar a aplicar el algoritmo diagnóstico propuesto y diseñar un estudio para evaluar su impacto y la magnitud de éste, de modo que se tengan bases científicas para su futura generalización a otros centros.
2. Continuar enriqueciendo las bases de datos de pacientes con FOD que se presenten en nuestro hospital con el fin de contar en el futuro con un número mayor de casos que permitan el perfeccionamiento del algoritmo diagnóstico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: Report on 100 cases. *Medicine* 1961;40:1-30.
2. Larson EB, Featherstone HJ, Petersdorf RG. Fever of undetermined origin: Diagnosis and Follow-up of 105 cases, 1970 -1980. *Medicine* 1982;61:269-92.
3. Barbado FJ, Vazquez JJ, Peña JM, Seoane JG, Arnalich F, Gil A, et al. Fever of unknown origin : A survey on 133 patients. *J Med* 1984;15:185-92.
4. 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;152:51-5.
5. De Kleijn EMHA, Vandenbroucke JP, 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.
6. Iikuni Y, Okada J, Kondo H, Kashiwazaki S. Current fever of unknown origin 1982 – 1992. *Intern Med* 1994;33(2):67-73.
7. Cruz Peña LA, Rodríguez Silva H, Pérez Caballero D. Fiebre de origen desconocido: Revisión de 105 pacientes. *Rev Cubana Med* 1998;34(3):1-10.
8. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin-reexamined and redefined. *Current Clinical topics in infectious diseases* 1991;11:35-51.
9. Knockaert DC, Vanderschueren S, Blockmans D. Fever of unknown origin in adults: 40 years on. *J Intern Med* 2003;253:263-75.
10. Armstrong WS, Katz JT, Kazanjian PH. Human immunodeficiency virus-associated fever of unknown origin: a study of 70 patients in the United States and review. *Clin Infect Dis* 1999;28:341-5.
11. Pizzo PA. Fever in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 1999;341:893-900.

12. Mourad O, Palda V, Detsky AS. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 2003; 163 (5): 545-51.
13. Gaeta GB, Fusco FM, Nardiello S. Fever of unknown origin: a systematic review of the literature for 1995-2004. *Nuclear Medicine* 2006;27(3):205-11.
14. Tolia J, Smith LG. Fever of unknown origin: historical and physical clues to making the diagnosis. *Infect Dis Clin Am* 2007; 21: 917-36.
15. Pizzo PA, Lovejoy FH, Smith DH. Prolonged fever in children: review of 100 cases. *Pediatrics* 1975;55:468-73.
16. Lohr JA, Hendley JO. Prolonged fever of unknown origin; a record of experiences with 54 childhood patients. *Clin Pediatr* 1977;16:768-73.
17. Cunha BA. Fever of unknown origin: Clinical overview of classic and current concepts. *Infect Dis Clin Am* 2007; 21: 867-915.
18. Cunha BA. Fever of unknown origin. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10:111–28.
19. 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.
20. De Kleijn EMHA, Knockaert DC, Van Der Meer JWM. Fever of unknown origin: a new definition and proposal for diagnostic work-up. *Eur J Intern Med* 2000;11:1-3.
21. Cunha BA. Fever of unknown origin: Focused diagnostic approach based on clinical clues from the history, physical examination, and laboratory tests. *Infect Dis Clin Am* 2007; 21: 1137-87.
22. Tumulty PA. Topics in clinical medicine. The patient with fever of undetermined origin. *Johns Hopkins Med J* 1967;120:95–106.
23. Fowler VG, Sanders LL, Kong LK. Infective endocarditis due to *Staphylococcus aureus*: 59 prospectively identified cases with follow-up. *Clin Infect Dis* 1999;28:106-14.
24. Li JS, Sexton DJ, Mick N. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000;30:633-8.

25. Bleeker-Rovers ChP, Vos FJ, De Kleijin 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(1):26-8.
26. Varghese GM, Trowbridge P, Doherty T. Investigating and managing pyrexia of unknown origin in adults. *BMJ* 2010;341:878-81.
27. Wunderlich CA. *Das Verhalten der Eigenwaerme in Krankheiten*, 2nd edition. Woodman WB (translator). London: Adlard, 1870.
28. Osler W. *Principles and practice of medicine*. New York: Appleton, 1892.
29. Alt HL, Barker MH. Fever of unknown origin. *JAMA* 1930;94(19):1457-61.
30. Keefer CS, Leard SF. *Prolonged and perplexing fevers*. Boston: Little Brown, 1955.
31. Shoji S, Imamura A, Imai Y, Igarashi A, Yazawa M, Hirahara K, et al. Fever of unknown origin: A review of 80 patients from the Shin'etsu area of Japan from 1986-1992. *Intern Med* 1994;33:74-6.
32. Saltoglu N, Tasova Y, Midikli D, Aksu HS, Sanli A, Dundar IH. Fever of unknown origin in Turkey: evaluation of 87 cases during a nine-year period of study. *J Infect* 2004;48:81-5.
33. Hirschmann JV. Fever of unknown origin in adults. *Clin Infect Dis* 1997;24:291-302.
34. Amin K, Kauffman CA. Fever of unknown origin. A strategic approach to this diagnostic dilemma. *Postgrad Med* 2003;114(3):1-9.
35. Knockaert DC. Fever of unknown origin, a literature survey. *Acta Clin Belg* 1992;47(1):42-57.
36. Sipahi OR, Senol S, Arsu G, Pullukcu H, Tasbakan M, Yamazhan T, et al. Pooled analysis of 857 published adult fever of unknown origin cases in Turkey between 1990-2006. *Med Sci Monit* 2007;13(7):318-22.
37. Zenone T. Fever of unknown origin in adults: Evaluation of 144 cases in a non-university hospital. *Scand J Infect Dis* 2006;38:632-38.
38. Vanderschueren S, Knockaert D, Adriaenssens T, DemeyW, Durnez A, Blockmans D, et al. From prolonged febrile illness to fever of unknown origin: the challenge continues. *Arch Intern Med* 2003;163:1033-41.
39. Whitehead TC, Davidson RN. Pyrexia of unknown origin: changing epidemiology. *Curr Opin Infect Dis* 1997;10:134-38.

40. Jung A, Singh MM, Jajoo U. Unexplained fever-analysis of 233 cases in a referral hospital. *Indian J Med Sci* 1999;53:535-44.
41. Kazanjian PH. Fever of unknown origin: review of 86 patients treated in community hospitals. *Clin Infect Dis* 1992;15:968-73.
42. Pizzo PA, Hathorn JW, Hiemenz J. A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1986;315:552-8.
43. Armstrong D, Gold JWM, Dryjanski J. Treatment of infections in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1985;103:738-43.
44. Petersdorf RG. Fever of unknown origin. An old friend revisited. *Arch Intern Med* 1992;152:21-2.
45. Aduan RP, Fauci AS, Dale DC. Prolonged fever of unknown origin (FUO): a prospective study of 347 patients. *Clin Res* 1978;26:558A.
46. Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ. Recurrent or episodic fever of unknown origin. Review of 45 cases and survey of the literature. *Medicine* 1993;72:184-96.
47. Knockaert DC. Recurrent fever of unknown origin, In: Cunha BA (ed). *Fever of unknown origin*. New York: Information healthcare, 133–49, 2007.
48. Kaufmann Y, Many A, Rechavi G. Brief report: lymphoma with recurrent cycles of spontaneous remission and relapse. Possible role of apoptosis. *N Engl J Med* 1995;332(8):507–10.
49. Fautrel B, Zing E, Golmard JL. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset Still disease. *Medicine* 2002;81(3):94–200.
50. Arch-Ferrer JE, Velazquez-Fernandez D, Sierra-Madero J. Laparoscopic approach to fever of unknown origin. *Surg Endosc* 2003;17:494–7.
51. Rowland MD, Del Bene VE. Use of body computed tomography to evaluate fever of unknown origin. *J Infect Dis* 1987;156:408-09.
52. Quinn MJ, Sheedy II PF, Stephen DH. Computed tomography of the abdomen in evaluation of patients with fever of unknown origin. *Radiology* 1980;136:407-11.
53. Han B, Yang Z, Yang T, Gao W, Sang X, Zhao Y, et al. Diagnostic splenectomy in patients with fever of unknown origin and splenomegaly. *Acta Haematol* 2008;119:83-8.

54. Jiménez Paneque R. Metodología de la investigación. Elementos básicos para la investigación clínica. Editorial Ciencias Médicas, La Habana Cuba, 1998.
55. Escrig-Sos J, Martínez-Ramos D, Miralles-Tena JM. Pruebas diagnósticas: nociones básicas para su correcta interpretación y uso. *Cir Esp* 2006;79(5):267-73.
56. Greenhalgh T. How to read a paper: Papers that report diagnostic or screening tests. *BMJ* 1997;315:540-43.
57. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1122-8.
58. Hunder GG. Polimialgia reumática y arteritis de células gigantes. En: Bennett JC, Plum F, (eds). *Tratado de Medicina Interna, de Cecil*. McGraw-Hill Interamericana, 1731-1733, 1996.
59. Zenone T. Fever of unknown origin in rheumatic diseases. *Infect Dis Clin N Am* 2007;21:1115-35.
60. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992;19:424-30.
61. Hayakawa K, Ramasamy B, Chandrasekar PH. Fever of unknown origin: An evidence-based review. *Am J Med Sci* 2012;344(4):307-16.
62. Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ. Fever of unknown origin in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1993;41:1187-92.
63. Greenberg SB, Taber L. Fever of unknown origin. In: Mackowiak PH, ed. *Fever: Basic mechanisms and management*. New York: Raven Press, Ltd, 183-195,1991.
64. Bofinger JJ, Schlossberg D. Fever of unknown origin caused by tuberculosis. *Infect Dis Clin N Am* 2007;21:947-62.
65. Durante-Mangoni E, Bradley S, Selton-Suty C, Tripodi MF, Barsic B, Bouza E, et al. International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study Group. Current features of infective endocarditis in elderly patients: results of the International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2008;168(19):2095.
66. Knockaert DC. Recurrent fevers of unknown origin. *Infect Dis Clin N Am* 2007;21:1189-1211.

67. Vidal E. Fièvres récurrentes non génétiques. *Rev Med Interne* 2006;27(S3):S261–3.
68. Hot A, Pérard L, Coppéré B, et al. Diagnostic étiologique des fièvres récurrente à l'âge adulte: a propos de 95 observations. *Rev Med Interne* 2006;27(S3):S289.
69. Siddiqui AM. Pattern of pyrexia of unknown origin in Jeddah, Saudi Arabia. *Saudi Med J* 1996;17(6):757-61.
70. Ramos Rincón JM, Ramos Guevara R, Herrero Huerta F. Fiebre de origen desconocido en Medicina Interna. Experiencia de autores españoles durante 20 años. *An Med Interna (Madrid)* 1997;14(11):585-92.
71. Klastersky J, Weerts D, Hensgens C. Fever of unexplained origin in patients with cancer. *Eur J Cancer* 1973;9:649-56.
72. Roca Campañá V, Rodríguez Silva H. Fiebre de origen desconocido. Forma de presentación de los linfomas malignos. *An Med Interna* 2007;24(11):531-34.
73. Arnow PM, Flaherty JP. Fever of unknown origin. *Lancet* 1997;350:575-80.
74. Collazos J, Guerra E, Mayo J. Tuberculosis as a cause of recurrent fever of unknown origin. *J Infect* 2000;41(3):269–72.
75. Hot A, Schmulewitz L, Viard JP, Lortholary O. Fever of unknown origin in HIV/AIDS patients. *Infect Dis Clin N Am* 2007;21:1013-32.
76. Woolery WA, Franco FR. Fever of unknown origin. Keys to determining the etiology in older patients. *Geriatrics* 2004;59:41-5.
77. Knockaert DC. Diagnostic strategy for fever of unknown origin in the ultrasonography and computed tomography era. *Acta Clin Belg* 1992;47(2):100-16.
78. Sheon RP, Van Ommen RA. Fever of obscure origin: diagnosis and treatment based on a series of sixty cases. *Am J Med* 1963;34:486-99.
79. Sinclair S, Beckman E, Ellman L. Biopsy of enlarged superficial lymph nodes. *JAMA* 1974;228:602–3.
80. Mackowiak P, Durack D. Fever of unknown origin. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases (7th edition), 779-789, 2009.
81. Cunha BA, Syed U, Hamid N. Fever of unknown origin (FUO) due to late onset of rheumatoid arthritis (LORA). *Heart Lung* 2006;35:70–3.

82. Mert A, Ozaras R, Tabak F. Fever of unknown origin: a review of 20 patients with adult onset Still's disease. *Clin Rheumatol* 2003;22(2):89–93.
83. Allen NB. Granulomatosis de Wegener. En: Bennett JC, Plum F, (eds). *Tratado de Medicina Interna, de Cecil*. McGraw-Hill Interamericana, 1727-1731, 1996.
84. Colmegna I, Maldonado-Cocco JA. Polyarteritis nodosa revisited. *Curr Rheumatol Rep* 2005;7:288–96.
85. Bartlett JG. Manifestaciones gastrointestinales del SIDA. In: Bennett JC, Plum F, (eds). *Tratado de Medicina Interna, de Cecil*. McGraw-Hill Interamericana, 2151-2154, 1996.
86. Esposito AL. Planning and proceeding with the diagnostic evaluation. In: Murray HW (ed). *Fever of undetermined origin*. Mount Kisco (NY): Futura Publishing, 141–155, 1983.
87. Cunha BA. Fever of unknown origin: a focused diagnostic approach. In: Cunha BA (ed). *Fever of unknown origin*. New York: Informa Healthcare, 9-16, 2007.
88. Esposito AL, Gleckman RA. Fever of unknown origin in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1978;26:498-505.
89. Frankel SK, Cosgrove GP, Fischer A, et al. Update in the diagnosis and management of pulmonary vasculitis. *Chest* 2006;129:452–65.
90. Cunha BA. Fever of unknown origin (FUO): diagnostic importance of serum ferritin levels. *Scand J Infect Dis* 2007;39:651–2.
91. Cunha BA. Fever of unknown origin caused by adult juvenile rheumatoid arthritis: the diagnostic significance of double quotidian fevers and elevated serum ferritin levels. *Heart Lung* 2004;33:417–21.
92. Cunha BA, Durie N, Selbs E, Pherez F. Fever of unknown origin (FUO) due to Rosai-Dorfman disease with mediastinal adenopathy mimicking lymphoma: Diagnostic importance of elevated serum ferritin levels and polyclonal gammopathy. *Heart & Lung The journal of acute and critical care* 2009;38(1):83-8.
93. Hachulla E. Fièvre intermittente symptomatique des maladies inflammatoires. *Rev Prat* 2002;52:160–6.
94. Holtz T, Moseley RH, Scheiman JM. Liver biopsy in fever of unknown origin: a reappraisal. *J Clin Gastroenterol* 1993;17:29-32.

95. Mitchell DP, Hanes TE, Hoyumpa AM Jr, et al. Fever of unknown origin: assessment of the value of percutaneous liver biopsy. *Arch Intern Med.* 1977;137:1001–1004.
96. Cunha BA. Nonspecific tests in the diagnosis of fever of unknown origin. In: Cunha BA (ed). *Fever of unknown origin.* New York: Informa Healthcare, 151-158, 2007.
97. Wallach J. Diseases of joints autoimmune arthropathies. Rheumatoid Arthritis (RA). In: Lippincott Williams and Wilkins (eds). *Interpretation of diagnostic tests (eighth edition),* 355-357,2007.
98. Salama HM, Abdel-Wahab MF, Farid Z. Hepatobiliary disorders presenting as fever of unknown origin in Cairo, Egypt: the role of diagnostic ultrasonography. *J Trop Med Hyg* 1988;91:147-9.
99. López Rodríguez M, Vázquez Muñoz E, Gómez Cerezo J, Suárez García I, Ríos Blanco JJ, Atienza Saura M y col. Rentabilidad de la tomografía axial computarizada en el diagnóstico de la fiebre de origen desconocido clásica. *Rev Clin Esp* 2005;205(1):19-23.
100. Rustgi AK, Saini S, Schapiro RH. Hepatic imaging and advanced endoscopic techniques. *Med Clin North Am* 1989;73:895-909.
101. Quinn MJ, Sheedy PF, Stephens DH, Hattery RR. Computed tomography of the abdomen in evaluation of patients with fever of unknown origin. *Radiology* 1980;136:407-11.
102. Lebas J, Pariente D, Bletry O. Fièvres prolongées et syndromes inflammatoires inexpliqués. *Presse Med* 1985;14:577-81.
103. Wittlesey D. Prospective computed tomographic scanning in the staging of bronchogenic cancer. *J Thorac Cardiovasc Sur* 1988;95:876-82.
104. Fowler VG, Bayer A. Infective endocarditis. In: Goldman L, Schafer AI, (eds). *Cecil Medicine.* Elsevier Saunders, 464-472, 2012.
105. Hot A, Jaisson I, Girard C, French M, Durand DV, Rousset H et al. Yield of bone marrow examination in diagnosing the source of fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 2009;169(21):2018-23.
106. Ben-Baruch S, Canaani J, Braunstein R, Perry C, Ben-Ezra J, Polliack A,

- Naparstek E, 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(2):136-42.
107. Roth AR, Basello GM. Approach to the adult patient with fever of unknown origin. *Am Fam Physician* 2003;68(11):2223-8.
 108. Knockaert DC, Vanderschueren S, Blockmans D. An evidence-based approach to fever of unknown origin (in reply). *Arch Intern Med* 2003;163:1976-77.
 109. Ohta A, Yamaguchi M, Kaneoka H, Nagayoshi T, Huda M. Adult Still's disease: review of 228 cases from the literature. *J Rheumatol* 1987;14:1139-46.
 110. Wagner AD, Andresen J, Raum E, Lotz J, Zeidler H, Kuipers JG, et al. Standardised work-up programme for fever of unknown origin and contribution of magnetic resonance imaging for the diagnosis of hidden systemic vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:105-10.
 111. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, Mudde AH, Dofferhof As, de Geus-Oel LF, Rijnders AJ et al. A prospective multi-centre study of the value of FDG-PET as part of a structure diagnostic protocol in patients with fever of unknown origin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:694-3.
 112. Sheng JF, Sheng ZK, Shen XM, Bi S, Li JJ, Sheng JP, et al. Diagnostic value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients With fever of unknown origin. *Eur J Intern Med* 2011;22(1):112-6.
 113. Bleeker-Rovers CP, van der Meer JW, Oyen WJ. Fever of unknown origin. *Semin Nucl Med* 2009;39:81-7.

BIBLIOGRAFÍA DEL AUTOR RELACIONADA CON LA TESIS

- Rodríguez Silva H, Roca Campañá V. Fiebre de origen desconocido. Algoritmo diagnóstico. Rev Cubana Med 2003; 42 (4).
- Rodríguez Silva H, Roca Campañá V. Fiebre de origen desconocido: Dilema diagnóstico. Rev Cubana Med 2006; 45 (4).
- Roca Campañá V, Rodríguez Silva H. Fiebre de origen desconocido. Forma de presentación de los linfomas malignos. An. Med. Interna (Madrid) 2007; 24 (11): 531 – 34.
- Roca Campañá V, Senra Armas L, Rodríguez Silva H, Jiménez Paneque R, Cepero Rosales B. Fiebre de origen desconocido en pacientes mayores de 60 años. Reporte de 40 casos. Rev Cubana Med 2009; 48 (1).
- Roca Campañá V, Senra Armas L, Rodríguez Silva H, Hierro García-Junseda DE, Cepero Rosales B. Arteritis de Takayasu y fiebre de origen desconocido. Rev Cubana Med 2010; 49 (1): 105-13.

ANEXO 1

FORMULARIO DE RECOGIDA DE DATOS

FORMULARIO DE RECOGIDA DE DATOS

ASPECTOS CLÍNICOS - DIAGNÓSTICO DEFINITIVO-EVOLUCIÓN

DATOS GENERALES

Paciente: _____ No. de caso: _____
Edad: _____ Sexo: M _____ F _____
Historia clínica:
Hospitalización previa para estudio de FOD: Si _____ No _____
Remisión: Si _____ No _____

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS PERSONALES

Cáncer: Si _____ No _____
Enfermedades del tejido conectivo: Si _____ No _____
Valvulopatía o cardiopatía congénita: Si _____ No _____

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS FAMILIARES (padres, hermanos, hijos, tíos, abuelos)

Cáncer: Si _____ No _____
Enfermedades del tejido conectivo: Si _____ No _____

ANTECEDENTES EPIDEMIOLÓGICOS

APP de tuberculosis o convivencia con personas con tuberculosis: Si _____ No _____
Contacto con ganado (vacas, caballos): Si _____ No _____
Contacto con aves (en ámbito doméstico): Si _____ No _____
Viajes al extranjero: Si _____ No _____
(1 año previo al inicio de la fiebre)

OTROS ANTECEDENTES

Tratamiento con esteroides o inmunosupresores: Si___ No___

(30 días previos al inicio de la fiebre)

Cirugía general: Si___ No___

(6 meses previos al inicio de la fiebre)

Transfusiones: Si___ No___

(20 años o más previos al inicio de la fiebre o en los últimos 30 días previos al inicio de la fiebre)

Atención estomatológica: Si___ No___

(3 meses previos al inicio de la fiebre)

SÍNTOMAS

Duración de la fiebre al momento del ingreso

mayor o igual de 180 días: Si___ No___

Fiebre periódica o recurrente: Si___ No___

Escalofríos asociados a la fiebre: Si___ No___

Pérdida de peso mayor o igual de 15 libras desde el inicio de la fiebre: Si___ No___

Sudoración nocturna sin fiebre: Si___ No___

Artralgias (cualquier localización): Si___ No___

Mialgias (cualquier localización): Si___ No___

Disnea: Si___ No___

Tos seca: Si___ No___

Expectoración: Si___ No___

Diarreas: Si___ No___

Enterorragia: Si___ No___

Cefalea: Si___ No___

Trastornos visuales: Si___ No___

(visión borrosa, disminución de agudeza visual, pérdida de visión súbita y transitoria).

