



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”

TÍTULO

**“INDICADORES CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS DE MALIGNIDAD EN UNA
COHORTE DE PACIENTES CON FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO 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. JUAN JOSÉ SÁNCHEZ HERNÁNDEZ

ASESORES

DRA. MAURA ESTELA NOYOLA GARCÍA

DR. JUAN CARLOS ANDA GARAY

Ciudad de México.

Febrero de 2020



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.

**INDICADORES CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS DE MALIGNIDAD EN UNA COHORTE DE
PACIENTES CON FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO EN UN HOSPITAL DE TERCER**



VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DR. JUAN CARLOS ANDA GARAY
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DRA. MAURA ESTELA NOYOLA GARCÍA
MÉDICO INTERNISTA ADSCRITO AL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI.

DR. JUAN CARLOS ANDA GARAY
JEFE DE SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CMN SIGLO XXI.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL
CIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034

Registro CONRIOPTICA CONRIOPTICA 06 CFI 023 2017082

FECHA Lunes, 15 de julio de 2019

Dr. MAURA ESTELA NOYOLA GARCIA

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **INDICADORES CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS DE MALIGNIDAD EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, 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 **APROBADO**.

Número de Registro Institucional

R-2019-3601-185

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Fredy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprens

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

Agradecimientos:

A mí Madre por estar en mi corazón y en mi mente en cada momento... por llevarme a su consultorio desde niño... y por ser la luz que ilumina mi camino...

A mi Padre y Hermano por estar juntos en el momento más difícil de nuestras vidas... por nunca verlos rendidos.

A mis tíos y primos por tanto apoyo incondicional, por acompañarme siempre.

A mi Padre de España, mi amigo, mi consejero, mi guía espiritual por pedir por mí cada día en la Almudena...

A mis maestros y tutores por tanta paciencia y por mostrarme el sentido de la medicina.

Y ante todo a mí compañera de vida, amiga y pareja por su cariño y amor... por estar en los buenos momentos y sobre todo en los malos, por levantarme cuando todo parecía perdido y por confiar en mí...

ÍNDICE

RESÚMEN.....	07
DATOS DE LA TESIS.....	09
ANTECEDENTES.....	11
JUSTIFICACIÓN.....	21
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	22
OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	22
Objetivo principal	
Objetivos secundarios	
HIPÓTESIS.....	23
MATERIAL Y METODO	
Diseño de estudio	23
Universo de trabajo	23
Tamaño de la muestra	24
Criterios de selección.....	23
Criterios de inclusión.....	24
Criterios de exclusión.....	25
Criterios de eliminación.....	25
Variables de estudio	26
ANÁLISIS ESTADÍSTICOS.....	30
IMPLICACIONES ÉTICAS.....	31
RECURSOS PARA EL ESTUDIO.....	31
Recursos humanos.....	31

Recursos materiales.....	31
Recursos económicos.....	32
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	32
RESULTADOS.....	34
DISCUSION.....	47
CONCLUSION.....	50
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51
ANEXOS.....	55
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.....	55
CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	57

RESUMEN

Título del Protocolo: INDICADORES CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS DE MALIGNIDAD EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL.

Introducción: La fiebre es un signo clínico común en la práctica diaria, sin embargo, la fiebre de origen desconocido (FOD) se refiere a una enfermedad febril prolongada sin una etiología establecida a pesar de una evaluación intensiva con múltiples pruebas de diagnóstico. Se han recopilado grandes series de casos de FOD que aplican esta definición a lo largo de varias décadas; esto facilita un acercamiento a los pacientes con FOD y una comprensión de los patrones cambiantes de FOD con el tiempo y las nuevas técnicas de diagnóstico. Dentro de las causas de FOD se han descrito 5 grupos que comprenden entidades infecciosas, inflamatorias, neoplásicas, misceláneos y sin diagnóstico. En 1961, el 19% de las FOD se atribuyeron al cáncer y en 2007 este había caído al 7%¹. La fiebre de causa neoplásica es más comúnmente diagnosticada, sin embargo, no hay un patrón de fiebre patognomónico de malignidad por lo que se propone identificar la asociación entre indicadores clínicos y bioquímicos con el diagnóstico final de malignidad como causa de fiebre de origen desconocido.

Objetivo: Identificar marcadores clínicos y bioquímicos de malignidad en una cohorte de pacientes con FOD en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional siglo XXI.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, analítico de tipo transversal, basado en la cohorte de pacientes con FOD del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, que incluye pacientes captados de enero 2011 a diciembre 2018 corroborándose el diagnóstico de FOD clásica y determinándose indicadores clínicos básicos (edad, somatometría, antecedente de pérdida de peso, cuantificación, patrón de fiebre, entre otros) y bioquímicos (Albumina sérica, deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina, ácido úrico, índice neutrófilo linfocito, entre otros) y su utilidad para orientar la ruta diagnóstica entre enfermedad neoplásica y no neoplásica.

Desarrollo: Se revisó y se identificó a todos los pacientes con diagnóstico de fiebre de origen desconocido captados durante el periodo de enero 2011 a diciembre de 2018. Analizamos sus

datos a partir de la cohorte documentada previamente y complementaremos con la revisión de expedientes. Se consideraron variables clínicas y bioquímicas básicas y se buscaron diferencias significativas entre los sub grupos de pacientes con diagnóstico de FOD que tengan un diagnóstico neoplásico final de los que tengan otra causa de FOD.

Análisis estadístico: Estadística descriptiva consistente en frecuencias y porcentajes de variables cualitativas, se calcularán medias y desviación estándar en aquellas variables numéricas con distribución normal. Medianas y rangos para aquellas variables cuantitativas de libre distribución. Establecimos mediante X^2 la comparación de porcentajes de certeza diagnóstica en cada diagnóstico.

Resultados: Se analizaron un total de 83 casos de fiebre de origen desconocido, 64 pacientes con diagnóstico conocido de los cuales 15 presentaron diagnóstico de neoplasia y 49 con diagnóstico no neoplásico. Los cánceres más frecuentes fueron linfoma de no Hodgkin, seguido de linfoma de Hodgkin. El análisis bivariado de las características clínicas evidenció que la edad mayor de 60 años es estadísticamente significativa con $p = 0.007$ para malignidad. La presencia de artralgias y fiebre de origen desconocido asocia etiología diferente a la neoplásica con una significancia estadística de $p = 0.001$. En el análisis bivariado para características bioquímicas se encontró que la ferritina sérica mayor de 1000 presenta una tendencia para causa neoplásica con una $p = 0.056$.

Conclusiones: La edad mayor a 60 años en pacientes con fiebre de origen desconocido asocia malignidad, la presencia de artralgias y fiebre de origen desconocido asocia causa no neoplásica. El nivel de ferritina sérica mayor de 1000 presenta una tendencia para origen neoplásica.

Palabras clave: Fiebre de origen desconocido, malignidad y fiebre, predictores clínicos de malignidad en fiebre.

1. **DATOS DE LA TESIS**

2. 1. **DATOS DEL ALUMNO**

APELLIDO PATERNO	Sánchez
APELLIDO MATERNO	Hernández
NOMBRE	Juan José
TELEFONO	(22) 11 20 1249, 56-27-69-00, ext. 21544
CARRERA	Medicina Interna
CORREO ELECTRÓNICO	jjsh777@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 SEPÚLVEDAGUTIÉRREZ" 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

DATOS DE LA TESIS	
Título	“ INDICADORES CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS DE MALIGNIDAD EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL ”
Subtitulo	FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO Y MALIGNIDAD
No. de páginas	57
Año	2019
Número de registro	R-2019-3601-185

ANTECEDENTES

- **DEFINICIÓN**

La fiebre es un signo clínico común en la práctica diaria, sin embargo, la fiebre de origen desconocido (FOD) se refiere a una enfermedad febril prolongada sin una etiología establecida a pesar de la evaluación intensiva y las pruebas de diagnóstico. Se han recopilado grandes series de casos de FOD que aplican esta definición a lo largo de varias décadas; esto facilita un acercamiento a los pacientes con FOD y una comprensión de los patrones cambiantes de FOD con el tiempo y las nuevas técnicas de diagnóstico. El primer antecedente publicado de esta patología se remonta a 1955 cuando Keefer describió sistemáticamente las características clínicas diagnósticas en las alteraciones asociadas con fiebre prolongada sin diagnóstico preciso.¹

La primera definición formal de FOD es considerada la realizada por Petersdorf y Beeson en el año de 1961 a partir de un análisis prospectivo de 100 casos y ha sido durante mucho tiempo el estándar clínico¹, los cuales la establecieron como 1) Fiebre superior a 38.3°C en varias ocasiones, 2) Duración de la fiebre durante al menos tres semanas, 3) Diagnóstico incierto después de una semana de estudio en el hospital. Esta definición prevaleció por 30 años.¹

Sin embargo, 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 cultivos⁴.

- FOD asociada a virus de inmunodeficiencia humana (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 Knockaert⁵ 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.

