



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”

TÍTULO

**UTILIDAD DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO PARA DIFERENCIAR ENTRE ENFERMEDAD
INFECCIOSA Y NO INFECCIOSA EN EL DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DE PACIENTES CON FIEBRE DE
ORIGEN DESCONOCIDO CLÁSICA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL**

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE

MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A

DRA. ANDREA GONZÁLEZ MORALES

ASESORES

DRA. MAURA ESTELA NOYOLA GARCÍA

DR. JUAN CARLOS ANDA GARAY

México, Ciudad de México. Febrero 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



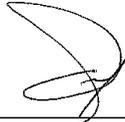
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

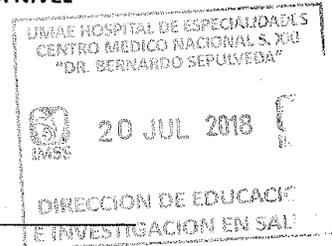
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

**"UTILIDAD DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITO PARA DIFERENCIAR ENTRE ENFERMEDAD
INFECCIOSA Y NO INFECCIOSA EN EL DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DE PACIENTES CON FIEBRE DE
ORIGEN DESCONOCIDO CLÁSICA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL"**



DRA. DIANA GRACIELA MENEZ DIAZ
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI, IMSS



DR. JUAN CARLOS ANDA GARAY
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI, IMSS



DRA. MAURA ESTELA NOYOLA GARCIA
ASESOR CLINICO
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI, IMSS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud 3601 con número de registro 17 CI 09 015 034 ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

FECHA Lunes, 25 de junio de 2018.

**DR. MAURA ESTELA NOYOLA GARCIA
P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

"UTILIDAD DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITO PARA DIFERENCIAR ENTRE ENFERMEDAD INFECCIOSA Y NO INFECCIOSA EN EL DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DE PACIENTES CON FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO CLÁSICA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL"

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

No. de Registro
R-2018-3601-101

ATENTAMENTE

DR. CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Beatriz y Andrés, a quienes les debo todo.

A mis maestros y asesores, por tanta paciencia y apoyo.

ÍNDICE

1. Índice.....	5
2. Resumen.....	8
3. Antecedentes	10
3.1. Antecedentes Históricos.....	11
3.2. Clasificación Etiológica de FOD.....	12
3.3. Modelo por fases.....	13
3.4. El índice Neutrófilo-linfocito.....	15
3.4.1. El INL en sepsis.....	15
3.4.2. El INL en cáncer.....	16
3.4.3. El INL en enfermedades reumatológicas.....	17
3.4.4. El INL en fiebre de origen desconocido.....	17
4. Justificación.....	18
5. Planteamiento del problema.....	19
6. Hipótesis.....	19
7. Objetivos.....	19
7.1 Objetivo general:	19
7.2 Objetivos particulares:	19
8. Material y Métodos	19
8.1 Tipo de Estudio.....	19
8.2 Universo.....	20
8.3 Muestra.....	20
8.4 Tamaño de Muestra.....	20
8.5 Criterios de inclusión.....	20
8.6 Criterios de Exclusión.....	21

9. Variables	22
10. Estrategia de Trabajo.....	31
11. Análisis estadístico.....	32
12. Consideraciones bioéticas.....	32
13. Recursos, financiamiento y factibilidad.....	33
15. Resultados.....	34
16. Discusión	45
17. Conclusión	48
18. Bibliografía.....	49
Anexo 1.....	52
Anexo 2.....	53

2. IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

1. DATOS DEL ALUMNO	
APELLIDO PATERNO	González
APELLIDO MATERNO	Morales
NOMBRE	Andrea
TELEFONO	(55) 49 03 8695, 56-27-69-00, ext. 21544
CARRERA	Medicina Interna
CORREO ELECTRÓNICO	aglezmorales_9@hotmail.com
ADSCRIPCIÓN	HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ" CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
2. DATOS DE LOS ASESORES	
APELLIDO PATERNO	Noyola
APELLIDO MATERNO	García
NOMBRE	Maura Estela
TELEFONO	56-27-69-00, ext. 21544
OCUPACIÓN	Médico Internista
CORREO ELECTRÓNICO	mnoyola.g@gmail.com
ADSCRIPCIÓN	HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ" CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
APELLIDO PATERNO	Anda
APELLIDO MATERNO	Garay
NOMBRE	Juan Carlos
TELÉFONO	56-27-69-00, ext. 21544
OCUPACIÓN	Médico Internista
CORREO ELECTRÓNICO	estumed@hotmail.com
ADSCRIPCIÓN	HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ" CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

3. RESUMEN

Título del Protocolo: Utilidad del índice neutrófilo-linfocito para diferenciar entre enfermedad infecciosa y no infecciosa en el diagnóstico etiológico de pacientes con fiebre de origen desconocido clásica en un Hospital de tercer nivel.

Antecedentes: La fiebre es uno de los síntomas que más frecuentemente requieren atención médica. Muchas de las condiciones febriles resuelven o son rápidamente diagnosticadas y tratadas pero ocasionalmente la fiebre persiste, siendo su etiología un diagnóstico difícil condicionando la definición de Fiebre de Origen Desconocido (FOD), cuya ruta diagnóstica es larga y utiliza recursos clínicos, bioquímicos y de imagen para llegar a la conclusión final, y aun así existe un porcentaje en que no se llega al diagnóstico. Recientemente se ha descrito en varios estudios el índice neutrófilo linfocito (INL), como determinante temprano de pronóstico en cáncer, enfermedades infecciosas y enfermedades reumatológicas; el INL es una medida simple, de bajo costo y marcador inflamatorio que se obtiene de dividir el conteo total de neutrófilos entre el número de linfocitos en una biometría hemática completa. En FOD se encontraron dos estudios precedentes de la utilidad de este índice sobre todo para diferenciar entre enfermedad infecciosa y no infecciosa de manera temprana y orientar la ruta diagnóstica.

Objetivo: Determinar la utilidad del Índice Neutrófilo-linfocito para discriminar entre causas infecciosas y no infecciosas en pacientes con diagnóstico de FOD y normar la conducta diagnóstica de manera temprana.

Material y métodos: Se trata de un estudio transversal, descriptivo y analítico. Se obtuvieron los registros de paciente ingresados a cargo del servicio de Medicina Interna durante el periodo de Enero de 2011 a Diciembre de 2017, corroborándose el diagnóstico de FOD clásica y determinándose el INL y su utilidad para orientar la ruta diagnóstica entre enfermedad infecciosa y no infecciosa. Se determinó el INL en los dos grupos.

Tipo de estudio: Se trata de un estudio transversal, descriptivo y analítico.

Desarrollo: Se obtuvieron los registros de paciente ingresados a cargo del servicio de Medicina Interna durante el periodo de Enero de 2011 a Diciembre de 2017, corroborándose el diagnóstico de FOD y determinándose variables clínicas, bioquímicas y el índice Neutrófilo-linfocito. Las variables fueron analizadas y su frecuencia descrita para la población total como para los grupos etiológicos.

Resultados: Se analizaron 51 casos con diagnóstico infeccioso y No infeccioso, con una media de 6.54, DE de 8.23, Mediana 4.602 y según pruebas de normalidad de Kolmogorov-Smirnov Wilk menor a 0.05 concluyéndose como distribución diferente a la normal.

Conclusiones: El índice neutrófilo-linfocito no es de utilidad para normar la ruta diagnóstica, de manera inicial en el abordaje de un paciente con diagnóstico de Fiebre de Origen desconocido Clásica.

4. MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES

4.1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS.

La fiebre es uno de los síntomas que más frecuentemente requieren atención médica. Muchas de las condiciones febriles resuelven o son rápidamente diagnosticadas y tratadas pero ocasionalmente la fiebre persiste siendo su etiología un diagnóstico difícil condicionando la definición de fiebre de origen desconocido (FOD), la cual ha variado a lo largo del tiempo. El primer indicio de esta patología data de 1955 cuando Keefer describió sistemáticamente las características clínicas diagnósticas en las alteraciones asociadas con fiebre prolongada sin diagnóstico preciso. Sin embargo la primera definición formal fue propuesta en 1961 por Petersdorf y Beeson¹, como: 1) temperatura mayor a 38.3 °C en varias determinaciones, 2) duración de la fiebre mayor a 3 semanas y 3) falla en el diagnóstico después de 1 semana de investigación. Esta definición prevaleció por 30 años.

En 1991 se propuso otra definición por Durak y Street², modificando el parámetro de hospitalización durante 1 semana a 3 días o 3 consultas en paciente no hospitalizado, además se logró categorizarla en 4 grupos³:

- FOD clásica, temperatura mayor a 38.3 grados, durante más de 3 semanas y evaluación médica por más de 3 ocasiones o 3 días en el hospital, en pacientes inmunocompetentes.
- FOD nosocomial, temperatura mayor a 38.3 °C en un paciente que ha estado hospitalizado durante más de 24 horas, y sin fiebre ni foco infeccioso al ingreso, evaluación por más de 3 días sin crecimiento en cultivos.
- FOD en paciente neutropénico, temperatura mayor a 38.3°C con un conteo menor de 500 neutrófilos/mm³ o que se espera disminuyan a tal cifra en los próximos 1 a 2 días. Que se han estudiado durante tres días sin diagnóstico establecido con un mínimo de dos días sin crecimiento en cultivos.

- FOD asociada a VIH, temperatura mayor a 38.3°C por más de 4 semanas para pacientes ambulatorios o más de 3 días para hospitalizados, infección por VIH confirmada.

Finalmente Knockaert⁴ junto con otros autores, reportan en su serie del 2004 al 2014 una nueva propuesta de criterios diagnósticos: 1) La presencia de fiebre >3 semanas de duración, 2) Considerándose como una temperatura >38.3° confirmada en el hospital al menos en 2 ocasiones y 3) sin orientación clínica después de historia clínica, biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, electrolitos séricos, enzimas musculares, examen general de orina, cultivos (al menos 2) de sangre y orina, radiografía de tórax, ultrasonido pélvico, anticuerpos anti-nucleares (ANA), anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo (ANCA), factor reumatoide (FR) y serologías para las etiologías infecciosas más frecuentes de acuerdo a la epidemiología local (reacciones febriles, serología para virus Epstein-Barr (VEB), citomegalovirus (CMV), virus de hepatitis B (VHB), virus de hepatitis C (VHC), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) etc.), siendo ésta la última modificación hasta el momento.

Por lo que, a pesar de ser una entidad rara y dado el amplio conjunto de diagnósticos que pueden resultar de un paciente que ingresa con diagnóstico de fiebre de origen desconocido, es obligación del internista conocer los protocolos diagnósticos que conduzcan más rápidamente a una etiología que conlleve un tratamiento oportuno. Además el pensamiento adquirido para el estudio de la FOD requiere de adiestramiento y destreza por parte del especialista en medicina interna, para adaptar el protocolo de estudio a las condiciones del paciente.