Dolor abdominal: Si___ No___

Dolor torácico: Si___ No___

Dolor dorsolumbar o coxofemoral: Si___ No___

Disuria: Si___ No___

Disfagia: Si___ No___

DATOS AL EXAMEN FÍSICO (SIGNOS)

Palidez de piel o de mucosas: Si___ No___

Coloración amarilla de piel, mucosas y escleróticas (íctero): Si___ No___

Lesiones en piel (eritema, máculas, pápulas, úlceras, necrosis, petequias, equimosis):
Si___ No___

Úlceras orales: Si___ No___

Engrosamiento de arterias temporales: Si___ No___

Auscultación pulmonar anormal (murmullo vesicular abolido, estertores crepitantes, subcrepitantes, roncocal, sibilantes): Si___ No___

Soplos cardíacos (cualquier intensidad): Si___ No___

Frecuencia cardíaca mayor de 100 latidos por minuto: Si___ No___

Hepatomegalia (cualquier tamaño): Si___ No___

Esplenomegalia (cualquier tamaño): Si___ No___

Adenopatías (cualquier tamaño y localización): Si___ No___

Artritis (cualquier localización): Si___ No___

Tumor abdominal: Si___ No___

Ausencia de pulsos (cualquier localización): Si___ No___

Manifestaciones neurológicas (cualquier grado de trastorno de conciencia, convulsiones, defecto motor, trastornos de la sensibilidad, parálisis de pares craneales, manifestaciones neuropsiquiátricas con trastornos de la memoria o del razonamiento):

Si___ No___

DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

Enfermedad infecciosa: Si___ No___

Precisar cuál: _____

Neoplasia: Si___ No___

Precisar cuál: _____

Enfermedad inflamatoria no infecciosa: Si___ No___

Precisar cuál: _____

Miscelánea: Si___ No___

Precisar cuál: _____

Sin diagnóstico: Si___

EVOLUCIÓN

Fallecido: Si___ No___

Diagnóstico por autopsia: _____

FORMULARIO DE RECOGIDA DE DATOS

INVESTIGACIONES

DATOS GENERALES

Paciente: _____ No. de caso: _____

Edad: _____ Sexo: M _____ F _____

Historia clínica: _____

LABORATORIO CLÍNICO

Hemoglobina < 110 g/L Si _____ No _____

Hemoglobina ≤ 80 g/L Si _____ No _____

Leucocitos < 4,0 x 10⁹/L Si _____ No _____

Leucocitos ≥ 20 x 10⁹/L Si _____ No _____

Plaquetas < 150 000/mm³ Si _____ No _____

Plaquetas ≥ 600 000/mm³ Si _____ No _____

Eritrosedimentación > 20 mm/h Si _____ No _____

Eritrosedimentación ≥ 100 mm/h Si _____ No _____

Creatinina >126 umol/L Si _____ No _____

TGP >40 U/L Si _____ No _____

TGO >40 U/L Si _____ No _____

FAL >279 U/L Si _____ No _____

LDH >460 U/L Si _____ No _____

Proteínas totales <60 g/L Si _____ No _____

Albumina <35 g/L Si _____ No _____

Ferritina > 400 ng/ml Si _____ No _____

CK	H > 195 U/L	Si___	No___
	M > 170 U/L		
Bilirrubina total	> 17 µmol/L	Si___	No___
Cituria	L- >10 000/ml	Si___	No___
(una o más alteraciones)	H- >10 000/ml		
	C- >2500/ml		

INVESTIGACIONES DE INMUNOLOGÍA

ANA positivo		Si___	No___
(Intensidad 1-4 y patrón difuso o periférico)			
Factor reumatoideo	>14 ul/ml	Si___	No___
Electroforesis de proteínas		Si___	No___
(gammapatía monoclonal, gammapatía policlonal)			
ANCA positivo		Si___	No___
Crioglobulinas positivo		Si___	No___
Inmunocomplejos circulantes	> 0,065 udo	Si___	No___
Dosificación de C3	< 0,9 g/L	Si___	No___
Dosificación de C4	< 0,1 g/L	Si___	No___

INVESTIGACIONES DE MICROBIOLOGÍA

Hemocultivo positivo		Si___	No___
Urocultivo positivo		Si___	No___
Serología citomegalovirus –IgM positiva		Si___	No___
Serología Epstein-Barr virus- IgM positiva		Si___	No___
Virus de inmunodeficiencia humana positivo		Si___	No___
(VIH)			
Antígeno de superficie positivo		Si___	No___

Serología virus C de hepatitis positivo Si___ No___

Espuito BAAR Codificación ≥ 1 Si___ No___

Prueba de tuberculina > 15 mm Si___ No___

INVESTIGACIONES IMAGENOLÓGICAS

Rx tórax positivo Si___ No___

 Ensanchamiento mediastinal Si___ No___

 Derrame pleural Si___ No___

 Lesión en parénquima pulmonar Si___ No___

US abdomen positivo Si___ No___

 Hepatomegalia Si___ No___

 Esplenomegalia Si___ No___

 Hepatoesplenomegalia Si___ No___

 Nódulos hepáticos Si___ No___

 Nódulos esplénicos Si___ No___

 Adenopatías Si___ No___

 Tumor Si___ No___

 Colección Si___ No___

 Ascitis Si___ No___

 Tumor ginecológico Si___ No___

 Aneurisma Si___ No___

TAC abdomen positiva Si___ No___

 Hepatomegalia Si___ No___

 Esplenomegalia Si___ No___

Hepatoesplenomegalia	Si___	No___
Nódulos hepáticos	Si___	No___
Nódulos esplénicos	Si___	No___
Nódulos hepatoesplénicos	Si___	No___
Adenopatías	Si___	No___
Tumor	Si___	No___
Colección	Si___	No___
Ascitis	Si___	No___
Aneurisma	Si___	No___
Tumor ginecológico	Si___	No___
TAC tórax positiva	Si___	No___
Adenopatías mediastinales	Si___	No___
Tumor mediastinal	Si___	No___
Derrame pleural	Si___	No___
Lesión en parénquima pulmonar	Si___	No___
Engrosamiento pericárdico	Si___	No___
Lesión nodular pericárdica	Si___	No___
Aneurisma aórtico	Si___	No___
Tumor cardíaco	Si___	No___
Ecocardiograma transtorácico positivo	Si___	No___
Vegetaciones con o sin valvulopatía	Si___	No___
Derrame pericárdico	Si___	No___
Engrosamiento pericárdico	Si___	No___

Defecto septal Si___ No___

Masa intracardíaca Si___ No___

INVESTIGACIONES HISTOLÓGICAS

Biopsia de médula ósea positiva Si___ No___

Tumor Si___ No___

Granulomas Si___ No___

Síndrome mieloproliferativo crónico Si___ No___

Infiltración por células plasmáticas Si___ No___

Biopsia hepática positiva Si___ No___

Hepatopatía crónica Si___ No___

Hepatopatía tóxica Si___ No___

Granulomas Si___ No___

Infiltración tumoral Si___ No___

Hepatitis aguda Si___ No___

Biopsia de ganglios linfáticos positiva Si___ No___

Tumor Si___ No___

Granulomas Si___ No___

Necrosis Si___ No___

Citología de ganglios linfáticos positiva Si___ No___

Tumor Si___ No___

Granulomas Si___ No___

Necrosis Si___ No___

ANEXO 2
FIGURAS

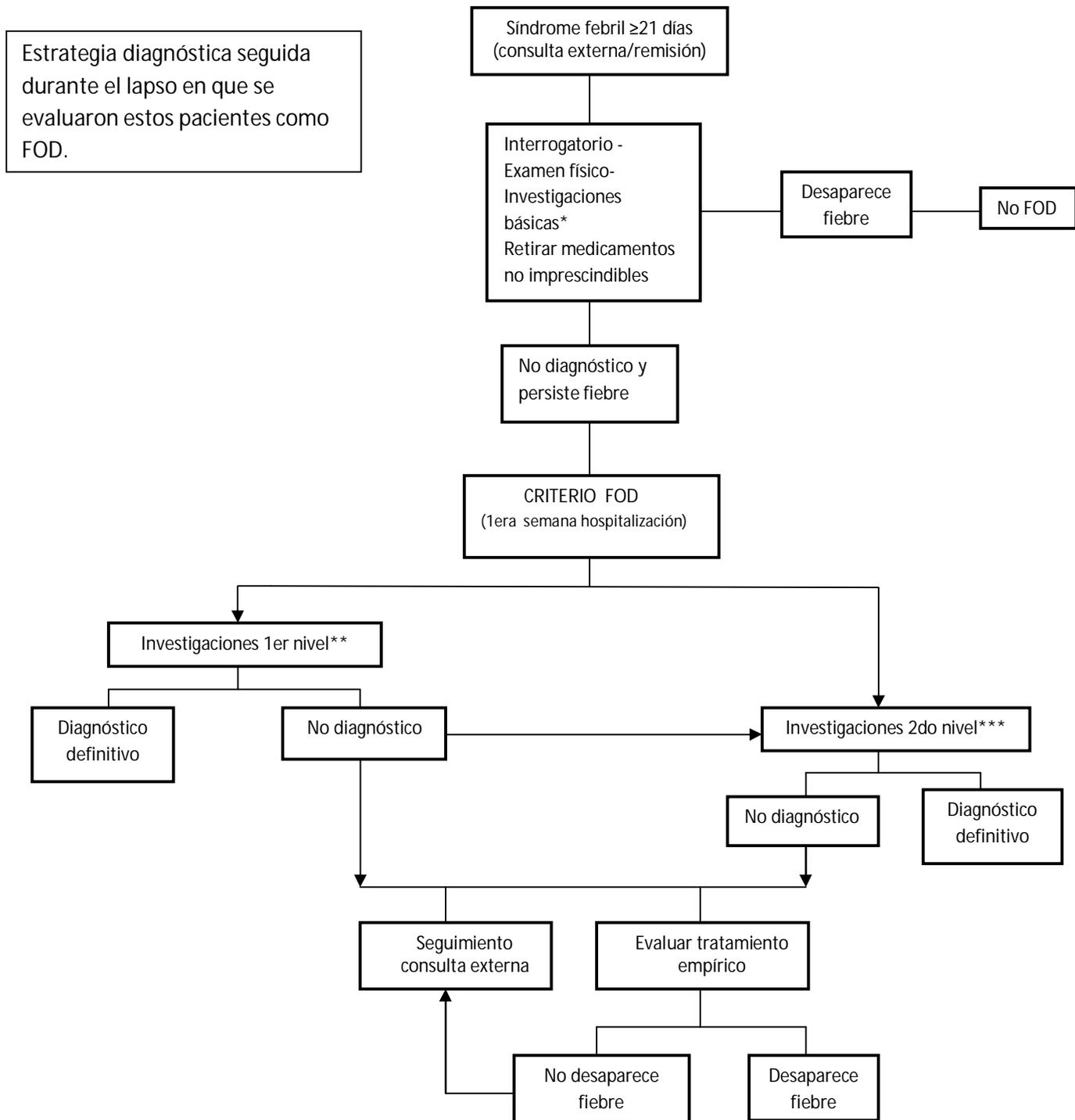


Figura 1. Protocolo diagnóstico empleado en casos hospitalizados por síndrome febril prolongado (≥21 días).

*Investigaciones básicas: hemograma con diferencial, eritrosedimentación, conteo de plaquetas, creatinina, transaminasa glutámico-oxalacética, transaminasa glutámico-pirúvica, fosfatasa alcalina, hemocultivos, cituria, Rx tórax, ultrasonido abdominal.

**Investigaciones de primer nivel: lactatodeshidrogenasa, proteínas totales, albúmina, ferritina, creatinfosfoquinasa, bilirrubina total, anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti-DNA de doble cadena, factor reumatoide, anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos, anticuerpos anticardiolipina, electroforesis de proteínas, crioglobulinas, inmunocomplejos circulantes, dosificación de productos de activación del complemento (C3 y C4), hemocultivos, urocultivos, antígeno de superficie, serología para virus C de hepatitis, virus de inmunodeficiencia humana, prueba de Western blot, serología para citomegalovirus, serología para Epstein-Barr virus, esputos BAAR, cultivo BAAR de líquido pleural, de líquido pericárdico, de líquido ascítico, prueba de tuberculina, serología para Brucella, ultrasonido de ganglios periféricos, ultrasonido doppler venoso de miembros inferiores, TAC de abdomen, TAC de tórax, ecocardiograma transtorácico, ecocardiograma transesofágico.

***Investigaciones de segundo nivel: biopsia de médula ósea, biopsia hepática, biopsia de ganglios linfáticos, citología de ganglios linfáticos, biopsia de tumores sólidos, biopsia de riñón, biopsia de piel, biopsia de músculo.