- **EPIDEMIOLOGIA .**

Se han recopilado grandes series de casos de FOD que aplican esta definición durante varias décadas; esto facilita un acercamiento a los pacientes con FOD y una comprensión de los patrones cambiantes de FOD con el tiempo y las nuevas técnicas de diagnóstico.

Las causas más frecuentes de FOD son las infecciones, seguidas de las enfermedades inflamatorias no infecciosas y la malignidad⁶⁻¹⁴. Las infecciones y neoplasias malignas como causas de FOD han disminuido con el tiempo, mientras que las enfermedades inflamatorias y las fiebres no diagnosticadas han aumentado¹⁵. Las infecciones y las enfermedades

inflamatorias no infecciosas representan cada una de 15 a 25 por ciento de las FOD, mientras que las neoplasias malignas causan menos del 20 por ciento de estas fiebres. La tasa de pacientes sin diagnóstico en los estudios publicados desde 1990 ha variado ampliamente de 9 a 51 por ciento ^{8-13, 16}. La prevalencia de diversas afecciones febriles también refleja la geografía, las subpoblaciones en estudio, los factores microbianos, del huésped y los servicios hospitalarios y de salud.

En 1961, Browder et al. ¹⁷ estudiaron la importancia de la fiebre en pacientes con enfermedades neoplásicas, dicho estudio se realizó en 343 pacientes con cáncer ingresados en un hospital general durante el periodo de un año, encontraron una alta incidencia de fiebre en aquellos pacientes con cáncer. Más recientemente, Toussaint et al. ¹⁸ realizó un estudio similar en 477 pacientes con cáncer que ingresaron con fiebre en un hospital oncológico. Las infecciones, causas no infecciosas (fármacos, metástasis, tumor primario, postoperatorio) y FOD fueron responsables de la fiebre en 67, 23 y 10% respectivamente. Las causas no infecciosas se debieron a la propia neoplasia y fueron las causas más frecuentes (41%) en pacientes no neutropénicos; en pacientes neutropénicos, el 13% de las fiebres fueron por causas no infecciosas, principalmente medicamentos. Por otro lado, Klastersky et al.¹⁹ exploraron las causas de FOD, definidas siguiendo los criterios originales de Petersdorf y Beeson ⁷, en 100 pacientes con cáncer. Las infecciones fueron causa de fiebre en el 37% de los pacientes. Concluyeron que la fiebre podría atribuirse a la propia neoplasia en 18 pacientes (38%): 5 tenían leucemia aguda en recaída, 6 tenían linfomas extensos, 7 presentaron carcinomas metastásicos generalizados y, en 6 de ellos, se presentaron metástasis hepáticas grandes. En general, FOD fue un evento relativamente raro en esa población (0,7%). En el estudio de Vanderschueren et al.⁹, la FOD causada por la neoplasia se observó en el 15% de 192 pacientes, la mayoría tenía enfermedad de Hodgkin, linfomas, leucemia o linfadenopatía angioinmunoblástica; Se encontraron tumores sólidos solo en 7 pacientes. En el estudio de Bleeker-Rovers et al ¹³, la neoplasia fue responsable del 7% de 73 pacientes con FOD; de los cuales 5 pacientes tuvieron linfomas.

En nuestro país ha sido publicado en el año 2015 un estudio comparativo entre dos series de casos. La primera serie de 1979 a 1987, que fue publicada por Frati et al.²⁰ y la segunda, una serie de 2004 a 2014, de registros del Centro médico “La Raza”. Se compararon datos demográficos, diagnósticos finales y pruebas diagnósticas utilizadas. En el estudio se incluyeron 127 pacientes en la serie de 1979 a 1987, y 118 en la serie de 2004 a 2014. La serie más reciente tuvo menos casos ocasionados por infecciones, ($p = 0.024$) y más enfermedades inflamatorias no infecciosas ($p = 0.0004$). Se mantuvieron constantes las enfermedades neoplásicas y los casos con diagnóstico desconocido. Variaron poco las pruebas de laboratorio realizadas y su utilidad diagnóstica; en cambio los estudios de imagen fueron menos útiles en la serie 2004 a 2014 ($p = 0.00003$). Las biopsias y la laparotomía fueron frecuentemente realizadas y útiles en ambas series. Se concluye que en la última serie hubo más enfermedades inflamatorias no infecciosas a expensas de un menor número de infecciones y que los estudios invasivos siguen siendo necesarios²⁰.

- **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 principales⁵:

- Infecciosa, siendo una de las principales causas de FOD.
- Neoplásica, teniendo como principales representantes en México según Arce Salinas²¹, 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%.

CAUSAS DE MALIGNIDAD EN FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO.

o Fisiopatogenia de la fiebre asociada a malignidad.

Los mecanismos por los cuales los tumores malignos inducen fiebre, no están bien caracterizados de acuerdo a la literatura actual. Se considera relacionada a la liberación de citocinas pirógenas, ya sea liberadas directamente de las células tumorales o de los macrófagos que responden al tumor, es probable que desempeñen un papel importante, en particular la interleucina (IL) -1, la IL-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF) α . Las citoquinas inducen la prostaglandina E₂ que actúa sobre el hipotálamo, causando un cambio en el punto de ajuste termostático. Aunque el cáncer es a menudo una preocupación en la FOD, la malignidad parece explicar una proporción decreciente de todos los casos ²².

En la década de los sesenta se consideraba, de acuerdo a algunas series, que el 19% de las FOD tenía un origen neoplásico, sin embargo en la primera década del siglo XXI este porcentaje se había reducido hasta el 7%. Las fiebres neoplásicas se encuentran más frecuentemente en el contexto de pacientes febriles con una neoplasia maligna conocida y presentan un desafío diagnóstico al diferenciar si la fiebre es atribuible a una infección, terapia o enfermedad. Desafortunadamente no hay un patrón de fiebre patognomónico del cáncer. Clásicamente, la fiebre neoplásica puede estar menos asociada con temblores, taquicardia y episodios de hipotensión que otras causas. La fiebre en estos pacientes mejora más discretamente con paracetamol y pueden responder mejor al medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINE). Pueden aparecer patrones de fiebre cíclica. El más conocido de estos es la

fiebre de Pel-Ebstein asociada con el linfoma de Hodgkin²³. Sin embargo, el patrón de una semana de fiebre alta, seguido de un período afebril de duración similar, es raro, y su especificidad para el linfoma de Hodgkin y su existencia como una entidad en absoluto es contenciosa²³. En el año de 1984 surgió un interesante estudio compilatorio de una serie de pequeños ensayos publicado por Chang y Gross²⁴, donde se observó que la fiebre neoplásica fue suprimida por el naproxeno. En aquel estudio la disminución de la temperatura ocurrió en 14 de 15 pacientes con fiebre neoplásica en contraste con ninguno de los 5 pacientes con fiebre debido a causas infecciosas. Dos pacientes con enfermedad del tejido conectivo tuvieron disminución parcial de la temperatura. En pacientes con fiebre neoplásica, las fiebres se resolvieron en 24 horas y los pacientes permanecieron afebriles siempre y cuando siguieron tomando naproxeno. Esto condujo a la descripción de una prueba de naproxeno y la sugerencia de criterios diagnósticos para la fiebre neoplásica²⁵. Los datos de seguimiento de grupos más grandes de pacientes con cáncer apoyó que la prueba de naproxeno tiene un alto grado de sensibilidad y especificidad, con un alto valor predictivo positivo^{26,27}, sin embargo, actualmente dichos resultados son controversiales. Particularmente cuando la sospecha clínica es alta, esto puede proporcionar una ayuda efectiva para diferenciar neoplásicos de fiebre infecciosa en pacientes con cáncer en los que el naproxeno no está contraindicado. Actualmente de acuerdo a nuevos estudios comparativos se considera que dicha prueba no representa una manera fiable de pronosticar malignidad, por tal motivo en el presente estudio no se considerara.

- **Cánceres más asociados con fiebre neoplásica**

Entre los cánceres, referidos a nivel mundial, más comúnmente asociados a fiebre paraneoplásica se incluyen: enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin, carcinoma de células renales, carcinoma hepatocelular, leucemia mieloide aguda, leucemia de células peludas, glioblastoma multiforme, crisis blástica de leucemia mielógena crónica, cáncer de ovario, mixoma auricular y enfermedad de Castleman. La fiebre neoplásica tiene diferentes manifestaciones y significado dependiendo del tipo de tumor subyacente, y puede tener valor

pronóstico. En estudios mexicanos se ha encontrado similitud a lo reportado en la literatura mundial ²⁰.