4.2 CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE FOD

Además de la clasificación arriba mencionada de FOD clásica, nosocomial, en paciente neutropénico y en paciente con infección por VIH, se han identificado 5 grupos etiológicos principales:

- Infecciosa, siendo una de las principales causas de FOD.

- Neoplásica, teniendo como principales representantes en México según Arce-Salinas⁶, a los linfomas, cáncer de primario desconocido, mieloma múltiple, cáncer de mama, macroglobulinemia, cáncer de vesícula, leucemias, cáncer prostático, histiocitosis, entre otras.
- Inflamatoria (no infecciosa) / Autoinmune, actualmente de las principales causas de FOD, compitiendo con las etiologías infecciosas, teniendo como máximos representantes al Lupus Eritematoso Sistémico, enfermedad de Still, dermatomiositis y poliarteritis nodosa.
- Misceláneas, reportada en series actuales mexicanas con una frecuencia del 7.1%, teniendo como integrantes de éste grupo a la fiebre facticia, cirrosis hepática, enfermedad de Caroli, anemia hemolítica autoinmune, anemia perniciosa, hepatitis granulomatosa, la fiebre asociada a medicamentos, etc.
- Sin causa aparente, restando a aquellos pacientes donde la etiología no pudo ser establecida, teniendo una frecuencia en la mayoría de las series cercana al 20%

Hasta el momento no existe un abordaje diagnóstico único que conduzca a la conclusión etiológica, sin embargo los intentos para facilitar su estudio se han realizado, siendo los más patentes el abordaje por “fases”, “algorítmico” y el modelo “hipotético-deductivo”, se describirá el más ampliamente utilizado que es el modelo por fases.

4.3 Modelo por Fases:

Plantea la realización de pruebas secuenciales, buscando descartar progresivamente enfermedades de mayor prevalencia, limitando sus posibilidades conforme avanza el mismo, consta de:

Fase I

Consiste en la realización de un *interrogatorio clínico exhaustivo* sobre el estado nutricional, hábitos dietéticos, antecedentes heredo-familiares, enfermedades previas, medicamentos, viajes, características de la vivienda, convivencia con animales y orientar los estudios diagnósticos con base en los hallazgos.

Otra parte fundamental se centra en la realización de una *exploración física minuciosa* buscando valorar el estado nutricional, la presencia de lesiones cutáneas, cicatrices, masas, adenopatías o algún otro dato en la exploración física inicial que pudiera haber pasado desapercibido y que oriente al diagnóstico.

Los estudios sugeridos en ésta fase tienden a ser los menos invasivos, así como de menor costo y con mayor disponibilidad, incluyéndose:

- BH, QS, FR, VSG, PCR, EGO, sedimento urinario, baciloscopias seriadas (3), cultivo de expectoración, hemocultivo y urocultivo, serologías para Brúcela, VEB, CMV, VIH, Toxoplasma, VRDL, PPD y gota gruesa.
- Radiografía de tórax posterp-anterior, radiografía de senos paranasales, USG abdominal, de cuello, pélvico y extremidades inferiores.

Fase II

Previo al inicio de ésta fase se recomienda *repetir la exploración física* y volver a analizar los estudios realizados en búsqueda de alguna pista diagnóstica. En esta fase pueden repetirse algunos exámenes de la fase previa de considerarse pertinente. En esta fase los estudios suelen ser más invasivos, costosos y orientados a la exclusión de diagnósticos menos frecuentes, recomendándose:

- Determinación de la temperatura rectal y exploración ginecológica.
- Electroforesis de proteínas en suero y orina, perfil tiroideo, Anti-DNA, ANCA's, ANA's, niveles de complemento, serología y pruebas inmunológicas contra *Yersinia*, *Leptospira*, *Legionella* y *Borrelia*.
- Tomografía computarizada toraco-abdominal, gammagrama óseo con Talio o Galio y ecocardiograma.

Fase III

Se trata de la penúltima etapa del abordaje, una vez más se deberá de reconsiderar el interrogatorio y exploración física dado que los pacientes pueden presentar nuevos hallazgos o recordar información que oriente al diagnóstico, así como el análisis de los métodos ya obtenidos.

Los estudios recomendados son:

- Panel viral VHC, VHB, determinación de inmunoglobulina D en suero,
- Punción lumbar, biopsia hepática y cultivos diversos incluyendo micobacterias y hongos, aspirado de médula ósea y mielocultivo, biopsia ósea, electrómiografía y velocidades de conducción nerviosa, biopsia de adenopatías (pudiendo realizarse en las primeras fases), biopsia muscular y/o biopsia cutánea.
- Tránsito intestinal y/o colón por enema, panendoscopía y/o colonoscopia, broncoscopia y cepillado bronquial, arteriografía renal y mesentérica, resonancia magnética.

Fase IV

Es la última fase del protocolo, en la misma se echa mano de los estudios más invasivos y/o pruebas terapéuticas, debiéndose considerar previo a la misma la potencial afección en la función y/o vida del paciente. Se trata de la última alternativa diagnóstica, conformada por:

- Laparotomía exploradora protocolizada, consistente en la toma de biopsia hepática, esplenectomía, toma de líquido abdominal, biliar, resección de ganglios retroperitoneales, así como biopsia de mesenterio y cualquier otra lesión o alteración que se evidencie.
- Uso de pruebas terapéuticas, siendo el ejemplo más habitual en nuestro medio el inicio de antituberculosos.
- Alta y re-abordaje del caso *a posteriori*.

4.4 Índice Neutrófilo linfocito

El índice Neutrófilo-linfocito es una medida simple, de bajo costo y marcador inflamatorio que se obtiene de dividir el conteo total de neutrófilos entre el número de linfocitos en una biometría hemática completa. Recientemente ha emergido como un nuevo marcador de inflamación. Valores elevados, mayores a 5, se han asociado con peores desenlaces en pacientes con diferentes tipos de cáncer como colorrectal, esofágico, gástrico, pulmonar de células no pequeñas, ovárico y pancreático⁷. Muchos autores han confirmado que un índice neutrófilo-linfocito elevado ha demostrado ser un factor pronóstico independiente en pacientes con cáncer esofágico, gástrico, de hígado, próstata y vesícula biliar⁸.

Además se ha reportado que el valor de éste índice es un parámetro independiente de diagnóstico en la enfermedad cardiovascular, asociado a riesgo alto de enfermedad cardiovascular si es mayor a 3⁹. Sin embargo hay pocos estudios que analicen su valor en enfermedades infecciosas. Se ha reportado por Gong¹⁰, la utilidad para predecir bacteremia en adultos en los departamentos de urgencias, como indicador de mortalidad en pacientes críticamente enfermos o como guía pronóstica en varias infecciones agudas¹¹, cáncer, enfermedad coronaria o enfermedades metabólicas. Por lo que se mencionará una breve revisión del papel de este nuevo biomarcador en sepsis y cáncer para, más adelante y con propósito de la tesis, determinar si tiene algún papel y el punto de corte necesario para identificar si ayuda a orientar el diagnóstico de fiebre de origen desconocida clásica de manera temprana.

4.4.1 INL EN SEPSIS:

La morbilidad ocasionada por sepsis continua incrementándose de manera progresiva, siendo la sepsis severa y el choque séptico las mayores causas de muerte a nivel mundial, a pesar de que los avances médicos han disminuido la cantidad de muertes por esta entidad es conocido que el diagnóstico temprano y manejo oportuno conduce a un mejor pronóstico¹². Por lo que se han realizado esfuerzos

para tratar de identificar marcadores rápidos que determinen severidad para correlacionar la agresividad del tratamiento.

El índice neutrófilo-linfocito se ha determinado por varios autores como un determinante de la severidad de la enfermedad, sin embargo otros estudios han mostrado que no tiene relación con mortalidad, por lo que su papel es aún controversial. En un estudio prospectivo observacional en China¹³, con 333 pacientes con sepsis severa se encontró que un Índice Neutrófilo-linfocito elevado correlacionaba con aquellos que presentaban cultivos positivos, y se encontraba más elevado en pacientes no sobrevivientes, encontrando que no había diferencia en ambos grupos respecto a otros marcadores inflamatorios como procalcitonina y PCR; en este estudio se estableció un valor de INL de 11.1 para sepsis, 22.67 para sepsis severa y 31.5 para choque séptico.

Otro estudio realizado en Korea, de 1395 pacientes, correlaciona el INL inicial con mortalidad a 28 días, mostrando mayor mortalidad en pacientes con INL persistentemente bajo (0.2) o persistentemente alto (31)¹⁴.

4.4.2. INL EN CÁNCER:

Existen diversos estudios sobre el papel del índice neutrófilo-linfocito en diferentes tipos de cáncer, concluyendo que son un marcador pronóstico útil.

En un metaanálisis¹⁵ se encontró que ha demostrado ser un factor pronóstico independiente en pacientes con cáncer de esófago, gástrico, colon, hígado, próstata y vesícula biliar, estableciendo un punto de corte que va de 2 a 5, y si éste era mayor se asociaba a disminución en las tasas de supervivencia. Otro metaanálisis establece que un valor mayor a 2 se asocia con peor desenlace en pacientes con cáncer de ovario¹⁶.

4.4.3. INL EN ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS:

Un estudio retrospectivo en el Hospital General de Singapur¹⁷ de Enero de 2013 a diciembre de 2015 se investigó el rol del INL en pacientes con espondiloartropatías, encontrando que no hubo diferencias en cuanto a datos de actividad de la enfermedad que se clasificó en 4 grupos: actividad leve, moderada, severa y muy severa. Ninguno de los participantes se encontraba infectado al momento del estudio.

4.4.4. INL EN FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO:

Se realizó un estudio en el Hospital Universitario de Haukeland, Bergen, Noruega¹⁸, en donde se enrolaron 299 pacientes que se ingresaron con diagnóstico de Fiebre de Origen desconocido, registrando al ingreso PCR, conteo total de leucocitos, edad, género, temperatura y conteo de neutrófilos y linfocitos. Encontrando que predecía de manera significativa para orientar el diagnóstico, concluyendo que en valores altos, hasta de 12.23, indicaban un alta probabilidad de tratarse de infección bacteriana y muy poca probabilidad de orientarse a otras etiologías, en pacientes con septicemia el INL se encontraba considerablemente más alto que en pacientes con otro tipo de infecciones bacterianas, en contraste con estos resultados, no hubo diferencias significativas en el conteo total de leucocitos, neutrófilos y proteína C reactiva. El valor de INL en pacientes que no tenían proceso infeccioso se encontraba en 5.

Existe un estudio previo, retrospectivo, realizado por los mismos autores, en el que únicamente se observó que el índice neutrófilo linfocito se encontraba más elevado en infecciones bacterianas que en infecciones virales¹⁹.