FIGURA 2a

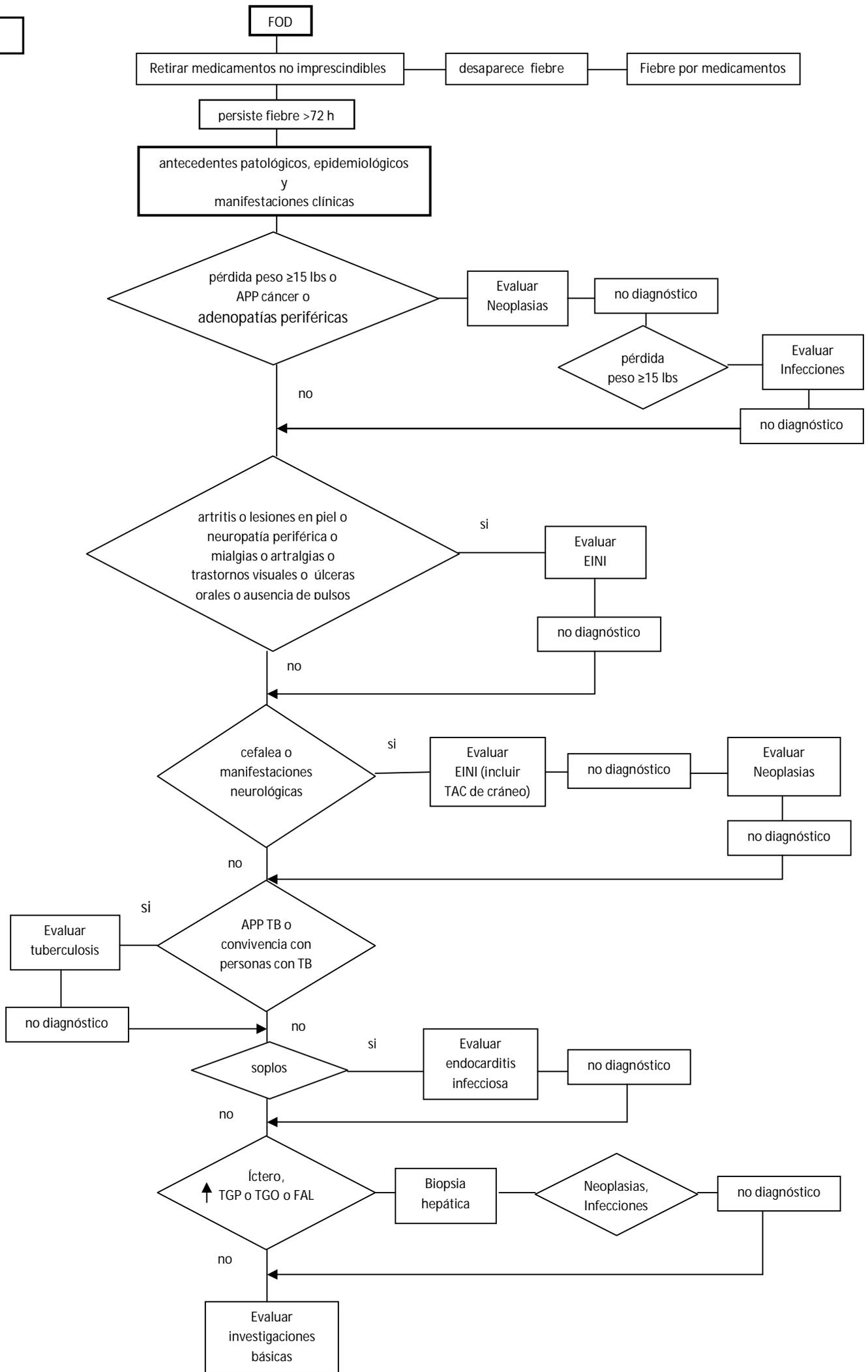


FIGURA 2b

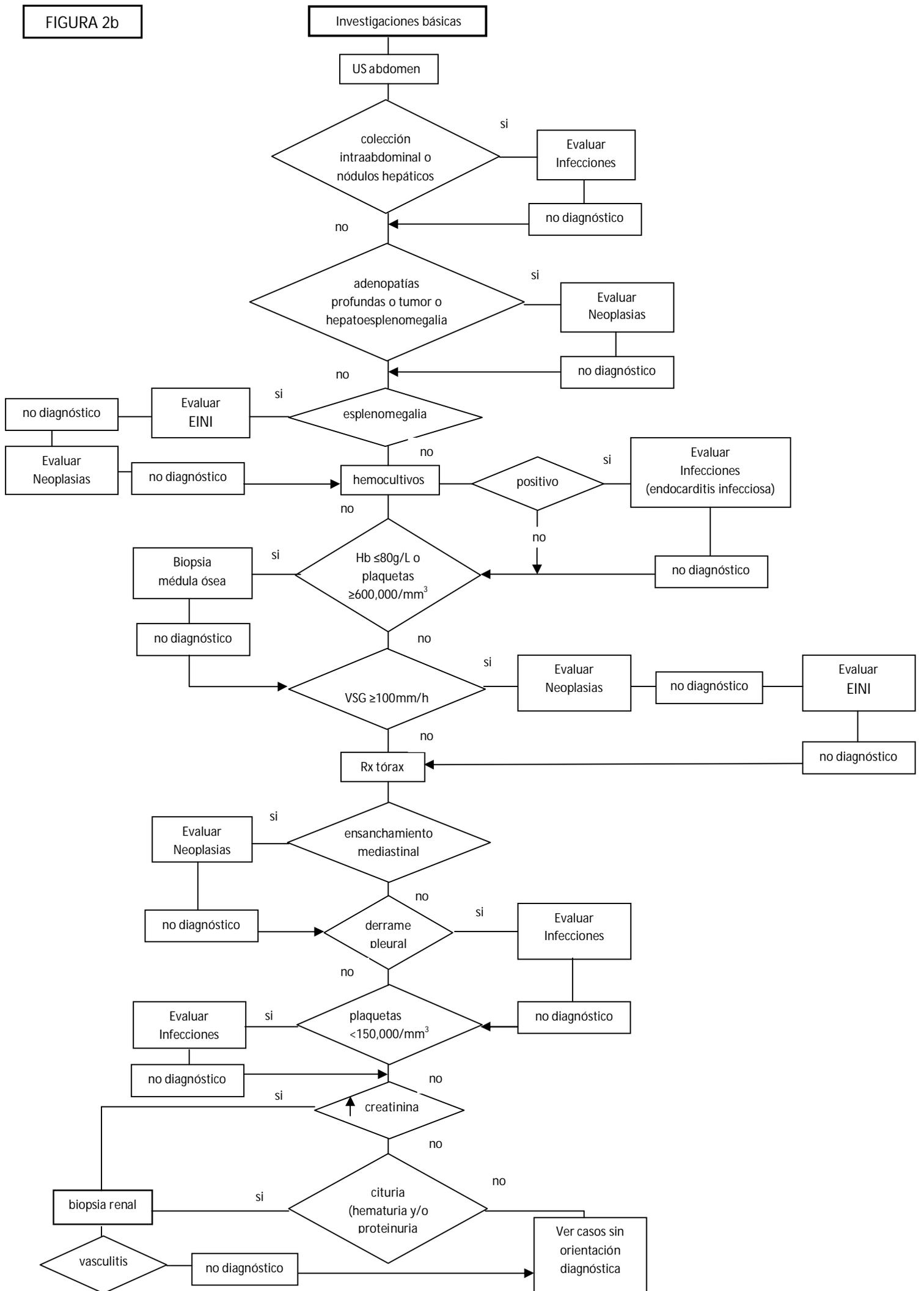


FIGURA 2c

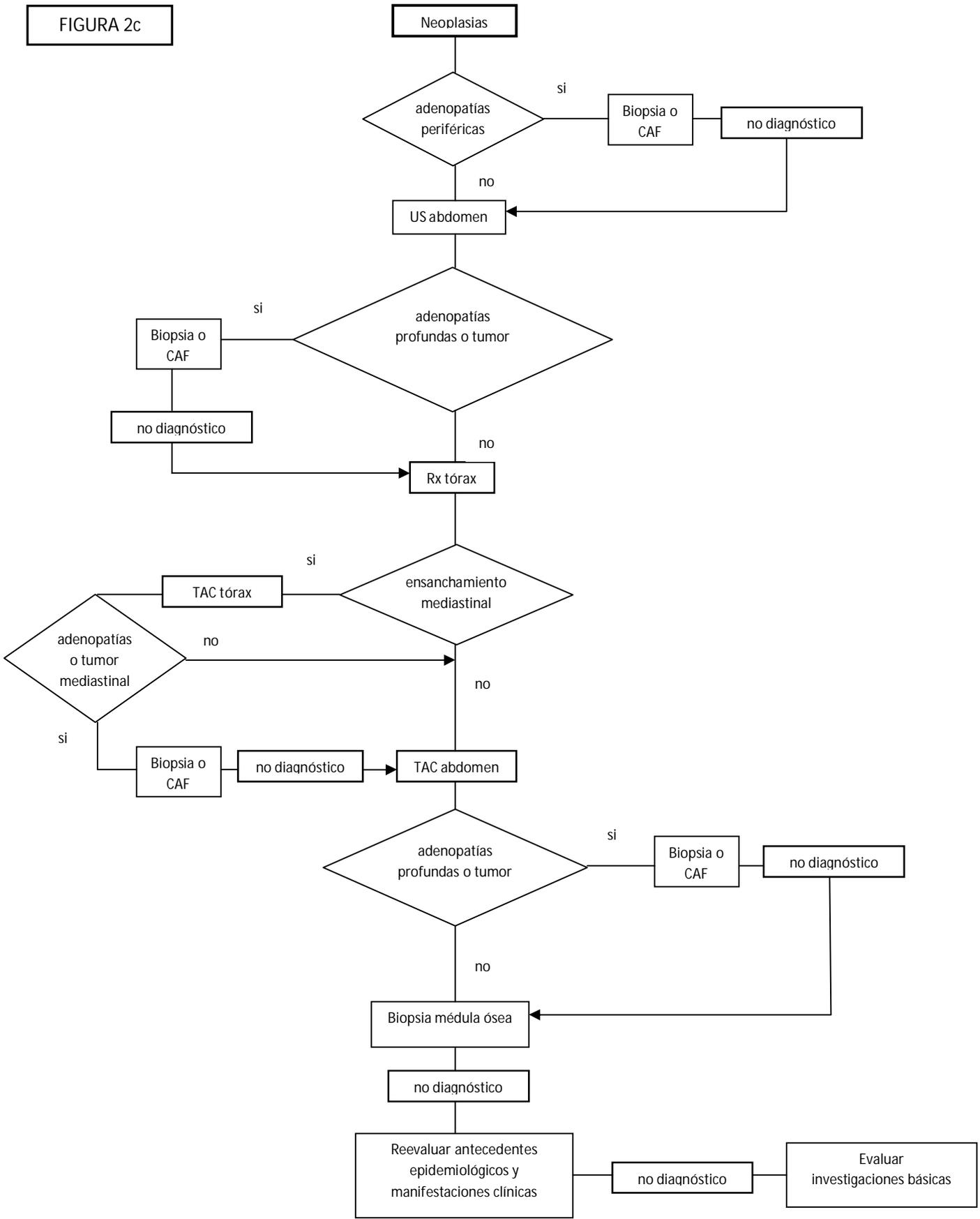


FIGURA 2d

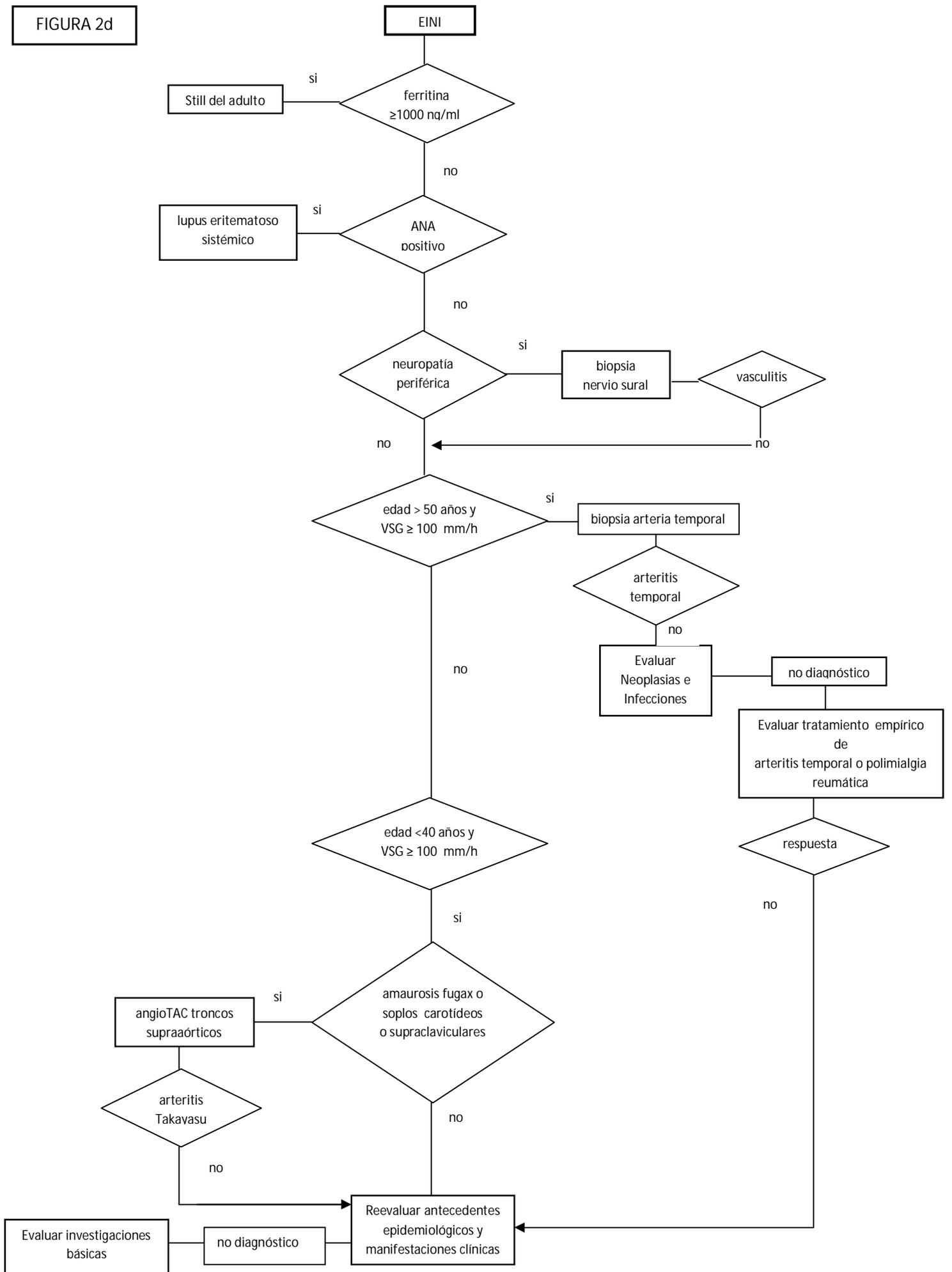


FIGURA 2e

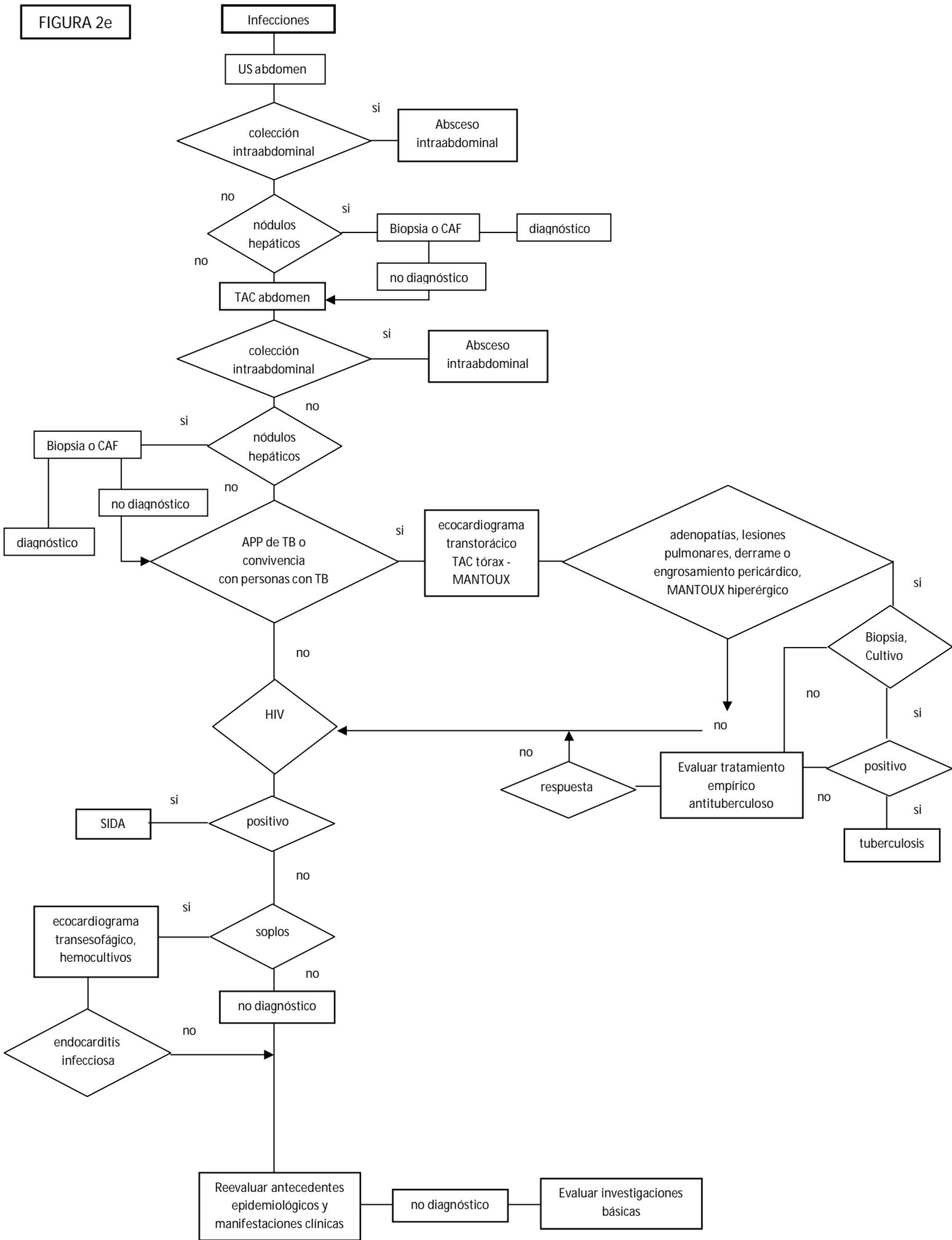


FIGURA 2f

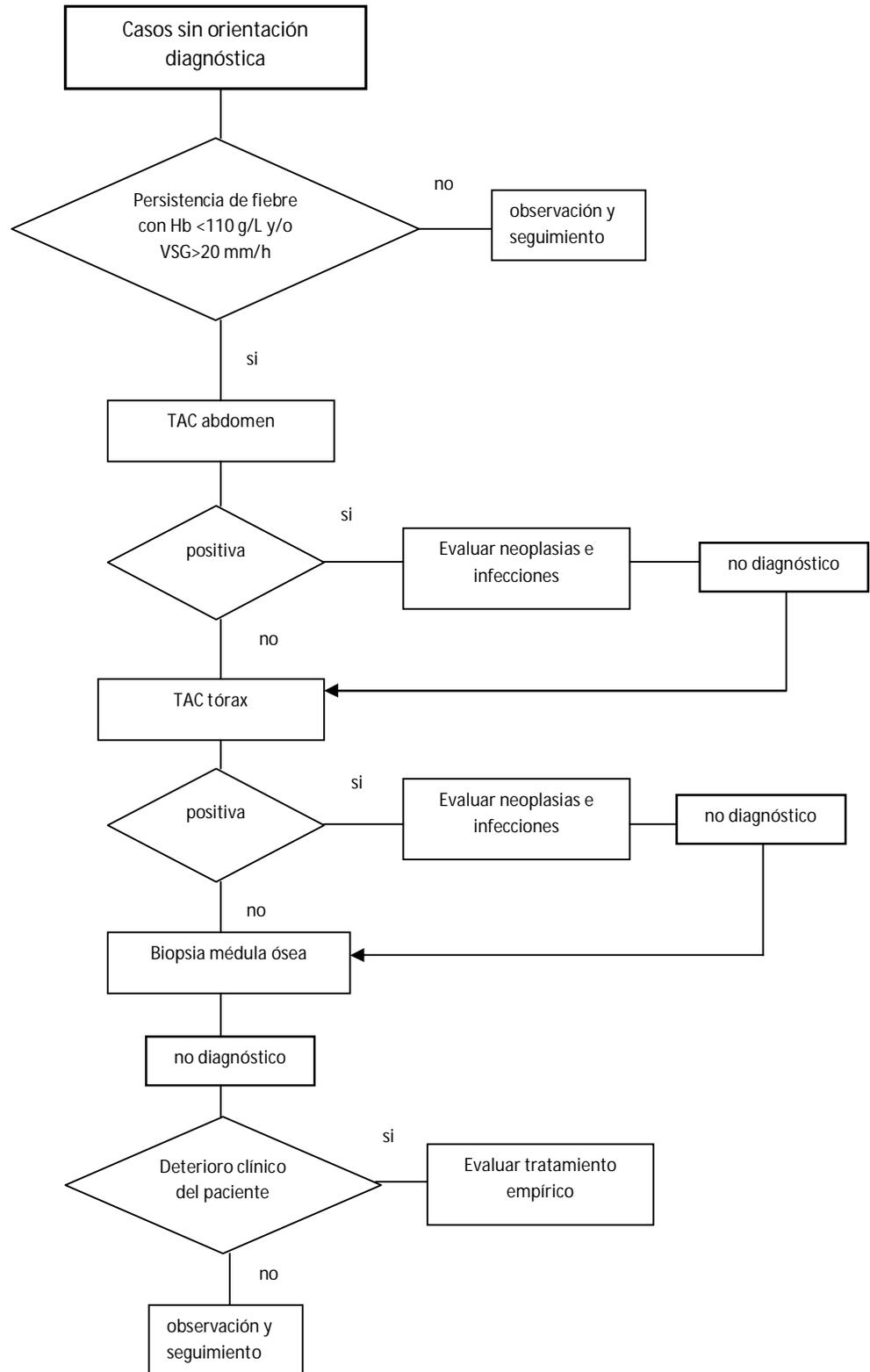


Fig 2a-2f. Algoritmo para la aproximación al diagnóstico del síndrome de fiebre de origen desconocido.

Investigaciones básicas: hemograma con diferencial, eritrosedimentación, conteo de plaquetas, creatinina, transaminasa glutámico-oxalacética (TGO), transaminasa glutámico-pirúvica (TGP), fosfatasa alcalina (FAL), hemocultivos (3), cituria, Rx de tórax, ultrasonido abdominal.

Abreviaturas: APP=antecedentes patológicos personales, EINI=enfermedades inflamatorias no infecciosas, TB=tuberculosis, CAF=citología con aguja fina, TAC=tomografía axial computarizada, ANA=anticuerpos antinucleares, MANTOUX=prueba de tuberculina, Hb=hemoglobina, VSG=eritrosedimentación, SIDA=síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

ANEXO 3

TABLAS

Tabla 1. Distribución de categorías diagnósticas, edad y sexo en 133 pacientes con FOD

Categoría diagnóstica	No. (%)	Edad		Sexo	
		Media	DS	masculino	femenino
Enfermedad neoplásica	38 (28,6)	58.68	17.49	21 (55,26)	17 (44,74)
Enfermedad inflamatoria no infecciosa	37 (27,8)	44	17.99	12 (32,43)	25 (67,57)
Enfermedad infecciosa	24 (18)	53.96	16.75	16 (66,67)	8 (33,33)
Misceláneas	18 (13,5)	45.89	15.49	8 (44,4)	10 (55,6)
Casos sin diagnóstico	16 (12)	45.63	16.99	8 (50,0)	8 (50,0)
Total	133 (100)	50.44	18.05	65 (48,9)	68 (51,1)

Abreviaturas: DS=desviación standard

Tabla 2. Diagnósticos definitivos
a) Neoplasias (n=38)

	Diagnóstico definitivo	No. pacientes	% del total de neoplasias
Hematológicas 24 (63,2%)	Linfomas malignos	19	50
	Síndrome mieloproliferativo crónico	3	7.8
	Leucemia mieloide aguda	1	2.6
	Mieloma múltiple	1	2.6
Neoplasias sólidas 14(36,8%)	Neoplasia de pulmón	2	5.2
	Neoplasia de colon	1	2.6
	Neoplasia de próstata	1	2.6
	Neoplasia de vejiga	1	2.6
	Neoplasia de glándula suprarrenal	1	2.6
	Neoplasia de tiroides	1	2.6
	Neoplasia de útero	1	2.6
	Angiosarcoma mediastinal	1	2.6
	GIST gástrico	1	2.6
Metástasis de primario no identificado	4	11	
	Total	38	100

Tabla 2. Diagnósticos definitivos

b) Enfermedades inflamatorias no infecciosas (n=37)

	Diagnóstico definitivo	No. pacientes	% del total de EINI
Enfermedades del colágeno 21(56,8%)	Enfermedad de Still	10	27
	Lupus eritematoso sistémico	6	16.2
	Artritis reumatoide	3	8.1
	Polimiositis primaria	1	2.7
	Dermatomiositis	1	2.7
Síndromes vasculíticos 15(40,5%)	Arteritis temporal/ Polimialgia reumática	7	19
	Poliarteritis nudosa	4	10.8
	Granulomatosis de Wegener	2	5.4
	Arteritis de Takayasu	1	2.7
	Poliangeitis microscópica	1	2.7
	Otros:Síndrome antifosfolípido secundario	1	2.7
Total		37	100

Abreviaturas: EINI= Enfermedades inflamatorias no infecciosas

Tabla 2. Diagnósticos definitivos
c) Infecciones (n=24)

Diagnóstico definitivo	No. pacientes	% del total de infecciones
Abscesos intraabdominales	5	21
Endocarditis infecciosa	4	16.7
Tuberculosis	4	16.7
SIDA	4	16.7
Hepatitis crónica de etiología viral	3	12.5
Brucelosis	2	8
Colangitis	1	4.2
Pielonefritis aguda	1	4.2
Total	24	100

Tabla 2. Diagnósticos definitivos
d) Misceláneas (n=18)

Diagnóstico definitivo	No. pacientes	% del total de misceláneas
Fiebre facticia	3	16
Trombosis venosa profunda	2	11.1
Meningitis linfocítica crónica benigna	1	5.6
Mielofibrosis	1	5.6
Aneurisma de arteria ilíaca izquierda	1	5.6
Sarcoidosis extrapulmonar	1	5.6
Aneurisma disecante de aorta ascendente	1	5.6
Enfermedad de Kikuchi	1	5.6
Pseudotumor inflamatorio del bazo	1	5.6
Inmunodeficiencia variable común	1	5.6
Hepatitis tóxico-medicamentosa	1	5.6
Enfermedad de Castleman	1	5.6
Neumonitis intersticial	1	5.6
Hepatitis autoinmune	1	5.6
Granulomatosis hepatoesplénica	1	5.6
Total	18	100

Tabla 3 Indicadores de utilidad diagnóstica para enfermedad neoplásica (n=38)

3a) APP, APF, y datos generales epidemiológicos.

APP, APF, y datos generales epidemiológicos	Sens (IC-95%)	Esp (IC-95%)	VP+ (IC-95%)	VP- (IC-95%)	CV+ (IC-95%)	CV- (IC-95%)
antecedentes patológicos personales de cáncer (n = 11)	18,42 (4,78- 32,06)	95,79 (91,22- 100,00)	63,64 (30,66- 96,61)	74,59 (66,46- 82,73)	4,38 (1,36- 14,09)	0,85 (0,73- 1,00)
antecedentes patológicos personales de tuberculosis o de contacto con tuberculosis (n = 6)	2,63 (0,00- 9,04)	94,74 (89,72- 99,75)	16,67 (0,00- 54,82)	70,87 (62,57- 79,16)	0,50 (0,06- 4,14)	1,03 (0,96- 1,10)
antecedentes patológicos personales de valvulopatía o cardiopatía congénita (n = 4)	0,00	95,79 (91,22- 100,00)	0,00	70,54 (62,29- 78,80)	0,00	1,04
antecedentes patológicos personales de enfermedad del tejido conectivo (n=2)	0,00	97,89 (94,48- 100,00)	0,00	70,99 (62,84- 79,15)	0,00	1,02
antecedentes patológicos familiares de cáncer (n = 33)	34,38 (16,36- 52,39)	75,00 (65,38- 84,62)	33,33 (15,73- 50,93)	75,86 (66,30- 85,43)	1,38 (0,75- 2,51)	0,88 (0,66- 1,16)
antecedentes patológicos familiares de enfermedad del tejido conectivo (n = 6)	0,00	93,18 (87,35- 99,02)	0,00	71,93 (63,24- 80,62)	0,00	1,07
contacto con aves (n = 14)	10,53 (0,00- 21,60)	89,47 (82,78- 96,17)	28,57 (1,34- 55,81)	71,43 (62,89- 79,97)	1,00 (0,33- 2,99)	1,00 (0,88- 1,14)
contacto con ganado: vacas, caballos (n = 17)	10,53 (0,00- 21,60)	86,32 (78,88- 93,75)	23,53 (0,42- 46,63)	70,69 (61,98- 79,40)	0,77 (0,27- 2,21)	1,04 (0,91- 1,19)
viajes al extranjero 1 año previo al inicio de la fiebre (n = 6)	2,63 (0,00- 9,04)	94,74 (89,72- 99,75)	16,67 (0,00- 54,82)	70,87 (62,57- 79,16)	0,50 (0,06- 4,14)	1,03 (0,96- 1,10)
cirugía general en 6 meses previos al inicio de la fiebre (n =6)	2,63 (0,00- 9,04)	94,74 (89,72- 99,75)	16,67 (0,00- 54,82)	70,87 (62,57- 79,16)	0,50 (0,06- 4,14)	1,03 (0,96- 1,10)
cirugía estomatológica 3 meses previos al inicio de la fiebre (n =2)	2,63 (0,00- 9,04)	98,95 (96,37- 100,00)	50,00 (0,00- 100,00)	71,76 (63,66- 79,85)	2,50 (0,16- 38,96)	0,98 (0,93- 1,04)
tratamiento con esteroide 30 días previos al inicio de la fiebre (n =9)	5,26 (0,00- 13,68)	92,63 (86,85- 98,41)	22,22 (0,00- 54,94)	70,97 (62,58- 79,36)	0,71 (0,16- 3,28)	1,02 (0,93- 1,12)
tratamiento con inmunosupresor 30 días previos al inicio de la fiebre (n = 7)	10,53 (0,00- 21,60)	96,84 (92,80- 100,00)	57,14 (13,34- 100,00)	73,02 (64,87- 81,16)	3,33 (0,78- 14,19)	0,92 (0,82- 1,04)
transfusiones previas (n = 15)	20,00 (5,32- 34,68)	90,80 (84,16- 97,45)	46,67 (18,09- 75,25)	73,83 (65,04- 82,63)	2,18 (0,85- 5,54)	0,88 (0,74- 1,05)

3b) Síntomas y signos.

Síntomas y signos	Sens (IC-95%)	Esp (IC-95%)	VP+ (IC-95%)	VP- (IC-95%)	CV+ (IC-95%)	CV- (IC-95%)
duración de la fiebre ≥180 días (n = 26)	13,16 (1,09- 25,22)	77,89 (69,02- 86,77)	19,23 (2,16- 36,30)	69,16 (59,94- 78,38)	0,60 (0,24- 1,46)	1,11 (0,95- 1,31)
fiebre periódica (n = 18)	15,79 (2,88- 28,70)	87,37 (80,16- 94,57)	33,33 (8,78- 57,89)	72,17 (63,55- 80,80)	1,25 (0,51- 3,09)	0,96 (0,82- 1,13)
escalofríos (n = 48)	39,47 (22,62- 56,33)	64,89 (54,71- 75,07)	31,25 (17,10- 45,40)	72,62 (62,49- 82,75)	1,12 (0,70- 1,82)	0,93 (0,69- 1,25)
pérdida de peso ≥ 15 libras (n =66)	68,42 (52,33- 84,52)	57,89 (47,44- 68,35)	39,39 (26,85- 51,94)	82,09 (72,16- 92,02)	1,63 (1,18- 2,24)	0,55 (0,33- 0,90)
sudoración nocturna sin fiebre (n = 22)	21,05 (6,77- 35,33)	85,26 (77,61- 92,92)	36,36 (13,99- 58,74)	72,97 (64,26- 81,69)	1,43 (0,65- 3,13)	0,93 (0,77- 1,11)
artralgias (n = 27)	5,26 (0,00- 13,68)	73,68 (64,30- 83,07)	7,41 (0,00- 19,14)	66,04 (56,55- 75,52)	0,20 (0,05- 0,80)	1,29 (1,12- 1,48)
mialgias (n = 13)	2,63 (0,00- 9,04)	87,37 (80,16- 94,57)	7,69 (0,00- 26,02)	69,17 (60,49- 77,85)	0,21 (0,03- 1,55)	1,11 (1,02- 1,22)
disnea (n= 7)	7,89 (0,00- 17,78)	95,79 (91,22- 100,00)	42,86 (0,00- 86,66)	72,22 (64,00- 80,44)	1,88 (0,44- 7,98)	0,96 (0,87- 1,06)
cefalea (n = 11)	2,63 (0,00- 9,04)	89,47 (82,78- 96,17)	9,09 (0,00- 30,63)	69,67 (61,11- 78,24)	0,25 (0,03- 1,89)	1,09 (1,00- 1,19)
trastornos visuales (n = 4)	2,63 (0,00- 9,04)	96,84 (92,80- 100,00)	25,00 (0,00- 79,93)	71,32 (63,13- 79,51)	0,83 (0,09- 7,76)	1,01 (0,94- 1,07)
tos seca (n = 24)	23,68 (8,85- 38,52)	84,21 (76,35- 92,07)	37,50 (16,05- 58,95)	73,39 (64,64- 82,15)	1,50 (0,72- 3,13)	0,91 (0,74- 1,10)
expectoración (n = 1)	0,00	98,95 (96,37- 100,00)	0,00	71,21 (63,11- 79,31)	0,00	1,01
diarreas (n = 10)	5,26 (0,00- 13,68)	91,58 (85,47- 97,69)	20,00 (0,00- 49,79)	70,73 (62,28- 79,18)	0,63 (0,14- 2,81)	1,03 (0,94- 1,14)
enterorragia (n = 3)	0,00	96,84 (92,80- 100,00)	0,00	70,77 (62,57- 78,97)	0,00	1,03
dolor abdominal (n = 23)	23,68 (8,85- 38,52)	85,26 (77,61- 92,92)	39,13 (17,01- 61,25)	73,64 (64,95- 82,32)	1,61 (0,76- 3,40)	0,90 (0,74- 1,09)
dolor torácico (n = 10)	7,89 (0,00- 17,78)	92,63 (86,85- 98,41)	30,00 (0,00- 63,40)	71,54 (63,16- 79,93)	1,07 (0,29- 3,93)	0,99 (0,89- 1,11)
dolores dorsolumbares y/o coxofemorales (n = 15)	13,16 (1,09- 25,22)	89,47 (82,78- 96,17)	33,33 (6,14- 60,52)	72,03 (63,51- 80,56)	1,25 (0,46- 3,42)	0,97 (0,84- 1,12)
disuria (n = 1)	2,63 (0,00- 9,04)	100,00 (99,47- 100,00)	100,00 (50,00- 100,00)	71,97 (63,93- 80,01)	0,00	0,97 (0,92- 1,03)
disfagia (n = 3)	0,00	96,84 (92,80- 100,00)	0,00	70,77 (62,57- 78,97)	0,00	1,03
palidez de piel o mucosas (n = 67)	65,79 (49,39- 82,19)	55,79 (45,28- 66,30)	37,31 (24,99- 49,64)	80,30 (69,95- 90,66)	1,49 (1,08- 2,05)	0,61 (0,38- 0,99)
íctero (n = 8)	10,53 (0,00- 21,60)	95,79 (91,22- 100,00)	50,00 (9,10- 90,90)	72,80 (64,60- 81,00)	2,50 (0,66- 9,49)	0,93 (0,83- 1,05)
úlceras orales (n = 11)	2,63 (0,00- 9,04)	90,53 (84,11- 96,94)	10,00 (0,00- 33,59)	69,92 (61,41- 78,43)	0,28 (0,04- 2,12)	1,08 (0,99- 1,17)
lesión en piel (incluye púrpura) (n = 24)	5,26 (0,00- 13,68)	76,84 (67,83- 85,85)	8,33 (0,00- 21,47)	66,97 (57,68- 76,26)	0,23 (0,06- 0,92)	1,23 (1,08- 1,41)
engrosamiento de arterias temporales (n = 1)	2,63 (0,00- 9,04)	100,00 (99,47- 100,00)	100,00 (50,00- 100,00)	71,97 (63,93- 80,01)	0,00	0,97 (0,92- 1,03)
auscultación pulmonar anormal (n = 15)	7,89 (0,00- 17,78)	87,37 (80,16- 94,57)	20,00 (0,00- 43,58)	70,34 (61,67- 79,00)	0,63 (0,19- 2,09)	1,05 (0,93- 1,19)

3b) Síntomas y signos.