En el caso del linfoma se han observado altos niveles de IL-6 e IL-10, y la presencia de síntomas B se correlacionan con niveles séricos de IL-6.²⁸ los síntomas B, incluyendo fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso están presentes en aproximadamente el 25% de los pacientes con enfermedad de Hodgkin. Los síntomas B se asocian con un peor pronóstico. En el caso de carcinoma de células renales existen series, donde hasta el 20% de los pacientes asocian fiebre y síntomas sistémicos, que incluyen pérdida de peso, hipertensión y fenómenos paraneoplásicos. Existe una correlación directa con el tamaño del tumor. En un estudio previo, Song²⁹ informó un aumento de 1,54 probabilidades de síntomas sistémicos con cada 1 cm de aumento en el tamaño del tumor. Parece lógico que los tumores más grandes pueden producir o provocar mayores concentraciones de mediadores influyentes en la generación de fiebre. En pacientes con CCR, se ha asociado el incrementado de los niveles séricos de IL-6 a fiebre neoplásica y menor capacidad de respuesta a inmunoterapia ³⁰⁻³².

Marcadores en malignidad.

Un marcador bioquímico es un producto o sustancia medible del organismo que se utiliza como indicador del estado biológico para determinar objetivamente procesos fisiológicos o patológicos en el organismo que ocurren en la salud, enfermedad o en diferentes situaciones, siendo un marcador bioquímico predictor de malignidad aquel que nos orienta a causa neoplásica; un marcador clínico para malignidad es aquel hallazgo en la historia clínica o la exploración física que nos permite identificar pacientes que pueden cursar con patología neoplásica. De acuerdo a la literatura, en el estudio de Hernández et-al ³³, se proponen variables que asociadas a la pérdida de peso involuntaria (PPI) predicen malignidad. La PPI no es un síntoma específico pero es común en enfermedades con cursos crónicos o subagudos. ³⁴⁻⁴⁶. Junto con astenia, anorexia y malestar, a menudo se refieren como "síntomas constitucionales" ^{47,38}. Más frecuentemente, la PPI está acompañado de otros más específicos

que manifiestan, o pueden manifestar, características "clave" para el diagnóstico del paciente. En el caso de PPI aislada, el diagnóstico diferencial puede ser desafiante, al igual que con el paciente diagnosticado de FOD; la mayoría de las causas de PPI aislada pertenecen a uno de tres categorías: enfermedades neoplásicas malignas, enfermedades inflamatorias / infecciosas crónicas, justo como ocurre en las etiologías de la FOD. El paso diagnóstico más importante cuando se trata de PPI aislada y fiebre de origen desconocido suele ser diferenciar la primera categoría de diagnóstico de los demás. Antecedentes de marcadores clínicos y bioquímicos los podemos encontrar en el estudio de Hernández³³ quien valida un método diagnóstico en pacientes con PPI determinado por regresión logística de variables básicas significativas que orientan a malignidad, dentro de ellas se encuentran: la edad mayor de 80 años (OR 3.4 (1.1-9.7), P (0.016)), leucocitos mayor de 12000 cells/mm³ (OR 3.6 (1.3-10.1), P (<0.0001)), albumina sérica > 3.5 g/dl (OR 0.15 (0.07-0.3), P (0.0001)), fosfatasa alcalina sérica > 300 U/l (OR 11.9 (3.9–36.2), P (< 0.00001)), Deshidrogenasa láctica sérica > 500 U/L (OR 12.5 (3.9–39.8), P (< 0.00001))³³. Algunos otros marcadores bioquímicos que pueden asociarse son ácido úrico sérico, proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular, ferritina; clínicamente el antecedente de cáncer en familiares de primer grado, tabaquismo intenso, la raza, sobrepeso, obesidad, inmunodepresión, fiebre, síntomas b clásicamente se han considerado. Por otro lado, se han realizado propuestas que incluyen el cálculo de índices en los estudios básicos dentro del abordaje de la FOD, uno de ellos es el neutrófilo-linfocito, que se obtiene de dividir el conteo total de neutrófilos entre el número de linfocitos en una citometría 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 pancreático ³⁹. 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 biliar⁴⁰.

Se ha reportado por Gong⁴⁰, 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 agudas⁴³, cáncer, enfermedad coronaria o enfermedades metabólicas. Existen diversos estudios sobre el papel del índice neutrófilo-linfocito (INL) en diferentes tipos de cáncer, concluyendo que son un marcador pronóstico útil. En un metaanálisis⁴⁴ 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 ovario⁴⁵.

Existen varios ejemplos de la utilización del INL en el abordaje de la FOD, un ejemplo es el estudio clínico que se realizó en el Hospital Universitario de Haukeland, Bergen, Noruega por Naess et al.⁴⁶, 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 virales⁴⁷. Por otro lado se ha reportado que la combinación del conteo de eosinófilos junto con los niveles de ferritina y PCR puede ayudar a diferenciar causa infecciosa de no infecciosa ⁴⁸.

La FOD a lo largo del tiempo constituye una forma de presentación de neoplasia oculta. En los últimos 50 años aunque se ha mostrado una disminución en el porcentaje de casos de malignidad asociados⁴⁹, como lo muestran estudios de los últimos años incluyendo series mexicanas ²⁰, sin embargo podemos observar que a pesar de las nueva herramientas tecnológicas y de abordajes más profundos la causa neoplásica permanece constante. Consideramos este punto fundamental para la realización de este trabajo que busca, dentro de la subpoblación neoplásica en los pacientes con FOD en un hospital de tercer nivel, las variables clínicas y bioquímicas básicas que orienten a malignidad por su significancia estadística.

JUSTIFICACIÓN

La fiebre de origen desconocido representa un reto para el médico durante el abordaje en busca del diagnóstico final. La ruta diagnóstica en muchas ocasiones requiere el internamiento del paciente en un hospital de tercer nivel para la realización de múltiples estudios, muchos de ellos de alto costo; actualmente no existe aún un método diagnóstico único que haya mostrado superioridad a los otros. La búsqueda de indicadores clínicos y bioquímicos tempranos son necesarios para ayudarnos a orientar el diagnóstico con el objetivo de reducir costos y recursos y no retrasar el diagnóstico temprano para establecer un tratamiento oportuno.

Clásicamente se han considerado algunas alteraciones analíticas como predictores de malignidad en general en pacientes con pérdida de peso involuntaria aislada sin síntomas específicos; es por eso que consideramos la realización del presente estudio que tiene como finalidad encontrar los marcadores clínicos y bioquímicos básicos que permitan discriminar entre causas neoplásicas y no neoplásicas en pacientes con diagnóstico de FOD y permitan normar la conducta diagnóstica y terapéutica de manera temprana.

Por lo tanto, la identificación de marcadores clínicos y bioquímicos básicos puede desde el abordaje inicial orientar una ruta diagnóstica, lo cual beneficiaría al clínico y a la institución por reducción de costos durante el estudio de cada caso y beneficiaría al paciente acortando el tiempo desde la clínica al inicio del tratamiento.

Siendo el Centro Médico Nacional un hospital de concentración en cuyo servicio de medicina interna se estudia entidades complejas de difícil abordaje y diagnóstico, es el lugar ideal para la realización de este estudio, obteniendo valiosa información de pacientes mexicanos que puede compararse de manera global.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La FOD es una entidad de difícil diagnóstico, que habitualmente conlleva un curso clínico prolongado, un abordaje diagnóstico complejo que ocasiona no solo gran sufrimiento al paciente si no también costos elevados ya que se requieren de diversos estudios clínicos básicos así como invasivos para llegar a la certeza diagnóstica. Evaluar si existen indicadores clínicos o bioquímicos que permita discriminar entre causas neoplásicas y no neoplásicas en pacientes con diagnóstico de FOD será muy importante ya que estos podrían ayudar a dirigir el abordaje diagnóstico.

Por consiguiente, se plantea la siguiente pregunta:

¿Cuáles son los indicadores clínicos y bioquímicos frecuentemente asociados a neoplasias en una cohorte de pacientes con FOD en un hospital de tercer nivel?

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Determinar cuales son los marcadores clínicos y bioquímicos que se asocian con mayor frecuencia a FOD de causa neoplásica.

Objetivos particulares:

- Evaluar si los síntomas B se asocia a FOD de causa neoplásica
- Evaluar si la presencia de hepatoesplenomegalia fue más frecuente en FOD de causa neoplásica
- Determinar si la DHL >1500 UI/L se encuentra elevada en FOD de causa neoplásica
- Determinar si el índice neutrófilo linfocito < 5 se asocia a FOD de causa neoplásica
- Determinar si la PCR elevada se asocia a FOD de causa neoplásica

HIPÓTESIS Hipótesis nula:

Los presencia de síntomas B, adenomegalias, hepatoesplenomegalia, edad mayor de 60 años, DHL >1500, INL <5, PCR elevada se encuentran asociados a FOD clásica de origen neoplásico, frente a otros grupos etiológicos.

Hipótesis alterna:

Los presencia de síntomas B, adenomegalias, hepatoesplenomegalia, edad mayor de 60 años, DHL >1500, INL <5, PCR elevada no se encuentran asociados a FOD clásica de origen neoplásico, frente a otros grupos etiológicos.

MATERIAL Y MÉTODOS

- **Tipo de Estudio**

Por el control de la maniobra: observacional

Por el número de mediciones: transversal

Por la temporalidad del fenómeno y la fuente de información: retrospectivo

Por la naturaleza del estudio: clínico

Se realizó un estudio observacional, transversal y descriptivo, en una cohorte de pacientes con FOD de causa neoplásica en un hospital de tercer nivel.