5. JUSTIFICACIÓN

La fiebre de origen oscuro es un reto diagnóstico para el médico internista, cuyo camino a menudo conlleva en un hospital de tercer nivel la realización de múltiples estudios, muchos de ellos de alto costo; hasta el día de hoy no existe un método diagnóstico único que haya mostrado superioridad a los otros. La búsqueda de marcadores tempranos de inflamación que ayuden a orientar la ruta diagnóstica con la finalidad de ahorrar recursos y no retrasar el diagnóstico temprano para establecer un tratamiento temprano ha tomado un papel preponderante en la medicina contemporánea. El índice neutrófilo-linfocito se ha estudiado como marcador pronóstico en cáncer, enfermedades infecciosas y enfermedad cardiovascular, existen pocos estudios en fiebre de origen desconocido, en la revisión de la literatura se encuentran dos que se mencionan en el marco teórico, en los cuales se concluyó que dicho índice es un marcador económico, rápido y de utilidad para orientar la ruta diagnóstica y conducir a un diagnóstico oportuno en el escenario de fiebre de origen desconocido. Por lo tanto en esta tesis se estudiará si en nuestro Hospital puede ayudar a predecir y orientar la ruta diagnóstica de manera temprana, lo cual de resultar a favor conllevaría una contribución importante en ahorro de recursos institucionales así como disminuir la estancia intrahospitalaria evitando riesgo de infección nosocomial en los pacientes y desgaste emocional y físico. A los participantes beneficiará para poder construir y proponer un nuevo algoritmo diagnóstico basándose en la premisa de determinación de INL de manera inicial a todos los pacientes que cumplan criterios de FOD.

6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La FOD es una patología de difícil diagnóstico que implica grandes costos al ser necesario realizar estudios bioquímicos, de imagen e incluso métodos invasivos, por lo que es meritorio explorar nuevas herramientas para agilizar el proceso. Por lo que en esta investigación se plantea si la realización del INL servirá para orientar de manera temprana acerca de la etiología de FOD, entre etiología infecciosa frente al resto de grupos etiológicos.

7. OBJETIVOS

7.1 Objetivo general:

- Determinar la utilidad del Índice Neutrófilo-linfocito para discriminar entre causas infecciosas y no infecciosas en pacientes con diagnóstico de FOD

7.2 Objetivos particulares:

- Establecer un punto de corte del índice Neutrófilo-linfocito para determinar qué pacientes con FOD tienen una causa infecciosa bacteriana como etiología de su enfermedad.

-Realizar análisis por subgrupos para determinar si existe relevancia del índice Neutrófilo-linfocito en pacientes cuyo diagnóstico final sea de etiología no infecciosa

8. HIPÓTESIS

Hipótesis nula:

El uso del INL no ayuda a discriminar entre pacientes con FOD clásica de origen infeccioso, frente a otros grupos etiológicos.

Hipótesis alterna:

El uso de INL orienta de manera temprana a pacientes con FOD de origen infeccioso frente a otros grupos etiológicos.

9. MATERIAL Y MÉTODOS

9.1 Tipo de Estudio

Se realizó un estudio transversal, retrolectivo, descriptivo y analítico.

9.2 Universo

Pacientes ingresados a hospitalización al servicio de Medicina Interna con diagnóstico de Fiebre de Origen Desconocido en el periodo comprendido de enero de 2011 a diciembre de 2017 en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

9.3 Muestra

Todos los pacientes ingresados a hospitalización al servicio de Medicina Interna con diagnóstico de fiebre de origen desconocido en el periodo comprendido de enero de 2011 a diciembre de 2017 y que cumplan con los criterios de inclusión y no tengan algún criterio de exclusión.

9.4 Tamaño de Muestra

Muestreo consecutivo por conveniencia, incluyéndose a todos los pacientes con diagnóstico de Fiebre de origen desconocido Internados al servicio de medicina interna del HE de CMN Siglo XXI en el periodo comprendido entre enero de 2011 y enero de 2017.

9.5 Criterios de inclusión

- Criterios para el diagnóstico de FOD:
 - Haber presentado Fiebre (considerada como $>38.3^{\circ}\text{C}$)

- Por al menos 3 semanas
- Confirmada en el hospital al menos en 2 ocasiones
- Que a pesar de una historia clínica, exploración física y estudios de laboratorio y gabinete iniciales no se haya llegado a un diagnóstico definitivo en el lapso de 3 días de hospitalización o 3 consultas externas.
- Haber sido protocolizado por el servicio de medicina interna del HE CMN Siglo XXI en el periodo comprendido entre enero de 2011 y diciembre de 2017.

9.6 Criterios de Exclusión

- Tener diagnóstico de Infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana.
- Detección de alguna infección nosocomial como causa de FOD.
- Presencia de Neutropenia definida como recuento de neutrófilos <500 en la biometría hemática.
- Perdida del seguimiento del paciente.

10. Variables

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN
CLÍNICAS				
Edad	Cuantitativa Continua	Número de años vividos desde el nacimiento hasta el inicio de su padecimiento.	Edad en años referida en la nota de Ingreso.	Numérica / Años de vida
Género	Cualitativa nominal	Grupo al que pertenecen los seres humanos de cada sexo, desde un punto de vista tanto sociocultural como biológico.	Se toma del referido en nota de ingreso.	Masculino / Femenino
Linfadenopatía	Cualitativa nominal	Presencia de crecimiento ganglionares mayores a 1 cm. En cualquier región anatómica, detectados mediante exploración física o estudios de imagen.	Se recabará de datos a la exploración física de nota de ingreso.	Presente / Ausente
Hepatomegalia	Cualitativa nominal	Crecimiento clínico (presencia de matidez a la percusión > a 2 cm por debajo del reborde costal derecho) o imagenológico (evidencia de tejido hepático por USG o TC abdominal por debajo del reborde costal) de la glándula hepática.	Reporte de hepatomegalia por exploración física o estudios de imagen (USG, TC) a lo largo del internamiento.	Presente / Ausente
Esplenomegalia	Cualitativa nominal	Crecimiento del tamaño del bazo, evidenciado por exploración física (palpación del bazo) o imagenológica (USG o TC) con longitud mayor a 13 cm	Reporte de esplenomegalia por exploración física o estudios de imagen (USG o TC) a lo largo del internamiento.	Presente / Ausente
Ascitis	Cualitativa nominal	Evidencia clínica (por percusión abdominal con signo de la ola positivo) o imagenológica (USG o TC)	Reporte de líquido en cavidad abdominal por métodos clínicos o radiológicos a lo largo del internamiento.	Presente / Ausente

		de líquido libre en cavidad abdominal.		
Derrame Pleural	Cualitativa nominal	Presencia de líquido en caja torácica	Evidencia clínica de síndrome de derrame pleural a la exploración física o de líquido libre en tórax por USG o TC, detectado a lo largo del internamiento.	Presente / Ausente
Lesiones Cutáneas	Cualitativa nominal	Cualquier alteración en la superficie cutánea, considerándose como elementales las máculas, pápulas, ronchas, nódulos, gomas, tumores, quistes, vesículas o pústulas y secundarias a éstas las escamas, escaras, costras, erosiones, fisuras, úlceras, atrofia, esclerosis o cicatrices.	Presente: Evidencia de alguna lesión elemental o secundaria en la exploración física al ingreso. Ausente: Normalidad de tegumentos a la exploración física inicial.	Presente / Ausente

ESTUDIOS NO INVASIVOS

Laboratorio

Leucocitos	Cualitativa continua	Número de leucocitos totales circulantes en la biometría hemática.	Número de células por mm ³	Células por mm ³
Neutrófilos	Cualitativa continua	Número de neutrófilos totales circulantes en la biometría hemática.	Número de células por mm ³	Células por mm ³
Linfocitos	Cualitativa continua	Número de linfocitos totales circulantes en la biometría hemática.	Número de células por mm ³	Células por mm ³
Índice neutrófilo-linfocito	Cuantitativa continua	Número de Neutrófilos totales en la Biometría hemática ENTRE el número de linfocitos totales en la biometría hemática	Número de células por mm ³	Células por mm ³
Hemoglobina	Cualitativa politómica	Gramos de hemoglobina por decilitro determinados en una biometría hemática.	Anemia: < 13g/dL Eritrocitosis: >18g/dL	Anemia Eritrocitosis

VCM	Cualitativa politémica	Se refiere al volumen promedio de un eritrocitos, determinado en femtoLitros.	Microcitosis: <80fmL Normocitosis: 80-100fmL Macrocitosis: >100fmL	Microcitosis Normocitosis Macrocitosis
HCM	Cualitativa politémica	Se trata de la cantidad promedio de hemoglobina que contiene un eritrocito, determinada en picogramos.	Hipocromia:<27pg Normocromia:27-31pg Hiperchromia:>31pg	Hipocromia Normocromia Hiperchromia
Plaquetas	Cualitativa politémica	Número de plaquetas totales circulantes en una biometría hemática.	Trombocitopenia: <150 000 plaq/mm ³ ; Plaquetas Normales 150-350 000 plaq/mm ³ ; Trombocitosis: >350 000 plaq/mm ³	Trombocitopenia / Plaquetas Normales / Trombocitosis
VSG	Cualitativa Dicotómica	Tiempo que tardan los eritrocitos en decantarse en una muestra sanguínea.	Aumentada: >20mm/hr Normal: <20 mm/hr	Aumentada / Normal
Proteína C Reactiva	Cualitativa Dicotómica	Determinación cuantitativa de la cantidad de proteína C reactiva en el plasma de una muestra sanguínea.	Normal: <0.05mg/dL Elevada: >0.05mg/dL	Normal / Elevada
Factor Reumatoide	Cualitativa Dicotómica	Determinación cuantitativa de la cantidad de factor reumatoide en el plasma de una muestra sanguínea.	Normal: <40 U/ml Elevado: >40 U/ml	Normal / Elevado
Bilirrubinas	Cualitativa Dicotómica	Concentración de bilirrubina total determinada en una muestra sanguínea.	Normal: <1 mg/dL Elevada: >1mg/dL	Normal / Elevada
ANAs	Cualitativa Dicotómica	Evidencia de anticuerpo anti-nucleares en una muestra sanguínea.	Positivo o Negativo	positivo / negativo

