

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

**“ASOCIACIÓN ENTRE LOS RESULTADOS DE ESTUDIOS INVASIVOS Y EL
DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DE PACIENTES CON FIEBRE DE ORIGEN
DESCONOCIDA 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

DR. PAOLO ALBERTI MINUTTI

ASESORES

**DRA. MAURA ESTELA NOYOLA GARCÍA
DR. JUAN CARLOS ANDA GARAY**



Universidad Nacional
Autónoma de México



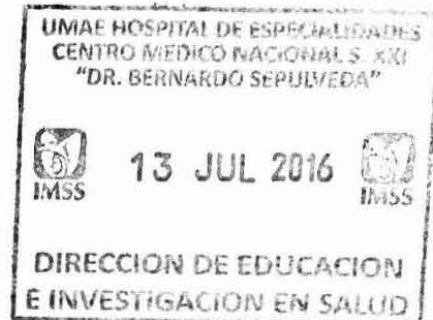
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

HOJA DE RECOLECCIÓN DE FIRMAS



DOCTORA

DIANA GRACIELA MENEZ DIAZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTORA
MARIA EUGENIA GALVÁN PLATA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTORA
MAURA ESTELA NOYOLA GARCÍA
MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3601** con número de registro **13 CI 09 015 184** ante COFEPRIS

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA **17/06/2016**

DRA. MAURA ESTELA NOYOLA GARCIA

P R E S E N T E

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

"ASOCIACIÓN ENTRE LOS RESULTADOS DE ESTUDIOS INVASIVOS Y EL DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DE PACIENTES CON FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDA CLÁSICA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL"

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en 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:

Núm. de Registro
R-2016-3601-116

ATENTAMENTE

DR. (A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

A mis personas favoritas en el mundo, *mi Familia* (Giuliana, Margarita y Dino), porque el camino no ha sido sencillo para ninguno y sin embargo aquí seguimos, unidos, apoyándonos, viéndonos progresar...gracias por estar.

A mi mejor juez y consejera, *Sandra*, sin su paciencia y amor éste trayecto no sería el mismo, gracias por compartir tú vida conmigo.

A mi familiar electiva, mis *Amigos*, con quienes he crecido y aprendido muchas cosas de la vida, gracias por formar parte de mis pilares.

A mis acompañantes de trinchera, mis *Compañeros*, porque nos hemos visto desarrollarnos como médicos, pero sobretodo, como personas, gracias por todo.

A los que me han mostrado el trayecto, mis *Maestros*, pues sin sus consejos, enseñanzas y observaciones, el camino hubiera sido más difícil de andar, gracias por siempre mostrar su interés en mí.

A los que más me han enseñado, mis *Pacientes*, pues me han permitido formarme, gracias por la confianza.

Por último gracias a *Ti*, por tomarte el tiempo de leer ésta tesis que puede o no ayudarte, pero al final, espera dejarte algo a cambio.

ÍNDICE

1. Índice.....	5
2. Resumen.....	6
3. Antecedentes	8
3.1 Introducción.....	8
3.2 Criterios Diagnósticos.....	8
3.3 Tipos de FOD.....	9
3.4 Grupos Etiológicos en FOD Clásica.....	9
3.5 Abordajes Diagnósticos.....	10
3.5.1 Modelo por Fases:	11
3.5.2 Modelo Algorítmico.....	13
3.5.3 Abordaje Hipotético-deductivo.....	17
3.6 Epidemiología en México.....	17
4. Justificación.....	19
5. Planteamiento del problema.....	19
6. Hipótesis.....	19
7. Objetivos.....	19
7.1 Objetivo general:	19
7.2 Objetivos particulares:	20
8. Material y Métodos	20
8.1 Tipo de Estudio.....	20
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	21
10. Estrategia de Trabajo.....	28
11. Análisis estadístico.....	29
12. Consideraciones bioéticas.....	29
13. Recursos, financiamiento y factibilidad.....	30
15. Resultados.....	31
16. Análisis.....	39
17. Conclusiones.....	42
18. Bibliografía.....	43
Anexo 1.....	46
Anexo 2.....	48

2. RESUMEN

Título: Asociación entre los resultados de los estudios invasivos y el diagnóstico etiológico de pacientes con fiebre de origen desconocido clásica en un hospital de tercer nivel.

Antecedentes: La fiebre de origen desconocido (FOD) ha traído múltiples problemas diagnósticos desde sus orígenes, para su abordaje se han propuestos múltiples métodos, sin embargo ninguno ha logrado demostrar una verdadera ventaja, esto debido en parte a que el diagnóstico de FOD implica presentaciones poco frecuentes de enfermedades comunes, o presentaciones típicas de enfermedades de baja prevalencia. Respecto a su etiología se describen 5 grupos (Infeccioso, Inflamatorio, Neoplásico, Misceláneos y Sin Diagnóstico).

Dentro de los estudios que se realizan a éstos pacientes, aquellos que han demostrado un mejor rendimiento son los métodos invasivos, desde biopsias cutáneas y aspirado de médula ósea, hasta la toma de biopsias excisionales o la laparotomía exploradora (LAPE) protocolizada, llegándose a lograr un diagnóstico etiológico hasta en un 35% de los casos según reportes en series mexicanas, por lo que existe la necesidad de determinar la correlación entre los resultados de éstos estudios invasivos y el diagnóstico etiológico en nuestra población.

Objetivos: Determinar el grado de asociación entre los resultados de métodos invasivos y el diagnóstico etiológico de los pacientes con FOD.

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 2015, corroborándose el diagnóstico de FOD y determinándose variables clínicas, bioquímicas, microbiológicas, la utilización de métodos invasivos y su utilidad para establecer el diagnóstico definitivo. Las variables fueron analizadas y su frecuencia descrita para la población total como para los grupos etiológicos.

Resultados: Se encontraron 119 casos probables, de los cuales se logró obtener información completa en 97 de ellos y sólo 70 cumplieron criterios para FOD, de los mismos destaca que 25.7% obedecieron a una etiología infecciosa, 24.3% inflamatoria, 12.9% Neoplásica, 5.7% Miscelánea y en un 31.4% no se logró establecer un diagnóstico etiológico. Las causas más frecuentes de FOD fueron la tuberculosis extrapulmonar y enfermedad de Still. Respecto al uso de estudios invasivos, los mismos tuvieron una frecuencia del 70%, correspondiendo a biopsias de ganglio linfático un 25.7% y aspirados de médula ósea un 20%. Se logró establecer el diagnóstico gracias al uso de métodos invasivos en un 28.6% de todos los casos, siendo del 100% para etiologías neoplásicas y 44.4% para las infecciosas. Dentro del abordaje diagnóstico otra de las pruebas que tuvo un mayor rendimiento diagnóstico fue la realización de gammagrama, presente en 51.4% de los casos con una positividad del mismo en 27.1%.

Conclusiones: Se observó un menor rendimiento diagnóstico de los estudios invasivos en nuestro centro respecto a lo reportado en otras series. Los más realizados fueron la biopsia de ganglio linfático y el aspirado de médula ósea. Los grupos etiológicos más beneficiados fueron el de causas neoplásicas e infecciosas. El estudio de medicina nuclear ofreció un rendimiento diagnóstico similar, debiéndose considerar su mayor utilización *a posteriori*. La mejora en los procesos de derivación a un centro de tercer nivel, el abordaje diagnóstico y manejo oportuno podrá llevar a la pronta recuperación de éstos sujetos, limitando sus días de estancia hospitalaria y las maniobras derivadas de la misma, traduciéndose en un mejor aprovechamiento de recursos.

1. DATOS DEL ALUMNO (AUTOR)	
Apellido Paterno	ALBERTI
Apellido Materno	MINUTTI
Nombre	PAOLO
Teléfono	5097 6871 / 55 2760 2980
Universidad	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
Facultad	FACULTAD DE MEDICINA, CIUDAD UNIVERSITARIA
Carrera	MÉDICO INTERNISTA
No. De Cuenta	302542604
2. DATOS DE LOS ASESORES	
Apellido Paterno	NOYOLA
Apellido Materno	GARCÍA
Nombre	MAURA ESTELA
Apellido Paterno	ANDA
Apellido Materno	GARAY
Nombre	JUAN CARLOS
3. DATOS DE LA TESIS	
Título	ASOCIACIÓN ENTRE LOS RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS INVASIVOS Y EL DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DE PACIENTES CON FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDA CLÁSICA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL
No. De Páginas	50 páginas.
Año	2017.
Número de Registro	R-2016-3601-116.

3. Antecedentes

3.1 Introducción

La fiebre prolongada ha sido un problema diagnóstico desde la antigüedad, dentro de las causas más comunes se encontraba a la fiebre tifoidea y la malaria como responsables¹. No es sino hasta la década de los 60's cuando Petersdorf y Beerson en su publicación "*Fever of unexplained origin: report on 100 cases*"² establece la definición de Fiebre de Origen Desconocido (FOD), considerando los primeros criterios diagnósticos, mismos que dieron pie a múltiples modificaciones de los mismos según el avance científico, mayor conocimiento de enfermedades y avance en los métodos diagnósticos respecto a las entidades responsables de éste cuadro clínico.

Es menester del médico internista el conocer los antecedentes históricos de ésta entidad, sus principales causas, los protocolos diagnósticos que pueden establecerse, así como la epidemiología local relacionada, con lo que se podrá obtener un diagnóstico etiológico pronto, limitar el uso de recursos y el tiempo al tratamiento, disminuyendo las secuelas derivadas.