- **Universo**

Pacientes diagnosticados con FOD en el servicio de Medicina Interna entre en el periodo comprendido de enero de 2011 a diciembre de 2018 en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

- **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 2018 y que cumplan con los criterios de inclusión y no tengan algún criterio de exclusión.

- **Tamaño de la Muestra**

Pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de Fiebre de origen desconocido de causa neoplásica y no neoplásica atendidos en el servicio de Medicina Interna en el periodo comprendido de enero de 2011 a diciembre de 2018.

- **Criterios de Inclusión:**

- Cumplir 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 2018.
- Se incluirán aquellos con FOD de etiología neoplásica, infecciosa y autoinmune y/o inflamatoria

- **Criterios de Exclusión**

- Tener diagnóstico previo de neoplasia.
- 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 citometría hemática.
- Pérdida del seguimiento del paciente.

- **Criterios de Eliminación**

- Pérdida del seguimiento del paciente antes del diagnóstico final.
- Muerte del paciente sin diagnóstico final.

VARIABLES

VARIABLE	TIPO	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION
CLINICAS				
Edad	Cuantitativa discreta	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
Antecedente de neoplasia en familiar de primer grado	Cualitativa nominal	Padre, madre o hijos con diagnóstico de cancer.	Se toma del referido en nota de ingreso.	Presente / Ausente
Peso	Cuantitativa discreta	Kilogramos de peso corporal	Se toma del referido en nota de ingreso.	Numérica / kilogramos de peso
Talla	Cuantitativa discreta	Estatura en bipedestación en Centímetros	Se toma del referido en nota de ingreso.	Numérica / estatura en centímetros
Índice de masa corporal	Cuantitativa discreta	Peso en kilogramos entre estatura en metros cuadrados	<18 peso bajo 18–24.9 normal 25-29.9sobrepeso >30.0 obesidad	Numérica / Kg/m ²
Tabaquismo	Cuantitativa discreta	Se cuantifica por índice tabáquico	Numero de cigarrillos por el número de años fumados entre 20.	Numérica / número de paquetes año.
Tiempo de evolución de la fiebre	Cuantitativa discreta	Numero de semanas con fiebre desde inicio de la clínica	Se toma del referido en nota de ingreso.	Numérica / numero de semanas
Grados máximo de la fiebre	Cuantitativa discreta	Temperatura mayor cuantificada en grados centígrados durante la evolución	Se toma del referido en nota de ingreso.	Numérica / temperatura en grados centígrados
Patrón de la fiebre	Cualitativa nominal	Presentación clínica del aumento de la temperatura corporal de acuerdo al tiempo.	Se toma del referido en nota de ingreso.	Continúa, intermitente, ondulante, periodica, recurrente y remitente.

Síntomas B	Cualitativa nominal	Diaforesis nocturna, temperatura mayor de 38.3°C , pérdida de peso mayor del 10% en los últimos 6 meses.	Se toma del referido en nota de ingreso.	Presente / Ausente
Pérdida de peso	Cuantitativa discreta	Kilogramos de peso corporal perdidos de manera involuntaria.	Se toma del referido en nota de ingreso.	Numérica / kilogramos perdidos.
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	Evidencia clínica de síndrome de derrame	Presente / Ausente

		torácica	pleural a la exploración física o de líquido libre en tórax por USG o TC, detectado a lo largo del internamiento.	
Bioquímicas				
Leucocitos	Cualitativa continua	Número de leucocitos totales circulantes en la Ciometría hemática.	Número de células por mm ³	Células por mm ³
Neutrófilos	Cualitativa continua	Número de neutrófilos totales circulantes en la Ciometría hemática.	Número de células por mm ³	Células por mm ³
Linfocitos	Cualitativa continua	Número de linfocitos totales circulantes en la Ciometría 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 Ciometría 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 politómica	Se refiere al volumen promedio de unos eritrocitos, determinado en femtolitros.	Microcitosis: <80fmL Normocitosis: 80-100fmL Macrocitosis: >100fmL	Microcitosis Normocitosis Macrocitosis
HCM	Cualitativa politómica	Se trata de la cantidad promedio de hemoglobina que contiene un eritrocito, determinada en picogramos.	Hipocromía:<27pg Normocromía:27-31pg Hiperchromía:>31pg	Hipocromía Normocromía Hiperchromía
Plaquetas	Cualitativa politómica	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	Normal: <0.05mg/dL Elevada: >0.05mg/dL	Normal / Elevada

		cantidad de proteína C reactiva en el plasma de una muestra sanguínea.		
Ferritina	Cualitativa Dicotómica	Concentración de Ferritina en una muestra de sangre.	Normal: 30-300ng/mL Elevada: >300ng/mL	Elevada / Normal
DHL	Cualitativa Dicotómica	Concentración de DHL en una muestra de sangre.	Normal: 125 – 243 U/L Elevada >243 U/L	Elevada / Normal
Albumina	Cualitativa Dicotómica	Concentración de albumina en una muestra de sangre.	Normal: 3.4 – 5.4 g/dL Elevada >5.4 g/dL	Bajo / Normal / Elevado
Ácido úrico	Cualitativa Dicotómica	Concentración de ácido úrico en una muestra de sangre.	Normal: 3 – 5.5 g/dL Elevada >5.6 g/dL	Bajo / Normal / Elevado
DIAGNOSTICO 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.	1) Neoplásica 2) Infecciosa 3) 3.- Autoinmune

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

La información obtenida se cuantificó y tabuló por medio de una hoja de cálculo, para analizarlos con ayuda del paquete estadístico IBM SPSS versión 25.

Para la descripción de la población se utilizó estadística básica.

Las variables cualitativas se expresaron en frecuencia, porcentajes.

Las variables demográficas, clínicas, laboratorio y gabinete se analizaron con medidas de tendencia central.

A las variables cuantitativas se aplicaron pruebas de normalidad de Shapiro Wilks, de tal forma que las variables cuantitativas con distribución normal se expresaron en medias, desviación estándar. Aquellas con libre distribución mediana, mínimo y máximo.

Se catalogaron aquellos pacientes con diagnóstico definitivo de neoplasia, se estableció una comparación de proporciones mediante Chi2 para aquellos con certeza diagnóstica.

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 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 clasificó 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.

RECURSOS PARA EL ESTUDIO

1. Recursos humanos

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

2. Recursos materiales

- Expedientes clínicos de 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 2018 en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- 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.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

- Enero a febrero del 2019: elaboración de protocolo de investigación.
- Marzo de 2019: solicitud de autorización por el comité local de investigación en salud, revisión de registros y recopilación de datos
- Abril de 2019 descripción de datos demográficos, clínicos, estudios de laboratorio e imagen, proceso de resultados.
- Mayo de 2019 elaboración de discusión, revisión y corrección.
- Junio de 2019 impresión y entrega de tesis.

Actividades	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio
Revisión de la literatura						
Planteamiento del problema						
Desarrollo del protocolo						
Presentación al comité de investigación						
Recolección de datos						
Análisis de resultados						
Redacción del trabajo						
Publicación						

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 cumplieron 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 25, describiéndose frecuencias según el carácter de la variable y su tipo de distribución.

Resultados

Se revisaron los censos de los pacientes hospitalizados del servicio de medicina interna del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI de enero 2011 a diciembre de 2018, seleccionando a aquellos que incluyeran en sus diagnósticos “Fiebre en estudio”, “Fiebre de Origen Oscuro”, “Fiebre de Origen Desconocido”, “Fiebre de Origen Desconocido clásica” o “Síndrome Febril ” obteniéndose un total de 164 casos (**Figura 1**), mismos de los cuales se recuperaron únicamente 127 expedientes, corroborándose el diagnóstico de Fiebre de Origen Desconocido (FOD) en 83 casos, de éstos, 19 pacientes aun no tienen una causa definitiva diagnóstica. 64 pacientes se incluyeron en nuestro estudio los cuales 15 se confirman de causa neoplásica y 49 con diagnostico final causa no neoplásica.