Anti-dna	Cualitativa Dicotómica	Evidencia de autoanticuerpos contra el ADN de doble cadena en una muestra sanguínea.	Positivo o Negativo	positivo / negativo
Complemento	Cualitativa Dicotómica	Niveles de proteínas del complemento, siendo las partículas C3 y C4 las medidas en nuestro contexto.	C3: Normal 100-180mg/dL / Bajo: <100mg/dL C4: Normal 16-40mg/dL / Bajo: >16mg/dL	Bajo / Normal
Inmunoglobulinas	Cualitativa politómica	Concentración de inmunoglobulinas totales en una muestra de sangre.	Bajo: <820mg/dL Normal: 820 – 2400 mg/dL Elevadas: >2400 mg/dL	Bajas / Normales / Elevadas
IgA	Cualitativa Dicotómica	Concentración de inmunoglobulina tipo A en una muestra de sangre.	Bajo: <70mg/dL Normal: 70 – 350 mg/dL Alta: >350mg/dL	Normal / Baja / Alta
IgM	Cualitativa Dicotómica	Concentración de inmunoglobulina tipo M en una muestra de sangre.	Bajo: <50mg/dL Normal: 50 – 300 mg/dL Alta: >300mg/dL	Normal / Baja / Alta
IgG	Cualitativa Dicotómica	Concentración de inmunoglobulina tipo G en una muestra de sangre.	Bajo: <700mg/dL Normal: 700 – 1700 mg/dL Alta: >1700mg/dL	Normal / Baja / Alta
IgE	Cualitativa Dicotómica	Concentración de inmunoglobulina tipo E en una muestra de sangre.	Bajo: <1mg/dL Normal: 1 – 87 mg/dL Alta: >87mg/dL	Normal / Baja / Alta
Ferritina	Cualitativa Dicotómica	Concentración de Ferritina en una muestra de sangre.	Normal: 30-300ng/mL Elevada: >300ng/mL	Elevada / Normal
ALT	Cualitativa Dicotómica	Concentración de ALT en una muestra de sangre.	Normal: <55 U/L Elevada: >55 U/L	Elevada / Normal
AST	Cualitativa Dicotómica	Concentración de AST en una muestra de sangre.	Normal: 5-34 U/L Elevada: >34 U/L	Elevada / Normal

GGT	Cualitativa Dicotómica	Concentración de GGT en una muestra de sangre.	Normal: 12-64 U/L Elevada >64 U/L	Elevada / Normal
DHL	Cualitativa Dicotómica	Concentración de DHL en una muestra de sangre.	Normal: 125 – 243 U/L Elevada >243 U/L	Elevada / Normal
Calcio	Cualitativa Politómica	Concentración de Calcio en una muestra de sangre.	Bajo: >8.2 mg/dL Normal: 8.2 a 10.2 mg/dL Alto: >10.2 mg/dL	Bajo / Normal / Elevado
PCR en Tejidos o Líquidos Corporales	Cualitativa Dicotómica	Prueba de reacción de cadena de polimerasa que evidencia material genético de determinados organismo.	Positivo: Presencia de material genético del microorganismo determinado; Negativo: Ausencia de material genético del microorganismo determinado.	positivo / negativo
Imagen				
Tomografía	Cualitativa Dicotómica	Estudio de imagen que utiliza múltiples fuentes de rayos X y un software especializado para brindar imágenes bidimensionales de cortes transversales, coronales o sagitales de las diversas estructuras del cuerpo.	Se tomará como positivo cuando el estudio tomográfico brinde la información necesaria para el diagnóstico etiológico de la FOD, de lo contrario se tomará como negativo.	Positivo / Negativo
Resonancia magnética	Cualitativa Dicotómica	Método de imagen que utiliza la propiedad magnética de los átomos, principalmente de los H ⁺ para obtener información anatómica y funcional, pudiéndose reconstruir imágenes bidimensionales en múltiples cortes.	Se tomará como positivo cuando el estudio de RMN brinde la información necesaria para el diagnóstico etiológico de la FOD, de lo contrario se tomará como negativo.	Positivo / Negativo
Ultrasonido	Cualitativa Dicotómica	Formación de imágenes bidimensionales basadas en el principio de ondas mecánicas ultrasónicas, no ocupa radiación ionizante.	Se tomará como positivo cuando el estudio de USG brinde la información necesaria para el diagnóstico etiológico de la FOD, de lo contrario se tomará como negativo.	Positivo / Negativo

Ecocardiograma	Cualitativa Dicotómica	Al igual que el USG convencional, éste aplica la misma tecnología a la visualización de estructuras cardíacas.	Se tomará como positivo cuando el estudio de ECO brinde la información necesaria para el diagnóstico etiológico de la FOD, de lo contrario se tomará como negativo.	Positivo / Negativo
Medicina Nuclear	Cualitativa Dicotómica	Método de imagen que utiliza diversos radiofármacos (isotopos radioactivos) para extraer información funcional de los diversos tejidos del organismo.	Se tomará como positivo cuando el estudio de medicina nuclear brinde la información necesaria para el diagnóstico etiológico de la FOD, de lo contrario se tomará como negativo.	Positivo / Negativo
Endoscópicos				
Panendoscopia	Cualitativa Dicotómica	Estudio invasivo que implica la visualización mediante una cámara del tracto digestivo superior.	Positivo: Cuando se encuentren alteraciones macroscópicas con/sin corroboración histopatológica que otorguen el diagnóstico etiológico definitivo de la FOD., Negativo: Cuando no se encuentren alteraciones o éstas no logren responder al diagnóstico etiológico de la FOD.	Positivo / Negativo
Colonoscopia	Cualitativa Dicotómica	Estudio invasivo que implica la visualización directa del tracto digestivo inferior, desde el recto hasta el íleon terminal.	Positivo: Cuando se encuentren alteraciones macroscópicas con/sin corroboración histopatológica que otorguen el diagnóstico etiológico definitivo de la FOD., Negativo: Cuando no se encuentren alteraciones o éstas no logren responder al diagnóstico etiológico de la FOD.	Positivo / Negativo

Laringoscopia	Cualitativa Dicotómica	Estudio invasivo que implica la visualización mediante una cámara de las estructuras de la vía aérea superior partiendo de la cavidad oral.	Positivo: Cuando se encuentren alteraciones macroscópicas con/sin corroboración histopatológica que otorguen el diagnóstico etiológico definitivo de la FOD., Negativo: Cuando no se encuentren alteraciones o éstas no logren responder al diagnóstico etiológico de la FOD.	Positivo / Negativo
Cultivos				
Hemocultivos	Cualitativa Dicotómica	Estudio microbiológico donde se toma una muestra de sangre periférica y se somete a medios de cultivo para la detección de crecimiento de microorganismos.	Positivo: Cuando se encuentre evidencia de crecimiento de algún microorganismo; Negativo: cuando no existe crecimiento de algún microorganismo.	Positivo / Negativo
Mielocultivos	Cualitativa Dicotómica	Estudio microbiológico donde se toma una muestra de sangre de médula ósea y se somete a medios de cultivo para la detección de crecimiento de microorganismos.	Positivo: Cuando se encuentre evidencia de crecimiento de algún microorganismo; Negativo: cuando no existe crecimiento de algún microorganismo.	Positivo / Negativo
Urocultivos	Cualitativa Dicotómica	Estudio microbiológico donde se toma una muestra de orina y se somete a medios de cultivo para la detección de crecimiento de microorganismos.	Positivo: Cuando se encuentre evidencia de crecimiento de algún microorganismo; Negativo: cuando no existe crecimiento de algún microorganismo.	Positivo / Negativo
Cultivos de Tejidos	Cualitativa Dicotómica	Estudio microbiológico donde se toma una muestra de algún tejido mediante biopsia y se somete a medios de cultivo para la detección de crecimiento de microorganismos.	Positivo: Cuando se encuentre evidencia de crecimiento de algún microorganismo; Negativo: cuando no existe crecimiento de algún microorganismo.	Positivo / Negativo
ESTUDIOS INVASIVOS				

Biopsia de cualquier tejido	Cualitativa Dicotómica	Toma de un fragmento de tejido de alguna región corporal, con posterior procesamiento (pudiéndose ser una o más técnicas de tinción) para su visualización al microscopio fotónico.	Positivo: Cuando los resultados del RHP revelen alteraciones compatibles con el diagnóstico etiológico de la FOD; Negativo: Cuando no existan alteraciones o éstas sean inespecíficas.	Positivo / Negativo
Aspirado de Médula Ósea	Cualitativa Dicotómica	Visualización al microscopio fotónico de sangre de médula ósea, previo procesamiento y tinción de la misma.	Positivo: Se considerará cuando los resultados de estudio histopatológico revele alteraciones compatibles con el diagnóstico etiológico de la FOD; Negativo: Cuando no existan alteraciones o éstas sean inespecíficas.	Positivo / Negativo
Aspirado de líquido sinovial	Cualitativa Dicotómica	Estudio de líquido obtenido de alguna articulación, pudiéndose realizar determinaciones bioquímicas, estudios bacteriológicos o visualización de sus características al microscopio.	Positivo: Se considerará cuando los resultados de estudio histopatológico, bacteriológico o bioquímico revele alteraciones compatibles con el diagnóstico etiológico de la FOD; Negativo: Cuando no existan alteraciones o éstas sean inespecíficas.	Positivo / Negativo
Paracentesis	Cualitativa Dicotómica	Estudio de líquido obtenido de la cavidad abdominal, pudiéndose realizar determinaciones bioquímicas o visualización de sus características al microscopio.	Positivo: Se considerará cuando los resultados de estudio histopatológico, bacteriológico o bioquímico revele alteraciones compatibles con el diagnóstico etiológico de la FOD; Negativo: Cuando no existan alteraciones o éstas sean inespecíficas.	Positivo / Negativo
Toracocentesis	Cualitativa Dicotómica	Estudio de líquido obtenido de la cavidad torácica pudiéndose realizar determinaciones bioquímicas, estudio bacteriológicos o visualización de sus características al microscopio.	Positivo: Se considerará cuando los resultados de estudio histopatológico, bacteriológico o bioquímico revele alteraciones compatibles con el diagnóstico etiológico de la FOD; Negativo: Cuando no existan alteraciones o éstas sean inespecíficas.	Positivo / Negativo

Lavado Bronco-Alveolar	Cualitativa Dicotómica	Estudio de líquido obtenido del árbol respiratorio, pudiéndose realizar determinaciones bioquímicas, estudios bacteriológicos o visualización de sus características al microscopio.	Positivo: Se considerará cuando los resultados de estudio histopatológico, bacteriológico o bioquímico revele alteraciones compatibles con el diagnóstico etiológico de la FOD; Negativo: Cuando no existan alteraciones o éstas sean inespecíficas.	Positivo / Negativo
Punción Lumbar	Cualitativa Dicotómica	Estudio de líquido cerebro espinal mediante punción del espacio subaracnoideo a nivel lumbar, pudiéndose realizar determinaciones bioquímicas, estudios bacteriológicos o visualización de sus características al microscopio.	Positivo: Se considerará cuando los resultados de estudio histopatológico, bacteriológico o bioquímico revele alteraciones compatibles con el diagnóstico etiológico de la FOD; Negativo: Cuando no existan alteraciones o éstas sean inespecíficas.	Positivo / Negativo
Laparotomía	Cualitativa Dicotómica	Cirugía en la cual se expone el contenido abdominal mediante la incisión de la pared ventral.	Positivo: Cuando se encuentren alteraciones macroscópicas con/sin corroboración histopatológica que otorguen el diagnóstico etiológico definitivo de la FOD., Negativo: Cuando no se encuentren alteraciones o éstas no logren responder al diagnóstico etiológico de la FOD.	Positivo / Negativo
Laparoscopia	Cualitativa Dicotómica	Cirugía de mínima invasión en la cual se visualizan las estructuras contenidas en el abdomen, apoyado por la introducción de trocares, la insuflación de la cavidad con CO2 y bajo el apoyo de una cámara digital.	Positivo: Cuando se encuentren alteraciones macroscópicas con/sin corroboración histopatológica que otorguen el diagnóstico etiológico definitivo de la FOD., Negativo: Cuando no se encuentren alteraciones o éstas no logren responder al diagnóstico etiológico de la FOD.	Positivo / Negativo