3.2 Criterios Diagnósticos

Como se comentó en el apartado anterior, a lo largo de las últimas 5 décadas se han establecido múltiples criterios diagnósticos, los primeros fueron descritos por Petersdorf y Beerson³, comprendiendo 1) la presencia de fiebre, definida como una temperatura mayor a 38.3°C, 2) presentándose en múltiples ocasiones y con una duración mayor o igual a 3 semanas y 3) sin una orientación diagnóstica después de 1 semana de internamiento hospitalario, estableciendo posteriormente que dicha fiebre debía de ser verificada al menos en 2 ocasiones de forma intra-hospitalaria y considerando que los estudios básicos a realizarse serían: historia clínica completa (HC), biometría hemática (BH), velocidad de sedimentación globular (VSG), pruebas de funcionamiento hepático (PFH), reacciones febriles, examen general de orina (EGO), radiografía de tórax postero-anterior (Rx Tórax PA) y radiografía simple de abdomen. Sin embargo ésta no fue la última modificación de los criterios, ya que gracias al avance en la medicina, la rapidez de los métodos diagnósticos y el favorecimiento del abordaje de los pacientes en el medio extra-hospitalario es que Durak y Street en su publicación de 1991 "*Fever of unknown origin reexamined*

*and redefined*⁴ retoman los criterios de Petersdorf pero suprimiendo el estudio intrahospitalario durante 1 semana por una estancia intrahospitalaria de 3 días, o bien, la evaluación durante 3 consultas externas subsecuentes sin llegar a un diagnóstico etiológico. Finalmente Knockaert junto con otros autores, en su publicación "*Fever of unknown origin in adults*"⁵ 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 HC, BH, QS, PFH, ES, Electrolitos Séricos, Enzimas musculares, EGO, Cultivos (al menos 2) de sangre y orina, Rx Tórax PA, USG 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.

3.3 Tipos de FOD

Posterior a la primeras descripciones formales de FOD, al exponer los nuevos criterios diagnósticos Durak y Street⁶, también propusieron la generación de divisiones según las características de los paciente, esto dado el advenimiento de nuevos tratamiento (p.e oncológicos) y pandemias (p.e VIH), clasificándose a los pacientes con diagnóstico de FOD en 4 tipos principales:

- FOD clásica, siendo aquella que se presenta en pacientes inmunocompetentes.
- FOD nosocomial, referida a aquella que se adquiere en pacientes hospitalizados donde se presenta fiebre sin un foco aparente posterior a la realización de estudios de extensión.
- FOD en paciente neutropénicos, definida en aquellos individuos con un recuento de neutrófilos $\leq 500/\text{mm}^3$ o que se espera disminuyan a tal cifra en los próximos 1 a 2 días.
- FOD asociada a VIH, siendo requisito la infección por dicho virus.

3.4 Grupos Etiológicos en FOD Clásica

Así como se han agrupado a los pacientes para definir los 4 tipos de FOD, también sus causas se han dividido en 5 grandes grupos etiológicos, lo anterior con la finalidad de facilitar su análisis estadístico y buscar pistas diagnósticas que orienten a un conjunto determinado, pudiéndose reducir el abanico de posibilidades:

- Infeciosa, siendo en la antigüedad de las principales causas de FOD, actualmente desplazada en algunas series por aquellos pacientes con enfermedades inflamatorias no infecciosas.
- Neoplásica, teniendo como principales representantes en series mexicanas 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%

3.5 Abordajes Diagnósticos

El estudio de la FOD ha presentado tantas modificaciones como sus criterios diagnósticos o sus agrupaciones etiológicas, no encontrándose hasta el momento el mejor modelo para estudiar a los mismos. Muy probablemente lo anterior se deba a que los diagnósticos etiológicos en FOD se deben a enfermedades de baja prevalencia o de alta prevalencia pero con síntomas atípicos o poco floridos, teniendo en mente lo anterior, no es difícil entender que no pueden existir pruebas suficientemente sensibles y específicas que integren entidades con rangos de frecuencia tan

variados y que ofrezcan un buen rendimiento diagnóstico, de cualquier forma los intentos para facilitar su estudio se han realizado, siendo los más patentes el abordaje por “fases”, “algorítmico” y posiblemente el más ambiguo pero certero, el modelo “hipotético-deductivo”, mismos que a continuación se exponen.

3.5.1 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.
- Rx Tórax PA, 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 ésta etapa 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, electromiografía 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:

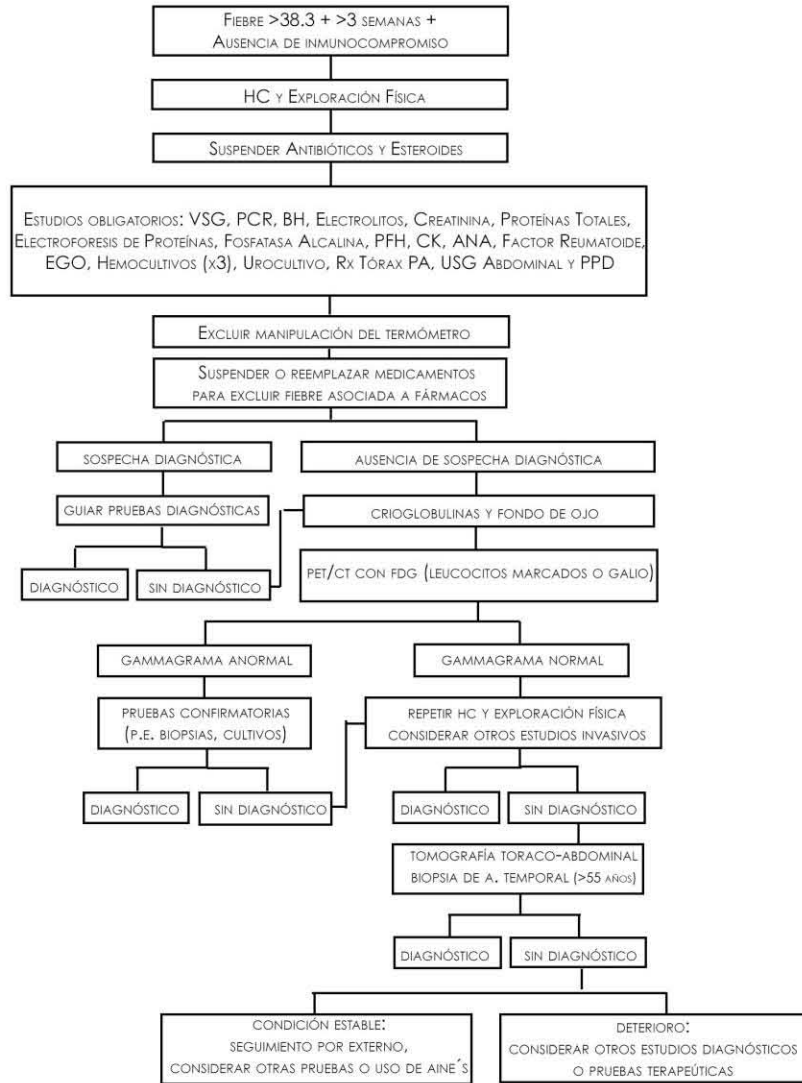
- Laparotomía exploradora protocolizada, consistente en la toma de biopsia hepática, esplenectomía, toma de líquido abdominal, biliar, resección de ganglios retroperitoneales, así como biopsia de mesenterio y cualquier otra lesión o alteración que se evidencie.
- Uso de pruebas terapéuticas, siendo el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

Debe considerarse que múltiples enfermedades no pueden ser diagnosticadas mediante la realización de LAPE protocolizada u otros estudios invasivos, pudiendo generar mucha frustración la ausencia de resultados, así como en ocasiones tornarse contraproducente, pudiendo diseminar (p.e. Linfoma Hepato-esplénico) la enfermedad al resto del organismo, tornando el pronóstico del paciente más sombrío.