Síntomas y signos	Sens (IC-95%)	Esp (IC-95%)	VP+ (IC-95%)	VP- (IC-95%)	CV+ (IC-95%)	CV- (IC-95%)
soplo (n = 17)	13,16 (1,09- 25,22)	87,37 (80,16- 94,57)	29,41 (4,81- 54,01)	71,55 (62,91- 80,19)	1,04 (0,39- 2,76)	0,99 (0,86- 1,15)
taquicardia (n = 37)	36,84 (20,19- 53,49)	75,79 (66,65- 84,93)	37,84 (20,86- 54,82)	75,00 (65,82- 84,18)	1,52 (0,88- 2,63)	0,83 (0,64- 1,09)
hepatomegalia (n = 35)	39,47 (22,62- 56,33)	78,95 (70,22- 87,67)	42,86 (25,03- 60,68)	76,53 (67,63- 85,43)	1,88 (1,08- 3,26)	0,77 (0,58- 1,01)
esplenomegalia (n = 16)	18,42 (4,78- 32,06)	90,53 (84,11- 96,94)	43,75 (16,32- 71,18)	73,50 (65,08- 81,93)	1,94 (0,78- 4,85)	0,90 (0,76- 1,06)
adenopatías (n = 23)	28,95 (13,21- 44,68)	87,37 (80,16- 94,57)	47,83 (25,24- 70,41)	75,45 (66,96- 83,95)	2,29 (1,11- 4,74)	0,81 (0,65- 1,01)
tumor abdominal (n = 3)	7,89 (0,00- 17,78)	100,00 (99,47- 100,00)	100,00 (83,33- 100,00)	73,08 (65,07- 81,09)	0,00	0,92 (0,84- 1,01)
ausencia de pulsos (n = 3)	0,00	96,84 (92,80- 100,00)	0,00	70,77 (62,57- 78,97)	0,00	1,03
artritis (n = 22)	0,00	76,84 (67,83- 85,85)	0,00	65,77 (56,49- 75,04)	0,00	1,31
manifestaciones neurológicas (n = 9)	0,00	90,53 (84,11- 96,94)	0,00	69,35 (60,84- 77,87)	0,00	1,11

Abreviaturas: Sens= sensibilidad; Esp= especificidad; VP+= valor predictivo positivo; VP-= valor predictivo negativo; CV+= coeficiente de verosimilitud positivo; CV-= coeficiente de verosimilitud negativo; IC= intervalo de confianza; APP= antecedentes patológicos personales; APF= antecedentes patológicos familiares; n= número de casos con el aspecto clínico que se evalúa.

Tabla 4. Indicadores de utilidad diagnóstica para enfermedad inflamatoria no infecciosa.

(n=37)

4a) APP, APF, y datos generales epidemiológicos.

APP, APF, y datos generales epidemiológicos	Sens (IC-95%)	Esp (IC-95%)	VP+ (IC-95%)	VP- (IC-95%)	CV+ (IC-95%)	CV- (IC-95%)
antecedentes patológicos personales de cáncer (n = 11)	2,70 (0,00- 9,28)	89,58 (82,95- 96,21)	9,09 (0,00- 30,63)	70,49 (61,99- 78,99)	0,26 (0,03- 1,96)	1,09 (1,00- 1,18)
antecedentes patológicos personales de tuberculosis o de contacto con tuberculosis (n = 6)	0,00	93,75 (88,39- 99,11)	0,00	70,87 (62,57- 79,16)	0,00	1,07
antecedentes patológicos personales de valvulopatía o cardiopatía congénita (n = 4)	8,11 (0,00- 18,25)	98,96 (96,41- 100,00)	75,00 (20,07- 100,00)	73,64 (65,65- 81,63)	7,78 (0,84- 72,47)	0,93 (0,84- 1,02)
antecedentes patológicos personales de tejido conectivo (n =2)	0,00	97,92 (94,54- 100,00)	0,00	71,76 (63,66- 79,85)	0,00	1,02
antecedentes patológicos familiares de cáncer (n = 33)	19,44 (5,13- 33,76)	69,05 (58,57- 79,53)	21,21 (5,75- 36,68)	66,67 (56,19- 77,15)	0,63 (0,30- 1,31)	1,17 (0,94- 1,45)
antecedentes patológicos familiares de enfermedad del tejido conectivo (n = 6)	16,67 (3,10- 30,23)	100,00 (99,40- 100,00)	100,00 (91,67- 100,00)	73,68 (65,16- 82,21)	0,00	0,83 (0,72- 0,96)
contacto con aves (n = 14)	13,51 (1,15- 25,88)	90,63 (84,27- 96,98)	35,71 (7,04- 64,39)	73,11 (64,72- 81,50)	1,44 (0,52- 4,02)	0,95 (0,83- 1,10)
contacto con ganado: vacas, caballos (n = 17)	16,22 (2,99- 29,44)	88,54 (81,65- 95,43)	35,29 (9,64- 60,95)	73,28 (64,79- 81,76)	1,42 (0,56- 3,55)	0,95 (0,81- 1,11)
viajes al extranjero 1 año previo al inicio de la fiebre (n = 6)	0,00	93,75 (88,39- 99,11)	0,00	70,87 (62,57- 79,16)	0,00	1,07
cirugía general en 6 meses previos al inicio de la fiebre (n = 6)	8,11 (0,00- 18,25)	96,88 (92,87- 100,00)	50,00 (1,66- 98,34)	73,23 (65,13- 81,32)	2,59 (0,55- 12,28)	0,95 (0,86- 1,05)
cirugía estomatológica 3 meses previos al inicio de la fiebre (n = 2)	2,70 (0,00- 9,28)	98,96 (96,41- 100,00)	50,00 (0,00- 100,00)	72,52 (64,49- 80,55)	2,59 (0,17- 40,41)	0,98 (0,93- 1,04)
tratamiento con esteroide 30 días previos al inicio de la fiebre(n = 9)	10,81 (0,00- 22,17)	94,79 (89,83- 99,76)	44,44 (6,43- 82,46)	73,39 (65,21- 81,57)	2,08 (0,59- 7,31)	0,94 (0,83- 1,06)
tratamiento con inmunosupresor 30 días previos al inicio de la fiebre (n = 7)	2,70 (0,00- 9,28)	93,75 (88,39- 99,11)	14,29 (0,00- 47,35)	71,43 (63,14- 79,71)	0,43 (0,05- 3,47)	1,04 (0,96- 1,12)
transfusiones previas (n = 15)	8,33 (0,00- 18,75)	86,05 (78,14- 93,95)	20,00 (0,00- 43,58)	69,16 (59,94- 78,38)	0,60 (0,18- 1,99)	1,07 (0,94- 1,21)

4b) Síntomas y signos.

Síntomas y signos	Sens (IC-95%)	Esp (IC-95%)	VP+ (IC-95%)	VP- (IC-95%)	CV+ (IC-95%)	CV- (IC-95%)
duración de la fiebre ≥180 días (n = 26)	13,51 (1.15- 25.88)	78,13 (69.33- 86.92)	19,23 (2.16- 36.30)	70,09 (60.95- 79.24)	0,62 (0.25- 1.52)	1,11 (0.94- 1.31)
fiebre recurrente (n = 18)	8,11 (0.00- 18.25)	84,38 (76.59- 92.16)	16,67 (0.00- 36.66)	70,43 (61.66- 79.21)	0,52 (0.16- 1.69)	1,09 (0.96- 1.24)
escalofríos (n = 48)	32,43 (16.00- 48,87)	62,11 (51,82- 72,39)	25,00 (11,71- 38,29)	70,24 (59,87- 80,61)	0,86 (0,50- 1,46)	1,09 (0,83- 1,43)
pérdida de peso ≥ 15 libras (n = 66)	40,54 (23.37- 57.71)	46,88 (36.37- 57.38)	22,73 (11.86- 33.60)	67,16 (55.17- 79.16)	0,76 (0.49- 1.18)	1,27 (0.90- 1.78)
sudoración nocturna sin fiebre (n = 22)	18,92 (4.95- 32,89)	84,38 (76.59- 92,16)	31,82 (10.08- 53.55)	72,97 (64.26- 81.69)	1,21 (0.54- 2.73)	0,96 (0.80- 1.15)
artralgias (n = 27)	43,24 (25.93- 60.56)	88,54 (81.65- 95.43)	59,26 (38.87- 79.64)	80,19 (72.13- 88.25)	3,77 (1.94- 7.36)	0,64 (0.48- 0.86)
mialgias (n = 13)	21,62 (7.01- 36.24)	94,79 (89.83- 99.76)	61,54 (31.25- 91.83)	75,83 (67.76- 83.91)	4,15 (1.45- 11.88)	0,83 (0.69- 0.99)
disnea (n= 7)	5,41 (0.00- 14,04)	94,79 (89,83- 99,76)	28,57 (0,00- 69,18)	72,22 (64,00- 80,44)	1,04 (0,21- 5,12)	1,00 (0,91- 1,09)
cefalea (n = 11)	18,92 (4.95- 32,89)	95,83 (91.32- 100.00)	63,64 (30.66- 96.61)	75,41 (67.36- 83.46)	4,54 (1.41- 14.61)	0,72 (0.72- 0.99)
trastornos visuales (n = 4)	8,11 (0.0- 18.25)	98,96 (96.41- 100.00)	75,00 (20.07- 100.00)	73,64 (65.65- 81.63)	7,78 (0.84- 72.47)	0,93 (0.84- 1.02)
tos seca (n = 24)	16,22 (2.99- 29,44)	81,25 (72,92- 89,58)	25,00 (5.59- 44,41)	71,56 (62,63- 80,49)	0,86 (0,37- 2,01)	1,03 (0,87- 1,22)
expectoración (n = 1)	0,00	98,96 (96,41- 100,00)	0,00	71,97 (63,93- 80,01)	0,00	1,01
diarreas (n = 10)	10,81 (0.00- 22,17)	93,75 (88,39- 99,11)	40,00 (4,64- 75,36)	73,17 (64,93- 81,41)	1,73 (0,52- 5,78)	0,95 (0,84- 1,08)
enterorragia (n = 3)	2,70 (0.00- 9,28)	97,92 (94,54- 100,00)	33,33 (0,00- 100,00)	72,31 (64,23- 80,38)	1,30 (0,12- 13,88)	0,99 (0,93- 1,06)
dolor abdominal (n = 23)	16,22 (2.99- 29,44)	82,29 (74,13- 90,45)	26,09 (5.97- 46,21)	71,82 (62,96- 80,68)	0,92 (0,39- 2,14)	1,02 (0,86- 1,21)
dolor torácico (n = 10)	8,11 (0.00- 18,25)	92,71 (86,99- 98,43)	30,00 (0,00- 63,40)	72,36 (64,05- 80,67)	1,11 (0,30- 4,07)	0,99 (0,89- 1,11)
dolores dorsolumbares y/o coxofemorales (n = 15)	10,81 (0,00- 22,17)	88,54 (81,65- 95,43)	26,67 (0,95- 52,38)	72,03 (63,51- 80,56)	0,94 (0,32- 2,78)	1,01 (0,88- 1,15)
disuria (n = 1)	0,00	98,96 (96,41- 100,00)	0,00	71,97 (63,93- 80,01)	0,00	1,01
disfagia (n = 3)	8,11 (0.00- 18,25)	100,00 (99,48- 100,00)	100,00 (83,33- 100,00)	73,85 (65,91- 81,79)	0,00	0,92 (0,84- 1,01)
palidez de piel o mucosas (n = 67)	56,76 (39.44- 74.07)	41,57 (41.57- 62.60)	31,34 (19.49- 43.20)	75,76 (64.66- 86.85)	1,18 (0.83- 1.68)	0,83 (0.55- 1.26)
íctero (n = 8)	0,00	91,67 (85,62- 97,72)	0,00	70,40 (62,00- 78,80)	0,00	1,09
úlceras orales (n = 11)	18,92 (4.95- 32,89)	96,88 (92.87- 100)	70,00 (36.60- 100)	75,61 (67.61- 83.61)	6,05 (1.65- 22.18)	0,84 (0.71- 0.98)
lesión en piel (incluye púrpura) (n = 24)	35,14 (18.40- 51.87)	88,54 (81.65- 95.43)	54,17 (32.15- 76.18)	77,98 (69.74- 86.22)	3,07 (1.51- 6.22)	0,73 (0.57- 0.94)

4b) Síntomas y signos.

Síntomas y signos	Sens (IC-95%)	Esp (IC-95%)	VP+ (IC-95%)	VP- (IC-95%)	CV+ (IC-95%)	CV- (IC-95%)
engrosamiento de arterias temporales (n = 1)	0,00	98,96 (96,41- 100,00)	0,00	71,97 (63,93- 80,01)	0,00	1,01
auscultación pulmonar anormal (n = 15)	16,22 (2,99- 29,44)	90,63 (84,27- 96,98)	40,00 (11,87- 68,13)	73,73 (65,36- 82,09)	1,73 (0,66- 4,52)	0,92 (0,79- 1,08)
soplo (n = 17)	10,81 (0,00- 22,17)	86,46 (79,09- 93,82)	23,53 (0,42- 46,63)	71,55 (62,91- 80,19)	0,80 (0,28- 2,29)	1,03 (0,90- 1,18)
taquicardia (n = 37)	37,84 (20,86- 54,82)	76,04 (66,98- 85,10)	37,84 (20,86- 54,82)	76,04 (66,98- 85,10)	1,58 (0,92- 2,73)	0,82 (0,62- 1,08)
hepatomegalia (n = 35)	10,81 (0,00- 22,17)	67,71 (57,83- 77,58)	11,43 (0,00- 23,40)	66,33 (56,46- 76,19)	0,33 (0,13- 0,88)	1,32 (1,10- 1,57)
esplenomegalia (n = 16)	8,11 (0,00- 18,25)	86,46 (79,09- 93,82)	18,75 (0,00- 41,00)	70,94 (62,29- 79,59)	0,60 (0,18- 1,98)	1,06 (0,94- 1,20)
adenopatías (n = 23)	8,11 (0,00- 18,25)	79,17 (70,52- 87,81)	13,04 (0,00- 28,98)	69,09 (60,00- 78,18)	0,39 (0,12- 1,23)	1,16 (1,01- 1,34)
tumor abdominal (n = 3)	0,00	96,88 (92,87- 100,00)	0,00	71,54 (63,40- 79,68)	0,00	1,03
ausencia de pulsos (n = 3)	5,41 (0,0- 14,04)	98,96 (96,41- 100,00)	66,67 (0,0- 100,00)	73,08 (65,07- 81,09)	5,19 (0,48- 55,53)	0,96 (0,88- 1,04)
artritis (n = 22)	43,24 (25,93- 60,56)	93,75 (88,39- 99,11)	72,73 (51,84- 93,61)	81,08 (73,34- 88,82)	6,92 (2,93- 16,32)	0,61 (0,45- 0,81)
manifestaciones neurológicas (n = 9)	16,22 (2,99- 29,44)	96,88 (92,87- 100,00)	66,67 (30,31- 100,00)	75,00 (66,98- 83,02)	5,19 (1,37- 19,68)	0,86 (0,75- 1,00)

Abreviaturas: Sens= sensibilidad; Esp= especificidad; VP+= valor predictivo positivo; VP-= valor predictivo negativo; CV+= coeficiente de verosimilitud positivo; CV-= coeficiente de verosimilitud negativo; IC= intervalo de confianza; APP= antecedentes patológicos personales; APF= antecedentes patológicos familiares; n= número de casos con el aspecto clínico que se evalúa.

Tabla 5. Indicadores de utilidad diagnóstica para enfermedad infecciosa (n=24)

5a) APP, APF, y datos generales epidemiológicos.

APP, APF, y datos generales epidemiológicos	Sens (IC-95%)	Esp (IC-95%)	VP+ (IC-95%)	VP- (IC-95%)	CV+ (IC-95%)	CV- (IC-95%)
antecedentes patológicos personales de cáncer (n = 11)	12,50 (0,00- 27,81)	92,66 (87,31- 98,01)	27,27 (0,00- 58,14)	82,79 (75,68- 89,90)	1,70 (0,49- 5,95)	0,94 (0,80- 1,11)
antecedentes patológicos personales de tuberculosis o de contacto con tuberculosis (n = 6)	16,67 (0,00-33,66)	98,17 (95,19-100)	66,67 (20,61-100)	84,25 (77,52- 90,98)	9,08 (1,76- 46,77)	0,85 (0,71- 1,02)
antecedentes patológicos personales de valvulopatía o cardiopatía congénita (n = 4)	4,17 (0,00- 14,24)	97,25 (93,72- 100,00)	25,00 (0,00- 79,93)	82,17 (75,18- 89,16)	1,51 (0,16- 13,93)	0,99 (0,90- 1,08)
antecedentes patológicos personales de enfermedad del tejido conectivo (n =2)	8,33 (0,00- 21,47)	100,00 (99,54- 100,00)	100,00 (75,00- 100,00)	83,21 (76,42- 89,99)	0,00	0,92 (0,81- 1,03)
antecedentes patológicos familiares de cáncer (n = 33)	28,57 (6,87- 50,27)	72,73 (63,45- 82,01)	18,18 (3,51- 32,86)	82,76 (74,25- 91,27)	1,05 (0,50- 2,22)	0,98 (0,73- 1,32)
antecedentes patológicos familiares de enfermedad del tejido conectivo (n = 6)	0,00	93,94 (88,73- 99,14)	0,00	81,58 (74,02- 89,13)	0,00	1,06
contacto con aves (n = 14)	12,50 (0,00- 27,81)	89,91 (83,79- 96,02)	21,43 (0,00- 46,49)	82,35 (75,08- 89,62)	1,24 (0,37- 4,10)	0,97 (0,83- 1,15)
contacto con ganado: vacas, caballos (n = 17)	12,50 (0,00- 27,81)	87,16 (80,42- 93,90)	17,65 (0,00- 38,71)	81,90 (74,46- 89,33)	0,97 (0,30- 3,12)	1,00 (0,85- 1,19)
viajes al extranjero 1 año previo al inicio de la fiebre (n = 6)	12,50 (0,00- 27,81)	97,25 (93,72- 100,00)	50,00 (1,66- 98,34)	83,46 (76,61- 90,32)	4,54 (0,98- 21,14)	0,90 (0,77- 1,05)
cirugía general en 6 meses previos al inicio de la fiebre (n = 6)	0,00	94,50 (89,76- 99,24)	0,00	81,10 (73,90- 88,30)	0,00	1,05
cirugía estomatológica 3 meses previos al inicio de la fiebre (n = 2)	0,00	98,17 (95,19- 100,00)	0,00	81,68 (74,67- 88,69)	0,00	1,01
tratamiento con esteroide 30 días previos al inicio de la fiebre(n = 9)	8,33 (0,00- 21,47)	93,58 (88,52- 98,64)	22,22 (0,00- 54,94)	82,26 (75,13- 89,39)	1,30 (0,29- 5,86)	0,98 (0,86- 1,12)
tratamiento con inmunosupresor 30 días previos al inicio de la fiebre (n =7)	4,17 (0,00- 14,24)	94,50 (89,76- 99,24)	14,29 (0,00- 47,35)	81,75 (74,60- 88,89)	0,76 (0,10- 6,00)	1,01 (0,92- 1,12)
transfusiones previas (n = 15)	11,11 (0,00- 28,41)	87,50 (80,66- 94,34)	13,33 (0,00- 33,87)	85,05 (77,82- 92,27)	0,89 (0,22- 3,61)	1,02 (0,85- 1,21)

5b) Síntomas y signos.