DIAGNÓSTICO FINAL

Diagnóstico Final	Cualitativa Ordinal	Se trata del diagnóstico etiológico basado en las características clínicas, bioquímicas y/o histopatológicas para determinar la causalidad de una entidad clínica asociada a un proceso mórbido.	Positivo: Cuando se logre establecer, posterior al protocolo de estudio la existencia de una etiología para el cuadro de Fiebre de Origen Desconocido. Negativo: Cuando, posterior al protocolo de estudio, no se logre establecer la etiología de la Fiebre de origen Desconocido.	Positivo / Negativo
--------------------------	------------------------	--	--	----------------------------

11. Estrategia de Trabajo

- 1) Se revisaron los censos de ingreso del servicio de Medicina Interna en el periodo ya referido.
- 2) Se seleccionó a los pacientes que presentaron alguno de los siguientes diagnósticos: "Fiebre de origen desconocido", "fiebre en estudio", "fiebre de origen a determinar", "síndrome febril en estudio".
- 3) Se acudió a archivo clínico a buscar los expedientes de los pacientes seleccionados, confirmando los casos según los criterios de inclusión y exclusión.
- 4) Aquellos pacientes que cumplan los criterios diagnósticos se incluyeron en el estudio.
- 5) Se formó una base de datos con identificación del paciente por un número identificador donde se recolectaron todas las variables.
- 6) Se realizó el análisis estadístico con el uso del programa IBM SPSS en su versión 22, describiéndose frecuencias según el carácter de la variable y su tipo de distribución.

12. Análisis estadístico

Se realizó análisis estadístico de las características generales de los participantes como edad, género, patrón de la fiebre, etc, de acuerdo a la distribución de los datos, si las variables cuantitativas tienen una distribución normal se referirían con media y desviación estándar y si no, con mediana y rangos, para las variables cualitativas se refirieron como frecuencias.

En cuanto al Índice Neutrófilo-Linfocito se aplicó prueba de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk, con resultado de distribución no normal.

De acuerdo a la Hipótesis de la tesis, para el análisis estadístico se dividió a los casos en “Infeccioso” y “No infeccioso”, excluyendo a los pacientes que se encuentran en el grupo de “Sin diagnóstico”, se aplicó prueba de normalidad.

13. Consideraciones bioéticas

Este tipo de investigación tiene un riesgo menor al mínimo de acuerdo a la Ley General de Salud vigente, ya que solo se utilizó la información contenida en el expediente clínico, en caso de haber faltado alguno de los datos, no se contactó al paciente. Nos comprometimos a nunca revelar el origen de los datos guardando el compromiso de confidencialidad.

Este trabajo cuenta con la autorización del Comité Local de Investigación, todo el estudio se basa en las normas de acuerdo con el instructivo del Instituto Mexicano del Seguro Social y se ajusta a las normas de investigación internacional, la Ley General de Salud de la República Mexicana y a la Declaración de Helsinki.

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, el presente trabajo se clasifica como una investigación sin riesgo, ya que el registro documental se realizó de manera retrospectiva y no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y/o sociales sobre los individuos de los que procede la información para el presente estudio. Para garantizar la confidencialidad de los datos, no se usaron los nombres ni números

de afiliación de quienes procede la información al ser tomada en el estudio. Se elaboró un consentimiento informado el cual se muestra en el Anexo 2

14. Recursos, financiamiento y factibilidad

1. Recursos humanos

- El investigador que llevó a cabo el estudio.
- Tutores de tesis que asesoraron su elaboración.

2. Recursos materiales

- Expedientes clínicos
- Papelería para registro de datos
- Computadora para captura de datos

3. Recursos financieros

- No requirió de un presupuesto extra, se realizará con los recursos que cuenta el Instituto.

15. Resultados.

Se revisaron los censos de paciente hospitalizados del servicio de medicina interna de enero 2011 a diciembre de 2017, buscando aquellos que dentro de sus diagnósticos incluyeran “Fiebre en estudio”, “Fiebre de Origen Desconocido”, “Fiebre de Origen Oscuro” o “Síndrome Febril en Estudio” obteniéndose un total de 150 casos (**Figura 1**), mismos de los cuales se recuperaron únicamente 121 expedientes, corroborándose el diagnóstico de Fiebre de Origen Desconocido (FOD) en 82 casos. Los 82 casos fueron incluidos para fines de la presente tesis.

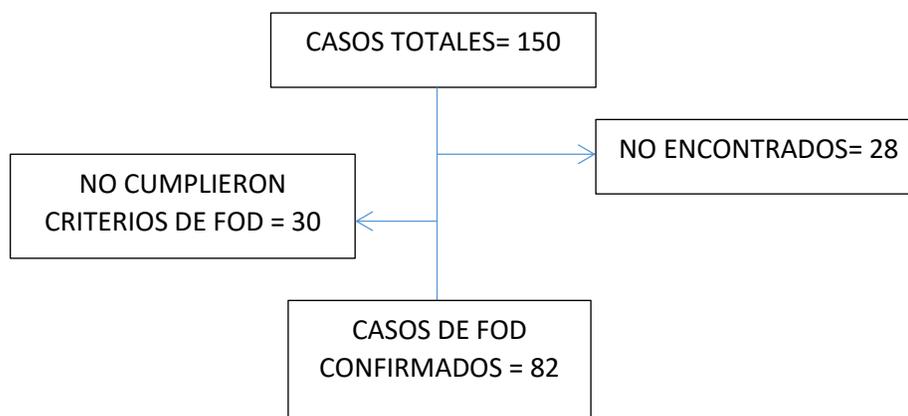


Figura 1. Selección de casos.

Todo el estudio estadístico se realizó mediante el programa “IBM SPSS Statistics V.22”. Respecto al análisis de variables, fueron analizadas tanto de forma grupal como por categoría según el grupo etiológico respecto a su diagnóstico (infecciosa, inflamatoria, neoplásica y sin diagnóstico). Aquellas de tipo cuantitativo fueron sometidas a pruebas de normalidad (Komogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk) con la intención de identificar su distribución normal o anormal, para definir las medidas de tendencia central y dispersión a utilizarse. Para aquellas con distribución normal se utilizó como medida de distribución central la media y como medida de dispersión la desviación estándar, en el caso de las variables con distribución anormal se tomó a la mediana y los rangos mínimo y máximo, respectivamente. Para las

variables cualitativas se realizaron determinaciones de frecuencias refiriéndose con los porcentajes y valores de “n”.

Respecto a la población total, se observó una edad promedio de 44.48 años (16 – 78 años). Respecto al género, el 43.9% (n= 36) correspondió hombres y 56.1% (n=46) mujeres. La procedencia más frecuente fue la ciudad de México con 50 casos (61%), ocupando el siguiente lugar Chiapas con 10 casos (12.2%), Querétaro con 4 casos (4.9%), Morelos y Oaxaca con 3 casos cada uno (3.7%), Guerrero, Guanajuato y casos extranjeros cada uno con 2 casos (2.4% por cada uno) y Jalisco, Estado de México y Veracruz con 1 caso cada 1 (1.2%).

De acuerdo a Grupos Diagnósticos el promedio de edad fue de 47.16 años el grupo de “Sin Diagnóstico”, 46.3 años en el grupo de “Enfermedades infecciosas”, 51 años en el grupo de “Enfermedades oncológicas”, 40.5 años en el grupo de “Autoinmunes” y 39.3 años en el grupo de “Misceláneas”, el cual incluyó: Síndrome de Good, Síndrome hemofagocítico y Síndrome de Hiper IgE.

En el grupo “Sin Diagnóstico” hubo 12 mujeres y 13 hombres, en el grupo de “Enfermedades infecciosas” 14 mujeres y 6 hombres. En el grupo de “Enfermedades oncológicas” 5 mujeres y 7 hombres. En el de “Autoinmunes” 15 mujeres (68%) y 7 hombres. Y en el grupo de Misceláneos los 3 casos correspondieron a hombres.

En relación a las características clínicas se encontró que el patrón de fiebre fue de predominio vespertino y nocturno en el 42.7% de los casos (n=35), seguido de sin predominio de horario en 34.1% (n=28), sólo vespertino en el 17% (n=14). Los Síntomas B (fiebre, pérdida de peso y diaforesis) se presentaron en el 31.7% (n=26) de los casos.

En la exploración física, la presencia de síntomas nasales fue el más frecuente encontrándose en el 57.3% de los casos (n=47), seguido de adenopatías en el 48% de los casos (n=40), y posteriormente artralgias en el 35.4% (n=29). La presencia de dolor óseo en el 22% (n=18), tos 30% (n=25), cefalea

19.5% (n=16), dolor abdominal 18.3% (n= 15), mialgias 28% (n= 23), hepatomegalia 23.2% (n=19), esplenomegalia 24.4% (n=20) y manifestaciones cutáneas en el 32.9% (n=27).

Los grupos etiológicos tuvieron la siguiente cantidad de pacientes (Gráfico 1): “Sin diagnóstico” n=25, “Enfermedades infecciosas” n=20, “Enfermedades oncológicas” n=12, “Autoinmune” n=22 y “Misceláneos” n=3.

En la **tabla 1** se muestra el análisis bivariado de las características generales de los sujetos con FOD de origen infeccioso vs no infeccioso, en la cual se observa que la edad promedio en el grupo de etiología infecciosa fue de 46.3 mientras que fue discretamente más joven la población en el grupo de etiología no infecciosa con una media de 43.8. En cuanto al género correspondió a 70% de mujeres y 6% de hombres en el grupo de etiología infecciosa y 54.1% de mujeres y 45.9% de hombres en el grupo de etiología no infecciosa. Al aplicar la prueba estadística se observa que no hay diferencia en cuanto a los valores de Hemoglobina, Leucocitos totales, monocitos, plaquetas, ferritina, VSG, PCR e índice neutrófilo linfocito, únicamente se observó una p de 0.038 en el conteo de linfocitos totales.