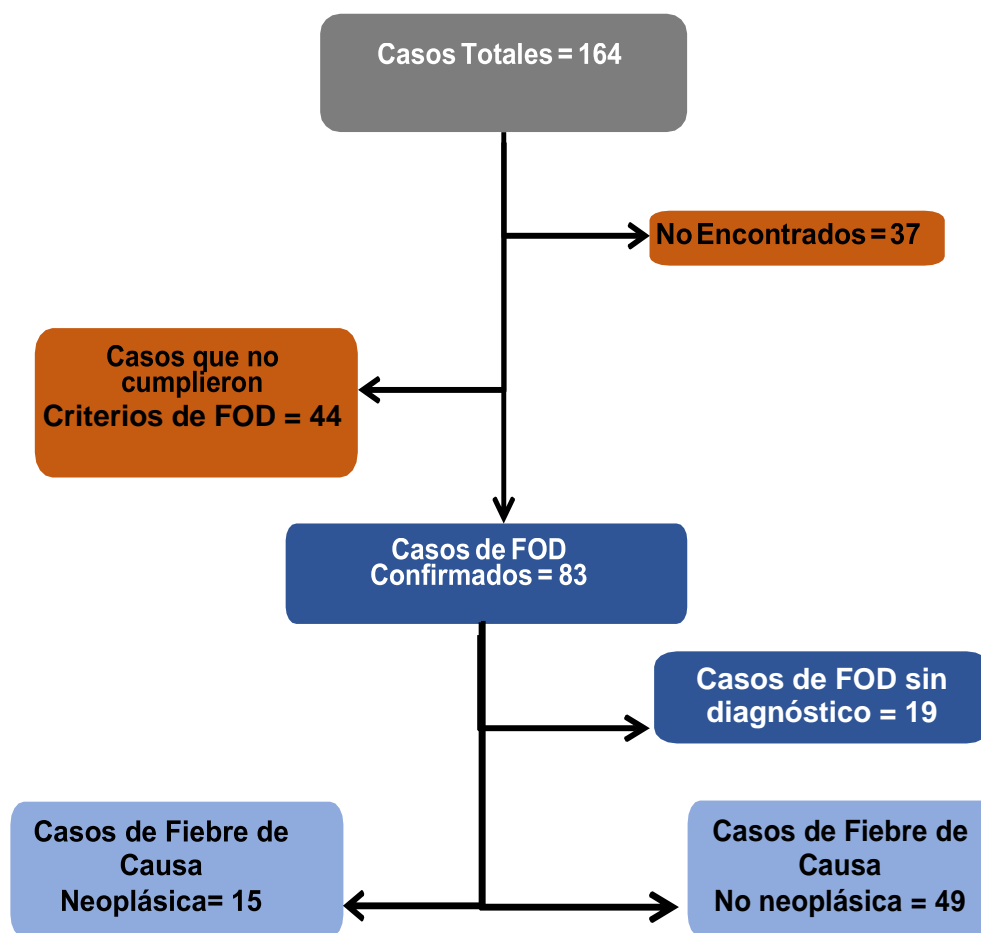


Figura 1. Selección de casos.

El estudio estadístico se realizó mediante el programa “*IBM SPSS Statistics V.25*”. 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) haciendo una nueva categoría general en causa neoplásica y no neoplásica. 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 43.5 años (con desviación estándar de ± 15.4). Peso promedio de 64 Kg (con rango de 36-123) La mediana de talla fue de 1.63 metros (con rango de 1.45-1.86). Respecto al género, el 42.2% (n= 27) correspondió hombres y 57.8% (n=37) mujeres. La procedencia más frecuente fue la ciudad de México con 37 casos (57.8%), ocupando el siguiente lugar Chiapas con 7 casos (10.93%), Morelos con 6 casos (9.4%), Querétaro con 5 casos (7.81%), Oaxaca, Jalisco y casos extranjeros cada uno con 2 casos (3.1% por cada uno); Veracruz, Guerrero y Guanajuato con 1 caso cada uno (1.4%). En la figura 2 se muestra la distribución de casos en porcentaje por lugar de procedencia.

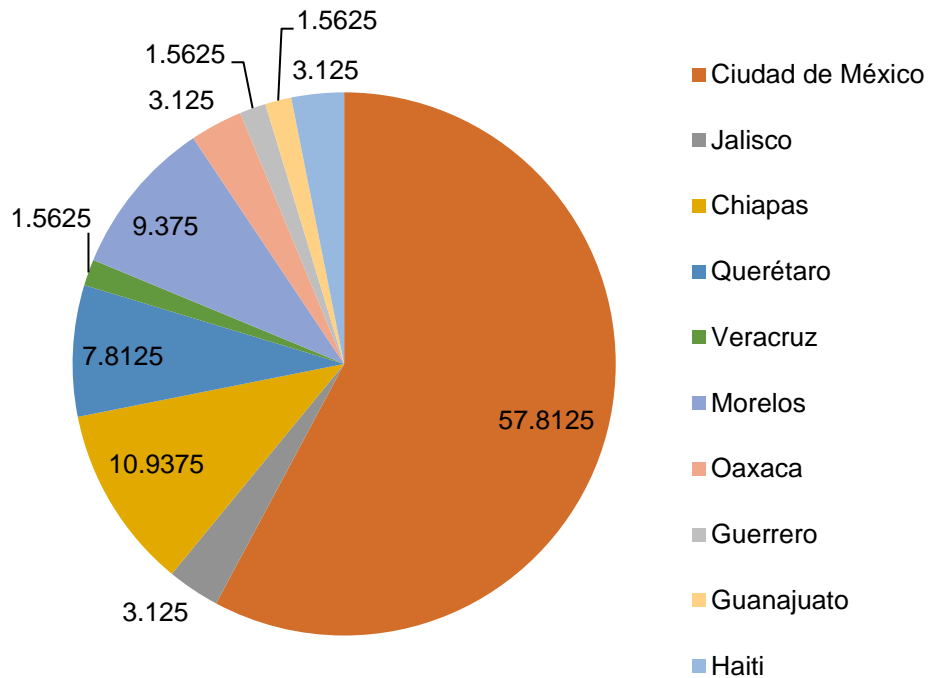


Figura 2. Distribución de acuerdo al lugar de procedencia de casos de pacientes con diagnóstico de fiebre de origen desconocido clásica, en un hospital de tercer nivel de enero de 2011 a diciembre de 2018. Se indica en porcentaje.

En los pacientes con diagnóstico de fiebre de origen desconocido y etiología neoplásica encontramos que el 40 % correspondió a Linfoma no Hodgkin (n= 6), en segundo lugar encontramos el linfoma de Hodgkin con 20% (n=3), seguido de cáncer pulmonar 13% (n=2) y leucemia linfoblástica aguda, cáncer de suprarrenal y mieloma múltiple con 6.6% cada uno (n=1). En la figura 3 se muestran dicha distribución.

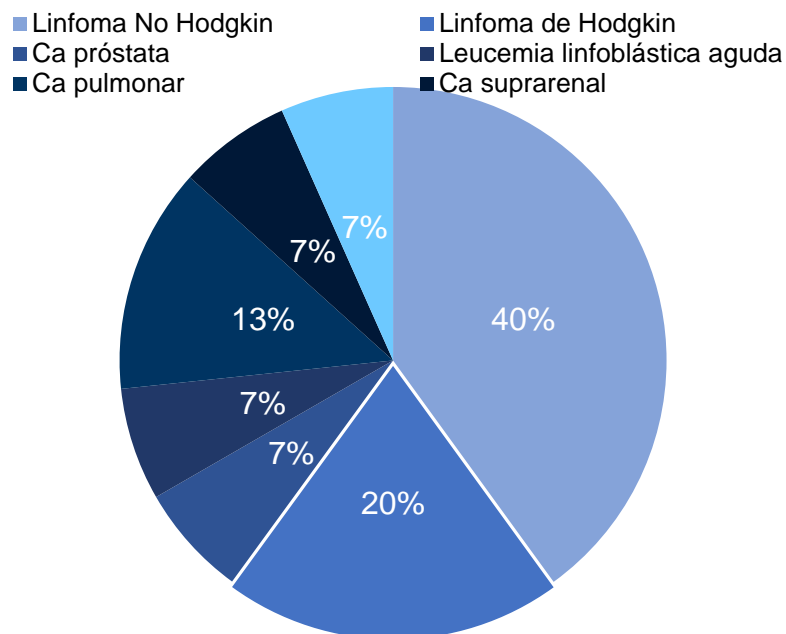


Figura3. Etiologías neoplásicas en pacientes con fiebre de origen desconocido clásica, en un hospital de tercer nivel de enero de 2011 a diciembre de 2018.

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 40.6% (n= 26), no tuvieron predominio de horario el 35.9 % (n=23), fueron de predominio vespertino el 18.8% (n=12), cíclico un 4.7% (n=3). Los Síntomas B (fiebre, pérdida de peso y diaforesis) se presentaron en el 34.4% (n=22) de los casos. Adenomegalias se encontró en el 50% (n=32), la localización de las mismas tuvo un predominio a nivel cervical con 32% (n=21), seguido de axilar 7.8% (n=5) e inguinal 4.7% (n=3); las artralgias se presentaron en el 42.2% (n=27). Con respecto a las viceromegalias encontramos que la hepatomegalia se presentó en el 31.3% (n=20) y la esplenomegalia en el 23.4% (n=15); derrame pleural y dolor abdominal en el 15.6% (con n=10 cada una); soplo en el 10.9% (n=7); la presencia de dolor óseo, tos y cefalea se encontró en el 25% (n=16 para cada variable); manifestaciones oculares en el 3.1% (n=2). En la tabla uno se muestran todas las características clínicas.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con FOD clásica, en un hospital de tercer nivel, de enero del 2011 a diciembre del 2018.