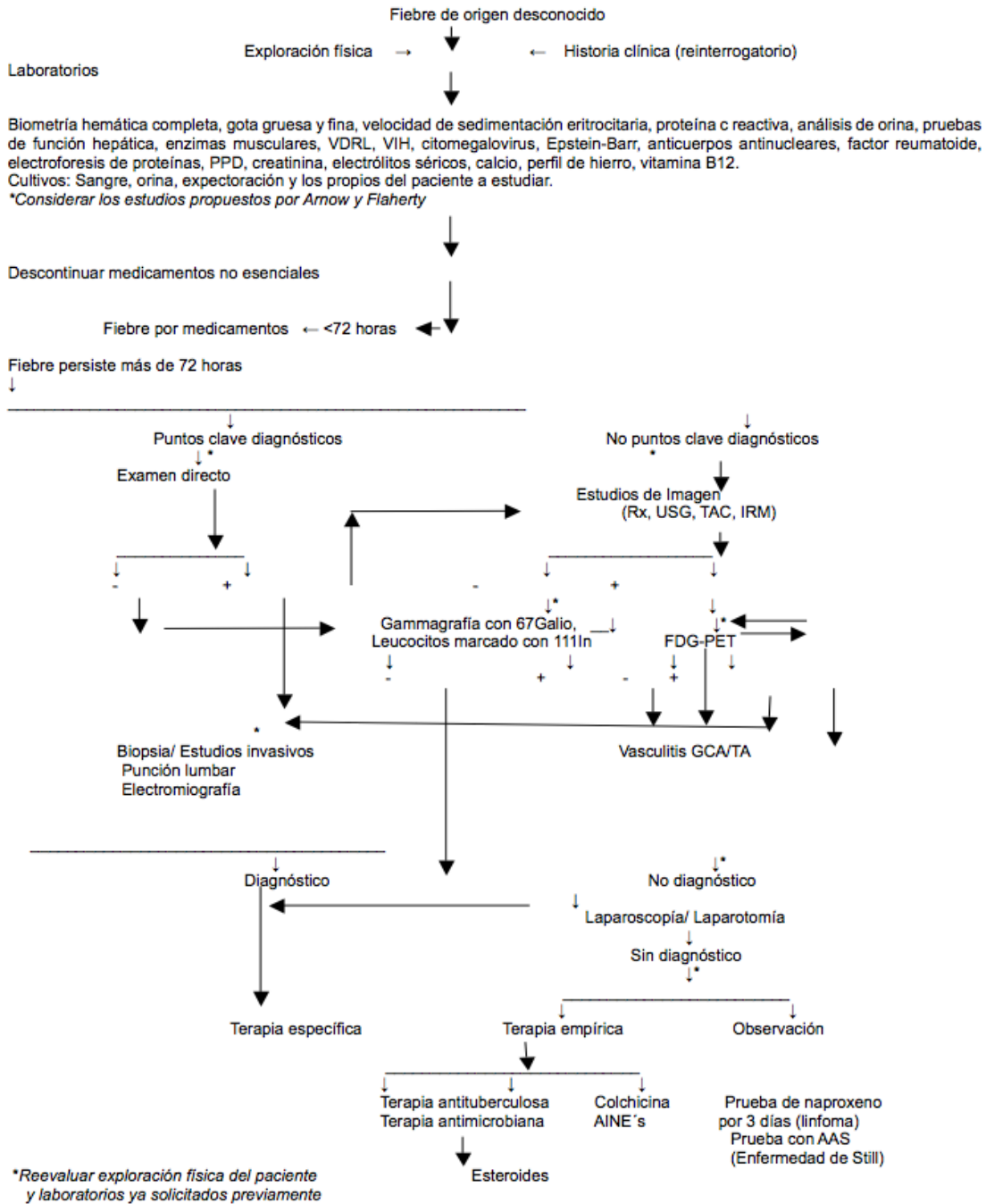
Como acotación al margen se debe de recordar que lo anterior sólo son recomendaciones, mismas deben de adaptarse a la epidemiología local y más actual disponible, así como a los recursos y disponibilidad del paciente, siempre sopesando el riesgo/beneficio de los mismos.

3.5.2 Modelo Algorítmico

En éste grupo encontramos múltiples pruebas por diversos autores a lo largo del tiempo para buscar evidencia crítica que oriente hacia un grupo etiológico más concreto, es muy parecido al modelo por fases, sin embargo utiliza pocas pruebas con puntos de inflexión para redirigir el grupo etiológico en cuestión. En la actualidad existe un mayor énfasis en dicho recurso, sobre todo con el impulso de la medicina nuclear en éste campo de estudio, a continuación se muestran algunos ejemplos.



ADAPTADO DE: MULDER-S-MANDERS CATHARINA, SIMON ANNA, BLEEKER ROVERS CHANTAL. FEVER OF UNKNOWN ORIGIN. CLINICAL MEDICINE. 2015. VOL 15, No 3:280-4.



Tomado de: Palafox Castelán Gerardo, Martín del Campo Hurtado Juan Pablo. Fiebre de origen desconocido. El reto de la Medicina Interna. Med Int Mex. 2011; 27(6):573-585.⁷

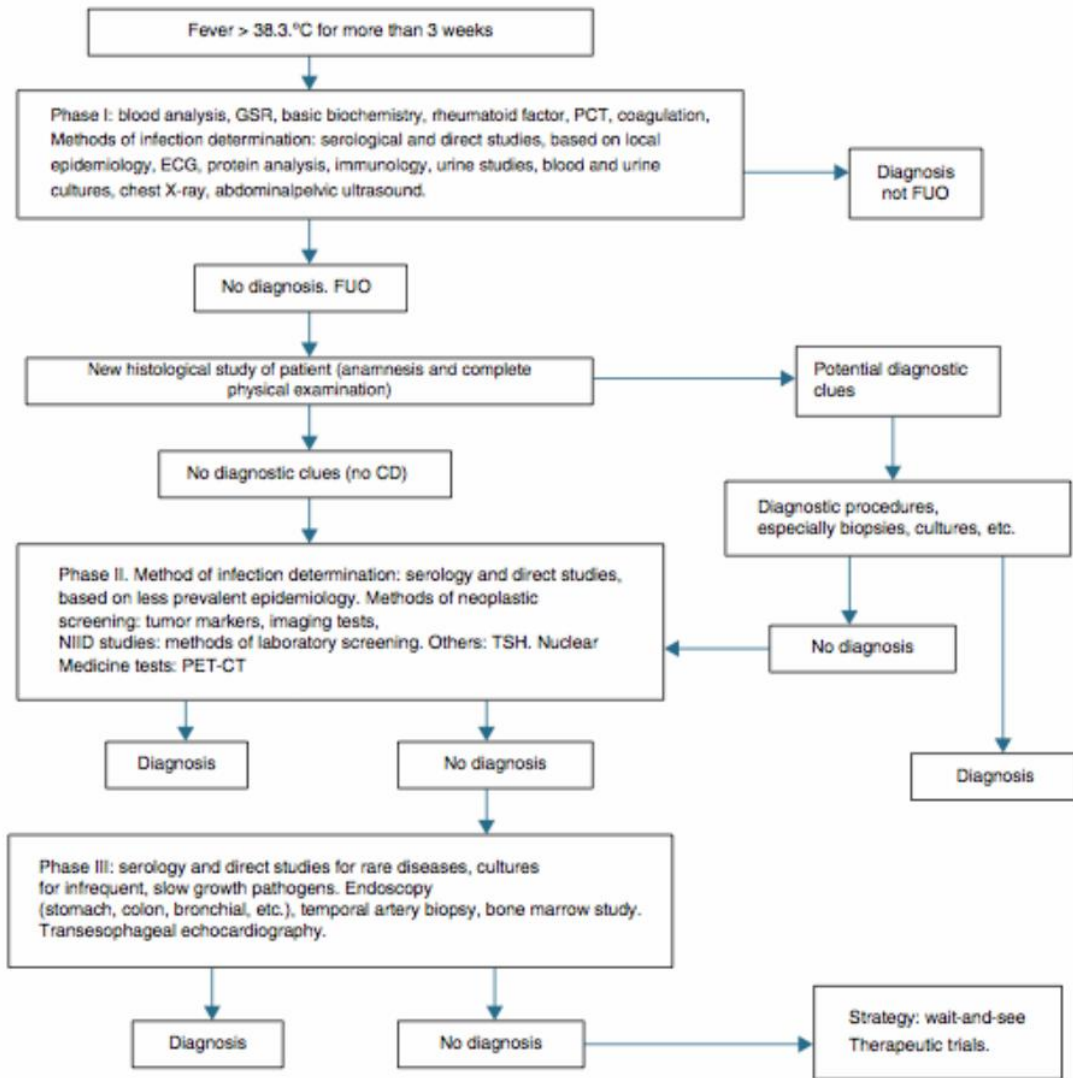


Fig. 3. GSR: globular sedimentation rate; NIID: non-infectious inflammatory disease.

Tomado de: Becerra Nakayo E.M, García Vicente A.M, Soriano Castrejón A.M, Mendoza Narváez J.A, et. Al. Analysis of cost-effectiveness in the diagnosis of fever of unknown origin and the role of 18F-FDG-PET-CT: A proposal of diagnostic algorithm. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2012;31(4):178-186.

3.5.3 Abordaje Hipotético-deductivo

Éste no se trata de un modelo establecido, sino de una estructura de abordaje basado en las pistas diagnósticas que ofrece el paciente según su contexto clínico y exploración, descarta el uso de estudios de “rutina” haciendo énfasis en las patologías que mejor representarían al sujeto en cuestión y partiendo del mismo la solicitud de estudios, pudiéndose saltar de “fases” en caso de considerarse lo más pertinente. Si bien es el modelo más lógico, a su vez es el más ambiguo, dejando al médico la libertad de ordenar estudios basado en sus hipótesis más que en la frecuencia de presentación de las enfermedades en estudios de series de casos. Como gran punto en contra se encuentra la subjetividad de su estructura, pudiéndose omitir información al interrogatorio o exploración que lleven a una mala toma de decisiones, o el desconocimiento por parte del clínico de múltiples patologías.

3.6 Epidemiología en México

En nuestro país, existen pocas publicaciones sobre FOD, sin embargo en la actualidad se han reportado grandes series de casos que podrán favorecer un mayor estudio de éste grupo de paciente, así como la determinación de las múltiples etiologías. A continuación se representan los artículos más destacados de las últimas décadas:

- 1980. Estudio realizado por el Dr. Lascurain⁸ reporta una serie de 55 casos atendidos en el Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas Salvador Zubirán (INNSZ) en el periodo de 1971 a 1977 donde encuentra a las causas infecciosas como las de mayor frecuencia, siendo la tuberculosis extrapulmonar la etiología más frecuente.
- 1992, Publicación de 160 casos por el Dr. Halabe Cherem⁹ en el Hospital De Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Encontrándose a las causas infecciosas como la etiología más frecuente, siendo la tuberculosis la principal, seguida de las neoplasias con el linfoma no Hodking como el principal representante.