Tabla 1: Características generales de los sujetos con FOD de origen infeccioso vs no infeccioso, análisis bivariado.			
Variables	Etiología infecciosa	Etiología no infecciosa	Valor de p
Edad	46.3±18.5	43.8±14.7	0.60
Genero			
Mujer	14/70%	20/54.1%	
Hombre	6/30%	17/45.9%	
Hemoglobina	10.8±2.01	10.8 ±8.8	0.69
Hematocrito	33.8±6.0	34.8±8.9	0.69
Leucocitos	9.37±8.2	10.9±8.8	0.50
Linfocitos	1110 (260-2420)	1370 (270- 4932)	0.038*
Monocitos	560 (1-12,490)	600 (10-6,990)	0.40
Plaquetas	245.8 (8-543)	210.0 (84,3-901)	0.84
Ferritina	391 (48-83, 636)	4447 (29-44038)	0.84
VSG	32 (9-101)	34 (0-140)	0.73
PCR	6.4 (0-36)	8.2 (0-187)	0.14

INL	4.42 (0.9-50.4)	4.6 (0-34.8)	0.71
<i>Prueba T de student o U Mann Whitney de acuerdo a la distribución de los datos, se consdierò significativo p <0.05</i>			

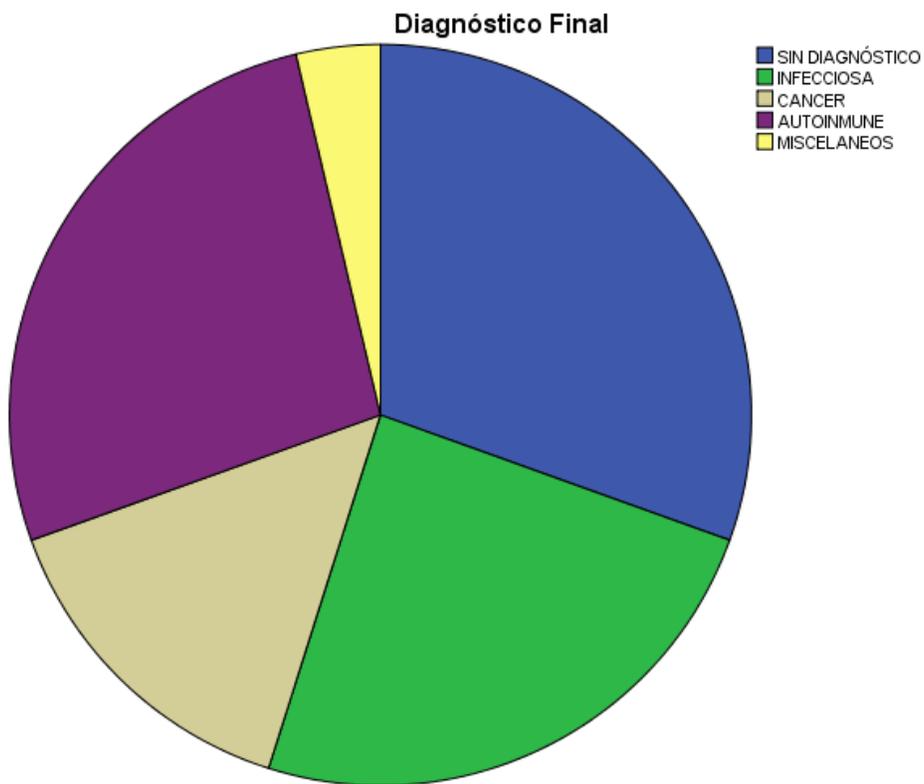


Gráfico 1: Diagnóstico final

Respecto a los estudios de laboratorio en la **Tabla 2** se muestran los resultados obtenidos tanto para los grupos etiológicos en conjunto como para su estratificación por etiología, mostrando las medias y DE de cada uno.

TABLA 2: ESTUDIOS DE LABORATORIO

Diagnóstico Final		Leucocitos	Linfocitos	Neutrófilos	Plaquetas	Hemoglobina	Velocidad de sedimentación globular	PCR (0-0.5)	ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO
SIN DIAGNÓSTICO	Media	7557.20	1592.00	4407.24	242800.00	11.81	32.04	8.88	3.4218
	N	25	25	25	25	24	23	24	24
	Desviación estándar	4180.502	1034.613	3488.099	147218.941	2.297	29.067	8.839	2.81729
INFECCIOSA	Media	9378.04	1074.50	6416.00	245895.40	10.88	48.40	11.83	7.4778
	N	20	20	20	20	19	20	20	20
	Desviación estándar	8226.353	530.407	6664.626	178902.010	2.018	35.807	18.581	10.68203
CANCER	Media	10299.38	1045.00	5063.33	177916.67	10.24	24.00	15.09	6.9826
	N	12	12	12	12	12	12	12	11
	Desviación estándar	13466.560	752.831	4046.508	128716.361	3.189	27.029	22.831	9.54430
AUTOINMUNE	Media	10832.27	1620.77	9065.32	305174.68	10.78	61.41	8.48	6.1196
	N	22	22	22	22	22	22	22	22
	Desviación estándar	6290.255	980.422	5818.896	226728.788	2.890	45.699	7.356	4.53124
MISCELANEOS	Media	7566.67	1620.00	4896.67	211666.67	13.70	48.67	5.44	3.2169
	N	3	3	3	3	3	3	3	3
	Desviación estándar	2627.420	219.317	2624.525	35529.331	2.536	48.881	4.632	2.18823
Total	Media	9281.63	1394.48	6260.83	249655.50	11.14	43.63	10.29	5.6596
	N	82	82	82	82	80	80	81	80
	Desviación estándar	7612.087	884.152	5355.366	176660.660	2.612	38.123	14.046	7.05347

Se realizó un análisis del índice Neutrófilo-linfocito para el total de casos, el cual se muestra en la Tabla 2, además se muestran los valores de media, mediana y valor mínimo y máximo en la Tabla 3.

Tabla 2: Resumen del procesamiento de los casos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO	51	98.1%	1	1.9%	52	100.0%

Tabla 3: Descriptivos

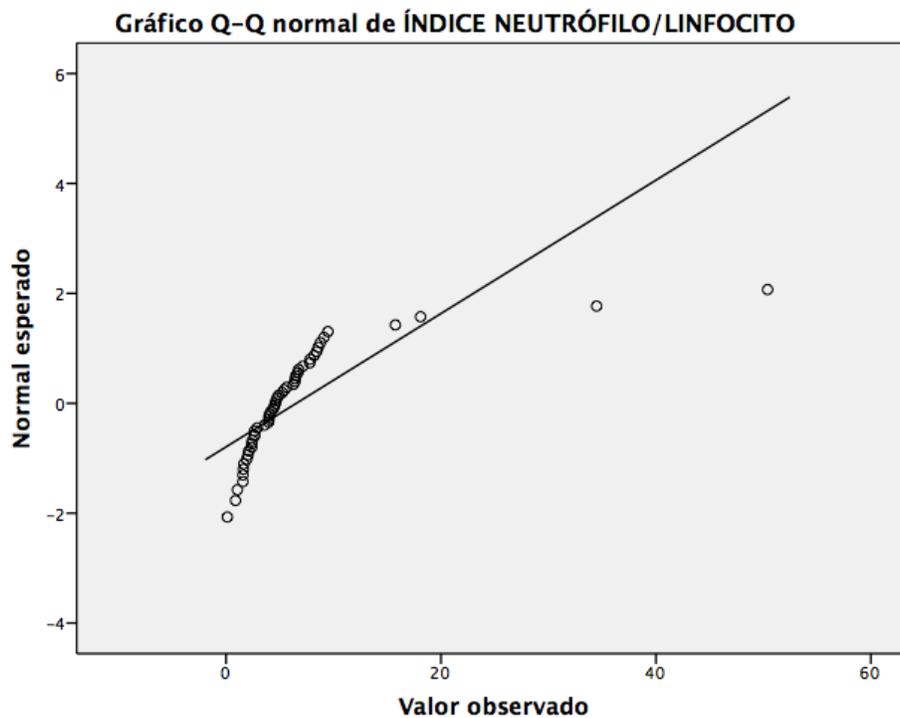
		Estadístico	Error típ.	
ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO	Media	6.540	1.1538	
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	4.223	
		Límite superior	8.858	
	Media recortada al 5%	5.167		
	Mediana	4.602		
	Varianza	67.896		
	Desv. típ.	8.2399		
	Mínimo	.1		
	Máximo	50.4		
	Rango	50.3		
	Amplitud intercuartil	4.7		
	Asimetría	3.966	.333	
	Curtosis	18.054	.656	

Aplicándose pruebas de normalidad, por Kolmogorov Smirnov, con resultado de distribución no Normal, como se muestra en la Tabla 4, se graficó obteniéndose el siguiente resultado como se muestra en el Gráfico 2.

Tabla 4: Pruebas de normalidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO	.282	51	.000	.546	51	.000

Gráfico 2: Corrección de la significación de Lilliefors



Se realizó prueba de Normalidad por GRUPO (Infeccioso vs No Infeccioso), obteniéndose los siguientes resultados.

GRUPO NO INFECCIOSO

Se analizaron 38 casos con diagnostico **No Infeccioso**, con una media de 5.66, DE de 6.08, Mediana 4.50, como se observa en la Tabla 5. Y según pruebas de normalidad de Shapiro-Wilk menor a 0.05 concluyéndose como distribución diferente a la normal, como se observa en la Tabla 6

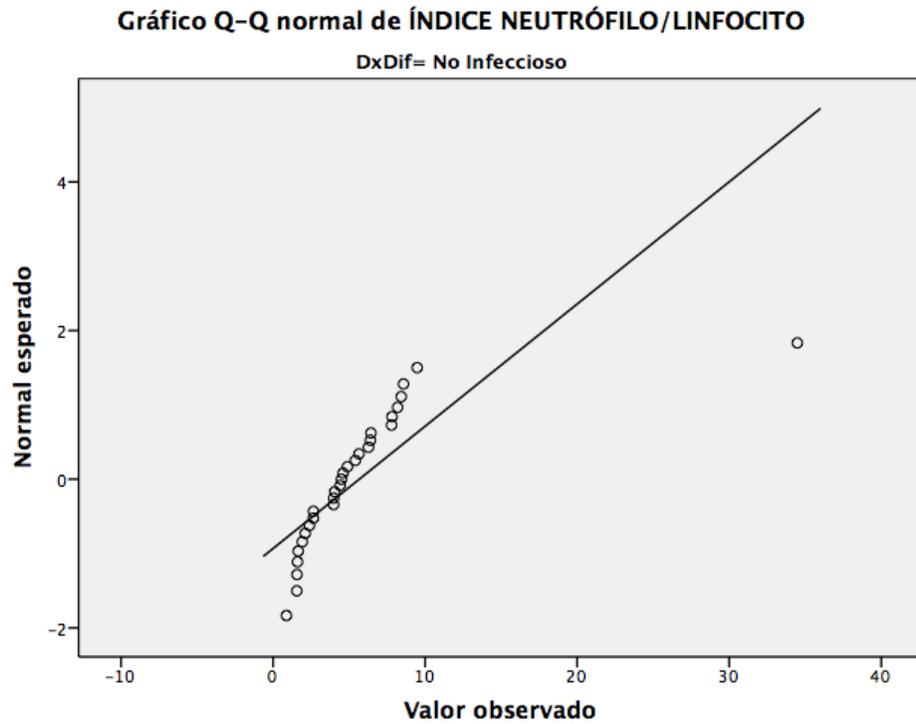
Tabla 5: Medidas de tendencia central en el grupo de “No infeccioso”.