Variable	Todos N=64/100%
Genero n/%	
Hombre	27 / 42.2%
Mujer	37 / 57.8 %
Edad (<i>años, media, DS</i>)	43.5 ± 15.4
Talla (<i>m, mediana, rango</i>)	1.63 (1.45- 1.86)
Peso (<i>mediana, rango</i>)	64 (36-123)
Índice de Masa Corporal (<i>Kg/m², mediana, rango</i>)	24.08 (13.55- 39.71)
Tiempo de evolución de la fiebre (<i>meses, mediana, rango</i>)	4 (1-48)
Patrón de la fiebre	
Vespertino	12/18.8%
Vespertino y nocturno	26/40.6%
Sin predominio de horario	23/35.9%
Cíclico	3 /4.7%
Síntomas B	
Presentes	22 / 34.4%
Ausentes	42 / 65.6%
Dolor óseo	
Presente	16/25%
Ausente	48/75%
Tos	
Presente	16/25%
Ausente	48/75%
Cefalea	
Presentes	16/25%
Ausentes	48/75%
Manifestaciones Oculares	
Presentes	2/3.1%
Ausentes	62/96.9%
Síntomas nasales	
Presentes	6/9.4%
Ausentes	58/90.6%

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con FOD clásica, en un hospital de tercer nivel, de enero del 2011 a diciembre del 2018.

Variable	Todos N=64/100%
Dolor abdominal	
Presentes	10/15.6%
Ausentes	54/84.4%
Mialgias	
Presentes	14/21.9%
Ausentes	50/78.1%
Artralgias	
Presentes	27/42.2%
Ausentes	37/57.8%
Adenomegalias	
Presentes	32/50%
Ausentes	32/50%
Localización de adenomegalias	
Cervical	21/32.8%
Axilar	5/7.8%
Inguinal	3/4.7%
Antebrazo	1/1.6%
Submandibular	1/1.6%
Mediastínica	1/1.6%
Ninguna	32/50%
Hepatomegalia	
Presentes	20/31.3%
Ausentes	44/68.8%
Esplenomegalia	
Presentes	15/23.4%
Ausentes	49/76.6%
Derrame Pleural	
Presentes	10/15.6%
Ausentes	54/84.4%
Soplo	
Presentes	7/10.9%
Ausentes	57/89.1%
Fiebre hospitalizado	
Presentes	32/50%
Ausentes	32/50%
N: número total	

En relación al patrón de la fiebre en las categorías neoplásica y no neoplasia encontramos que el tipo vespertino se presentó en el 18.8% (n=12) del cual 14.1% (n=9) pertenece a la categoría de neoplasia y 4.7% (n=3) para la no neoplásica, el patrón vespertino-nocturno del 40.6% (n=26) el 28.1% (n=18) correspondió a pacientes neoplásicos y el 12.5% (n=8) a no neoplásicos, en el patrón sin predominio de horario del 35.9% (n=23) el 31.3% (n=20) se presentó en el subgrupo de neoplasia y el 4.7% (n=3) en los no neoplásicos, en el patrón cíclico del 4.7% (n=3) 3.1% (n=2) correspondió al subgrupo neoplásico y 1.6% (n=3) para el no neoplásico. En la tabla 2 se muestran dichos resultados.

Tabla 2. Patrón de la fiebre por categoría neoplásica y no neoplásica						
		Vespertino	Vespertino y Nocturno	Sin predominio de horario	Cíclico días	Total
No Neoplásica	Recuento	9	18	20	2	49
	% del total	14,1%	28,1%	31,3%	3,1%	76,6%
Neoplásica	Recuento	3	8	3	1	15
	% del total	4,7%	12,5%	4,7%	1,6%	23,4%
Total	Recuento	12	26	23	3	64
	% del total	18,8%	40,6%	35,9%	4,7%	100,0%

Las características bioquímicas encontradas en la muestra estudiada se expresan en la tabla 3.

Tabla 3. Características bioquímicas de los pacientes con FOD clásica, en un hospital de tercer nivel, de enero del 2011 a diciembre del 2018.	
Variable	Todos N=64/100%
Leucocitos (células /mm ³ , <i>mediana, rango</i>)	9055 (600-50000)
Linfocitos (células /mm ³ , <i>mediana, rango</i>)	1270 (260-49032)
Monocitos(células /mm ³ , <i>mediana, rango</i>)	575 (1-12489)
Eosinófilos (células /mm ³ <i>mediana, rango</i>)	80 (0-680)
Neutrófilos (células /mm ³ , <i>mediana, rango</i>)	6165 (290-30740)
Plaquetas (células /mm ³ , <i>mediana, rango</i>)	234500 (8000-901000)
Hemoglobina (g/dL, <i>media DS</i>)	10.20 ± 2.59
Ferritina (ng/ml, <i>mediana, rango</i>)	3531.5 (29.48-83606)
VSG (mm/hr, <i>mediana, rango</i>)	34 (6-140)
PCR (mg/dL <i>mediana, rango</i>)	7.9 (0.10-187)
Creatinina (mg/dL, <i>mediana, rango</i>)	0.68 (0.21-2.89)
Urea mg/dL, (<i>mediana, rango</i>)	26.5 (7.10-485)
Bilirrubina Directa (mg/dL, <i>mediana, rango</i>)	0.3 (0.08-6.15)
Bilirrubina Indirecta (mg/dL, <i>mediana, rango</i>)	0.21 (0.05-2.15)
GGT (mg/dL, U/L <i>mediana, rango</i>)	66 (0.44-425)
AST (mg/dL, <i>mediana, rango</i>)	37 (9-258)
ALT (mg/dL, <i>mediana, rango</i>)	30.5(7-247)
Deshidrogenasa Láctica (U/L, <i>mediana, rango</i>)	467 (81-6062)
Calcio sérico (mg/dL, <i>mediana, rango</i>)	8.75 (7.2-99)
Índice Linfocito Neutrófilo (<i>mediana, rango</i>)	4.6 (0.88-50.39)
Fosfatasa alcalina (U/L <i>mediana, rango</i>)	110.78 (34-547)

Con relación al análisis de la biometría hemática se encontró leucocitos con mediana de 9055 con rango de 600-50000, neutrófilos con mediana de 6165 (rango de 260-49032), Hemoglobina con media de 10.2 desviación estándar de ± 2.59 , plaquetas con mediana de 234500 (rango 8000-901000). Dentro de la química sanguínea encontramos creatinina sérica con mediana de 0.68 (rango 0.21-2.89), urea con mediana de 26.5 (rango de 7.10-485), calcio sérico con mediana de 8.75 (rango 7.2-99). En los hallazgos de las pruebas de función hepática se encontró fosfatasa alcalina con mediana de 110.78 (rango 34-547), deshidrogenasa láctica con mediana de 467 (rango 81-6062), bilirrubina directa con mediana de .3 (rango de 0.08- 6.15), bilirrubina indirecta mediana de 0.21 (rango de 0.05-2.15), GGT mediana de 66 (rango de 0.44-425), AST mediana de 37 (rango 9-258), ALT mediana de 30.5 (rango de 7-247). En el cálculo del índice linfocito neutrófilo encontramos una mediana de 4.6 con un rango entre 0.88-50.39.

El análisis bivariado de las características clínicas de pacientes con FOD comparados entre etiología neoplásica y no neoplásica para la identificación de variables con significancia estadística se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Análisis bivariado de las características clínicas de pacientes de FOD clásica comparados entre etiología neoplásica vs no neoplásica				
Características	Neoplasia N=15/100%	No neoplasia N:49/100%	OR IC 95%	Valor de p
Edad (media DS) &	48.67 (±16.12)	41.94 (±15)	---	0.43
IMC (mediana, rangos);	24.08 (18-31.98)	24.12 (13.55-39.71)	---	0.54
Genero				
Hombre	8/53.3%	19/38.77%	1.56	0.31
Mujer	7/46.6%	30/61.22%	IC 95% 0.64-3.7)	
Dolor óseo &				
Ausente	13/86.66 %	35/71.42 %	2.167	0.233
Presente	2/13.33 %	14/28.57 %	IC 95% (0.54-8.58)	
Tos &				
Ausente	10/66.66 %	38/77.55 %	0.677	0.39
Presente	5/33.33 %	11/22.44 %	IC 95% (0.268-1.66)	
Cefalea &				
Ausente	13/86.66 %	35/71.42 %	2.167	0.233
Presente	2/ 13.33%	14/28.57 %	IC 95% (0.54-8.58)	
Dolor Cervical &				
Ausente	14/ 93.33%	43/87.75 %	1.7119	0.545
Presente	1/6.66 %	6/12.24 %	IC 95% (2.65-11.16)	
Síntomas nasales &				
Ausente	13/86.66 %	45/91.83 %	0.67	0.548
Presente	2/13.33 %	4/8.16 %	IC 95% (.197-2.29)	
Dolor Abdominal &				
Ausente	13/ 86.66%	41/83.67 %	1.204	0.78
Presente	2/ 13.33%	8/16.32 %	IC 95% (0.39-4.5)	
Boca seca &				
Ausente	15/100 %	47/95.91 %	1.204	0.42
Presente	0/ 0 %	2/ 4.08 %	IC 95% (0.39-4.5)	
Mialgias &				
Ausente	13/86.66 %	35/71.42 %	3.9	0.103
Presente	2/13.33 %	14/28.57 %	IC 95% (0.563-27.28)	
Artralgias &				
Ausente	14/93.33 %	23/ 46.93 %	10.21	0.001
Presente	1/ 6.66%	26/ 53.06 %	IC 95% (1.42-73)	