- 1994. Estudio de serie de casos, realizado por el Dr. Molina-Gamboa¹⁰ en el INNSZ donde se encuentra, como en los estudios anteriores, a la tuberculosis extra pulmonar como la causa más frecuente de FOD.
- 2003. Serie de 55 casos realizado por Arce-Salina¹¹ en el hospital central sur de Pemex donde se reportan las causas inflamatorias no infecciosas como el grupo etiológico más frecuente, teniendo como mayor representante al Lupus eritematosos sistémico seguido de las causas neoplásicas, siendo el Linfoma No Hodgkin la principal etiología.
- 2015. Reporte de 2 series (1979-1987 y 2004-2014) por el Dr Moisés Casarrubias-Ramírez¹² y su grupo de trabajo en el Centro Médico Nacional La Raza, donde comparan la frecuencia de éstos grupos de pacientes, reuniendo un total de 227 casos (127 casos de la serie 1979-1987 y 118 casos de la serie 2004-2014), teniendo como principales resultados: un menor número de casos infecciosos en la serie más actual (41.7% vs 27.9%) y más enfermedades inflamatorias no infecciosas (18.1% Vs. 33.9%), sin modificarse significativamente la proporción con diagnósticos neoplásicos (17.3% vs. 19.5%) o casos sin diagnóstico (15.7% vs. 16.1%). Las enfermedades más identificadas fueron el LES, Tuberculosis y el cáncer de primario no conocido. Respecto a los auxiliares de diagnóstico, no se encontraron diferencias en la utilización de estudios de laboratorio (33.8% vs. 32.2%) pero si una menor proporción de utilización de estudios de imagen en la serie más contemporánea (29.9% vs. 10.2%) y destacando que en ambas la realización de estudios invasivos logró una mayor obtención de diagnósticos etiológicos (27.5% vs. 35.6).
- Las frecuencias reportadas en estas series principalmente, junto con aquellas referidas en otros países, son el sustento para la elaboración de abordajes diagnósticos más estructurados, lógicos y eficientes. Siendo de cardinal importancia el realizar éste tipo de estudios de forma continua, con análisis de frecuencias para valorar los cambios epidemiológicos respecto a las diferentes

etiologías de la FOD y así poder ofrecer siempre un más pronto diagnóstico con la finalidad de otorgar el tratamiento óptimo a la brevedad y con la mejor costo-efectividad.

4. Justificación

La fiebre de origen desconocido tiene una prevalencia baja, sin embargo el curso clínico de esta entidad es insidioso y habitualmente la conclusión diagnóstica conlleva un largo tiempo de estudio, en nuestro hospital un promedio de 60 días, ocasionando retraso en el diagnóstico y costos elevados para nuestro centro hospitalario. Sabemos que la FOD, representa un reto diagnóstico para el médico internista, poniendo en evidencia sus habilidades clínicas en la interpretación de signos y síntomas y la correlación de los hallazgos de los métodos diagnóstico, retando al médico a tomar la mejor decisión para definir el diagnóstico etiológico e instalar un tratamiento asertivo. Por lo ya comentado consideramos que la forma de abordaje de la FOD por fases es poco práctica, ya que retrasa la utilización de métodos invasivos que ofrecen mayor utilidad en el diagnóstico etiológico de FOD. Proponemos en este estudio evaluar la asociación que existe entre los hallazgos de estudios invasivos y la etiología final del diagnóstico de los sujetos con FOD.

5. Planteamiento del problema

¿Cuál es la asociación entre los resultados de los estudios invasivos y el diagnóstico etiológico de los sujetos con FOD atendidos en un hospital de tercer nivel?

6. Hipótesis

Los resultados de los estudios invasivos proporcionan el diagnóstico etológico final en más del 35% los sujetos de FOD en un hospital de tercer nivel.

7. Objetivos

7.1 Objetivo general

- Determinar la asociación entre los resultados de estudios invasivos y el diagnóstico final en los sujetos con FOD.

7.2 Objetivos particulares:

- Determinar la asociación entre los resultados de los estudios no invasivos y el diagnóstico final de los sujetos con FOD.

8. Material y Métodos

8.1 Tipo de Estudio

Se realizó un estudio transversal, descriptivo y analítico.

8.2 Universo

Pacientes ingresados a hospitalización al servicio de medicina con diagnóstico de Fiebre de Origen Desconocido en el periodo comprendido de enero de 2011 a diciembre de 2015.

8.3 Muestra

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 2015 y que cumplan con los criterios de inclusión y no tengan algún criterio de exclusión.

8.4 Tamaño de Muestra

Se incluyeron 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 2015.

8.5 Criterios de inclusión

Se tomaron los criterios más actuales 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
- Y 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.

Así como:

- 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 2015.

8.6 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.

9. Variables

Las variables que se contemplaron en el estudio fueron:

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
Patrón de Fiebre	Cualitativa nominal	Periodicidad de los cuadros de fiebre. Pudiendo ser continua (presenta brotes menores a 2 semanas), recurrente (presenta brotes con un espacio entre ellos mayor a 2 semanas) o cíclica (se presenta a intervalos regulares de tiempo)	Se definirá según patrón de fiebre expresado en padecimiento actual de nota de ingreso o subsecuentes.	Continua / Recurrente / Cíclica
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) de líquido libre en cavidad abdominal.	Reporte de líquido en cavidad abdominal por métodos clínicos o radiológicos a lo largo del internamiento.	Presente / Ausente
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 politómica	Número de leucocitos totales circulantes en la biometría hemática.	Leucopenia: <4000 leucocitos totales. Leucocitos Normales: 4000 a 9 999 Leucocitos totales. Leucocitosis: >10 000 Leucocitos totales.	Leucopenia Leucocitos Normales Leucocitosis
Neutrófilos	Cualitativa politómica	Número de neutrófilos totales circulantes en la biometría hemática.	Neutropenia: < 1000 Neutrófilos totales. Neutrofilia: > 6000 Neutrófilos totales con Leucocitosis asociada.	Neutropenia Neutrofilia
Linfocitos	Cualitativa politómica	Número de linfocitos totales circulantes en la biometría hemática.	Linfopenia: < 1500 Linfocitos totales Linfocitosis: >3700 Linfocitos	Linfopenia Linfocitosis

			totales	
Hemoglobina	Cualitativa politémica	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 politémica	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 cardiacas.	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: 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 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

10. Estrategia de Trabajo

- 1) Se revisaron los censos de ingreso del servicio de Medicina Interna en el periodo ya referido.
- 2) Se seleccionaron 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 cumplieron los criterios diagnósticos fueron incluidos 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 23, describiéndose frecuencias según el carácter de la variable y su tipo de distribución.

11. Análisis estadístico

Se realizó el 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 tenían una distribución normal (definida mediante pruebas de normalidad) se referirían con media y desviación estándar y si no la tenían, con mediana y rangos, para las variables cualitativas se refirieron como frecuencias.

Según el diagnóstico definitivo de los pacientes, se analizaron los resultados de estudios invasivos, documentándose si estos habían o no apoyado al diagnóstico para así, establecer las frecuencias de dichos sucesos, tanto para la población general como para los grupos etiológicos por separado.

12. Consideraciones bioéticas

Este tipo de investigación tuvo 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 contó con la autorización del Comité Local de Investigación, todo el estudio se basó en las normas de acuerdo con el instructivo del Instituto Mexicano del Seguro Social y se ajustó 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 clasificó como una investigación sin riesgo, ya que el registro documental se hizo 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 procedió la

información para el presente estudio. Para garantizar la confidencialidad de los datos, no se usaron los nombres ni números de afiliación de quienes procedía la información al ser tomada en el estudio. Se elaboró un consentimiento informado el cual se muestra en el **Anexo 2**

13. Recursos, financiamiento y factibilidad

1. Recursos humanos

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

2. Recursos materiales

- a.) Expedientes clínicos
- b.) Papelería para registro de datos
- c.) Computadora para captura de datos

3. Recursos financieros

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

14. Resultados

Se revisaron los censos de paciente hospitalizados del servicio de medicina interna de enero 2011 a diciembre de 2015, 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 119 casos (Figura 1), mismos de los cuales se recuperaron únicamente 97 expedientes, corroborándose el diagnóstico de Fiebre de Origen Desconocido (FOD) en 70 casos, de éstos, 61 pacientes se encontraban vivos en su última valoración médica y en 9 casos se contaba con el certificado de defunción. Los 70 casos fueron incluidos para fines de la presente tesis.

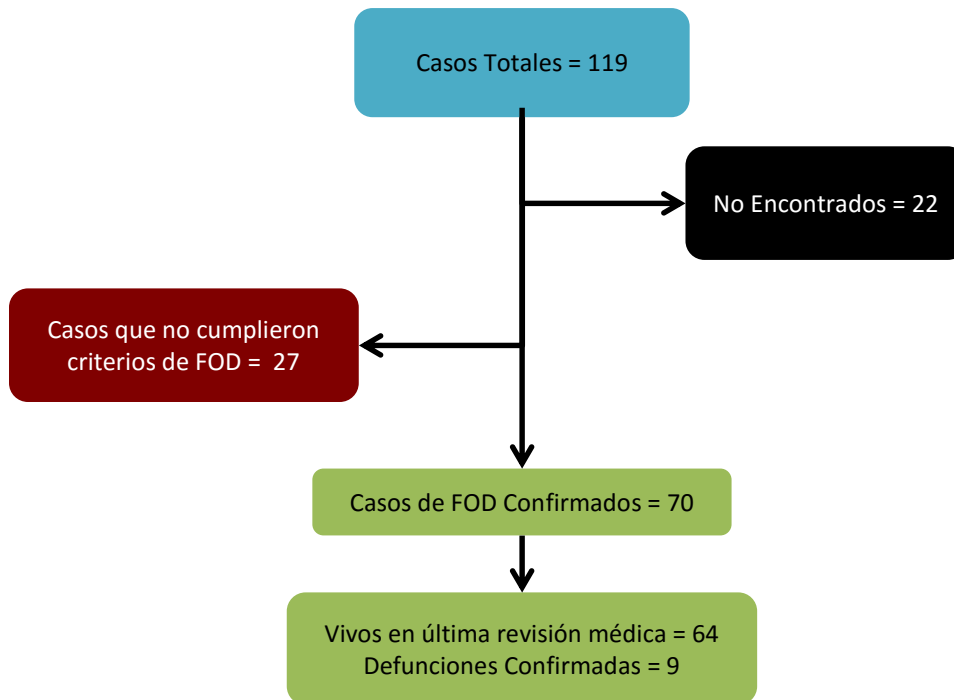


Figura 1. Selección de casos.