Síntomas y signos	Sens (IC-95%)	Esp (IC-95%)	VP+ (IC-95%)	VP- (IC-95%)	CV+ (IC-95%)	CV- (IC-95%)
duración de la fiebre ≥180 días (n = 26)	29,17 (8,90- 49,43)	82,57 (74,99- 90,15)	26,92 (7,95- 45,90)	84,11 (76,72- 91,51)	1,67 (0,79- 3,53)	0,86 (0,65- 1,12)
fiebre periódica (n = 18)	12,50 (0,00- 27,81)	86,24 (79,31- 93,16)	16,67 (0,00- 36,66)	81,74 (74,24- 89,24)	0,91 (0,29- 2,89)	1,01 (0,86- 1,20)
escalofríos (n = 48)	43,48 (21,04- 65,91)	65,14 (55,73- 74,54)	20,83 (8,30- 33,36)	84,52 (76,19- 92,85)	1,25 (0,73- 2,12)	0,87 (0,59- 1,27)
pérdida de peso ≥ 15 libras (n = 66)	50,00 (27,91- 72,09)	50,46 (40,61- 60,30)	18,18 (8,12- 28,24)	82,09 (72,16- 92,02)	1,01 (0,65- 1,57)	0,99 (0,64- 1,54)
sudoración nocturna sin fiebre (n = 22)	8,33 (0,00- 21,47)	81,65 (73,93- 89,38)	9,09 (0,00- 23,38)	80,18 (72,31- 88,05)	0,45 (0,11- 1,81)	1,12 (0,97- 1,30)
artralgias (n = 27)	16,67 (0,00- 33,66)	78,90 (70,78- 87,02)	14,81 (0,00- 30,07)	81,13 (73,21- 89,05)	0,79 (0,30- 2,07)	1,06 (0,86- 1,29)
mialgias (n = 13)	4,17 (0,00- 14,24)	88,99 (82,66- 95,33)	7,69 (0,00- 26,02)	80,83 (73,37- 88,29)	0,38 (0,05- 2,77)	1,08 (0,97- 1,20)
disnea (n = 7)	4,17 (0,00- 14,24)	94,50 (89,76- 99,24)	14,29 (0,00- 47,35)	81,75 (74,60- 88,89)	0,76 (0,10- 6,00)	1,01 (0,92- 1,12)
cefalea (n = 11)	0,00	89,91 (83,79- 96,02)	0,00	80,33 (72,86- 87,79)	0,00	1,11
trastornos visuales (n = 4)	0,00	96,33 (92,34- 100,00)	0,00	81,40 (74,29- 88,50)	0,00	1,04
tos seca (n = 24)	16,67 (0,00- 33,66)	81,65 (73,93- 89,38)	16,67 (0,00- 33,66)	81,65 (73,93- 89,38)	0,91 (0,34- 2,42)	1,02 (0,84- 1,25)
expectoración (n = 1)	0,00	99,08 (96,83- 100,00)	0,00	81,82 (74,86- 88,78)	0,00	1,01
diarreas (n = 10)	8,33 (0,00- 21,47)	92,66 (87,31- 98,01)	20,00 (0,00- 49,79)	82,11 (74,93- 89,29)	1,14 (0,26- 5,01)	0,99 (0,87- 1,13)
enterorragia (n = 3)	8,33 (0,00- 21,47)	99,08 (96,83- 100,00)	66,67 (0,00- 100,00)	83,08 (76,25- 89,91)	9,08 (0,86- 96,15)	0,93 (0,82- 1,05)
dolor abdominal (n = 23)	20,83 (2,50- 39,16)	83,49 (76,06- 90,92)	21,74 (2,71- 40,77)	82,73 (75,21- 90,25)	1,26 (0,52- 3,06)	0,95 (0,76- 1,18)
dolor torácico (n = 10)	8,33 (0,00- 21,47)	92,66 (87,31- 98,01)	20,00 (0,00- 49,79)	82,11 (74,93- 89,29)	1,14 (0,26- 5,01)	0,99 (0,87- 1,13)
dolores dorsolumbares y/o coxofemorales (n = 15)	8,33 (0,00- 21,47)	88,07 (81,53- 94,62)	13,33 (0,00- 33,87)	81,36 (73,91- 88,81)	0,70 (0,17- 2,90)	1,04 (0,91- 1,20)
disuria (n = 1)	0,00	99,08 (96,83- 100,00)	0,00	81,82 (74,86- 88,78)	0,00	1,01
disfagia (n = 3)	0,00	97,25 (93,72- 100,00)	0,00	81,54 (74,48- 88,59)	0,00	1,03
palidez de piel o mucosas (n = 67)	54,17 (32,15- 76,18)	50,46 (40,61- 60,30)	19,40 (9,19- 29,62)	83,33 (73,58- 93,08)	1,09 (0,72- 1,65)	0,91 (0,57- 1,46)
íctero (n = 8)	12,50 (0,00- 27,81)	95,41 (91,03- 99,80)	37,50 (0,00- 77,30)	83,20 (76,25- 90,15)	2,73 (0,70- 10,63)	0,92 (0,78- 1,07)
úlceras orales (n = 11)	0,00	90,83 (84,95- 96,70)	0,00	80,49 (73,08- 87,90)	0,00	1,10
lesión en piel (incluye púrpura) (n = 24)	12,50 (0,00- 27,81)	80,73 (72,87- 88,60)	12,50 (0,00- 27,81)	80,73 (72,87- 88,60)	0,65 (0,21- 2,00)	1,08 (0,91- 1,29)
engrosamiento de arterias temporales (n = 1)	0,00	99,08 (96,83- 100,00)	0,00	81,82 (74,86- 88,78)	0,00	1,01

5b) Síntomas y signos.

Síntomas y signos	Sens (IC-95%)	Esp (IC-95%)	VP+ (IC-95%)	VP- (IC-95%)	CV+ (IC-95%)	CV- (IC-95%)
auscultación pulmonar anormal (n = 15)	16,67 (0,00- 33,66)	89,91 (83,79- 96,02)	26,67 (0,95- 52,38)	83,05 (75,86- 90,24)	1,65 (0,57- 4,75)	0,93 (0,77- 1,12)
soplo (n = 17)	20,83 (2,50- 39,16)	88,99 (82,66- 95,33)	29,41 (4,81- 54,01)	83,62 (76,45- 90,79)	1,89 (0,74- 4,87)	0,89 (0,72- 1,10)
taquicardia (n = 37)	29,17 (8,90- 49,43)	72,48 (63,63- 81,32)	18,92 (4,95- 32,89)	82,29 (74,13- 90,45)	1,06 (0,53- 2,12)	0,98 (0,74- 1,30)
hepatomegalia (n = 35)	37,50 (16,05- 58,95)	76,15 (67,69- 84,61)	25,71 (9,81- 41,62)	84,69 (77,06- 92,33)	1,57 (0,85- 2,91)	0,82 (0,59- 1,14)
esplenomegalia (n = 16)	8,33 (0,00- 21,47)	87,16 (80,42- 93,90)	12,50 (0,00- 31,83)	81,20 (73,69- 88,70)	0,65 (0,16- 2,67)	1,05 (0,91- 1,21)
adenopatías (n = 23)	8,33 (0,00- 21,47)	80,73 (72,87- 88,60)	8,70 (0,00- 22,39)	80,00 (72,07- 87,93)	0,43 (0,11- 1,72)	1,14 (0,98- 1,32)
tumor abdominal (n = 3)	0,00	97,25 (93,72- 100,00)	0,00	81,54 (74,48- 88,59)	0,00	1,03
ausencia de pulsos (n = 3)	0,00	97,25 (93,72- 100,00)	0,00	81,54 (74,48- 88,59)	0,00	1,03
artritis (n = 22)	12,50 (0,00- 27,81)	82,57 (74,99- 90,15)	13,64 (0,00- 30,25)	81,08 (73,34- 88,82)	0,72 (0,23- 2,23)	1,06 (0,89- 1,26)
manifestaciones neurológicas (n = 9)	0,00	91,74 (86,12- 97,37)	0,00	80,65 (73,29- 88,00)	0,00	1,09

Abreviaturas: Sens= sensibilidad; Esp= especificidad; VP+= valor predictivo positivo; VP-= valor predictivo negativo; CV+= coeficiente de verosimilitud positivo; CV-= coeficiente de verosimilitud negativo; IC= intervalo de confianza; APP= antecedentes patológicos personales; APF= antecedentes patológicos familiares; n= número de casos con el aspecto clínico que se evalúa.

Tabla 6a. Valor diagnóstico de las investigaciones de laboratorio clínico en pacientes con FOD y diagnóstico definitivo de Enfermedades Neoplásicas.

Enfermedades Neoplásicas						
Investigación	Sens (IC-95%)	Esp (IC-95%)	VP+ (IC-95%)	VP- (IC-95%)	CV+ (IC-95%)	CV- (IC-95%)
hemoglobina < 110 g/L (n=121; np = 93; nenf=32)	87,50 (74,48- 100,00)	26,97 (17,18- 36,75)	30,11 (20,25- 39,97)	85,71 (70,97- 100,00)	1,20 (1,0- 1,44)	0,46 (0,17- 1,23)
hemoglobina ≤ 80 g/L (n=121; np = 19; nenf= 32)	31,25 (13,63- 48,87)	89,89 (83,06- 96,71)	52,63 (27,55- 77,71)	78,43 (69,96- 86,90)	3,09 (1,38- 6,91)	0,76 (0,60- 0,98)
leucocitos < 4,0 x 10 ⁹ /L (n=125; np = 11; nenf= 35)	5,71 (0,00- 14,83)	90,00 (83,25- 96,75)	18,18 (0,00- 45,52)	71,05 (62,29- 79,82)	0,57 (0,13- 2,51)	1,05 (0,94- 1,17)
leucocitos ≥ 20 x 10 ⁹ /L (n=125; np = 9; nenf= 35)	8,57 (0,00- 19,27)	93,33 (87,62- 99,04)	33,33 (0,00- 69,69)	72,41 (63,85- 80,98)	1,29 (0,34- 4,86)	0,98 (0,87- 1,10)
Eritrosedimentación > 20 mm/h (n=129; np = 112; nenf=36)	94,44 (85,57- 100,00)	16,13 (8,12- 24,14)	30,36 (21,40- 39,32)	88,24 (69,98- 100,00)	1,13 (1,00- 1,27)	0,34 (0,08- 1,43)
eritrosedimentación ≥ 100 mm/h (n=129; np = 66; nenf= 36)	72,22 (56,20- 88,24)	56,99 (46,39- 67,59)	39,39 (26,85- 51,94)	84,13 (74,31- 93,94)	1,68 (1,23- 2,29)	0,49 (0,28- 0,85)
plaquetas < 150 000/mm ³ (n=122; np = 10; nenf= 33)	3,03 (0,00- 10,39)	89,89 (83,06- 96,71)	10,00 (0,00- 33,59)	71,43 (62,62- 80,24)	0,30 (0,04- 2,27)	1,08 (0,98- 1,18)
plaquetas ≥ 600 000/mm ³ (n=122; np = 5; nenf= 33)	9,09 (0,00- 20,41)	97,75 (94,11- 100,00)	60,00 (7,06- 100,00)	74,36 (66,02- 82,70)	4,05 (0,71- 23,14)	0,93 (0,83- 1,04)
creatinina >126 μmol/L (n=128; np = 9; nenf=35)	0,00	90,32 (83,78- 96,87)	0,00	70,59 (61,98- 79,19)	0,00	1,11
TGO >40 U/L (n=127; np = 46; nenf=36)	33,33 (16,55- 50,12)	62,64 (52,15- 73,13)	26,09 (12,31- 39,86)	70,37 (59,81- 80,93)	0,89 (0,52- 1,52)	1,06 (0,80- 1,41)
TGP >40 U/L (n=126; np = 52; nenf=36)	41,67 (24,17- 59,16)	58,89 (48,17- 69,61)	28,85 (15,57- 42,12)	71,62 (60,67- 82,57)	1,01 (0,64- 1,60)	0,99 (0,72- 1,37)
FAL >279 U/L (n=93; np = 54; nenf=28)	67,86 (48,77- 86,94)	46,15 (33,27- 59,04)	35,19 (21,52- 48,85)	76,92 (62,42- 91,43)	1,26 (0,90- 1,77)	0,70 (0,38- 1,27)
LDH >460 U/L (n=69; np = 20; nenf= 15)	33,33 (6,14- 60,52)	72,22 (59,35- 85,09)	25,00 (3,52- 46,48)	79,59 (67,29- 91,90)	1,20 (0,52- 2,77)	0,92 (0,62- 1,37)
albúmina <35 g/L (n=85; np = 64; nenf= 23)	82,61 (64,94- 100,00)	27,42 (15,51- 39,33)	29,69 (17,71- 41,66)	80,95 (61,78- 100,00)	1,14 (0,89- 1,45)	0,63 (0,24- 1,69)
cituria –hematuria y/o proteinuria (n=92; np = 45; nenf= 21)	52,38 (28,64- 76,12)	52,11 (39,79- 64,44)	24,44 (10,78- 38,11)	78,72 (65,96- 91,49)	1,09 (0,68- 1,76)	0,91 (0,55- 1,51)
CK >195 (n=24; np = 3; nenf= 6)	0,00	83,33 (63,34- 100,00)	0,00	71,43 (49,73- 93,13)	0,00	1,20
ferritina >400 ng/ml (n=21; np= 14; nenf= 1)	0,00	30,00 (7,42- 52,58)	0,00	86,00 (52,65- 100,00)	0,00	3,33
bilirrubina total >17 (n=66; np = 8; nenf= 21)	14,29 (0,00- 31,63)	88,89 (78,60- 99,18)	37,50 (0,00- 77,30)	68,97 (56,20- 81,73)	1,29 (0,34- 4,88)	0,96 (0,79- 1,18)

Abreviaturas: Sens = sensibilidad; Esp = especificidad; VP+ = valor predictivo positivo; VP- = valor predictivo negativo; CV+ = coeficiente de verosimilitud positivo; CV- = coeficiente de verosimilitud negativo; IC = intervalo de confianza, n = número de casos que se realizó el estudio, np = número de casos con estudio positivo, nenf = número de enfermos.

Tabla 6b. Valor diagnóstico de las investigaciones de laboratorio clínico en pacientes con FOD y diagnóstico definitivo de Enfermedades Inflammatorias no infecciosas.

Enfermedades Inflammatorias no infecciosas						
Investigación	Sens (IC-95%)	Esp (IC-95%)	VP+ (IC-95%)	VP- (IC-95%)	CV+ (IC-95%)	CV- (IC-95%)
hemoglobina < 110 g/L (n=121; np = 93; nenf=36)	80,56 (66.24-94.87)	24,71 (14.95- 34.46)	31,18 (21.23- 41.14)	75,00 (57.18- 92.82)	1,07 (0.87- 1.31)	0,79 (0.37- 1.69)
hemoglobina ≤ 80 g/L (n=121; np = 19; nenf= 36)	13,89 (1.20- 26,57)	83,53 (75.06- 92,00)	26,32 (3,88- 48,75)	69,61 (60,19- 79,02)	0,84 (0,33- 2,17)	1,03 (0,88- 1,21)
leucocitos < 4,0 x 10 ⁹ /L (n=125; np = 11; nenf= 36)	8,33 (0,00- 18,75)	91,01 (84,51- 97,52)	27,27 (0,00- 58,14)	71,05 (62,29- 79,82)	0,93 (0,26- 3,30)	1,01 (0,89- 1,13)
leucocitos ≥ 20 x 10 ⁹ /L (n=125; np = 9; nenf= 36)	6,00 (0,00- 14,43)	92,00 (85,98- 98,29)	22,00 (0,00- 54,94)	71,00 (61,98- 79,40)	0,71 (0,15- 3,24)	1,03 (0,93- 1,13)
Eritrosedimentación > 20 mm/h (n=129; np = 112; nenf=36)	97,22 (90.47- 100.00)	17,20 (9.00- 25.41)	31,25 (22.22- 40.28)	94,12 (79.99- 100.00)	1,17 (1.05- 1.31)	0,16 (0.02- 1.17)
eritrosedimentación ≥ 100 mm/h (n=129; np = 66; nenf=36)	52,78 (35.08- 70.47)	49,46 (38.76- 60.16)	28,79 (17.11- 40.47)	73,02 (61.26- 84.77)	1,04 (0.72- 1.51)	0,95 (0.64- 1.43)
plaquetas < 150 000/mm ³ (n=122; np = 10; nenf= 34)	6,00 (0,00- 15,26)	91,00 (84.33- 97.48)	20,00 (0,00- 49,79)	71,00 (62.62- 80.24)	0,65 (0,14- 2,89)	1,04 (0,93- 1,15)
plaquetas ≥ 600 000/mm ³ (n=122; np = 5; nenf= 34)	3,00 (0,00- 10,09)	95,00 (90.53- 100.00)	20,00 (0,00- 65,06)	72,00 (63.21- 80.38)	0,65 (0,07- 5,58)	1,02 (0,94- 1,10)
creatinina >126 μmol/L (n=128; np = 9; nenf=36)	11,11 (0,00- 22,77)	94,57 (89.39- 99.74)	44,44 (6.43- 82.46)	73,11 (64.72- 81.50)	2,04 (0.58- 7.19)	0,94 (0.83- 1.07)
TGO >40 U/L (n=127; np = 46; nenf= 35)	42,86 (25.03- 60.68)	66,30 (56.10- 76.51)	32,61 (17.97- 47.24)	75,31 (65.30- 85.32)	1,27 (0.79- 2.05)	0,86 (0.62- 1.19)
TGP >40 U/L (n=126; np = 52; nenf= 34)	44,12 (25.96- 62.28)	59,78 (49.22- 70.35)	28,85 (15.57- 42.12)	74,32 (63.70- 84.95)	1,10 (0.70- 1.73)	0,93 (0.66- 1.32)
FAL >279 U/L (n=93; np = 54; nenf= 24)	62,50 (41.05- 83.95)	43,48 (31.06- 55.90)	27,78 (14.91- 40.65)	76,92 (62.42- 91.43)	1,11 (0.76- 1.61)	0,86 (0.48- 1.54)
LDH >460 U/L (n=69; np = 20; nenf= 23)	39,13 (17.01- 61.25)	76,09 (62.67- 89.50)	45,00 (20.70- 69.30)	71,43 (57.76- 85.10)	1,64 (0.79- 3.38)	0,80 (0.56- 1.15)
albúmina <35 g/L (n=85; np = 64; nenf=21)	95,24 (83.75- 100.00)	31,25 (19.11- 43.39)	31,25 (19.11- 43.39)	95,24 (83.75- 100.00)	1,39 (1.14- 1.68)	0,15 (0.02- 1.07)
cituria –hematuria y/o proteinuria (n=92; np = 45; nenf= 30)	63,33 (44.42- 82.24)	58,06 (44.98- 71.15)	42,22 (26.68- 57.76)	76,60 (63.43- 89.76)	1,51 (1.01- 2.25)	0,63 (0.38- 1.06)
CK >195 (n=24; np = 3; nenf= 12)	25,00 (0,00- 53,67)	100,00 (95.83- 100.00)	100,00 (83.33- 100.00)	57,14 (33.60- 80.69)	0,00	0,75 (0.54- 1.04)
ferritina >400 ng/ml (n=21; np= 14; nenf=12)	83,00 (58.08- 100.00)	56,00 (17.54- 93.57)	71,00 (44.19- 98.66)	71,00 (30.82- 100.00)	1,88 (0.87- 4.06)	0,30 (0.07- 1.21)
bilirrubina total >17 (n=66; np = 8; nenf=20)	0,00	82,61 (70.57- 94.65)	0,00	65,52 (52.42- 78.61)	0,00	1,21

Abreviaturas: Sens = sensibilidad; Esp = especificidad; VP+ = valor predictivo positivo; VP- = valor predictivo negativo; CV+ = coeficiente de verosimilitud positivo; CV- = coeficiente de verosimilitud negativo; IC = intervalo de confianza, n = número de casos que se realizó el estudio, np = número de casos con estudio positivo, nenf = número de enfermos.

Tabla 6c. Valor diagnóstico de las investigaciones de laboratorio clínico en pacientes con FOD y diagnóstico definitivo de Enfermedades Infecciosas.

Enfermedades Infecciosas						
Investigación	Sens (IC-95%)	Esp (IC-95%)	VP+ (IC-95%)	VP- (IC-95%)	CV+ (IC-95%)	CV- (IC-95%)
hemoglobina < 110 g/L (n=121; np = 93; nenf=21)	85,71 (68,37- 100,00)	25,00 (16,01- 33,99)	19,35 (10,79- 27,92)	89,29 (76,04- 100,00)	1,14 (0,93- 1,41)	0,57 (0,19- 1,72)
hemoglobina ≤ 80 g/L (n=121; np = 19; nenf= 21)	14,29 (0,00- 31,63)	84,00 (76,31- 91,69)	15,79 (0,00- 34,82)	82,35 (74,46- 90,24)	0,89 (0,29- 2,79)	1,02 (0,84- 1,24)
leucocitos < 4,0 x 10 ⁹ /L (n=125; np = 11; nenf= 20)	10,00 (0,00- 25,65)	91,43 (85,60- 97,26)	18,18 (0,00- 45,52)	84,21 (77,08- 91,34)	1,17 (0,27- 5,00)	0,98 (0,84- 1,15)
leucocitos ≥ 20 x 10 ⁹ /L (n=125; np = 9; nenf= 20)	10,00 (0,00- 25,65)	93,33 (88,09- 98,58)	22,22 (0,00- 54,94)	84,48 (77,46- 91,50)	1,50 (0,34- 6,70)	0,96 (0,83- 1,13)
Eritrosedimentación > 20 mm/h (n=129; np = 112; nenf=24)	87,50 (72,19- 100,00)	13,33 (6,36- 20,31)	18,75 (11,08- 26,42)	82,35 (61,29- 100,00)	1,01 (0,85- 1,20)	0,94 (0,29- 3,01)
eritrosedimentación ≥ 100 mm/h (n=129; np = 66; nenf=24)	37,50 (16,05- 58,95)	45,71 (35,71- 55,72)	13,64 (4,60- 22,67)	76,19 (64,88- 87,50)	0,69 (0,40- 1,19)	1,37 (0,94- 1,99)
plaquetas < 150 000/mm ³ (n=122; np = 10; nenf=21)	19,05 (0,0- 38,22)	94,06 (88,95- 99,16)	40,00 (4,64- 75,36)	84,82 (77,73- 91,91)	3,21 (0,99- 10,38)	0,86 (0,70- 1,07)
plaquetas ≥ 600 000/mm ³ (n=122; np = 5; nenf= 21)	0,00	95,05 (90,32- 99,78)	0,00	82,05 (74,67- 89,43)	0,00	1,05
creatinina >126 μmol/L (n=128; np = 9; nenf=24)	8,33 (0,00- 21,47)	93,27 (87,97- 98,57)	22,22 (0,00- 54,94)	81,51 (74,12- 88,91)	1,24 (0,27- 5,59)	0,98 (0,86- 1,12)
TGO >40 U/L (n=127; np = 46; nenf= 23)	43,48 (21,04- 65,91)	65,38 (55,76- 75,01)	21,74 (8,73- 34,75)	83,95 (75,34- 92,56)	1,26 (0,74- 2,15)	0,86 (0,59- 1,27)
TGP >40 U/L (n=126; np = 52; nenf= 23)	52,17 (29,59- 74,76)	61,17 (51,27- 71,06)	23,08 (10,66- 35,49)	85,14 (76,35- 93,92)	1,34 (0,85- 2,13)	0,78 (0,50- 1,23)
FAL >279 U/L (n=93; np = 54; nenf= 19)	68,42 (44,89- 91,95)	44,59 (32,59- 56,60)	24,07 (11,75- 36,40)	84,62 (72,01- 97,22)	1,23 (0,86- 1,78)	0,71 (0,35- 1,44)
LDH >460 U/L (n=69; np = 20; nenf= 11)	36,36 (3,39- 69,34)	72,41 (60,05- 84,78)	20,00 (0,00- 40,03)	85,71 (74,90- 96,53)	1,32 (0,54- 3,20)	0,88 (0,55- 1,41)
albúmina <35 g/L (n=85; np = 64; nenf= 17)	64,71 (39,05- 90,36)	22,06 (11,47- 32,65)	17,19 (7,16- 27,21)	71,43 (49,73- 93,13)	0,83 (0,57- 1,21)	1,60 (0,73- 3,50)
cituria –hematuria y/o proteinuria (n=92; np = 45; nenf= 16)	43,75 (16,32- 71,18)	50,00 (38,10- 61,90)	15,56 (3,86- 27,26)	80,85 (68,54- 93,16)	0,88 (0,48- 1,59)	1,13 (0,69- 1,83)
CK >195 (n=24; np = 3; nenf= 2)	0,00	86,36 (69,75- 100,00)	0,00	90,48 (75,54- 100,00)	0,00	1,16
ferritina >400 ng/ml (n=21; np= 14; nenf=2)	100,00 (75,00- 100,00)	36,84 (12,52- 61,16)	14,29 (0,00- 36,19)	100,00 (92,86- 100,00)	1,58 (1,12- 2,23)	0,00
bilirrubina total >17 (n=66; np = 8; nenf= 10)	40,00 (4,64- 75,36)	92,86 (85,22- 100,00)	50,00 (9,10- 90,90)	89,66 (80,96- 98,35)	5,60 (1,67- 18,81)	0,65 (0,39- 1,08)

Abreviaturas: Sens = sensibilidad; Esp = especificidad; VP+ = valor predictivo positivo; VP- = valor predictivo negativo; CV+ = coeficiente de verosimilitud positivo; CV- = coeficiente de verosimilitud negativo; IC = intervalo de confianza, n = número de casos que se realizó el estudio, np = número de casos con estudio positivo, nenf = número de enfermos.