Tabla 4. Análisis bivariado de las características clínicas de pacientes de FOD clásica comparados entre etiología neoplásica vs no neoplásica.				
Características	Neoplasia N=15/100%	No neoplasia N:49/100%	OR IC 95%	Valor de p
Adenomegalias & Ausente Presente	7/46.66 % 8/53.33 %	25/51.02 % 24/48.97 %	0.768 IC 95% (0.36- 2.12)	0.875
Hepatomegalia & Ausente Presente	10/66.66 % 5/33.33 %	34/69.38 % 15/ 30.61%	0.909 IC 95% (0.35- 2.31)	0.842
Esplenomegalia & Ausente Presente	12/80 % 3/20 %	37/75.51 % 12/24.48 %	1.22 IC 95% (0.39- 3.77)	0.719
Derrame pleural & Ausente Presente	12/80 % 3/ 20%	42/85.71 % 7/14.28 %	0.74 IC 95% (0.25- 2.16)	0.594
Ascitis & Ausente Presente	14/93.33 % 1/6.66 %	47/95.91 % 2/ 4.08%	0.74 IC 95% (068- 3.63)	0.67
Fiebre hospitalaria & Ausente Presente	8/53.33 % 7/46.66 %	23/46.93 % 26/53.06 %	0.74 IC 95% (068- 3.63)	0.153
&: prueba de t student ;: U Mann Whitney				

En dicha tabla podemos observar que solo la presencia de artralgias como marcador bioquímico muestra significancia estadística para asociar causa no neoplásica ($p=0.001$), de los demás hallazgos clínicos no podemos concluir presenten alguna tendencia que oriente a malignidad.

Respecto al análisis bivariado de las características bioquímicas de pacientes de FOD clásica comparados entre etiología neoplásica versus no neoplásica se aplicó la prueba estadística de U de Mann Withney obteniéndose los siguientes resultados:

Tabla 5. Análisis bivariado de las características bioquímicas de pacientes de FOD clásica comparados entre etiología neoplásica vs no neoplásica.			
Variable &	Neoplasia N=15/100%	No neoplasia N:49/100%	Valor de p
Leucocitos células /mm ³ (<i>mediana, rango</i>)	8120 (900-5000)	9400 (600-32300)	0.542
Linfocitos células /mm ³ (<i>mediana, rango</i>)	1260 (270-2710)	1280 (260-4932)	0.563
Monocitos células /mm ³ (<i>mediana, rango</i>)	610 (50-1360)	570 (1-12490)	0.943
Neutrófilos células /mm ³ (<i>mediana, rango</i>)	5900 (500-11000)	6790 (290-30740)	0.461
Plaquetas células /mm ³ (<i>mediana, rango</i>)	220000(23000-682000)	235000(8000-901000)	0.516
Hemoglobina g/dL (<i>media, DS</i>)	10.23 (±2.58)	32.87(±2.61)	0.297
Ferritina ng/ml (<i>mediana, rango</i>)	3752 (698-44038)	2527 (29.48-83636)	0.201
VSG mm/hr (<i>mediana, rango</i>)	31 (0-75)	34 (0-140)	0.621
PCR mg/dL (<i>mediana, rango</i>)	7.67 (0-83)	7.67 (0-187)	0.287
Creatinina mg/dL (<i>mediana, rango</i>)	0.78 (0.46-1.95)	0.64 (0.21-2.89)	0.109
Urea mg/dL, (<i>mediana, rango</i>)	30.4 (20-485)	25.8 (7.1-146)	0.078
Bilirrubina Directa mg/dL (<i>mediana, rango</i>)	.46 (0.22-6.15)	0.26 (0.08-3.68)	0.002
Bilirrubina Indirecta mg/dL (<i>mediana, rango</i>)	0.35 (0.05-2.15)	0.21 (0.08-0.97)	0.55
GGT U/L (<i>mediana, rango</i>)	68 (17-320)	59 (0.44-425)	0.506
AST mg/dL (<i>mediana, rango</i>)	43 (13-205)	37 (9-258)	0.78
ALT mg/dL, (<i>mediana, rango</i>)	36 (13-100)	32 (7-247)	0.39
Deshidrogenasa Láctica U/L (<i>mediana, rango</i>)	529 (210-6062)	436 (81-2915)	0.281
Calcio sérico mg/dL (<i>mediana, rango</i>)	8.9 (7.9-9.4)	8.75 (7.2-99)	0.36
Fosfatasa alcalina U/L (<i>mediana, rango</i>)	112(34-547)	109 (45-499)	0.642
Índice Linfocito Neutrófilo (<i>mediana, rango</i>)	3.08 (1.56-34.48)	4.65 (0-50.39)	0.38
&: U Mann Whitney			

Se puede observar diferencia estadística en la bilirrubina directa con una p de 0.002, siendo la única variable de todo el grupo. No encontrándose ningún otro marcador que asocie etiología neoplásica.

En la tabla 6 se muestran las variables clínicas y bioquímicas de los pacientes con FOD que se asocian a etiología neoplásica. Se encuentra que al realizar un corte en la edad a mayor de 60 años se asocia etiología neoplásica con una significancia estadística de 0.007. De igual forma se observa que al poner un punto de corte por encima de 1000 en ferritina existe una diferencia entre ambos grupos con una significancia estadística de 0.05. No se asocia para las demás variables con punto de corte (VSG <30, DHL>1500 y tiempo de evolución de la fiebre mayor de 4 meses) diferencia entre ambos sub grupos, tampoco se observa ninguna tendencia.

Tabla 6. Variables clínicas y bioquímicas de los pacientes con FOD asociadas a etiología neoplásica.				
Características &	Neoplasia N=15/100%	No neoplasia N:49/100%	OR IC 95%	p
EDAD >60 AÑOS	6/40%	5/10.2%	7.1	0.007
Tiempo de Evolución de la fiebre >4 meses.	8/53.3%	24/48.9%	0.18	0.8
VSG <30	8/53.3%	19/38.77%	0.65	
PCR>5	10/66.66%	32/65.30%	0.001	0.9
FERRITINA >1000	13/86.66%	29/59.18%	3.64	0.05
DHL >1500	4/26.66%	7/14.28%	0.4	0.4
&: Xi cuadrada				

Discusión

Respondiendo al objetivo primario de ésta tesis, de determinar los marcadores clínicos y bioquímicos que por frecuencia se asocien al grupo de neoplasia y FOD se encontró que la edad mayor de 60 años se asocia a etiología neoplásica con una significancia estadística de $p= 0.007$, lo cual corresponde a lo reportado en la literatura mundial para etiología neoplásica en general y con respecto a los tipos más frecuentes de neoplasias asociadas a fiebre de origen desconocido, que en nuestro estudio correspondió a linfoma no Hodgkin 40% (n=6) y linfoma de Hodgkin 20% (n=3), se destaca este hallazgo ya que no se presentan actualmente estudios para pacientes con FOD que den un punto de corte en la edad que oriente a malignidad, siendo bien conocido que la edad avanzada es el factor de riesgo más importante de cáncer en general y para muchos tipos individuales, por ejemplo la edad media al momento de diagnóstico para cáncer pulmonar es de 70, 66 años para cáncer de próstata, 68 años para cáncer color rectal y se ha descrito que los mayores de 55 años tienen más probabilidades de desarrollar linfoma de Hodgkin.⁵⁰

No se encontró que la presencia de síntomas B y adenomegalias asocie malignidad, tomado en cuenta que los síntomas b se presentan solamente en el 35-40% de los casos de linfoma en general ⁵¹, lo que es equivalente a los hallazgos de este estudio en donde encontramos que los Síntomas B se presentaron en el 34.4% (n=22) de los casos.

La variable de Adenomegalia se encontró en el 50% (n=32), sin embargo al ser un estudio retrospectivo que dependió de recolección de datos en el expediente no se pudo recabar en más de la mitad de los pacientes el tamaño de los ganglios, lo cual nos llevó a solo analizar la presencia y localización de los mismos, no resultando significativo.

La localización cervical con 32% (n=21), fue la más frecuente y se presentó más en los pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin.

La presencia de Hepatomegalia y esplenomegalia que está asociada más a patología hematológica de tipo neoplásica no presentó tampoco una diferencia entre ambos subgrupos, siendo una limitante el número de muestra hasta la fecha colectada y destacando que en nuestro centro la mayoría de pacientes tenía bien documentado clínicamente y por medio de imagen dichos hallazgos.