Todo el estudio estadístico se realizó mediante el programa “IBM SPSS Statistics V.23”. 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, miscelánea 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 48.5 años (16 – 78 años). Peso promedio de 65.2 Kg (DE±13.4). La mediana de talla fue de 1.63 metros (±0.9). Respecto al género, el 41.4% (n= 29) correspondió hombres y 58.6% (n=41) mujeres. La procedencia más frecuente fue la ciudad de México con 42 casos (60%), ocupando el siguiente lugar Chiapas con 9 casos (12.9%), Querétaro con 4 casos (5.7%), Morelos con 3 casos (4.2%), Oaxaca, Guerrero, Guanajuato y casos extranjeros cada uno con 2 casos (2.9% por cada uno) y Jalisco, Estado de México y Veracruz con 1 caso cada 1 (1.4%).

En relación a las características clínicas se encontró que el tiempo de fiebre fue muy variable, teniendo una mediana de 4.5 meses con un rango entre 1 y 180 meses de evolución. La fiebre presentó un patrón vespertino-nocturno en 44.3% (n= 31), no tuvieron predominio de horario el 31.4% (n=22), fueron de predominio vespertino el 15.7% (n=11), cíclico un 4.3% (n=3) y tuvieron un predominio matutino-nocturno el 2.9% (n=2). Los Síntomas B (fiebre, pérdida de peso y diaforesis) se presentaron en el 22.9% (n=16) de los casos. La presencia de pistas a la exploración física fue manifiesta en el 54.3% (n=38), teniendo que la presencia de adenopatías se evidenció en un 51.4% (n=36), Hepatomegalia 21.4% (n=15), Esplenomegalia 22.9% (n=16), Manifestaciones Cutáneas (34.3% (n=24), Derrame Pleural 14.3% (10), Soplo cardiacos 7.1% (n=5) y Ascitis 7.1% (n=5).

Tanto las características clínicas ya descritas, como su frecuencia dentro de cada uno de los grupos etiológicos se resumen en la [Tabla 1](#).

Tabla 1. ALTERACIONES CLÍNICAS EN LA POBLACIÓN TOTAL Y POR GRUPO ETIOLÓGICO.

VARIABLE	TODOS	INFECCIOSA	INFLAMATORIA	NEOPLÁSICA	MISCELÁNEA	SIN DIAGNÓSTICO
Patrón de la Fiebre	% (n)					
Vespertino	15.7 (11)	16.7 (3)	23.5 (4)	33.3 (3)	66.7 (2)	4.3 (1)
Vespertino - Nocturno	44.3 (31)	33.3 (6)	41.2 (7)	44. (4)	0 (0)	52.2 (12)
Sin Predominio de Horario	31.4 (22)	33.3 (6)	35.3 (6)	22.2 (2)	33.1 (1)	30.4 (7)
Cíclico (días)	4.3 (2)	11.1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.3 (1)
Matutino - Nocturno	2.9 (2)	5.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.3 (1)
Síntomas B	22.9 (16)	16.7 (3)	17.6 (3)	33.3 (3)	33.3 (1)	26.1 (6)
Pistas a la Exploración	54.3 (38)	44.4 (8)	76.5 (13)	66.7 (6)	66.7 (2)	39.1 (9)
Adenopatías	45.7 (32)	44.4 (8)	52.9 (9)	66.7 (6)	33.3 (1)	34.8 (8)
Hepatomegalia	21.4 (15)	16.7 (3)	29.4 (5)	22.2 (2)	66.7 (2)	13.0 (3)
Esplenomegalia	22.9 (16)	22.2 (4)	23.5 (4)	22.2 (2)	33.3 (1)	21.7 (5)
Manifestaciones Cutáneas	34.3 (24)	33.3 (6)	47.1 (8)	22.2 (2)	66.7 (2)	26.1 (6)
Derrame Pleural	14.3 (10)	11.1 (2)	17.6 (3)	22.2 (2)	33.3 (1)	8.7 (2)
Soplo	7.1 (5)	11.1 (2)	5.9 (1)	22.2 (2)	0 (0)	0 (0)
Ascitis	7.1 (5)	0 (0)	5.9 (1)	0 (0)	0 (0)	17.4 (4)

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.

Tabla 2. TENDENCIAS DE MEDIDA CENTRAL Y DISPERSIÓN

VARIABLE / GRUPO	TODOS LOS GRUPOS	INFECCIOSA	INFLAMATORIA	NEOPLÁSICA	MISCELÁNEA	SIN DIAGNÓSTICO
Leucocitos (<i>c/mm3</i>)	8 800 (600 - 50 000)	10 244 (3 200-32 300)	13 058 (±6 754)*	8 527 (±7 062)*	7 050 (5 500 - 10 600)	1 085 (600 - 50 000)
Linfocitos (<i>c/mm3</i>)	1 295 (160 - 4 932)	1 121 (±510)*	1 420 (510 - 4 932)	1 056 (±507)*	1 777 (±362)*	1 435 (±780)*
Monocitos (<i>c/mm3</i>)	500 (12 - 490)	1 455 (20 - 12 490)	629 (±574)*	457 (±402)*	567 (±118)*	510 (30 - 2 190)
Eosinófilos (<i>c/mm3</i>)	70 (0 - 680)	51 (1 - 680)	99 (±103)*	128 (±143)*	387 (±337)*	90 (0 - 550)
Neutrófilos (<i>c/mm3</i>)	5 600 (270 - 30 740)	6 497 (1 330-30 740)	9 601 (±5 285)*	6 643 (±6 030)*	3 740 (±3 153)*	5 905 (±3 788)*
Plaquetas ($10^3/mm3$)	243 000 (8-901 000)	244 939 (±168 635)*	336 352 (±231 695)*	280 444 (±151 308)*	226 750 (±41 851)*	220 563 (±164 919)*
Hemoglobina (<i>g/dL</i>)	10.8 (7.1 - 16.9)	11.16 (±2.0)*	11.3 (±2.8)*	9.5 (±2.0)*	13.8 (±2.0)*	11.0 (±2.6)*
Hematocrito (%)	32.15 (22 - 53.3)	34.3 (±6.0)*	33.9 (±8.9)*	29.4 (±6.5)*	40.9 (±6.1)*	34.6 (±7.7)*
VCM (<i>fml</i>)	84.75 (42-102)	82.7 (±8.3)*	85.8 (±10)*	74.68 (±13.3)*	85.7 (±2.24)*	84.4 (±6.8)*
HCM (<i>pg</i>)	27.87 (±3.19)*	27.5 (±3.0)*	28.2 (±3.8)*	26.6 (±3.2)*	30.9 (±2.47)*	27.7 (±2.5)*
Reticulocitos (%)	1.3 (0.9 - 8.8)	1.4 (±0.34)*	3.8 (±3.4)*	2.9 (±2.4)*	3 **	1.4 (0.9 - 2.8)
CHSS	142	171.1	123.7	94.8	198	140.9