	Estadístico	Error típ.		
ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO	Media	5.668	1.1294	
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	3.355	
		Límite superior	7.982	
	Media recortada al 5%	4.753		
	Mediana	4.500		
	Varianza	36.989		
	Desv. típ.	6.0819		
	Mínimo	.9		
	Máximo	34.5		
	Rango	33.6		
	Amplitud intercuartil	4.9		
	Asimetría	4.002	.434	
	Curtosis	19.034	.845	

Tabla 6: Pruebas de normalidad^a

	Kolmogorov-Smirnov ^b			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO	.247	29	.000	.563	29	.000

Obteniéndose el Gráfico 3, que se muestra a continuación:



GRUPO ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Se analizaron 13 casos con diagnóstico **Infecioso**, con una media de 7.69, DE de 10.48, Mediana 4.69 como se muestra en la Tabla 7, y según pruebas de normalidad de Shapiro-Wilk (*por que son menos de 30 elementos por grupo*) menor a 0.05 concluyéndose como distribución diferente a la normal, como se muestra en la Tabla 8.

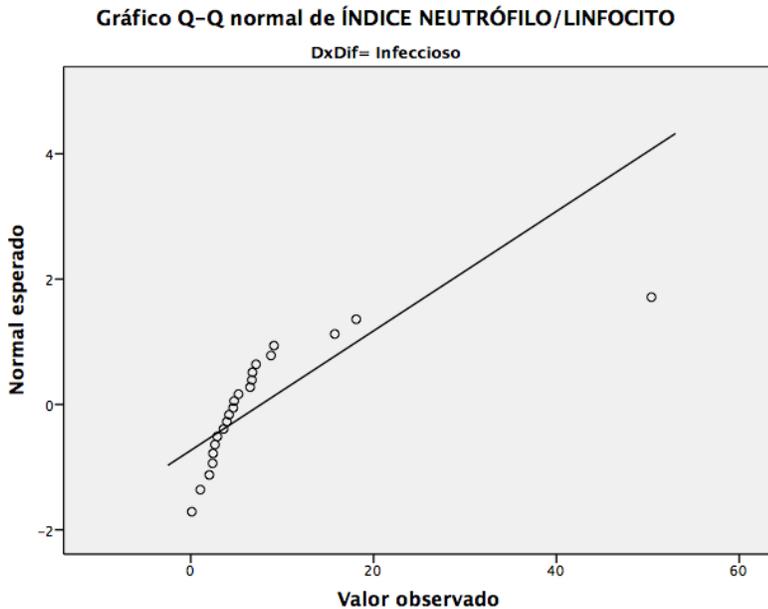
Tabla 7: medidas de tendencia central en grupo de Enfermedades Infecciosas.

		Estadístico	Error típ.	
ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO	Media	7.690	2.2351	
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	3.042	
		Límite superior	12.338	
	Media recortada al 5%	5.896		
	Mediana	4.699		
	Varianza	109.904		
	Desv. típ.	10.4835		
	Mínimo	.1		
	Máximo	50.4		
	Rango	50.3		
	Amplitud intercuartil	5.0		
	Asimetría	3.540	.491	
	Curtosis	14.111	.953	

Tabla 8: Pruebas de normalidad^a

	Kolmogorov-Smirnov ^b			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO	.310	22	.000	.565	22	.000

Se obtuvo el siguiente Gráfico 4:



Se realizó prueba de diferencia de medias entre los dos grupos para el INL (PRUEBA NO PARÁMETRICA YA QUE NO TIENE DISTRIBUCIÓN NORMAL), obteniéndose una p de 0.549, lo cual se reporta como no significativo, es decir no hay diferencia entre los grupos, como se muestra en la tabla 9, a continuación.

Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	La distribución de ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO es la misma entre las categorías de DxDif.	Prueba Kruskal-Wallis de muestras independientes	.549	Retener la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es .05.

16. DISCUSIÓN:

Se revisaron 82 expedientes que fueron los obtenidos de manera completa, y los 82 casos fueron incluidos para fines de la presente tesis. Se separó a los pacientes en 5 grupos para su análisis: “Infeccioso”, “Oncológico”, “Autoinmune”, “Sin Diagnóstico” y “Misceláneos”. De los cuales se describieron frecuencias de acuerdo a las características clínicas y de laboratorio presentadas.

Posteriormente y con fines del objetivo de la tesis se excluye a los pacientes en el grupo “Sin diagnóstico” y se divide en 2 grupos únicamente “Infeccioso” y “No infeccioso”, de éstos se analizaron 51 casos, obteniendo un Índice Neutrófilo-Linfocito con una media de 6.54, DE de 8.23, Mediana 4.602 y según pruebas de normalidad de Kolmogorov-Smirnov Wilk menor a 0.05 concluyéndose como distribución diferente a la normal. En el grupo de “No infeccioso” con una media de 5.6 y en el grupo de “Infeccioso” con una media mayor a 7, de acuerdo a lo reportado en la literatura se encontraba que el INL es mayor en enfermedades infecciosas y que se trataba de un marcador de mal pronóstico y que correlacionaba mejor con sepsis valores mayores a 11, sin embargo este estudio se realizó en más de 300 pacientes, por lo que de acuerdo a lo observado en nuestro estudio Sí existe cierta tendencia a tener valores mayores en pacientes con diagnóstico de infeccioso, sin embargo hasta el momento sin resultar significativo, no podemos descartar se trate de una limitante el número de pacientes para obtener diferencias significativas.

Respondiendo al objetivo primario de esta tesis, se encontró que el Índice Neutrófilo-linfocito para discriminar entre causas infecciosas y no infecciosas en pacientes con diagnóstico de FOD no es de utilidad en el abordaje inicial, a diferencia de lo reportado en dos estudios previos en los que ayudaba a diferenciar entre enfermedad infecciosa y no infecciosa. Se obtuvieron valores mínimos de 0 y máximo de 50, sin tener una distribución normal ni relación significativa de acuerdo al diagnóstico final de acuerdo a los 5 grupos estudiados en esta serie.

En el análisis por subgrupos tampoco hubo diferencia para ayudar a utilizar esta variable y orientar la ruta diagnóstica de manera temprana.

Se utilizó una prueba de diferencia de dos medias para una población con distribución no normal (Las dos medias son de los dos grupos: Aquellos con diagnóstico No infeccioso Vs los infeccioso) y como ya se demostró en los primeros puntos, el INL se comporta de forma diferente a la normal, por lo que la prueba estadística a seleccionar es prueba de U de Mann-Whitney

Como resultado de esta fórmula calculada con una potencia del 80% y error alfa de 0.05 e intervalo de confianza al 95%, se obtuvo un valor de 0.549 que es MAYOR a 0.05, por lo que NO Existe diferencia estadísticamente significativa en los dos grupos, aceptándose la hipótesis nula (o sea que los grupo son iguales respecto al valor del INL).

Otro sesgo importante en nuestro estudio es la presencia de una gran cantidad de pacientes en el grupo "Sin diagnóstico", que actualmente siguen acudiendo a la Consulta para continuar el protocolo diagnóstico, sin embargo sin lograrse hasta el momento dar una etiología a su enfermedad, si bien existe cierto porcentaje reportado en la literatura de pacientes con FOD en los que no se llega a una conclusión precisa, en nuestro grupo de pacientes ocupa más del 30% de la población estudiada. Cabe mencionar que algunos pacientes han perdido el seguimiento por dejar de acudir a consultas en nuestro hospital.

Otro sesgo importante es la biometría que se utilizó para obtener el Índice Neutrófilo-Linfocito, ya que muchos de los pacientes venían referidos de un Hospital de zona, con laboratorios previos de hace años al inicio de la enfermedad y otros no tenían laboratorios a pesar de llevar tiempo con fiebre, por lo que se utilizó con fines de nuestro análisis la primera biometría hemática realizada en nuestro hospital, aunque no correspondiera en ese momento con presencia de fiebre o bien aunque no correspondiera con el tiempo de inicio de su enfermedad. En los dos estudios mencionados sobre el análisis del INL en la literatura mundial no se especifica en qué momento se tomó la biometría hemática para el análisis, por lo que habrá que hacer análisis futuros en nuevas series estandarizando este parámetro.

Respecto a las variables demográficas destaca la edad media en la que se encuentra la población de pacientes con FOD (44.4 años), siendo la mayoría adultos jóvenes en edad productiva laboral y que tienen un promedio de inicio de su enfermedad de 4.5 meses, asociado a estancias intrahospitalarias

muy variables (desde 2 y hasta 56 días) y un tiempo al diagnóstico prolongado (1 a 12 meses), en el caso de que se obtenga uno. Todo lo anterior siendo un dato de alarma para mejorar los sistemas involucrados en la referencia de los pacientes, agilizar los protocolos de estudio de los mismos, utilizar la combinación de herramientas diagnósticas con mayor rendimiento para, con todo lo anterior, llevar a una pronta captación de los casos, su diagnóstico definitivo, tratamiento oportuno, rehabilitación y reintegración a la sociedad con todos los beneficios a nivel personal, social y económico que esto implica.

Respecto a los grupos etiológicos, destaca que en la mayoría de series actuales el principal grupo lo ocupan aquellas causas inflamatorias, atribuyéndose a un mejor arsenal diagnóstico para la presencia de entidades infecciosas. También llama la atención la gran cantidad de pacientes que se encuentran sin diagnósticos (30.4%) que si bien en series internacionales se reporta con cifras de hasta el 35%, siempre lo ideal será que sean los menos casos posibles.

Por último, vale la pena destacar la falta de un adecuado registro y almacenamiento de expedientes de nuestros pacientes, siendo éste un sesgo importante para la presente tesis, así como para estudios que se deriven o busquen continuar la serie.

17. Conclusiones

El índice neutrófilo linfocito resultó en esta serie no ser útil para orientar el diagnóstico, contrario a lo reportado en la literatura en dos estudios similares previos, en los que valores mayores a 12 indicaban una alta probabilidad de tratarse de infección bacteriana y muy poca probabilidad de orientarse a otras etiologías.

Por otro lado es de observarse que existe cierta tendencia a separarse de acuerdo a los grupos, por lo que no se descarta la posibilidad de que el INL sea significativo con un número mayor de pacientes, como en los dos estudios previos.

Deberá seguirse investigando sobre valores tempranos y poco costosos para otorgar un diagnóstico oportuno aunado a un tratamiento efectivo que lleve a los pacientes a un estado de bienestar y reintegración a la sociedad lo más pronto posible, ya que éste grupo de enfermedades, si bien de baja prevalencia, llevan a un gran tiempo de incapacidad a los pacientes, mismos que se encuentran en un rango de edad productivo.