Tabla 7a. Valor diagnóstico de los estudios inmunológicos en pacientes con FOD y diagnóstico definitivo de Enfermedades neoplásicas.

Enfermedades neoplásicas						
Investigación	Sens (IC-95%)	Esp (IC-95%)	VP+ (IC-95%)	VP- (IC-95%)	CV+ (IC-95%)	CV- (IC-95%)
Anticuerpos antinucleares (n=47; np = 12; nenf=7)	14,29 (0,00- 47,35)	72,50 (57,41- 87,59)	8,33 (0,00- 28,14)	82,86 (68,94- 96,77)	0,52 (0,08- 3,41)	1,18 (0,83- 1,69)
Factor reumatoide (n=56; np = 10; nenf=9)	22,22 (0,00- 54,94)	82,98 (71,17- 94,79)	20,00 (0,00- 49,79)	84,78 (73,32- 96,25)	1,31 (0,33- 5,17)	0,94 (0,65- 1,36)
Electroforesis de proteínas (n=16; np = 7; nenf=3)	0,00	46,15 (15,21- 77,10)	0,00	66,67 (30,31- 100,00)	0,00	2,17
Dosificación de C4 (n=12; np = 1 ; nenf=1)	0,00	90,91 (69,37- 100,00)	0,00	90,91 (69,37- 100,00)	0,00	1,10

Abreviaturas: Sens = sensibilidad; Esp = especificidad; VP+ = valor predictivo positivo; VP- = valor predictivo negativo; CV+ = coeficiente de verosimilitud positivo; CV- = coeficiente de verosimilitud negativo; IC = intervalo de confianza, n = número de casos que se realizó el estudio, np = número de casos con estudio positivo, nenf = número de enfermos.

Tabla 7b. Valor diagnóstico de los estudios inmunológicos en pacientes con FOD y diagnóstico definitivo de Enfermedades Inflamatorias no infecciosas.

Enfermedades inflamatorias no infecciosas						
Investigación	Sens (IC-95%)	Esp (IC-95%)	VP+ (IC-95%)	VP- (IC-95%)	CV+ (IC-95%)	CV- (IC-95%)
Anticuerpos antinucleares (n=47; np = 12; nenf=25)	36,00 (15,18- 56,82)	86,36 (69,75- 100,00)	75,00 (46,33- 100,00)	54,29 (36,35- 72,22)	2,64 (0,82- 8,54)	0,74 (0,53- 1,04)
Factor reumatoide (n=56; np = 10; nenf=26)	26,92 (7,95- 45,90)	90,00 (77,60- 100,00)	70,00 (36,60- 100,00)	58,70 (43,38- 74,01)	2,69 (0,77- 9,36)	0,81 (0,62- 1,06)
Electroforesis de proteínas (n=16; np = 7; nenf=5)	40,00 (0,00- 92,94)	54,55 (20,57- 88,52)	28,57 (0,00- 69,18)	66,67 (30,31- 100,00)	0,88 (0,25- 3,08)	1,10 (0,45- 2,70)
Dosificación de C4 (n=; np = ; nenf=7)	14,29 (0,00- 47,35)	100,00 (90,00- 100,00)	100,00 (50,00- 100,00)	45,45 (11,48- 79,43)	0,00	0,86 (0,63- 1,16)

Abreviaturas: Sens = sensibilidad; Esp = especificidad; VP+ = valor predictivo positivo; VP- = valor predictivo negativo; CV+ = coeficiente de verosimilitud positivo; CV- = coeficiente de verosimilitud negativo; IC = intervalo de confianza, n = número de casos que se realizó el estudio, np = número de casos con estudio positivo, nenf = número de enfermos.

Tabla 7c. Valor diagnóstico de los estudios inmunológicos en pacientes con FOD y diagnóstico definitivo de Enfermedades infecciosas.

Enfermedades infecciosas						
Investigación	Sens (IC-95%)	Esp (IC-95%)	VP+ (IC-95%)	VP- (IC-95%)	CV+ (IC-95%)	CV- (IC-95%)
Anticuerpos antinucleares (n=47; np = 12; nenf=3)	33,33 (0,00- 100,00)	75,00 (61,07- 88,93)	8,33 (0,00- 28,14)	94,29 (85,17- 100,00)	1,33 (0,25- 7,16)	0,89 (0,39- 2,01)
Factor reumatoide (n=56; np = 10; nenf=7)	0,00	79,59 (67,29- 91,90)	0,00	84,78 (73,32- 96,25)	0,00	1,26
Electroforesis de proteínas (n=16; np = 7; nenf=3)	66,67 (0,00- 100,00)	61,54 (31,25- 91,83)	28,57 (0,00- 69,18)	88,89 (62,80- 100,00)	1,73 (0,60- 4,98)	0,54 (0,10- 2,84)
Dosificación de C4 (n=12; np =1 ; nenf=0)	0,00	91,67 (71,86- 100,00)	0,00	100,00 (95,45- 100,00)	0,00	1,09

Abreviaturas: Sens = sensibilidad; Esp = especificidad; VP+ = valor predictivo positivo; VP- = valor predictivo negativo; CV+ = coeficiente de verosimilitud positivo; CV- = coeficiente de verosimilitud negativo; IC = intervalo de confianza, n = número de casos que se realizó el estudio, np = número de casos con estudio positivo, nenf = número de enfermos.

Tabla 8. Valor diagnóstico de los estudios microbiológicos de cultivo y serológicos en pacientes con FOD y diagnóstico definitivo de Enfermedades Infecciosas.

Enfermedades infecciosas						
Investigación	Sens (IC-95%)	Esp (IC-95%)	VP+ (IC-95%)	VP- (IC-95%)	CV+ (IC-95%)	CV- (IC-95%)
Hemocultivos (n=97; np=21; nenf=18)	33,33 (8,78- 57,89)	81,01 (71,73- 90,29)	28,57 (6,87- 50,27)	84,21 (75,35- 93,07)	1,76 (0,79- 3,89)	0,82 (0,58- 1,16)
Urocultivos (n=60; np= 8; nenf=10)	10,00 (0,00- 33,59)	86,00 (75,38- 96,62)	12,50 (0,00- 41,67)	82,69 (71,45- 93,94)	0,71 (0,10- 5,18)	1,05 (0,83- 1,32)
Virus de inmunodeficiencia humana (n=54; np=4 ; nenf=9)	44,44 (6,43- 82,46)	100,00 (98,89- 100,00)	100,00 (87,50- 100,00)	90,00 (80,68- 99,32)	0,00	0,56 (0,31- 1,00)
Serología citomegalovirus (n=18; np=6 ; nenf=3)	33,33 (0,00- 100,00)	66,67 (39,48- 93,86)	16,67 (0,00- 54,82)	83,33 (58,08- 100,00)	1,00 (0,17- 5,77)	1,00 (0,42- 2,40)
Serología Epstein-Barr virus (n=12; np=1;nenf=2)	0,00	90,00 (66,41- 100,00)	0,00	81,82 (54,48- 100,00)	0,00	1,11
Prueba de tuberculina (MANTOUX) (n=13; np=1;nenf=3)	0,00	90,00 (66,41- 100,00)	0,00	75,00 (46,33- 100,00)	0,00	1,11
Antígeno de superficie (n=52; np=5; nenf=10)	30,00 (0,00- 63,40)	95,24 (87,61- 100,00)	60,00 (7,06- 100,00)	85,11 (73,86- 96,35)	6,30 (1,21- 32,8)	0,74 (0,49- 1,11)
Serología virus C de hepatitis (n=53; np=1;nenf=9)	0,00	97,73 (92,19- 100,00)	0,00	82,69 (71,45- 93,94)	0,00	1,02

Abreviaturas: Sens = sensibilidad; Esp = especificidad; VP+ = valor predictivo positivo; VP- = valor predictivo negativo; CV+ = coeficiente de verosimilitud positivo; CV- = coeficiente de verosimilitud negativo; IC = intervalo de confianza, n = número de casos que se realizó el estudio, np = número de casos con estudio positivo, nenf = número de enfermos.

Tabla 9a. Valor diagnóstico del Rx de Tórax en enfermedades neoplásicas.

Enfermedades Neoplásicas						
Rx de tórax (n = 130)	Sens (IC-95%)	Esp (IC-95%)	VP+ (IC-95%)	VP- (IC-95%)	CV+ (IC-95%)	CV- (IC-95%)
Rx tórax positivo (np = 25; nenf = 36)	22.22 (7,25- 37,19)	81.91 (73,60- 90,23)	32.00 (11,71- 52,29)	73.33 (64,40- 82,27)	1.23 (0,58- 2,59)	0.95 (0,78- 1,16)
Alteraciones radiológicas específicas						
Rx tórax ensanchamiento mediastinal (np = 9; nenf = 36)	13,89 (1.20- 26.57)	95,74 (91.13- 100.00)	55.56 (17.54- 93.57)	74.38 (66.19- 82.57)	3.26 (0.93- 11.48)	0,90 (0.78- 1.03)
Rx tórax derrame pleural (np = 11; nenf = 36)	8.33 (0,00- 18,75)	91.49 (85,32- 97,66)	27.27 (0,00- 58,14)	72.27 (63,81- 80,73)	0.98 (0,27- 3,49)	1.00 (0,89- 1,13)
Rx tórax lesión en parénquima pulmonar (np = 10; nenf = 36)	8.33 (0,00- 18,75)	92.55 (86,71- 98,39)	30.00 (0,00- 63,40)	72.50 (64,09- 80,91)	1.12 (0,31- 4,09)	0,99 (0,88- 1,11)

Abreviaturas: Sens = sensibilidad; Esp = especificidad; VP+ = valor predictivo positivo; VP- = valor predictivo negativo; CV+ = coeficiente de verosimilitud positivo; CV- = coeficiente de verosimilitud negativo; IC = intervalo de confianza, n = número de casos que se realizó el estudio, np = número de casos con estudio positivo, nenf = número de enfermos.

Tabla 9b. Valor diagnóstico del Rx de Tórax en enfermedades inflamatorias no infecciosas.

Enfermedades Inflamatorias no infecciosas						
Rx de tórax (n = 130)	Sens (IC-95%)	Esp (IC-95%)	VP+ (IC-95%)	VP- (IC-95%)	CV+ (IC-95%)	CV- (IC-95%)
Rx tórax positivo (np = 25; nenf = 37)	16.22 (2,99- 29,44)	79.57 (70,84- 88,30)	24.00 (5,26- 42,74)	70.48 (61,28- 79,68)	0.79 (0,34- 1,83)	1.05 (0,88- 1,25)
Alteraciones radiológicas específicas						
Rx tórax ensanchamiento mediastinal (np = 9; nenf = 37)	0,00	90,32 (83,78- 96,87)	0,00	69,42 (60,80- 78,04)	0,00	1,11
Rx tórax derrame pleural (np = 11; nenf = 37)	8,11 (0,00- 18,25)	91,40 (85,16- 97,63)	27,27 (0,00- 58,14)	71,43 (62,89- 79,97)	0,94 (0,26- 3,36)	1,01 (0,90- 1,13)
Rx tórax lesión en parénquima pulmonar (np = 10; nenf = 37)	8,11 (0,00- 18,25)	92,47 (86,57- 98,37)	30,00 (0,00- 63,40)	71,67 (63,19- 80,15)	1,08 (0,29- 3,94)	0,99 (0,89- 1,11)

Abreviaturas: Sens = sensibilidad; Esp = especificidad; VP+ = valor predictivo positivo; VP- = valor predictivo negativo; CV+ = coeficiente de verosimilitud positivo; CV- = coeficiente de verosimilitud negativo; IC = intervalo de confianza, n = número de casos que se realizó el estudio, np = número de casos con estudio positivo, nenf = número de enfermos.

Tabla 9c. Valor diagnóstico del Rx de Tórax en enfermedades infecciosas.

Enfermedades Infecciosas						
Rx de tórax (n = 130)	Sens (IC-95%)	Esp (IC-95%)	VP+ (IC-95%)	VP- (IC-95%)	CV+ (IC-95%)	CV- (IC-95%)
Rx tórax positivo (np = 25; nenf = 24)	20,83 (2.50- 39.16)	81.13 (73.21- 89.05)	20.00 (2.32- 37.68)	81.90 (74.06- 89.74)	1.10 (0.46- 2.65)	0.98 (0.78- 1.22)
Alteraciones radiológicas específicas						
Rx tórax ensanchamiento mediastinal (np = 9; nenf =24)	0,00	91,51 (85,73- 97,29)	0,00	80,17 (72,65- 87,68)	0,00	1,09
Rx tórax derrame pleural (np = 11; nenf = 24)	16,67 (0.00- 33.66)	93,40 (88.20- 98.60)	36.36 (3.39- 69.34)	83.19 (76.05- 90.33)	2.52 (0.80- 7.94)	0,89 (0.74- 1.07)
Rx tórax lesión en parénquima pulmonar (np = 10; nenf = 24)	8.33 (0,00- 21,47)	92.45 (86,95- 97,95)	20.00 (0,00- 49,79)	81.67 (74,33- 89,01)	1,10 (0,25- 4,87)	0,99 (0,87- 1,13)

Abreviaturas: Sens = sensibilidad; Esp = especificidad; VP+ = valor predictivo positivo; VP- = valor predictivo negativo; CV+ = coeficiente de verosimilitud positivo; CV- = coeficiente de verosimilitud negativo; IC = intervalo de confianza, n = número de casos que se realizó el estudio, np = número de casos con estudio positivo, nenf = número de enfermos.

Tabla 10a. Valor diagnóstico del US abdominal en las enfermedades neoplásicas.

Enfermedades Neoplásicas						
US abdominal (n = 132)	Sens (IC-95%)	Esp (IC-95%)	VP+ (IC-95%)	VP- (IC-95%)	CV+ (IC-95%)	CV- (IC-95%)
US abdominal positivo (np = 44; nenf =37)	51.35 (33.90- 68.81)	73.68 (64.30- 83.07)	43.18 (27.41- 58.95)	79.55 (70.55- 88.54)	1.95 (1.23- 3.09)	0.66 (0.46- 0.94)
Alteraciones ultrasonográficas específicas						
US abdominal hepatomegalia (np = 14; nenf =37)	13,51 (1,15- 25,88)	90,53 (84,11- 96,94)	35,71 (7,04- 64,39)	72,88 (64,44- 81,33)	1,43 (0,51- 3,98)	0,96 (0,83- 1,10)
US abdominal esplenomegalia (np = 6; nenf =37)	0,00	93,68 (88,27- 99,10)	0,00	70,63 (62,29- 78,98)	0,00	1,07
US abdominal hepatoesplenomegalia (np = 13; nenf =37)	16.22 (2.99- 29.44)	92,63 (86.85- 98.41)	46,15 (15.21- 77.10)	73,95 (65.64- 82.26)	2,20 (0.79- 6.12)	0,90 (0.78- 1.05)
US abdominal nódulos hepáticos (np = 4; nenf =37)	2,70 (0,00- 9,28)	96,84 (92,80- 100,00)	25,00 (0,00- 79,93)	71,88 (63,70- 80,05)	0,86 (0,09- 7,97)	1,00 (0,94- 1,07)
US abdominal nódulos esplénicos (np = 4; nenf =37)	2,70 (0,00- 9,28)	96,84 (92,80- 100,00)	25,00 (0,00- 79,93)	71,88 (63,70- 80,05)	0,86 (0,09- 7,97)	1,00 (0,94- 1,07)
US abdominal adenopatías (np = 12; nenf =37)	18.92 (4.95- 32.89)	94.74 (89.72- 99.75)	58.33 (26.27- 90.39)	75.00 (66.84- 83.16)	3.59 (1.22- 10.62)	0.86 (0.73- 1.01)
US abdominal tumor (np = 4; nenf =37)	8,11 (0,00- 18.25)	98,95 (96.37- 100.00)	75,00 (20.07- 100.00)	73,44 (65.40- 81.48)	7,70 (0.83- 71.71)	0,93 (0.84- 1.02)
US abdominal colección (np = 3; nenf =37)	0,00	96,84 (92,80- 100,00)	0,00	71,32 (63,13- 79,51)	0,00	1,03
US abdominal ascitis (np = 5; nenf =37)	2,70 (0,00- 9,28)	95,79 (91,22- 100,00)	20,00 (0,00- 65,06)	71,65 (63,42- 79,89)	0,64 (0,07- 5,56)	1,02 (0,95- 1,09)
US abdominal tumor ginecológico (np= 1; nenf =37)	2,70 (0,00- 9,28)	100,00 (99,47- 100,00)	100,00 (50,00- 100,00)	72,52 (64,49- 80,55)	0,00	0,97 (0,92- 1,03)
US abdominal aneurisma (np= 1; nenf =37)	2,70 (0,00- 9,28)	100,00 (99,47- 100,00)	100,00 (50,00- 100,00)	72,52 (64,49- 80,55)	0,00	0,97 (0,92- 1,03)

Abreviaturas: Sens = sensibilidad; Esp = especificidad; VP+ = valor predictivo positivo; VP- = valor predictivo negativo; CV+ = coeficiente de verosimilitud positivo; CV- = coeficiente de verosimilitud negativo; IC = intervalo de confianza, n = número de casos que se realizó el estudio, np = número de casos con estudio positivo, nenf = número de enfermos.

Tabla 10b. Valor diagnóstico del US abdominal en las enfermedades inflamatorias no infecciosas.

Enfermedades Inflamatorias no infecciosas						
US abdominal (n = 132)	Sens (IC-95%)	Esp (IC-95%)	VP+ (IC-95%)	VP- (IC-95%)	CV+ (IC-95%)	CV- (IC-95%)
US abdominal positivo (np = 44; nenf =37)	24,32 (9,15- 39,50)	63,16 (52,93- 73,38)	20,45 (7,40- 33,51)	68,18 (57,88- 78,48)	0,66 (0,35- 1,24)	1,20 (0,94- 1,52)
Alteraciones ultrasonográficas específicas						
US abdominal hepatomegalia (np = 14; nenf =37)	5,41 (0,00- 14,04)	87,37 (80,16- 94,57)	14,29 (0,00- 36,19)	70,34 (61,67- 79,00)	0,43 (0,10- 1,82)	1,08 (0,97- 1,21)
US abdominal esplenomegalia (np = 6; nenf =37)	13,51 (1,15- 25,88)	98,95 (96,37- 100,00)	83,33 (45,18- 100,00)	74,60 (66,61- 82,60)	12,84 (1,55- 106,23)	0,87 (0,77- 0,99)
US abdominal hepatoesplenomegalia (np = 13; nenf =37)	5,41 (0,00- 14,04)	88,42 (81,46- 95,38)	15,38 (0,00- 38,84)	70,59 (61,98- 79,19)	0,47 (0,11- 2,01)	1,07 (0,96- 1,19)
US abdominal nódulos hepáticos (np = 4; nenf =37)	0,00	95,79 (91,22- 100,00)	0,00	71,09 (62,85- 79,34)	0,00	1,04
US abdominal nódulos esplénicos (np = 4; nenf =37)	0,00	95,79 (91,22- 100,00)	0,00	71,09 (62,85- 79,34)	0,00	1,04
US abdominal adenopatías (np = 12; nenf =37)	2,70 (0,00- 9,28)	88,42 (81,46- 95,38)	8,33 (0,00- 28,14)	70,00 (61,38- 78,62)	0,23 (0,03- 1,74)	1,10 (1,01- 1,20)
US abdominal tumor (np = 4; nenf =37)	2,70 (0,00- 9,28)	96,84 (92,80- 100,00)	25,00 (0,00- 79,93)	71,88 (63,70- 80,05)	0,86 (0,09- 7,97)	1,00 (0,94- 1,07)
US abdominal colección (np = 3; nenf =37)	2,70 (0,00- 9,28)	97,89 (94,48- 100,00)	33,33 (0,00- 100,00)	72,09 (63,97- 80,22)	1,28 (0,12- 13,74)	0,99 (0,93- 1,06)
US abdominal ascitis (np = 5; nenf =37)	8,11 (0,0- 18,25)	97,89 (94,48- 100,00)	60,00 (7,06- 100,00)	73,23 (65,13- 81,32)	3,85 (0,67- 22,13)	0,94 (0,85- 1,04)
US abdominal tumor ginecológico (np= 1; nenf =37)	0,00	98,95 (96,37- 100,00)	0,00	71,76 (63,66- 79,85)	0,00	1,01
US abdominal aneurisma (np= 1; nenf =37)	0,00	98,95 (96,37- 100,00)	0,00	71,76 (63,66- 79,85)	0,00	1,01

Abreviaturas: Sens = sensibilidad; Esp = especificidad; VP+ = valor predictivo positivo; VP- = valor predictivo negativo; CV+ = coeficiente de verosimilitud positivo; CV- = coeficiente de verosimilitud negativo; IC = intervalo de confianza, n = número de casos que se realizó el estudio, np = número de casos con estudio positivo, nenf = número de enfermos.

Tabla 10c. Valor diagnóstico del US abdominal en las enfermedades infecciosas.