($\mu\text{mol/L}$)	(± 67.7)	(± 60.1)*	(± 56.3)*	(± 51.9)*	(± 77.9)*	(± 77.0)*
Ferritina (ng/ml)	655 (19.2-83 636)	352 (29.5 - 7 821)	8 625 ($\pm 7 690$)*	6 556 ($\pm 6 595$)*	313.3 (± 213.5)*	653.1 (19.2 - 83 636)
% SaT. de Hierro (%)	18.6 (6.7 - 245)	19.3 (6.7 - 47.5)	40.0 (9.9 - 127)	76.2 (± 83.2)*	47.4 (± 47.5)*	49.7 (8.6 - 245)
Hierro Sérico (mg/dL)	25.5 (16 - 9733)	29.2 (16 - 60)	31.8 (16 - 96)	1 667 (16 - 9 733)	80.3 (± 60.5)*	39.8 (18 - 93.1)
IgG (mg/dL)	1 544 (± 702)*	1 931 (± 831.1)*	1 587 (± 730)*	1 260 (± 777)*	1 344 (± 294)*	1 379 (± 565.3)*
IgM (mg/dL)	131 (5 - 338)	172.4 (± 102)*	170 (± 76.5)*	53.7 (± 38.5)*	107 (92.3)*	147.9 (± 100.8)*
IgA (mg/dL)	305 (28 - 3660)	425.5 (± 189.4)*	356 (133 - 1362)	278 (213 - 3 660)	183 (± 134.8)*	280 (± 127)*
IgE (mg/dL)	164 (7 - 73 356)	48.3 (7 - 312)	244 (27 - 5 815)	334 (27 - 2 274)	36 716 (76 - 73 356)	92 (12 - 615)
VSG (mm/hr)	34 (1- 140)	36.0 (20 - 101)	36.5 (12 - 140)	64.6 (± 33.3)*	40.0 (± 44.8)*	26.42 (± 14.4)*
PCR (mg/dL)	8.45 (1 - 83)	6.4 (0.2 - 35.5)	12.1 (± 7.5)*	16.5 (6.9 - 83.0)	1.4 (0.1 - 7.9)	10.6 (0.7 - 14.2)
C3 (mg/dL)	108.31 (± 43.3)*	102 (± 34.9)*	107 (± 56.6)*	109.4 (67 - 152)	105 **	114.3 (± 34.9)*
C4 (mg/dL)	22.71 (± 10.9)*	26.4 (± 10.4)*	18.8 (± 11.3)*	24.8 (11 - 38)	19**	24.0 (± 10.1)*
Creatinina (mg/dL)	0.7 (0.2 - 9.81)	0.88 (± 0.56)*	0.64 (0.4 - 1.61)	0.83 (± 0.4)*	0.81 (± 0.03)*	1.0 (0.2 - 9.81)
Urea (mmol/dL)	27 (10 - 485)	36.4 (13 - 146)	27.0 (10 - 54)	30 (11 - 158)	29.3 (± 12.0)*	27 (12 - 485)
B. Directa (mmol/dL)	0.33 (0.08 - 10.3)	0.27 (0.08 - 3.68)	0.37 (0.1 - 1.4)	0.62 (0.17 - 6.15)	0.48 (0.12 - 0.49)	0.99 (0.09 - 10.3)
B. Indirecta (mmol/dL)	0.25 (0.05 - 19)	0.27 (± 0.12)*	0.2 (0.1 - 0.9)	0.37 (0.05 - 1.65)	0.22 (± 0.05)*	1.39 (0.1 - 19.0)
GGT (U/dL)	60 (0 - 425)	57.5 (13 - 274)	53 (0 - 425)	124 (± 98.2)*	47.6 (± 28.5)*	58.5 (11 - 260)
AST (U/dL)	39 (9 - 258)	27.5 (12 - 258)	42.1 (± 19.6)*	43 (9 - 205)	35.6 (± 28.1)*	55.4 (10 - 193)
ALT (U/dL)	36.7 (2 - 247)	40.1 (7 - 247)	38.1 (± 16.5)*	36.1 (± 14.9)*	20 (19 - 51)	31.8 (2 - 100)
DHL (mmol/dL)	434 (20 - 2737)	444 (± 269)*	600 (171 - 2 737)	442 (314 - 1 559)	346 (± 131)*	674 (20 - 2 280)
Fosfatasa Alcalina (mmol/dL)	112 (34 - 547)	116 (45 - 231)	117 (± 53)*	207 (± 174)*	70 (± 12)*	136 (47 - 278)
Calcio (mg/dL)	8.8 (7.8 - 13.6)	8.8 (± 0.5)*	8.6 (± 0.4)*	9.0 (8.0 - 13.6)	9.2 (8.0 - 9.4)	8.6 (7.8 - 9.9)
Fósforo (mg/dL)	3.4 (1.7 - 7.8)	3.4 (± 1.0)*	3.1 (± 1.0)*	3.4 (± 1.1)*	3.5 (3.5 - 4.1)	3.4 (2.3 - 7.8)
Potasio (mEq/dL)	4.0 (2.8 - 5.5)	4.0 (± 0.4)*	4.3 (3.5 - 5.5)	4.0 (± 0.4)*	4.0 (± 0.2)*	3.9 (± 0.5)*
Sodio (mEq/dL)	137.2 (± 4.7)*	137 (132 - 153)	136 (± 3.2)*	135 (± 5.6)*	138 (± 3.5)*	137 (± 5.5)*
Cloro (mEq/dL)	102 (85 - 118)	102 (± 5.2)*	101 (± 3.1)*	101 (± 6.0)*	101 (± 1.3)*	101 (85 - 116)
Magnesio (mg/dL)	2.0 (1.2 - 23)	2.0 (± 0.16)*	3.3 (1.6 - 23)	1.8 (± 0.32)*	1.6 (± 0.37)*	1.9 (± 0.27)*
TSH (mU/L)	1.73 (0.16 - 50.5)	2.23 (± 1.5)*	2.52 (± 1.4)*	5.6 (± 6.2)*	2.28 (± 1.8)*	2.38 (0.16 - 50.5)
T4L (ng/dL)	1.23 (0.2 - 2.63)	1.25 (0.54 - 2.51)	1.23 (0.7 - 2.63)	1.27 (± 0.17)*	1.08 (1.08 - 1.21)	1.29 (0.2 - 1.62)

*Variables con Distribución Normal

** Valor Único.

Dentro de los estudios bioquímicos reportados como positivos/negativos, se encontró que la prueba de Coombs fue positiva en el 20% (n=14), negativa en el 50% (n=14) y no se realizó en el 28.6% (n=20) de los casos. Los ANA se realizaron en el 97.1% (n=68) de los casos, con resultados positivos en 7.1% (n=5), las determinaciones de anticuerpos específicos para Anti-DNA, Anti-Sm, ANCA-C y ANCA-p se obtuvieron en las siguientes frecuencias respectivamente, 97.1% (n= 68), 92.9% (n=65), 92.9 (n=65) y 92.9% (n=65) , siendo positivos en 7.1% (n=5), 2.9% (n=2), 1.4% (n=1) 2.9% (n=2) del mismo orden. Otras variables consideradas fueron el factor reumatoide, obtenido en 97.1% (n=68) con resultados elevados en 5.7% (n=4), el VDRL realizado al 64.2% (n=45) de los sujetos con resultados positivos en 7.1% (n=5), perfil TORCH realizado en el 94.3% (n=66) con determinaciones de IgM positivas para algún microorganismo en 8.6% (n=6), el examen general de orina fue obtenido en el 94.3% (n=66) con datos patológicos en 21.4% (n=15) pacientes.

Respecto al uso de estudios microbiológicos, las frecuencias en la población total se describen en la **Tabla 3**:

Tabla 3. ESTUDIOS MICROBIOLÓGICOS UTILIZADOS Y SUS FRECUENCIAS.

Tipo de Cultivo	Realizado % (n)	No Realizados % (n)	Positivos % (n)	Negativos % (n)	Datos Ausentes % (n)
Hemocultivo	88.5 (6)	5.7 (4)	1.4 (1)	87.1 (61)	5.7 (4)
Mielocultivo	81.4 (57)	12.9 (9)	1.4 (1)	80 (56)	5.7 (4)
Urocultivo	87.2 (61)	7.1 (5)	8.6 (6)	78.6 (55)	5.7 (4)
Cult. Exp.*	68.6 (48)	25.7 (18)	4.3 (3)	64.3 (45)	5.7 (4)
BAAR	70 (49)	24.3 (17)	0 (0)	70 (49)	5.7 (4)
ADA	20 (14)	72.9 (51)	1.4 (1)	18.6 (13)	5.7 (4)
Cult. Z-N**	65.7 (46)	30 (21)	1.4 (1)	64.3 (45)	4.3 (3)
PCR Esp.***	70 (49)	27.1 (19)	10 (7)	60 (42)	2.9 (2)
Cult. LCR	12.9 (9)	84.3 (59)	0 (0)	12.9 (9)	2.9 (2)
Cult. Sinovial	2.9 (2)	94.3 (66)	0 (0)	12.9 (9)	2.9 (2)
Cult. Ascitis	2.9 (2)	94.3 (66)	0 (0)	2.9 (2)	2.9 (2)

* Cultivo de Expectación, **Cultivo Zehl-Neelsen, *** PCR Específica

Relativo al uso de estudios de medicina nuclear, se determinó la frecuencia de realización de gammagrama marcado con Galio, encontrándose el mismo en el 51.4% (n=36) de los casos, con resultados positivos dada la captación anómala del radiofármaco en el 27.1% (n=19) de los pacientes en los cuales se realizó.

En relación al uso de métodos invasivos y su utilidad para establecer el diagnóstico definitivo, se describen sus frecuencias en la **Tabla 4**, tanto de la población en conjunto como por grupo etiológico.

TABLA 4. USO DE MÉTODOS INVASIVOS.

GRUPO	Realizado (n)	No Realizado (n)	Biopsia Anormal (n)	Biopsia Normal (n)	Biopsia Ayudo al Diagnóstico
TODOS	70% (49)	30% (21)	64.3% (45)	5.7% (4)	28.6% (20)
INFECCIOSA	77.8% (14)	22.2% (4)	72.2% (13)	5.6% (1)	44.4% (8)
INFLAMATORIA	70.6% (12)	29.4% (5)	64.7% (11)	5.9% (1)	11.8% (2)
NEOPLÁSICA	100% (9)	0% (0)	100% (9)	0% (0)	100% (9)
MISCELÁNEA	50% (2)	50% (2)	50% (2)	50% (2)	25% (1)
SIN DIAGNÓSTICO	54.6% (12)	45.5% (10)	45.5% (10)	9.1% (2)	0% (0)

Respecto al tipo de estudios invasivos utilizados, la **Figura 2** muestra los subtipos de los mismos, siendo la biopsia de ganglio linfático y el aspirado de médula ósea los que se presentaron con una mayor frecuencia (25.7 y 20% respectivamente), posteriormente, en la **Tabla 5** se muestran los subtipos de estudios invasivos utilizados y su porcentaje y número según grupo etiológico.