18. Bibliografía.

1. Petersdorf, RG, Beeson PB; Fever of unexplained origin: report on 100 cases, *Medicine (Baltimore)* 1961; 40:1-30.
2. Durack DT, Street AC Fever of unknown origin--reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis* 1991, 11: 35-51.
3. Palafox Castelan, G, Martín del Campo, JP, Fiebre de Origen Desconocido. *El reto de la Medicina Interna, Med Int Mex*, 2011; 27 (6); 573-585.
4. Daniel C. Knockaert, MD, PhD. Recurrent Fevers of Unknown Origin. *Infect Dis Clin N Am* 21 (2007) 1189–1211.
5. Arce-Salinas, C, Morales, JL, et al, Classical fever of unknown origin: current causes in Mexico, *Rev. Invest. Clin*, vol 57, no 6, México, nov/dic 2005, 762-769.
6. Burke, A, Lortholary, O, et al, Fever of Unknown Origin: A clinical Approach, *The American Journal of Medicine, Elsevier* (2015), 128, 1138.e1-1138.e15.
7. Martínez-Urbistondo, D, et al, Índice neutrófilo/linfocito como marcador inflamatorio y de daño vascular subclínico en sujetos asintomáticos, *Revista Española de Cardiología*, 2015; 68 Supl 1:125.
8. Gong, J, et al, Prognostic Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio Associated with Prognosis in HBV-infected Patients, *Journal of Medical Virology*, December 2017.
9. Mascarella, M, et al, Neutrophil to lymphocyte ratio in head and neck cáncer prognosis: A systematic review and meta-analysis, *Clinical Review, Head & Neck, Wiley Periodicals, Inc*, December 2017, 2018; 1-10
10. Lowsby, R, et al, Neutrophil to lymphocyte count ratio as an early indicator of blood stream infection in the emergency department, *Emerg Med Journal*, 2015; 32: 531-4.
11. The ARISE Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group , “Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock,” *The New England Journal of Medicine*, vol 371, no. 16, pp. 1496-1506, 2014.

12. De Jager, CP, et al, Lymphocytopenia and Neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit, *Critical Care* 2010;14:R192.
13. Liu, X, et al, Prognostic Significance of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in patients with sepsis: a prospective observational study, Hindawi Publishing Corporation, *Mediators of Inflammation*, Vol 2016.
14. Hwang, S, et al, Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in critically-ill septic patients, *American Journal of Emergency Medicine* (2016).
15. Mascarella, M, Mannard, E, et al, Neutrophil to lymphocyte ratio in head and neck cancer prognosis: A systematic review and meta analysis, *Clinical Review*, 2018; 1-10.
16. Zhao, Z, Zhao X, et al, Prognostic roles of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in ovarian cancer: a meta-analysis of retrospective studies, *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2018, 1-9.
17. Seng, J, Heng Y, et al, Role of neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio and mean platelet volume in assessing disease control in Asian patients with axial spondyloarthritis, *Biomarkers*, January 2018, 18:36.
18. Naess, A, Saervold, S, et al, Role of neutrophil to lymphocyte and monocyte to lymphocyte ratios in the diagnosis of bacterial infection in patients with fever, *Infection* (2017), 45:299-307.
19. Naess, A, Mo R, Et al, Infections in patients hospitalized for fever as related to duration and other predictors ad admittance. *Infection*, 2014; 42:485-92.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

IDENTIFICACIÓN

FOLIO: (empezando con fecha de nacimiento (-/-/-) e iniciales empezando por nombre (-/-/-))

EDAD _____ Años

Género: (M) (F)

Perdida Ponderal: Si _____ Kg/tiempo _____ NO _____ Tiempo de la Fiebre: _____

CLÍNICAS		
Patrón de Fiebre	Continua () Recurrente () Cíclica ()	
	Presente (+) Ausente (-)	Información Adicional
Linfadenopatía	(+) (-)	
Hepatomegalia	(+) (-)	
Esplenomegalia	(+) (-)	
Ascitis	(+) (-)	
Derrame Pleural	(+) (-)	
Lesiones Cutáneas	(+) (-)	
ESTUDIOS NO INVASIVOS		
Laboratorio		
Leucocitos		
Neutrofilos		
Linfocitos		
Hemoglobina	Bajos () Normales () Elevados ()	
VCM	Bajos () Normales () Elevados ()	
HCM	Bajos () Normales () Elevados ()	
Plaquetas	Bajos () Normales () Elevados ()	
VSG	Normal () Elevada ()	
Proteína C Reactiva	Normal () Elevada ()	
Factor Reumatoide	Normal () Elevada ()	
Bilirubinas	Normal () Elevada ()	
ANAs	Positivos () Negativos ()	
Anti-dna	Positivos () Negativos ()	
Complemento		
C3	Normal () Bajo ()	
C4	Normal () Bajo ()	
Inmunoglobulinas	Normales () Elevadas ()	
IgA	Normal () Elevada ()	
IgM	Normal () Elevada ()	
IgG	Normal () Elevada ()	
IgE	Normal () Elevada ()	
Ferritina	Normal () Elevada ()	
ALT	Normal () Elevada ()	
AST	Normal () Elevada ()	
GGT	Normal () Elevada ()	

Calcio	Bajo () Normal () Elevado ()	
PCR Tejidos o Liq	Positiva () Negativa ()	
Imagen		
Tomografía	Positiva () Negativa ()	
Resonancia magnética	Positiva () Negativa ()	
Ultrasonido	Positivo () Negativo ()	
Ecocardiograma	Positivo () Negativo ()	
Medicina Nuclear	Positiva () Negativa ()	
Endoscópicos		
Panendoscopia	Positiva () Negativa ()	
Colonoscopia	Positiva () Negativa ()	
Laringoscopia	Positiva () Negativa ()	
Cultivos		
Hemocultivos	Positivo () Negativo ()	
Mielocultivos	Positivo () Negativo ()	
Urocultivos	Positivo () Negativo ()	
Cultivos de Tejidos	Positivo () Negativo ()	
ESTUDIOS INVASIVOS		
Biopsia de cualquier tejido	Positiva () Negativa ()	
Aspirado de Médula Ósea	Positiva () Negativa ()	
Aspirado de líquido sinovial	Positiva () Negativa ()	
Paracentesis	Positiva () Negativa ()	
Toracocentesis	Positiva () Negativa ()	
Lavado Bronco-Alveolar	Positiva () Negativa ()	
Punción Lumbar	Positiva () Negativa ()	
Laparotomía	Positiva () Negativa ()	

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Coordinación de Investigación en Salud
Comisión Nacional de Investigación Científica
Servicio Medicina Interna
Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Carta de Consentimiento Informado

Nombre del estudio: “UTILIDAD DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITO PARA DIFERENCIAR ENTRE ENFERMEDAD INFECCIOSA Y NO INFECCIOSA EN EL DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DE PACIENTES CON FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO CLÁSICA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL”

1. Propósito del estudio: Lo (a) estamos invitando a participar en un estudio de investigación que se lleva a cabo en el Servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. El estudio tiene como propósito determinar si un estudio de sangre inicial (biometría hemática) ofrece información temprana para normar la conducta diagnóstica en pacientes con diagnóstico de Fiebre de origen Desconocido atendidos por el servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades de Centro Médico nacional Siglo XXI.

Con base en el expediente clínico y el registro de atención de la consulta externa de medicina interna, donde se le brindó atención, la información contenida en esa atención cumple con las características necesarias y de información que nos permita llevar a cabo éste estudio, por lo que pensamos que usted es un buen candidato para participar en el proyecto.

Al igual que usted, otras personas más serán invitadas a participar. Su participación en éste estudio es **completamente voluntaria**. Por favor lea la información que le proporcionamos, y haga las preguntas que desee antes de decidir si desea o no participar.

2. Procedimientos.

Si usted acepta participar ocurrirá lo siguiente:

1) Previa autorización suya y por parte del archivo clínico de la institución se procederá a recopilar información que nos permita establecer si cumplió con los criterios diagnósticos para Fiebre de Origen Desconocido, durante la atención por el servicio de Medicina Interna.

3. Posibles riesgos y molestias: en este estudio no habrá ningún tipo de riesgo para su salud o molestias, ya que no será sometido a alguna intervención, tampoco se le dará algún tratamiento, los exámenes paraclínicos utilizados son los que se han tomado de forma rutinaria durante su atención médica. La información recopilada de su expediente clínico será tomada bajo absoluta reserva y no se manipularán sus datos personales ya que no son necesarios para el análisis.

4. Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio. Los resultados obtenidos del estudio servirán para establecer si una medida sencilla (el índice neutrófilo-linfocito) es útil para normar la conducta diagnóstica en pacientes con Fiebre de origen Desconocido y si ayuda a diferenciar entre enfermedad infecciosa de no infecciosa. Usted directamente no recibirá ningún beneficio en el momento. Los resultados de este estudio brindarán información relevante para el mejor manejo de personas como usted y brindará información para elaborar nuevos estudios encaminados a mejorar la atención médica de los pacientes con el diagnóstico de fiebre de origen desconocido.

5. Participación o retiro: Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, seguirá recibiendo la atención médica brindada por el IMSS, se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS. Es decir, que si usted no desea participar en el estudio, su decisión, no afectará su relación con el IMSS y su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que recibe del IMSS.

Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en momento que quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS. Para los fines de esta investigación sólo utilizaremos la información que usted nos ha brindado desde el momento en que acepto participar y hasta el momento en el cual nos haga saber que ya no dese participar.

6. Privacidad y confidencialidad: la información que recopilamos de su expediente clínico será guardada de manera confidencial, al igual que sus resultados de sus pruebas clínicas, para garantizar su privacidad. Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, por ejemplo, no se dará información que pudiera revelar su identidad. Su identidad será protegida y ocultada. Para proteger su identidad le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

7. Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio: Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse de 9:00 a 14:00 hrs, de lunes a viernes con la Dra. Maura Estela Noyola García, el Dr. Juan Carlos Anda Garay o el Dr. Paolo Alberti Minutti, quien son los investigadores responsables del estudio, a los teléfonos: 56-27-69-00, ext. 21544, en el Servicio de Medicina Interna de este hospital.

Personal de contacto para dudas sobre sus derechos como participante en un estudio de investigación

Si usted tiene dudas o preguntas sobre sus derechos al participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con los responsables de la Comisión de Ética en Investigación del IMSS, a los Tel. 56276900-21216, de 9 a 16:00 hrs.; o si así lo prefiere al correo electrónico: conise@cis.gob.mx. La Comisión de Ética se encuentra ubicada en el Edificio del Bloque B, Unidad de Congresos piso 4, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, C.P. 06725, México D.F.

Declaración de consentimiento informado

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me han dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato. Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

Nombre del Participante

Teléfono

Firma del Participante

Fecha

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Nombre del encargado de obtener el consentimiento informado

Teléfono

Firma del encargado de obtener el consentimiento

Fecha

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Nombre y firma del testigo 1

Fecha

Teléfono

Nombre y firma del testigo 2

Fecha

Teléfono