Enfermedades Infecciosas						
US abdominal (n = 132)	Sens (IC-95%)	Esp (IC-95%)	VP+ (IC-95%)	VP- (IC-95%)	CV+ (IC-95%)	CV- (IC-95%)
US abdominal positivo (np = 44; nenf =24)	37,50 (16,05- 58,95)	67,59 (58,30- 76,88)	20,45 (7,40- 33,51)	82,95 (74,53- 91,38)	1,16 (0,65- 2,07)	0,92 (0,66- 1,29)
Alteraciones ultrasonográficas específicas						
US abdominal hepatomegalia (np = 14; nenf =24)	12,50 (0,00- 27,81)	89,81 (83,65- 95,98)	21,43 (0,00- 46,49)	82,20 (74,88- 89,53)	1,23 (0,37- 4,06)	0,97 (0,83- 1,15)
US abdominal esplenomegalia (np = 6; nenf =24)	0,00	94,44 (89,66- 99,23)	0,00	80,95 (73,70- 88,21)	0,00	1,06
US abdominal hepatoesplenomegalia (np = 13; nenf =24)	12,50 (0,00- 27,81)	90,74 (84,81- 96,67)	23,08 (0,00- 49,83)	82,35 (75,08- 89,62)	1,35 (0,40- 4,54)	0,96 (0,82- 1,13)
US abdominal nódulos hepáticos (np = 4; nenf =24)	8,33 (0,0- 21,47)	98,15 (95,14- 100,00)	50,00 (0,0- 100,00)	82,81 (75,89- 89,74)	4,50 (0,67- 30,37)	0,93 (0,83- 1,06)
US abdominal nódulos esplénicos (np = 4; nenf =24)	4,17 (0,00- 14,24)	97,22 (93,66- 100,00)	25,00 (0,00- 79,93)	82,03 (74,99- 89,07)	1,50 (0,16- 13,80)	0,99 (0,90- 1,08)
US abdominal adenopatías (np = 12; nenf =24)	12,50 (0,00- 27,81)	91,67 (85,99- 97,34)	25,00 (0,00- 53,67)	82,50 (75,28- 89,72)	1,50 (0,44- 5,13)	0,95 (0,81- 1,12)
US abdominal tumor (np = 4; nenf =24)	0,00	96,30 (92,27- 100,00)	0,00	81,25 (74,10- 88,40)	0,00	1,04
US abdominal colección (np = 3; nenf =24)	8,33 (0,0- 21,47)	99,07 (96,80- 100,00)	66,67 (0,0- 100,00)	82,95 (76,07- 89,82)	9,00 (0,85- 95,26)	0,93 (0,82- 1,05)
US abdominal ascitis (np = 5; nenf =24)	4,17 (0,00- 14,24)	96,30 (92,27- 100,00)	20,00 (0,00- 65,06)	81,89 (74,80- 88,98)	1,13 (0,13- 9,62)	1,00 (0,91- 1,09)
US abdominal tumor ginecológico (np= 1; nenf =24)	0,00	99,07 (96,80- 100,00)	0,00	81,68 (74,67- 88,69)	0,00	1,01
US abdominal aneurisma (np= 1; nenf =24)	0,00	99,07 (96,80- 100,00)	0,00	81,68 (74,67- 88,69)	0,00	1,01

Abreviaturas: Sens = sensibilidad; Esp = especificidad; VP+ = valor predictivo positivo; VP- = valor predictivo negativo; CV+ = coeficiente de verosimilitud positivo; CV- = coeficiente de verosimilitud negativo; IC = intervalo de confianza, n = número de casos que se realizó el estudio, np = número de casos con estudio positivo, nenf = número de enfermos.

Tabla 11a. Valor diagnóstico de TAC de abdomen en las enfermedades neoplásicas.

Enfermedades Neoplásicas						
TAC de abdomen (n = 63)	Sens (IC-95%)	Esp (IC-95%)	VP+ (IC-95%)	VP- (IC-95%)	CV+ (IC-95%)	CV- (IC-95%)
TAC abdomen positiva (np = 36; nenf = 24)	70.83 (50.57- 91.10)	51.28 (34.31- 68.25)	47,22 (29.53- 64.92)	74.07 (55.69- 92.46)	1.45 (0.96- 2.19)	0.57 (0.28- 1.14)
Alteraciones tomográficas específicas						
TAC abdomen hepatomegalia (np = 2; nenf = 24)	4.17 (0.00- 14.24)	97.44 (91.19- 100.00)	50,00 (0.00- 100.00)	62.30 (49.31- 75.28)	1.63 (0.11- 24.79)	0,98 (0.89- 1.08)
TAC abdomen esplenomegalia (np = 6; nenf = 24)	4.17 (0.00- 14.24)	87.18 (75.41- 98.95)	16,67 (0.00- 54.82)	59.65 (46.04- 73.26)	0.33 (0.04- 2.62)	1.10 (0.95- 1.27)
TAC abdomen hepatoesplenomegalia (np = 11; nenf = 24)	20.83 (2,50- 39,16)	84.62 (72,01- 97,22)	45.45 (11,48- 79,43)	63.46 (49,41- 77,51)	1.35 (0,46- 3,96)	0.94 (0,73- 1,20)
TAC abdomen nódulos hepáticos (np = 3; nenf =24)	4.17 (0,00- 14,24)	94.87 (86,67- 100,00)	33,33 (0,00- 100,00)	61.67 (48,53- 74,80)	0.81 (0,08- 8,49)	1.01 (0,90- 1,13)
TAC abdomen nódulos esplénicos (np = 2; nenf =24)	4.17 (0,00- 14,24)	97.44 (91.19- 100.00)	50.00 (0.00- 100.00)	62.30 (49.31- 75.28)	1.63 (0.11- 24.79)	0.98 (0.89- 1.08)
TAC abdomen nódulos hepatoesplénicos (np = 2; nenf = 24)	4.17 (0.00- 14.24)	97.44 (91.19- 100.00)	50,00 (0.00- 100.00)	62.30 (49.31- 75.28)	1.63 (0.11- 24.79)	0,98 (0.89- 1.08)
TAC abdomen adenopatías (np = 17; nenf = 24)	45.83 (23.82- 67.85)	84.62 (72.01- 97.22)	64.71 (39.05- 90.36)	71,74 (57.64- 85.84)	2.98 (1.27- 7.00)	0.64 (0.43- 0.95)
TAC abdomen tumor (np = 4; nenf = 24)	16.67 (0,00- 33,66)	100,00 (98,72- 100,00)	100,00 (87,50- 100,00)	66.10 (53,18- 79,03)	0,00	0,83 (0,70- 1,00)
TAC abdomen colección (np = 4; nenf = 24)	0,00	89,74 (78,94- 100,00)	0,00	59,32 (45,94- 72,70)	0,00	1,11
TAC abdomen ascitis (np = 1; nenf = 24)	0,00	97,43 (91,19- 100,00)	0,00	61,29 (48,36- 74,22)	0,00	1,03
TAC abdomen aneurisma (np = 1; nenf = 24)	0,00	97,43 (91,19- 100,00)	0,00	61,29 (48,36- 74,22)	0,00	1,03
TAC abdomen tumor ginecológico (np = 2; nenf =24)	4.17 (0,00- 14,24)	97.44 (91.19- 100.00)	50,00 (0.00- 100.00)	62.30 (49.31- 75.28)	1.63 (0.11- 24.79)	0,98 (0.89- 1.08)

Abreviaturas: Sens = sensibilidad; Esp = especificidad; VP+ = valor predictivo positivo; VP- = valor predictivo negativo; CV+ = coeficiente de verosimilitud positivo; CV- = coeficiente de verosimilitud negativo; IC = intervalo de confianza, n = número de casos que se realizó el estudio, np = número de casos con estudio positivo, nenf = número de enfermos.

Tabla 11b. Valor diagnóstico de TAC de abdomen en las enfermedades inflamatorias no infecciosas.

Enfermedades Inflamatorias no infecciosas						
TAC de abdomen (n = 63)	Sens (IC-95%)	Esp (IC-95%)	VP+ (IC-95%)	VP- (IC-95%)	CV+ (IC-95%)	CV- (IC-95%)
TAC abdomen positiva (np = 36; nenf = 14)	42,86 (13,36- 72,35)	38,78 (24,11- 53,44)	16,67 (3,10- 30,23)	70,37 (51,29- 89,45)	0,70 (0,37- 1,33)	1,47 (0,83- 2,62)
Alteraciones tomográficas específicas						
TAC abdomen hepatomegalia (np = 2; nenf = 14)	0,00	95,92 (89,36- 100,00)	0,00	77,05 (65,68- 88,42)	0,00	1,04
TAC abdomen esplenomegalia (np = 6; nenf = 14)	14,29 (0,00- 36,19)	91,84 (83,15- 100,00)	33,33 (0,00- 79,39)	78,95 (67,49- 90,41)	1,75 (0,36- 8,58)	0,93 (0,74- 1,17)
TAC abdomen hepatoesplenomegalia (np = 11; nenf = 14)	21,43 (0,00- 46,49)	83,67 (72,30- 95,04)	27,27 (0,00- 58,14)	78,85 (66,78- 90,91)	1,31 (0,40- 4,30)	0,94 (0,70- 1,27)
TAC abdomen nódulos hepáticos (np = 3; nenf = 14)	0,00	93,88 (86,14- 100,00)	0,00	76,67 (65,13- 88,20)	0,00	1,07
TAC abdomen nódulos esplénicos (np = 2; nenf = 14)	0,00	95,92 (89,36- 100,00)	0,00	77,05 (65,68- 88,42)	0,00	1,04
TAC abdomen nódulos hepatoesplénicos (np = 2; nenf = 14)	0,00	95,92 (89,36- 100,00)	0,00	77,05 (65,68- 88,42)	0,00	1,04
TAC abdomen adenopatías (np = 17; nenf = 14)	14,29 (0,00- 36,19)	69,39 (55,46- 83,31)	11,76 (0,00- 30,02)	73,91 (60,14- 87,69)	0,47 (0,12- 1,80)	1,24 (0,93- 1,64)
TAC abdomen tumor (np = 4; nenf = 14)	0,00	91,84 (83,15- 100,00)	0,00	76,27 (64,57- 87,97)	0,00	1,09
TAC abdomen colección (np = 4; nenf = 14)	7,14 (0,00- 24,20)	93,88 (86,14- 100,00)	25,00 (0,00- 79,93)	77,97 (66,54- 89,39)	1,17 (0,13- 10,36)	0,99 (0,84- 1,16)
TAC abdomen ascitis (np = 1; nenf = 14)	0,00	97,96 (92,98- 100,00)	0,00	77,42 (66,21- 88,63)	0,00	1,02
TAC abdomen aneurisma (np = 1; nenf = 14)	0,00	97,96 (92,98- 100,00)	0,00	77,42 (66,21- 88,63)	0,00	1,02
TAC abdomen tumor ginecológico (np = 2; nenf = 14)	0,00	95,92 (89,36- 100,00)	0,00	77,05 (65,68- 88,42)	0,00	1,04

Abreviaturas: Sens = sensibilidad; Esp = especificidad; VP+ = valor predictivo positivo; VP- = valor predictivo negativo; CV+ = coeficiente de verosimilitud positivo; CV- = coeficiente de verosimilitud negativo; IC = intervalo de confianza, n = número de casos que se realizó el estudio, np = número de casos con estudio positivo, nenf = número de enfermos.

Tabla 11c. Valor diagnóstico de TAC de abdomen en las enfermedades infecciosas.

Enfermedades Infecciosas						
TAC de abdomen (n = 63)	Sens (IC-95%)	Esp (IC-95%)	VP+ (IC-95%)	VP- (IC-95%)	CV+ (IC-95%)	CV- (IC-95%)
TAC abdomen positiva (np = 36; nenf = 10)	80,00 (50.21- 100.00)	47,17 (32.79- 61.55)	22,22 (7.25- 37.19)	92,59 (80.86- 100.00)	1,51 (1.01- 2.26)	0,42 (0.12- 1.51)
Alteraciones tomográficas específicas						
TAC abdomen hepatomegalia (np = 2; nenf = 10)	10,00 (0.0- 33.59)	98,11 (93.51- 100.00)	50,00 (0.0- 100.00)	85,25 (75.53- 94.97)	5,30 (0.36- 77.94)	0,92 (0.74- 1.13)
TAC abdomen esplenomegalia (np = 6; nenf = 10)	0,00	88,68 (79,21- 98,15)	0,00	82,46 (71,71- 93,21)	0,00	1,13
TAC abdomen hepatoesplenomegalia (np = 11; nenf = 10)	20,00 (0,00- 49,79)	83,02 (71,97- 94,07)	18,18 (0,00- 45,52)	84,62 (73,85- 95,38)	1,18 (0,30- 4,66)	0,96 (0,69- 1,34)
TAC abdomen nódulos hepáticos (np = 3; nenf = 10)	20,00 (0.0- 49.79)	98,11 (93.51- 100.00)	66,67 (0.0- 100.00)	86,67 (77.23- 96.10)	10,60 (1.06- 106.08)	0,82 (0.60- 1.11)
TAC abdomen nódulos esplénicos (np = 2; nenf = 10)	0,00	96,23 (90,15- 100,00)	0,00	83,61 (73,50- 93,72)	0,00	1,04
TAC abdomen nódulos hepatoesplénicos (np = 2; nenf = 10)	0,00	96,23 (90,15- 100,00)	0,00	83,61 (73,50- 93,72)	0,00	1,04
TAC abdomen adenopatías (np = 17; nenf = 10)	20,00 (0,00- 49,79)	71,70 (58,63- 84,77)	11,76 (0,00- 30,02)	82,61 (70,57- 94,65)	0,71 (0,19- 2,62)	1,12 (0,78- 1,59)
TAC abdomen tumor (np = 4; nenf = 10)	0,00	92,45 (84,40- 100,00)	0,00	83,05 (72,63- 93,47)	0,00	1,08
TAC abdomen colección (np = 4; nenf = 10)	30,00 (0.0- 63.40)	98,11 (93.51- 100.00)	75,00 (20.07- 100.00)	88,14 (79.04- 97.23)	15,90 (1.83- 137.86)	0,71 (0.47- 1.07)
TAC abdomen ascitis (np = 1; nenf = 10)	10,00 (0,00- 33,59)	100,00 (99,06- 100,00)	100,00 (50,00- 100,00)	85,48 (75,91- 95,06)	0,00	0,90 (0,73- 1,11)
TAC abdomen aneurisma (np = 1; nenf = 10)	0,00	98,11 (93,51- 100,00)	0,00	83,87 (73,91- 93,83)	0,00	1,02
TAC abdomen tumor ginecológico (np = 2; nenf = 10)	0,00	96,23 (90,15- 100,00)	0,00	83,61 (73,50- 93,72)	0,00	1,04

Abreviaturas: Sens = sensibilidad; Esp = especificidad; VP+ = valor predictivo positivo; VP- = valor predictivo negativo; CV+ = coeficiente de verosimilitud positivo; CV- = coeficiente de verosimilitud negativo; IC = intervalo de confianza, n = número de casos que se realizó el estudio, np = número de casos con estudio positivo, nenf = número de enfermos.

Tabla 12a. Valor diagnóstico de la TAC de tórax en las enfermedades neoplásicas.

Enfermedades Neoplásicas						
TAC de tórax (n = 53)	Sens (IC-95%)	Esp (IC-95%)	VP+ (IC-95%)	VP- (IC-95%)	CV+ (IC-95%)	CV- (IC-95%)
TAC tórax positiva (np = 24; nenf = 19)	47.37 (22.29- 72.45)	55.88 (37.72- 74.04)	37.50 (16.05- 58.95)	65.52 (46.49- 84.54)	1.07 (0.59- 1.97)	0.94 (0.56- 1.59)
Alteraciones tomográficas específicas						
TAC tórax adenopatías mediastinales (np = 7; nenf = 19)	31.58 (8.05- 55.11)	97.06 (89.91- 100.00)	85,71 (52.65- 100.00)	71.74 (57.64- 85.84)	10.74 (1.39- 82.67)	0.70 (0.52- 0.96)
TAC tórax tumor mediastinal (np = 2; nenf = 19)	5.26 (0.00- 17.94)	97.06 (89.91- 100.00)	50,00 (0.00- 100.00)	64.71 (50.61- 78.80)	1.79 (0.12- 27.01)	0.98 (0.86- 1.10)
TAC tórax derrame pleural (np = 10; nenf = 19)	15.79 (0,00- 34,82)	79.41 (64,35- 94,47)	30,00 (0,00- 63,40)	62,79 (47,18- 78,40)	0,77 (0,22- 2,63)	1,06 (0,82- 1,37)
TAC tórax lesión en parénquima pulmonar (np = 10; nenf = 19)	21,05 (0,09- 42,02)	82,35 (68,07- 96,64)	40,00 (4,64- 75,36)	65,12 (49,71- 80,52)	1,19 (0,38- 3,71)	0,96 (0,72- 1,27)
TAC tórax engrosamiento pericárdico (np = 3; nenf = 19)	10.53 (0.00- 26.96)	97.06 (89.91- 100.00)	66,67 (0.00- 100.00)	66.00 (51.87- 80.13)	3.58 (0.35- 36.93)	0.92 (0.78- 1.09)
TAC tórax lesión nodular pericárdica (np = 1; nenf = 19)	5.26 (0.00- 17.94)	100,00 (98.53- 100.00)	100,00 (50.00- 100.00)	65.38 (51.49- 79.28)	0,00	0.95 (0.85- 1.05)
TAC tórax aneurisma aórtico (np = 1; nenf = 19)	0,00	97,06 (89,91- 100,00)	0,00	63,46 (49,41- 77,51)	0,00	1,03
TAC tórax tumor cardíaco (np = 1; nenf = 19)	5,26 (0,00- 17,94)	100,00 (98,53- 100,00)	100,00 (50,00- 100,00)	65,38 (51,49- 79,28)	0,00	0,95 (0,85- 1,05)

Abreviaturas: Sens = sensibilidad; Esp = especificidad; VP+ = valor predictivo positivo; VP- = valor predictivo negativo; CV+ = coeficiente de verosimilitud positivo; CV- = coeficiente de verosimilitud negativo; IC = intervalo de confianza, n = número de casos que se realizó el estudio, np = número de casos con estudio positivo, nenf = número de enfermos.

Tabla 12b. Valor diagnóstico de la TAC de tórax en las enfermedades inflamatorias no infecciosas.

Enfermedades Inflamatorias no infecciosas						
TAC de tórax (n = 53)	Sens (IC-95%)	Esp (IC-95%)	VP+ (IC-95%)	VP- (IC-95%)	CV+ (IC-95%)	CV- (IC-95%)
TAC tórax positiva (np = 24; nenf = 13)	53,85 (22.90- 84.79)	57,50 (40.93- 74.07)	29,17 (8.90- 49.43)	79,31 (62.84- 95.78)	1,27 (0.68- 2.35)	0,80 (0.42- 1.53)
Alteraciones tomográficas específicas						
TAC tórax adenopatías mediastinales (np = 7; nenf =13)	0,00	82,50 (69,47- 95,53)	0,00	71,74 (57,64- 85,84)	0,00	1,21
TAC tórax tumor mediastinal (np = 2; nenf =13)	0,00	95,00 (87,00- 100,00)	0,00	74,51 (61,57- 87,45)	0,00	1,05
TAC tórax derrame pleural (np = 10; nenf = 13)	23,08 (0,00- 49,83)	82,50 (69,47- 95,53)	30,00 (0,00- 63,40)	76,74 (62,95- 90,53)	1,32 (0,40- 4,37)	0,93 (0,67- 1,30)
TAC tórax lesión en parénquima pulmonar (np = 10; nenf = 13)	31,00 (1,83- 59,70)	85,00 (72,68- 97,32)	40,00 (4,64- 75,36)	79,00 (65,75- 92,39)	2,05 (0,68- 6,16)	0,81 (0,55- 1,20)
TAC tórax engrosamiento pericárdico (np = 3; nenf =13)	0,00	92,50 (83,09- 100,00)	0,00	74,00 (60,84- 87,16)	0,00	1,08
TAC tórax lesión nodular pericárdica (np = 1; nenf = 13)	0,00	97,50 (91,41- 100,00)	0,00	75,00 (62,27- 87,73)	0,00	1,03
TAC tórax aneurisma aórtico (np = 1; nenf =13)	0,00	97,50 (91,41- 100,00)	0,00	75,00 (62,27- 87,73)	0,00	1,03
TAC tórax tumor cardíaco (np = 1; nenf = 13)	0,00	97,50 (91,41- 100,00)	0,00	75,00 (62,27- 87,73)	0,00	1,03

Abreviaturas: Sens = sensibilidad; Esp = especificidad; VP+ = valor predictivo positivo; VP- = valor predictivo negativo; CV+ = coeficiente de verosimilitud positivo; CV- = coeficiente de verosimilitud negativo; IC = intervalo de confianza, n = número de casos que se realizó el estudio, np = número de casos con estudio positivo, nenf = número de enfermos.

Tabla 12c. Valor diagnóstico de la TAC de tórax en las enfermedades infecciosas.

Enfermedades Infecciosas						
TAC de tórax (n = 53)	Sens (IC-95%)	Esp (IC-95%)	VP+ (IC-95%)	VP- (IC-95%)	CV+ (IC-95%)	CV- (IC-95%)
TAC tórax positiva (np = 24; nenf = 6)	50,00 (1.66- 98.34)	55,32 (40.04- 70.60)	12,50 (0.00- 27.81)	89,66 (76.85- 100.00)	1,12 (0.47- 2.65)	0,90 (0.39- 2.09)
Alteraciones tomográficas específicas						
TAC tórax adenopatías mediastinales (np = 7; nenf = 6)	0,00	85,11 (73,86- 96,35)	0,00	86,96 (76,14- 97,78)	0,00	1,18
TAC tórax tumor mediastinal (np = 2; nenf = 6)	0,00	95,74 (88,91- 100,00)	0,00	88,24 (78,41- 98,06)	0,00	1,04
TAC tórax derrame pleural (np = 10; nenf = 6)	33,33 (0,00- 79,39)	82,98 (71,17- 94,79)	20,00 (0,00- 49,79)	90,70 (80,85- 100,00)	1,96 (0,54- 7,16)	0,80 (0,45- 1,44)
TAC tórax lesión en parénquima pulmonar (np = 10; nenf = 6)	16,67 (0,00- 54,82)	80,85 (68,54- 93,16)	10,00 (0,00- 33,59)	88,37 (77,63- 99,12)	0,87 (0,13- 5,72)	1,03 (0,70- 1,51)
TAC tórax engrosamiento pericárdico (np = 3; nenf = 6)	16,67 (0,0- 54,82)	95,74 (88,91- 100,00)	33,33 (0,0- 100,00)	90,00 (80,68- 99,32)	3,92 (0,41- 36,98)	0,87 (0,61- 1,25)
TAC tórax lesión nodular pericárdica (np = 1; nenf = 6)	0,00	97,87 (92,68- 100,00)	0,00	88,46 (78,82- 98,11)	0,00	1,02
TAC tórax aneurisma aórtico (np = 1; nenf = 6)	0,00	97,87 (92,68- 100,00)	0,00	88,46 (78,82- 98,11)	0,00	1,02
TAC tórax tumor cardíaco (np = 1; nenf = 6)	0,00	97,87 (92,68- 100,00)	0,00	88,46 (78,82- 98,11)	0,00	1,02

Abreviaturas: Sens = sensibilidad; Esp = especificidad; VP+ = valor predictivo positivo; VP- = valor predictivo negativo; CV+ = coeficiente de verosimilitud positivo; CV- = coeficiente de verosimilitud negativo; IC = intervalo de confianza, n = número de casos que se realizó el estudio, np = número de casos con estudio positivo, nenf = número de enfermos.

Tabla 13a. Valor diagnóstico del ecocardiograma transtorácico en las enfermedades neoplásicas.