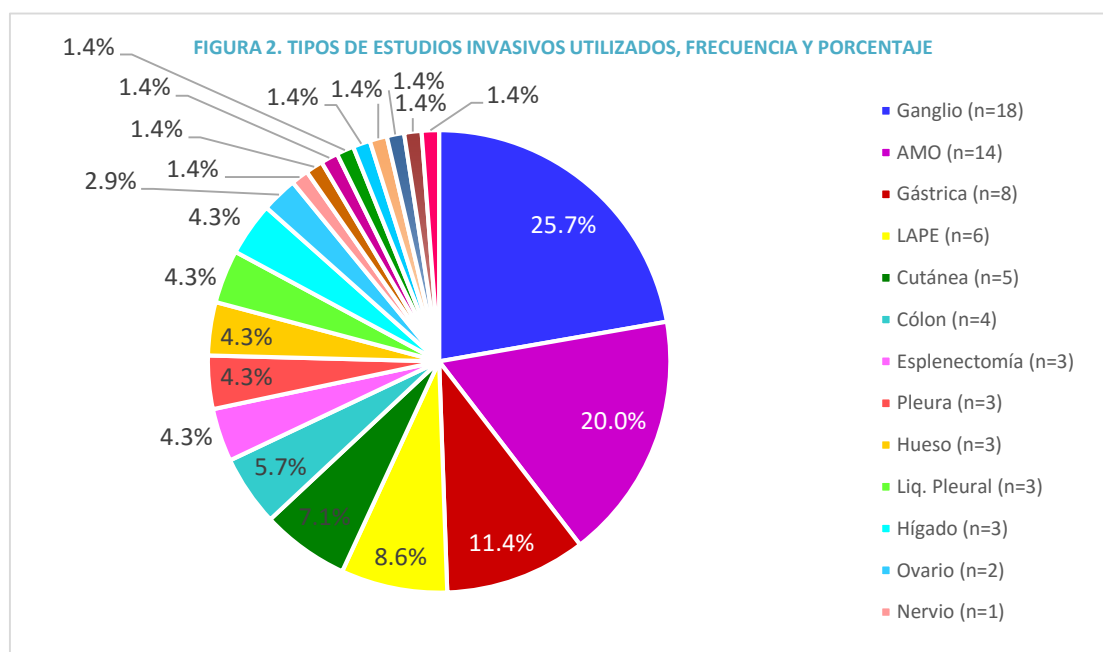


TABLA 5. SUBTIPO DE ESTUDIOS INVASIVOS UTILIZADOS POR GRUPO ETIOLÓGICO

SUBTIPO	TODOS	INFECCIOSA	INFLAMATORIA	NEOPLÁSICA	MISCELÁNEA	SIN DIAGNÓSTICO
Ganglio Linfático	25.7 (18)	22.2 (4)	22.2 (4)	75 (6)	33.3 (1)	13 (3)
AMO	20 (14)	11.1 (2)	33.3 (6)	12.5 (1)	0 (0)	21.7 (5)
Gástrica	11.4 (8)	16.7 (3)	11.1 (2)	0 (0)	0 (0)	13 (3)
LAPE	8.6 (6)	16.7 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	13 (3)
Cutánea	7.1 (5)	11.1 (2)	5.6 (1)	0 (0)	33.3 (1)	4.3 (1)
Cólon	5.7 (4)	5.6 (1)	5.6 (1)	0 (0)	0 (0)	8.7 (2)
Esplenectomía	4.3 (3)	11.1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.3 (1)
Pleura	4.3 (3)	16.7 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hueso	4.3 (3)	0 (0)	0 (0)	12.5 (1)	0 (0)	8.7 (2)
Liq. Pleural	4.3 (3)	5.6 (1)	5.6 (1)	0 (0)	0 (0)	4.3 (1)
Hígado	4.3 (3)	11.1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.3 (1)
Ovario	2.9 (2)	5.6 (1)	5.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nervio	1.4 (1)	0 (0)	5.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Prostática	1.4 (1)	0 (0)	0 (0)	12.5 (1)	0 (0)	0 (0)
Peritoneo	1.4 (1)	5.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
G. Salival	1.4 (1)	0 (0)	5.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Válvula Cardíaca	1.4 (1)	0 (0)	5.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Liq. Peritoneal	1.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.3 (1)
Meninge	1.4 (1)	5.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tiroides	1.4 (1)	0 (0)	5.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Renal	1.4 (1)	0 (0)	5.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Respecto al tiempo de estancia intrahospitalaria y el tiempo que demoró el diagnóstico, a continuación se presenta la **Tabla 6** donde se desglosan los datos tanto a nivel global como por grupo etiológico, debiendo hacerse notar que dado que no se contaban con algunas fechas exactas se recurrió a completar los datos faltantes con la mediana, todo con la intención de poder ofrecer una aproximación.

15. Análisis

Respondiendo al objetivo primero de ésta tesis, se encontró que en la mayoría de los pacientes se llevaron a cabo estudios invasivos (70%), su porcentaje de positividad general fue mayor al 60% y, a diferencia de lo que se reporta en la literatura, sólo en un 28.6% de los casos fueron de utilidad para el diagnóstico final de los pacientes, destacando que dicho rendimiento diagnóstico fue mayor para el grupo de etiología neoplásica e infecciosa con 100% y 44.4% y menor para el grupo de causas inflamatoria con un 11.8%, lo anterior pudiendo obedecer a que las enfermedades neoplásicas tienen como estándar de oro el estudio histopatológico, requisito para su adecuado diagnóstico, clasificación, tratamiento y pronóstico. Para el caso de enfermedades infecciosas también son de gran ayuda dado que ofrecen características distintivas y altamente sugerentes en algunos casos (p.e granulomas caseosos en infección por *Mycobacterium tuberculosis*), no siendo así para enfermedades inflamatorias (p.e LES o Still) donde no existen criterios diagnósticos de las mismas y en la gran mayoría de los casos las características encontradas son de tipo inespecífico, aportando poca información a los casos.

Los estudios más utilizados fueron la biopsia de ganglio linfático y el aspirado de médula ósea, observándose que el primero fue de mayor utilidad también en aquellos pacientes con enfermedades neoplásicas o infecciosas, debiéndose considerar que la mayoría de enfermedades neoplásicas diagnosticadas obedecieron al tipo de linfomas, entidades que tienen como origen de su enfermedad el propio ganglio linfático, entendiéndose el porqué de los resultados. Para el caso de las causas infecciosas los linfonodos y la médula ósea suelen servir de reservorio para múltiples agentes, pudiéndose corroborar con las frecuencias obtenidas. Por otra parte, vale la pena destacar que la realización de otro tipo de estudios invasivos de forma sistémica (p.e. biopsia de hueso, hígado, etc.), sin una pista diagnóstica, parece no ser de utilidad, exponiendo al paciente a procedimientos innecesarios que si pueden tener repercusiones sobre su integridad. Llama la atención la variedad de estudios invasivos en aquellos pacientes sin diagnóstico y que a pesar de los mismos no se logró llegar a una conclusión etiológica.

Contestando a los objetivos secundarios de la presente tesis, dentro de los estudios no invasivos, aquel que ofreció una mayor utilidad fue el gamma-grama, mismo que ofreció datos para el diagnóstico en el 27.1% de los casos, apenas por debajo de los estudios invasivos, y destacando su subutilización (51.4%), abriendo a consideración si ésta puede ser una mejor manera de aprovechar los recursos que con otros estudios (invasivos y no invasivos) que han aportado menor información o resultados inespecíficos, ésta pregunta ha buscado ser contestada por otras series a nivel internacional, encontrándose mayor evidencia a favor de los estudios de medicina nuclear, siendo el caso del PET con 18-FDG uno de los más estudiados en la última década.

Como lo determinado en las múltiples series de FOD a lo largo de su historia, los estudios de laboratorio continúan otorgando poca información o datos inespecíficos para el diagnóstico definitivo, encontrándose en la presente revisión que sólo aquellos estudios serológicos específicos (p.e PCR para Anaplasma) son útiles al momento de establecer un diagnóstico etiológico. Otros datos como leucocitosis, alteraciones en la proporción de subtipos de leucocitos, pruebas de funcionamiento hepático, tiroideo, renal, etc. No aportan información útil para el diagnóstico definitivo de los pacientes y al menos en la presente tesis no se encontraron rangos que ofrezcan orientación respecto al conjunto etiológico.

Respecto a los estudios microbiológicos, llama la atención que en la mayoría de los paciente estudiados se realizaron cultivos, principalmente hemocultivo y urocultivo, y que la positividad de los mismos fue, en el mejor de los casos, de un 5.4%. Todo lo anterior haciendo entrever la poca capacidad de éste tipo de estudios para ofrecer un diagnóstico etiológico y debiéndose cuestionar su sistemática utilización en los protocolos de pacientes con FOD, llevando a procedimientos invasivos en los pacientes y costos en la atención que podrían ser derivados a otros recursos.

En relación a las variables clínicas, destaca que, como se ha descrito ya en la literatura, los patrones de fiebre no orientan hacia un grupo etiológico o diagnóstico específico, lo mismo para la presencia de alteraciones a la exploración física, no debiéndose malinterpretar lo anterior,

entendiendo que la exploración física jamás puede dejarse de lado o ser sustituida por otro tipo de estudio, si bien la presencia de alteraciones (p.e adenopatías, hepatomegalia, esplenomegalia, etc.) no aportan datos específicos para el diagnóstico etiológico, son de suma relevancia para la orientación de protocolos diagnósticos, además de siempre necesaria para la evaluación inicial de un paciente, que en el caso de aquellos con un síndrome febril (No FOD), seguramente orientará para llegar a un diagnóstico y tratamiento oportuno, sin la necesidad de realizar más estudios.

Respecto a las variables demográficas destaca la edad media en la que se encuentra la población de pacientes con FOD (48.5 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, sin embargo en nuestra serie éstas últimas se encuentran en el primer lugar con un 25.7%, apenas por encima de las etiologías inflamatorias (24.2%), haciendo pensar que estamos omitiendo pasos en el estudio de pacientes con potenciales enfermedad infecciosas que deberían de ser reconocidos y tratados para no llegar a nuestra institución. También llama la atención la gran cantidad de pacientes que se encuentran sin diagnósticos (31.4%) 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, observándose que un 18.5% (22 de 119 en total) de los casos identificados no pudieron ser evaluados formalmente por la ausencia de registros.

16. Conclusiones

Los estudios invasivos ofrecen un adecuado rendimiento diagnóstico sin embargo, para el caso de la presente serie, menor al reportado en la literatura, además, existiendo métodos no invasivos como el gamma-grama en nuestro contexto, o el PET en otras series, que han demostrado un rendimiento similar o mejor, por lo que habrá de considerarse su mayor utilización *a posteriori*.

Los estudios de laboratorio y microbiológicos continúan ocupando la gran cantidad de información obtenida de los pacientes con FOD, siendo dicha información la menos útil y específica para orientar al diagnóstico, aunque necesaria como parte del abordaje inicial de un paciente con síndrome febril, de cualquier forma se debe de buscar renovar los algoritmos de estudios de estos pacientes, tomando en cuenta nuevas tecnologías y, más importante, el constante estudio y revaloración del paciente en sí, mediante un adecuado interrogatorio y exploración física exhaustiva.

La prioridad máxima deberá de ser 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.

Mejorar los mecanismos que deriven al paciente al centro de salud pertinente para su abordaje diagnóstico en un menor tiempo, evitando así un tiempo de espera prolongado que sólo irá en contra de la salud del sujeto.

Optimizar el registro de datos de los pacientes dado que una proporción relevante de casos se han perdido a lo largo del tiempo.

17. Bibliografía

1. Burke A. Cunha, MD. Fever of Unknown Origin: Focused Diagnostic Approach Based on Clinical Clues from the History, Physical Examination, and Laboratory Tests. *Infect Dis Clin N Am* 21 (2007) 1137–1187.
2. Petersdorf RG, Beeson PB Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine* 1961(Baltimore) 40: 1-30.
3. Durack DT, Street AC Fever of unknown origin--reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis* 1991 11: 35-51.
4. Daniel C. Knockaert, MD, PhD. Recurrent Fevers of Unknown Origin. *Infect Dis Clin N Am* 21 (2007) 1189–1211.
5. Palafox Castelán Gerardo, Martín del Campo hurtado Juan Pablo. Fiebre de Origen Desconocido. El reto de la Medicina Interna. *Med Int Mex* 2011; 27(6):573-585.
6. Lascurain RE, Pérez Padilla JR. Fiebre de Origen Desconocido, informe de 55 casos atendidos en el Instituto Nacional de Nutrición de 1971 a 1977. *RevInvestClinic* 1980: 32: 234-54.
7. Halabe J, et al. Fever of unknown origin. A study of cases seen at the third level. *Gac Med Mex.* 1992 Jul-Aug;128(4):387-91.
8. Molina-Gamboa J, Rivera Morales I, et, al. El espectro cambiante de la fiebre de origen oscuro, comparaciones con series previas del INNSZ. *Revista de investigación clínica* 1994; 46: 177-85.
9. César Alejandro Arce-Salinas. Classical fever of unknown origin (FUO): current causes in Mexico. *Rev Invest Clin* 2005; 57 (6): 762-769.
10. Casarrubias Ramírez Moises, Alfaro-Mejía J. Alfredo, De Santiago-Leaños Juan, Mendoza-Álvarez A. Sergio, et al. Fiebre de origen oscuro, comparación de dos series con 26 años de diferencia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2015;53 Supl 1:56-17.
11. Lachmann J Helen. Autoinflammatory síndromes as cause of fever of unknown origin. *Clinical Medicine.* 2015: Vol 15, No 3: 295-8.

12. Montasser MF, et al. Changing the face of fever of unknown origin in Egypt: a single hospital study. *Braz J Infect Dis*. 2015.
13. Mulders-Manders Catharina, Simon Anna, Bleeker-Rovers Chantal. Fever of unknown origin. *Clinical Medicine*. 2015: Vol 15, No 3:280-4.
14. Foggo Vanessa, Cavenagh Jamie. Malignant causes of fever of unknown origin. *Clinical Medicine*. 2015: Vol 15, No 3:292-4.
15. Ishiyama Takaaki, Takada Toshinori. Fever of Unknown Origin: Do Well-known Diseases Remain Undiagnosed?. *Intern Med* 54. 2015: 1959-1960.
16. Naito Toshio, Torikai Keito, Mizooka Masafumi, Mitsumoto Fujiko, et. Al. Relationships between Causes of Fever of Unknown Origin and Inflammatory Markers: A Multicenter Collaborative Retrospective Study. *Inter Med* 54. 2015: 1989-1994.
17. Brown Michael. Pyrexia of unknown origin 90 years on: a paradigm of modern clinical medicine. *Postgrad Med J*. 2015:0:1-5.
18. Kass K. Aimee, Marrie J. Thomas. Rewriting History: Fever of Unknown Origin. *The American Journal of Medicine*. Sep 2015: Vol 128, No 9.
19. Zenone T. Démarche diagnostique des fièvres récurrentes prolongées chez l'adulte. *La Revue de médecine interne* 36. 2015: 457-466.
20. Mobeen Rathore. Fever of Unknown Origin: Where Science Meets Art. *Pediatric in Review*. Sep 2015. 36;378.
21. Cunha A. Burke, Lortholary Oliver, Cunha B. Cheston. Fever of Unknown Origin: A Clinical Approach. *The American Journal of Medicine*. Oct 2015: Vol 128, No 10.
22. Kang-Kang Yu, Sheng-Sen Chen, Qing-Xia Ling, Chong Huang, et. Al. Fever of unknown origin: report of 107 cases in a university hospital. *Int J Clin Exp Med*. 2014. 7 (12):5862-5866.
23. Fergus Toa, Bsc. Fever of Unknown Origin: A Clinical Approach. *UBCMJ* February 2013 4(2).
24. Harold W. Horowitz. Fever of Unknown Origin or Fever of Too Many Origins? *NEJM* January 17, 2013 368;3.
25. Hao R, Yuan L. Diagnostic performance of 18F-FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin: a meta-analysis. *Nucl Med Commun*. 2013 Jul;34(7):682-8.
26. Hayakawa Kayoto, Ramasamy Balaji, Chandrasekar H. Pranatharthi. Fever of Unknown Origin: An Evidence-Based Review. *The American Journal of the Medical Sciences*. Oct 2010: Vol 344, No 4.

27. Arnaud Hot. Fever of Unknown Origin in HIV/AIDS Patients. MD. Infect Dis Clin N Am 21 (2007) 1013–1032.
28. Charles S. Bryan Fever of Unknown Origin: Is There a Role for Empiric Therapy?. Infect Dis Clin N Am 21 (2007) 1213–1220.
29. Dennis J. Fever of Unknown Origin Due to Zoonoses. Infect Dis Clin N Am 21 (2007) 963–996.
30. Thierry Zenone, MD. Fever of Unknown Origin in Rheumatic Diseases. Infect Dis Clin N Am 21 (2007) 1115–1135.
31. Jason J. Bofinger. Fever of Unknown Origin Caused by Tuberculosis. Infect Dis Clin N Am 21 (2007) 947–962.
32. Brahiml Koral Oñal. Fever of unknown origin: What is remarkable in the elderly in a developing country? Journal of Infection (2006) 52, 399–404.
33. Romo Jesús, Muñoz Julián. Protocolo diagnóstico en fiebre de origen desconocido para países en vías de desarrollo. Anales de la Facultad de medicina. 2004: Vol 65, No 2.
34. Steven Vanderschueren. From Prolonged Febrile Illness to Fever of Unknown Origin. Arch Intern Med. (2003):163:1033-1041
35. Arnow M Paul, Flaherty P John. Fever of unknown origin. Lancet (1997) 350: 575–80.

ANEXO 1

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	(+) (-)	
Hepatomegalía	(+) (-)	
Esplenomegalia	(+) (-)	
Ascitis	(+) (-)	
Derrame Pleural	(+) (-)	
Lesiones Cutáneas	(+) (-)	
ESTUDIOS NO INVASIVOS		
Laboratorio		
Leucocitos	Bajos () Normales () Elevados ()	
Neutrófilos	Bajos () Normales () Elevados ()	
Linfocitos	Bajos () Normales () Elevados ()	
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 ()	
Bilirrubinas	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 ()	
DHL	Normal () Elevada ()	

Calcio	Bajo () Normal () Elevado ()	
PCR Tejidos o Líq	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 ()	
Laparoscopia	Positiva () Negativa ()	

ANEXO 2

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: “ASOCIACIÓN ENTRE LOS RESULTADOS DE ESTUDIOS INVASIVOS Y EL DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DE PACIENTES CON FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDA 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 los estudios invasivos (aquellos en los que se necesita obtener un fragmento de tejido o invadir al cuerpo con algún aparato) ofrecen información para el diagnóstico etiológico (definitivo) de los paciente 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 establecer el valor de realizar estudios invasivos y así, obtener la causa de la fiebre de origen desconocido. 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 desea participar.

6. Privacidad y confidencialidad: la información que recopilemos 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

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

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

Nombre y firma del testigo 1

Fecha