Enfermedades Neoplásicas						
Ecocardiograma transtorácico (n = 87)	Sens (IC-95%)	Esp (IC-95%)	VP+ (IC-95%)	VP- (IC-95%)	CV+ (IC-95%)	CV- (IC-95%)
Eco transtorácico positivo (np = 25; nenf = 21)	47,62 (23.88- 71.36)	77,27 (66.40- 88.14)	40,00 (18.80- 61.20)	82,26 (71.94- 92.57)	2,10 (1.11- 3.94)	0,68 (0.44- 1.04)
Alteraciones ecocardiográficas específicas						
Eco transtorácico vegetaciones con o sin valvulopatía (np = 6; nenf = 21)	19,05 (0.00- 38.22)	97,00 (92.08- 100.00)	66,67 (20.61- 100.00)	79,01 (69.53- 88.50)	6,29? (1.24- 31.91)	0,83 (0.68- 1.03)
Eco transtorácico derrame pericárdico (np = 8; nenf = 21)	4,76 (0,00- 16,25)	89,39 (81,21- 97,58)	12,50 (0,00- 41,67)	74,68 (64,46- 84,90)	0,45 (0,06- 3,44)	1,07 (0,94- 1,21)
Eco transtorácico engrosamiento pericárdico (np = 2; nenf = 21)	4,76 (0,0- 16,25)	98,48 (94,78- 100,00)	50,00 (0,0- 100,00)	76,47 (66,86- 86,08)	3,14 (0,21- 48,09)	0,97 (0,87- 1,07)
Eco transtorácico defecto septal (np = 1; nenf = 21)	0,00	98,48 (94,78- 100,00)	0,00	75,58 (65,92- 85,24)	0,00	1,02
Eco transtorácico masa intracardiaca (np = 2; nenf = 21)	4,76 (0,0- 16,25)	98,48 (94,78- 100,00)	50,00 (0,0- 100,00)	76,47 (66,86- 86,08)	3,14 (0,21- 48,09)	0,97 (0,87- 1,07)

Abreviaturas: Sens = sensibilidad; Esp = especificidad; VP+ = valor predictivo positivo; VP- = valor predictivo negativo; CV+ = coeficiente de verosimilitud positivo; CV- = coeficiente de verosimilitud negativo; IC = intervalo de confianza, n = número de casos que se realizó el estudio, np = número de casos con estudio positivo, nenf = número de enfermos.

Tabla 13b. Valor diagnóstico del ecocardiograma transtorácico en las enfermedades inflamatorias no infecciosas.

Enfermedades Inflamatorias no infecciosas						
Ecocardiograma transtorácico (n = 87)	Sens (IC-95%)	Esp (IC-95%)	VP+ (IC-95%)	VP- (IC-95%)	CV+ (IC-95%)	CV- (IC-95%)
Eco transtorácico positivo (np = 25; nenf = 30)	16,67 (1,66- 31,67)	64,91 (51,65- 78,18)	20,00 (2,32- 37,68)	59,68 (46,66- 72,69)	0,48 (0,20- 1,14)	1,28 (1,00- 1,65)
Alteraciones ecocardiográficas específicas						
Eco transtorácico vegetaciones con o sin valvulopatía (np = 6; nenf = 30)	0,00	89,47 (80,63- 98,32)	0,00	62,96 (51,83- 74,10)	0,00	1,12
Eco transtorácico derrame pericárdico (np = 8; nenf =30)	10,00 (0,00- 22,40)	91,23 (83,01- 99,45)	37,50 (0,00- 77,30)	65,82 (54,73- 76,91)	1,14 (0,29- 4,45)	0,99 (0,85- 1,14)
Eco transtorácico engrosamiento pericárdico (np = 2; nenf =30)	0,00	96,49 (90,84- 100,00)	0,00	64,71 (53,96- 75,45)	0,00	1,04
Eco transtorácico defecto septal (np = 1; nenf =30)	0,00	98,25 (93,96- 100,00)	0,00	65,12 (54,46- 75,77)	0,00	1,02
Eco transtorácico masa intracardiaca (np = 2; nenf = 30)	0,00	96,49 (90,84- 100,00)	0,00	64,71 (53,96- 75,45)	0,00	1,04

Abreviaturas: Sens = sensibilidad; Esp = especificidad; VP+ = valor predictivo positivo; VP- = valor predictivo negativo; CV+ = coeficiente de verosimilitud positivo; CV- = coeficiente de verosimilitud negativo; IC = intervalo de confianza, n = número de casos que se realizó el estudio, np = número de casos con estudio positivo, nenf = número de enfermos.

Tabla 13c. Valor diagnóstico del ecocardiograma transtorácico en las enfermedades infecciosas.

Enfermedades Infecciosas						
Ecocardiograma transtorácico (n = 87)	Sens (IC-95%)	Esp (IC-95%)	VP+ (IC-95%)	VP- (IC-95%)	CV+ (IC-95%)	CV- (IC-95%)
Eco transtorácico positivo (np = 25; nenf = 16)	31,25 (5,41- 57,09)	71,83 (60,66- 83,00)	20,00 (2,32- 37,68)	82,26 (71,94- 92,57)	1,11 (0,49- 2,51)	0,96 (0,67- 1,37)
Alteraciones ecocardiográficas específicas						
Eco transtorácico vegetaciones con o sin valvulopatía (np = 6; nenf = 16)	6,25 (0,00- 21,24)	92,96 (86,30- 99,61)	16,67 (0,00- 54,82)	81,48 (72,40- 90,56)	0,89 (0,11- 7,09)	1,01 (0,88- 1,16)
Eco transtorácico derrame pericárdico (np = 8; nenf = 16)	18,75 (0,0- 41,00)	92,96 (86,30- 99,61)	37,50 (0,0- 77,30)	83,54 (74,74- 92,35)	2,66 (0,71- 10,01)	0,87 (0,68- 1,12)
Eco transtorácico engrosamiento pericárdico (np = 2; nenf = 16)	6,25 (0,0- 21,24)	98,59 (95,15- 100,00)	50,00 (0,0- 100,00)	82,35 (73,66- 91,05)	4,44 (0,29- 67,24)	0,95 (0,84- 1,08)
Eco transtorácico defecto septal (np = 1; nenf = 16)	6,25 (0,00- 21,24)	100,00 (99,30- 100,00)	100,00 (50,00- 100,00)	82,56 (73,96- 91,16)	0,00	0,94 (0,83- 1,06)
Eco transtorácico masa intracardiaca (np = 2; nenf = 16)	0,00	97,18 (92,63- 100,00)	0,00	81,18 (72,28- 90,07)	0,00	1,03

Abreviaturas: Sens = sensibilidad; Esp = especificidad; VP+ = valor predictivo positivo; VP- = valor predictivo negativo; CV+ = coeficiente de verosimilitud positivo; CV- = coeficiente de verosimilitud negativo; IC = intervalo de confianza, n = número de casos que se realizó el estudio, np = número de casos con estudio positivo, nenf = número de enfermos.

Tabla 14a. Valor diagnóstico de la biopsia de médula ósea en las enfermedades neoplásicas.

Enfermedades neoplásicas						
Biopsia de médula ósea (n = 60)	Sens (IC-95%)	Esp (IC-95%)	VP+ (IC-95%)	VP- (IC-95%)	CV+ (IC-95%)	CV- (IC-95%)
BMO positiva (np = 15; nenf =27)	48,15 (27,45- 68,85)	93,94 (84,28- 100,00)	86,67 (66,13- 100,00)	68,89 (54,25- 83,53)	7,94 (1,96- 32,19)	0,55 (0,38- 0,80)
Alteraciones histológicas específicas						
BMO tumor (np = 8; nenf =27)	29,63 (10,55- 48,71)	100,00 (98,48- 100,00)	100,00 (93,75- 100,00)	63,46 (49,41- 77,51)	0,00	0,70 (0,55- 0,90)
BMO granulomas (np =1; nenf =27)	0,00	96,97 (89,61- 100,00)	0,00	54,24 (40,68- 67,80)	0,00	1,03
BMO síndrome mieloproliferativo crónico (np = 3; nenf =27)	11,11 (0,00- 24,82)	100,00 (98,48- 100,00)	100,00 (83,33- 100,00)	57,89 (44,20- 71,59)	0,00	0,89 (0,78- 1,02)
BMO infiltración células plasmáticas (np =1; nenf =27)	3,70 (0,00- 12,68)	100,00 (98,48- 100,00)	100,00 (50,00- 100,00)	55,93 (42,42- 69,45)	0,00	0,96 (0,89- 1,04)

Abreviaturas: Sens = sensibilidad; Esp = especificidad; VP+ = valor predictivo positivo; VP- = valor predictivo negativo; CV+ = coeficiente de verosimilitud positivo; CV- = coeficiente de verosimilitud negativo; IC = intervalo de confianza, n = número de casos que se realizó el estudio, np = número de casos con estudio positivo, nenf = número de enfermos.

Tabla 14b. Valor diagnóstico de la biopsia de médula ósea en las enfermedades infecciosas.

Enfermedades infecciosas						
Biopsia de médula ósea (n = 60)	Sens (IC-95%)	Esp (IC-95%)	VP+ (IC-95%)	VP- (IC-95%)	CV+ (IC-95%)	CV- (IC-95%)
BMO positiva (np = 15; nenf =7)	14,29 (0,00- 47,35)	73,58 (60,77- 86,40)	6,67 (0,00- 22,62)	86,67 (75,62- 97,71)	0,54 (0,08- 3,51)	1,16 (0,83- 1,64)
Alteraciones histológicas específicas						
BMO tumor (np = 8; nenf =7)	0,00	84,91 (74,32- 95,49)	0,00	86,54 (76,30- 96,78)	0,00	1,15
BMO granulomas (np =1; nenf =7)	14,29 (0,00- 47,35)	100,00 (99,06- 100,00)	100,00 (50,00- 100,00)	89,83 (81,27- 98,39)	0,00	0,86 (0,63- 1,16)
BMO síndrome mieloproliferativo crónico (np = 3; nenf =7)	0,00	94,34 (87,17- 100,00)	0,00	87,72 (78,32- 97,12)	0,00	1,04
BMO infiltración células plasmáticas (np =1; nenf =7)	0,00	98,11 (93,51- 100,00)	0,00	88,14 (79,04- 97,23)	0,00	1,04

Abreviaturas: Sens = sensibilidad; Esp = especificidad; VP+ = valor predictivo positivo; VP- = valor predictivo negativo; CV+ = coeficiente de verosimilitud positivo; CV- = coeficiente de verosimilitud negativo; IC = intervalo de confianza, n = número de casos que se realizó el estudio, np = número de casos con estudio positivo, nenf = número de enfermos.

Tabla 15a. Valor diagnóstico de la biopsia hepática por laparoscopia o percutánea en las enfermedades neoplásicas.

Enfermedades neoplásicas						
Biopsia hepática (n = 41)	Sens (IC-95%)	Esp (IC-95%)	VP+ (IC-95%)	VP- (IC-95%)	CV+ (IC-95%)	CV- (IC-95%)
Biopsia hepática positiva (np = 14; nenf =18)	22,22 (0,24- 44,21)	56,52 (34,09- 78,96)	28,57 (1,34- 55,81)	48,15 (27,45- 68,85)	0,51 (0,19- 1,36)	1,38 (0,89- 2,13)
Alteraciones histológicas específicas						
Biopsia hepática hepatopatía crónica (np = 9; nenf =18)	5,56 (0,00- 18,92)	65,22 (43,58- 86,86)	11,11 (0,00- 37,20)	46,88 (28,02- 65,73)	0,16 (0,02- 1,16)	1,45 (1,05- 1,99)
Biopsia hepática hepatopatía tóxica (np =1; nenf =18)	0,00	95,65 (85,14- 100,00)	0,00	55,00 (38,33- 71,67)	0,00	1,04
Biopsia hepática granulomas (np =0; nenf =18)	0,00	100,00 (97,83- 100,00)	0,00	56,10 (39,69- 72,51)	0,00	1,00
Biopsia hepática tumoral (np =3; nenf =18)	16,67 (0,00- 36,66)	100,00 (97,83- 100,00)	100,00 (83,33- 100,00)	60,53 (43,67- 77,38)	0,00	0,83 (0,68- 1,02)
Biopsia hepática hepatitis aguda (np =1; nenf =18)	0,00	95,65 (85,14- 100,00)	0,00	55,00 (38,33- 71,67)	0,00	1,04

Abreviaturas: Sens = sensibilidad; Esp = especificidad; VP+ = valor predictivo positivo; VP- = valor predictivo negativo; CV+ = coeficiente de verosimilitud positivo; CV- = coeficiente de verosimilitud negativo; IC = intervalo de confianza, n = número de casos que se realizó el estudio, np = número de casos con estudio positivo, nenf = número de enfermos.

Tabla 15b. Valor diagnóstico de la biopsia hepática por laparoscopia o percutánea en las enfermedades inflamatorias no infecciosas.

Enfermedades inflamatorias no infecciosas						
Biopsia hepática (n = 41)	Sens (IC-95%)	Esp (IC-95%)	VP+ (IC-95%)	VP- (IC-95%)	CV+ (IC-95%)	CV- (IC-95%)
Biopsia hepática positiva (np =14; nenf =10)	30,00 (0,00- 63,40)	64,52 (46,06- 82,97)	21,43 (0,00- 46,49)	74,07 (55,69- 92,46)	0,85 (0,29- 2,44)	1,09 (0,67- 1,76)
Alteraciones histológicas específicas						
Biopsia hepática hepatopatía crónica (np =9; nenf =10)	30,00 (0,00- 63,40)	80,65 (65,12- 96,17)	33,33 (0,00- 69,69)	78,13 (62,24- 94,01)	1,55 (0,47- 5,09)	0,87 (0,56- 1,35)
Biopsia hepática hepatopatía tóxica (np =1; nenf =10)	0,00	96,77 (88,94- 100,00)	0,00	75,00 (60,33- 89,67)	0,00	1,03
Biopsia hepática granulomas (np =0; nenf =10)	0,00	100,00 (98,39- 100,00)	0,00	75,61 (61,25- 89,97)	0,00	1,00
Biopsia hepática tumoral (np =3 ; nenf =10)	0,00	90,32 (78,30- 100,00)	0,00	73,68 (58,37- 89,00)	0,00	1,10
Biopsia hepática hepatitis aguda (np =1; nenf =10)	0,00	96,77 (88,94- 100,00)	0,00	75,00 (60,33- 89,67)	0,00	1,03

Abreviaturas: Sens = sensibilidad; Esp = especificidad; VP+ = valor predictivo positivo; VP- = valor predictivo negativo; CV+ = coeficiente de verosimilitud positivo; CV- = coeficiente de verosimilitud negativo; IC = intervalo de confianza, n = número de casos que se realizó el estudio, np = número de casos con estudio positivo, nenf = número de enfermos.

Tabla 15c. Valor diagnóstico de la biopsia hepática por laparoscopia o percutánea en las enfermedades infecciosas.

Enfermedades infecciosas						
Biopsia hepática (n = 41)	Sens (IC-95%)	Esp (IC-95%)	VP+ (IC-95%)	VP- (IC-95%)	CV+ (IC-95%)	CV- (IC-95%)
Biopsia hepática positiva (np = 14; nenf =9)	55,56 (17,54- 93,57)	71,88 (54,73- 89,02)	35,71 (7,04- 64,39)	85,19 (69,93- 100,00)	1,98 (0,88- 4,42)	0,62 (0,29- 1,32)
Alteraciones histológicas específicas						
Biopsia hepática hepatopatía crónica (np = 9; nenf =9)	44,44 (6,43- 82,46)	84,38 (70,23- 98,52)	44,44 (6,43- 82,46)	84,38 (70,23- 98,52)	2,84 (0,96- 8,44)	0,66 (0,36- 1,20)
Biopsia hepática hepatopatía tóxica (np =1; nenf =9)	0,00	96,88 (89,28- 100,00)	0,00	77,50 (63,31- 91,69)	0,00	1,03
Biopsia hepática granulomas (np =0; nenf =9)	0,00	100,00 (98,44- 100,00)	0,00	78,05 (64,16- 91,94)	0,00	1,00
Biopsia hepática tumoral (np = 3; nenf =9)	0,00	90,63 (78,96- 100,00)	0,00	76,32 (61,48- 91,15)	0,00	1,10
Biopsia hepática hepatitis aguda (np =1; nenf =9)	11,11 (0,00- 37,20)	100,00 (98,44- 100,00)	100,00 (50,00- 100,00)	80,00 (66,35- 93,65)	0,00	0,89 (0,71- 1,12)

Abreviaturas: Sens = sensibilidad; Esp = especificidad; VP+ = valor predictivo positivo; VP- = valor predictivo negativo; CV+ = coeficiente de verosimilitud positivo; CV- = coeficiente de verosimilitud negativo; IC = intervalo de confianza, n = número de casos que se realizó el estudio, np = número de casos con estudio positivo, nenf = número de enfermos.

Tabla 16a. Valor diagnóstico de la biopsia de ganglios linfáticos en las enfermedades neoplásicas.

Enfermedades neoplásicas						
Biopsia de ganglios linfáticos (n =16)	Sens (IC-95%)	Esp (IC-95%)	VP+ (IC-95%)	VP- (IC-95%)	CV+ (IC-95%)	CV- (IC-95%)
Biopsia de ganglios linfáticos positiva (np =11; nenf =7)	100,00 (92,86- 100,00)	55,56 (17,54- 93,57)	63,64 (30,66- 96,61)	100,00 (90,00- 100,00)	2,25 (1,08- 4,67)	0,00
Alteraciones histológicas específicas						
Biopsia de ganglios linfáticos- tumor (np =8; nenf =7)	100,00 (92,86- 100,00)	88,89 (62,80- 100,00)	87,50 (58,33- 100,00)	100,00 (93,75- 100,00)	9,00 (1,42- 57,12)	0,00
Biopsia de ganglios linfáticos- granulomas (np =3; nenf =7)	0,00	66,67 (30,31- 100,00)	0,00	46,15 (15,21- 77,10)	0,00	1,49
Biopsia de ganglios linfáticos- necrosis (np =0; nenf =7)	0,00	100,00 (94,44- 100,00)	0,00	56,25 (28,82- 83,68)	0,00	1,00

Abreviaturas: Sens = sensibilidad; Esp = especificidad; VP+ = valor predictivo positivo; VP- = valor predictivo negativo; CV+ = coeficiente de verosimilitud positivo; CV- = coeficiente de verosimilitud negativo; IC = intervalo de confianza, n = número de casos que se realizó el estudio, np = número de casos con estudio positivo, nenf = número de enfermos.

Tabla 16b. Valor diagnóstico de la biopsia de ganglios linfáticos en las enfermedades infecciosas.

Enfermedades infecciosas						
Biopsia de ganglios linfáticos (n = 16)	Sens (IC-95%)	Esp (IC-95%)	VP+ (IC-95%)	VP- (IC-95%)	CV+ (IC-95%)	CV- (IC-95%)
Biopsia de ganglios linfáticos positiva (np =11; nenf =4)	50,00 (0,00- 100,00)	25,00 (0,00- 53,67)	18,18 (0,00- 45,52)	60,00 (7,06- 100,00)	0,67 (0,24- 1,87)	2,00 (0,50- 8,00)
Alteraciones histológicas específicas						
Biopsia de ganglios linfáticos-tumor (np =8; nenf =4)	0,00	33,33 (2,49- 64,17)	0,00	50,00 (9,10- 90,90)	0,00	3,00
Biopsia de ganglios linfáticos-granulomas (np =3; nenf =4)	50,00 (0,00- 100,00)	91,67 (71,86- 100,00)	66,67 (0,00- 100,00)	84,62 (61,16- 100,00)	6,00 (0,72- 49,84)	0,55 (0,20- 1,47)
Biopsia de ganglios linfáticos-necrosis (np =0; nenf =4)	0,00	100,00 (95,83- 100,00)	0,00	75,00 (50,66- 99,34)	0,00	1,00

Abreviaturas: Sens = sensibilidad; Esp = especificidad; VP+ = valor predictivo positivo; VP- = valor predictivo negativo; CV+ = coeficiente de verosimilitud positivo; CV- = coeficiente de verosimilitud negativo; IC = intervalo de confianza, n = número de casos que se realizó el estudio, np = número de casos con estudio positivo, nenf = número de enfermos.

Tabla 17a. Valor diagnóstico de la citología de ganglios linfáticos en las enfermedades neoplásicas.

Enfermedades neoplásicas						
Citología de ganglios linfáticos (n =15)	Sens (IC-95%)	Esp (IC-95%)	VP+ (IC-95%)	VP- (IC-95%)	CV+ (IC-95%)	CV- (IC-95%)
Citología de ganglios linfáticos positiva (np =8; nenf =10)	100,00 (50,00- 100,00)	86,67 (66,13- 100,00)	33,33 (0,00- 100,00)	100,00 (96,15- 100,00)	7,50 (2,06- 27,25)	0,00
Alteraciones histológicas específicas						
Citología de ganglios linfáticos- tumor (np =6; nenf =10)	60,00 (24,64- 95,36)	100,00 (90,00- 100,00)	100,00 (91,67- 100,00)	55,56 (17,54- 93,57)	0,00	0,40 (0,19- 0,85)
Citología de ganglios linfáticos- granulomas (np =0; nenf =10)	0,00	100,00 (90,00- 100,00)	0,00	33,33 (6,14- 60,52)	0,00	1,00
Citología de ganglios linfáticos- necrosis (np =2; nenf =10)	0,00	60,00 (7,06- 100,00)	0,00	23,08 (0,00- 49,83)	0,00	1,66

Abreviaturas: Sens = sensibilidad; Esp = especificidad; VP+ = valor predictivo positivo; VP- = valor predictivo negativo; CV+ = coeficiente de verosimilitud positivo; CV- = coeficiente de verosimilitud negativo; IC = intervalo de confianza, n = número de casos que se realizó el estudio, np = número de casos con estudio positivo, nenf = número de enfermos.

Tabla 17b. Valor diagnóstico de la citología de ganglios linfáticos en las enfermedades inflamatorias no infecciosas.

Enfermedades inflamatorias no infecciosas						
Citología de ganglios linfáticos (n =15)	Sens (IC-95%)	Esp (IC-95%)	VP+ (IC-95%)	VP- (IC-95%)	CV+ (IC-95%)	CV- (IC-95%)
Citología de ganglios linfáticos positiva (np =8; nenf =2)	50,00 (0,00- 100,00)	46,15 (15,21- 77,10)	12,50 (0,00- 41,67)	85,71 (52,65- 100,00)	0,93 (0,21- 4,06)	1,08 (0,24- 4,88)
Alteraciones histológicas específicas						
Citología de ganglios linfáticos- tumor (np =6; nenf =2)	0,00	53,85 (22,90- 84,79)	0,00	77,78 (45,06- 100,00)	0,00	1,85
Citología de ganglios linfáticos- granulomas (np =0; nenf =2)	0,00	100,00 (96,15- 100,00)	0,00	86,67 (66,13- 100,00)	0,00	1,00
Citología de ganglios linfáticos- necrosis (np =2; nenf =2)	50,00 (0,00- 100,00)	92,31 (73,98- 100,00)	50,00 (0,00- 100,00)	92,31 (73,98- 100,00)	6,50 (0,63- 67,35)	0,54 (0,13- 2,19)

Abreviaturas: Sens = sensibilidad; Esp = especificidad; VP+ = valor predictivo positivo; VP- = valor predictivo negativo; CV+ = coeficiente de verosimilitud positivo; CV- = coeficiente de verosimilitud negativo; IC = intervalo de confianza, n = número de casos que se realizó el estudio, np = número de casos con estudio positivo, nenf = número de enfermos.