La variable de pérdida de peso no se encontró referida de manera cuantitativa en la mayoría de los expedientes, lo que nos imposibilitó para realizar un análisis en este trabajo; siendo importante su estudio para la población de pacientes con diagnóstico de FOD por la asociación que existe de manera general hacia malignidad.³³

Dentro de los objetivos particulares se consideró el análisis del índice linfocito-neutrófilo, el cual no resultó significativo para discriminar entre causa neoplásica y no neoplásica, la limitante actual que se presenta en nuestro estudio en el número total de casos neoplásicos, probablemente al coleccionar un número mayor se podría determinar la asociación que se describe en la literatura.⁴⁴

Las variables PCR, DHL, fosfatasa alcalina y VSG, que fueron colectadas en todos los pacientes, al ser analizadas no mostraron diferencia entre ambos subgrupos, de acuerdo a la literatura la fosfatasa alcalina y la deshidrogenasa láctica se elevan en patología neoplásica y en patología infecciosa, y la PCR y VSG se asocian a elevación en patología de tipo autoinmune y en algunas neoplásicas como los linfomas.⁵¹ Por dicho motivo en nuestro estudio se realizó el análisis de cada una e incluso con puntos de corte, sin embargo no se encontró diferencia.

El hallazgo bioquímico que mostro diferencia entre ambos grupos fue la bilirrubina directa, sin embargo consideramos ser prudentes en la interpretación de dicho resultado. Consideramos analizar dicha variable con un número mayor de pacientes que nos permita

realizar una conclusión más clara.

La variable de albumina sérica no se pudo coleccionar por falta de registro en los expedientes clínicos en aproximadamente la mitad de los pacientes, siendo una importante limitante en este trabajo, ya que se consideraba podría darnos una diferencia entre ambos subgrupos.

Además de la edad, el hallazgo clínico que presentó una diferencia entre ambos subgrupos fue la presencia de artralgias con una $p= 0.001$ que asocia a patología no neoplásica. Este también es un importante resultado ya que aunque es evidente que puede más orientar hacia patología inflamatoria no se encontró en la literatura actual estudio en población de pacientes con FOD lo que nos da también una pauta para analizar en el subgrupo de no neoplásicas una asociación más franca, sin embargo dicho análisis escapa a los objetivos determinados en el presente trabajo.

Por último, se destaca la falta de un adecuado registro y almacenamiento de expedientes de nuestros pacientes, siendo éste un sesgo importante para el presente trabajo, así como para estudios futuros, observándose que un 22.56% (37 de 164 en total) de los casos identificados no pudieron ser evaluados formalmente por la ausencia de registros.

Conclusión.

Dentro de los hallazgos clínicos que resultaron con significancia estadística en el presente trabajo se encuentra la edad mayor a 60 años que en pacientes con fiebre de origen desconocido clásica asocia a origen neoplásico.

La presencia de artralgias en pacientes con diagnóstico de fiebre de origen desconocido clásica asocia etiología no neoplásica.

Los síntomas B, la esplenomegalia y la hepatomegalia, y la evolución de fiebre mayor de 4 meses no mostraron diferencia entre los subgrupos de neoplasia y no neoplasia. Se considera importante su estudio con un número mayor de pacientes.

A nivel bioquímico el nivel de ferritina sérica mayor a 1000 mg/dL presenta una tendencia para origen neoplásico, siendo necesaria una muestra mayor de pacientes para determinar si la tendencia se hace significativa.

La fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica, PCR, VSG e índice linfocito- neutrófilo con corte mayor de 5 no mostraron una diferencia significativa entre ambos grupos.

Se debe continuar investigando sobre variables clínicas y bioquímicas que orienten a causa neoplasia para impactar de manera positiva en el diagnóstico y tratamiento oportuno de los pacientes y de esta manera mejorar su pronóstico.

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. 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
5. Daniel C. Knockaert, MD, PhD. Recurrent Fevers of Unknown Origin. *Infect Dis Clin N Am* 21 (2007) 1189–1211.
6. Alt HL, Barker MH. Fever of unknown origin. *JAMA* 1930; 94:1457.
7. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1961; 40:1.
8. De Kleijn EM, Vandenbroucke JP, van der Meer JW. Fever of unknown origin (FUO). I A. prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. The Netherlands FUO Study Group. *Medicine (Baltimore)* 1997; 76:392.
9. Vanderschueren S, Knockaert D, Adriaenssens T, et al. From prolonged febrile illness to fever of unknown origin: the challenge continues. *Arch Intern Med* 2003; 163:1033.
10. Miller RF, Hingorami AD, Foley NM. Pyrexia of undetermined origin in patients with human immunodeficiency virus infection and AIDS. *Int J STD AIDS* 1996; 7:170.
11. Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ. Fever of unknown origin in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41:1187.
12. Zenone T. Fever of unknown origin in adults: evaluation of 144 cases in a non-university hospital. *Scand J Infect Dis* 2006; 38:632.
13. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EM, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86:26.

14. Cunha BA, Lortholary O, Cunha CB. Fever of unknown origin: a clinical approach. *Am J Med* 2015; 128:1138.e1.
15. Horowitz HW. Fever of unknown origin or fever of too many origins? *N Engl J Med* 2013; 368:197.
16. Knockaert DC, Dujardin KS, Bobbaers HJ. Long-term follow-up of patients with undiagnosed fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 1996; 156:618.
17. Browder AA, Huff JW, Petersdorf RG. The significance of fever in neoplastic disease. *Ann Intern Med* 1961;55:932-42.
18. Toussaint E, Bahel-Ball E, Vekemans M et al. Causes of fever in cancer patients (prospective study over 477 episodes). *Support Care Cancer* 2006;14:763–69
19. Schimpff S, Gaya H, Klastersky J et al. Three antibiotic regimens in the treatment of infection in febrile granulocytopenic patients with cancer, *J Infect Dis* 1978;137:14-29
20. Casarrubias-Ramírez M, Alfaro-Mejía JA, De Santiago-Leaños J, Mendoza-Álvarez SA, Pineda-Galindo LF, Vera-Lastra OL. Fiebre de origen oscuro, comparación de dos series con 26 años de diferencia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2015;53 Supl 1:S6-S17.
21. 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.
22. Horowitz HW. Fever of unknown origin or fever of too many origins? *N Engl J Med* 2013;368:197–9.
23. Schattner A, Keshet N. Pel–Ebstein cyclic fever: not just lymphoma. *Am J Med* 2010;123:e3
24. Chang JC, Gross HM. Utility of naproxen in the differential diagnosis of fever of undetermined origin in patients with cancer. *Am J Med* 1984;76:597–603.
25. Zell JA, Chang JC. Neoplastic fever: a neglected paraneoplastic syndrome. *Support Care Cancer* 2005;13:870–7.
26. Johnson M. Neoplastic fever. *Palliat Med* 1996;10:217–24.

27. Browder AA, Huff JW, Petersdorf RG. The significance of fever in neoplastic disease. *Ann Intern Med* 1961;55:932–42.
28. Seymour JF, Talpaz M, Cabanillas F *et al.* Serum interleukin-6 levels correlate with prognosis in diffuse large cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1995;13:575–82.
29. Song J, Tanagho Y, Bhayani S, Figenschau R. Factors predictive of symptomatic presentation in renal cell carcinoma. *J Endourol* 2013;27:0892–7790.
30. Kim HL, Belldegrun AS, Freitas DG *et al.* Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol* 2003;170:1742–6.
31. Blay JY, Negrier S, Combaret V *et al.* Serum level of interleukin 6 as a prognosis factor in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Res* 1992; 52:3317–22.
32. Blay JY, Rossi JF, Wijdenes J *et al.* Role of interleukin-6 in the paraneoplastic inflammatory syndrome associated with renal-cell carcinoma. *Int J Cancer* 1997;72:424–30.
33. Hernández, et-al. Involuntary weight loss without specific symptoms: a clinical prediction score for malignant neoplasm. *Q J Med* 2003; 96:649–655
34. Watanabe S, Bruera E. Anorexia and cachexia, asthenia, and lethargy. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10:189–206.
35. González Macías J, Riancho JA. Síndrome de afectación general. In: J. García-Conde, J. Merino, J. González Macías, eds. *Patología General: Semiología Clínica y Fisiopatología*. Madrid, Interamericana-McGraw-Hill, 1995.
36. Plata-Salaman CR. Anorexia during acute and chronic disease. *Nutrition* 1996; 12:69–78.
37. De la Monte SM, Hutchins GM, Moore GW. Paraneoplastic syndromes and constitutional symptoms in prediction of metastatic behaviour of small cell carcinoma of the lung. *Am J Med* 1984; 77:851–6.
38. McDonald N, Alexander R, Bruera E. Cachexia-anorexiaasthenia. *J Pain Symptom Manage* 1995; 102:151–5.
39. 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.

40. Gong, J, et al, Prognostic Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio Associated with Prognosis in HBV-infected Patients, *Journal of Medical Virology*, December 2017.
41. Mascarella, M, et al, Neutrophil to lymphocyte ratio in head and neck cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis, *Clinical Review, Head & Neck, Wiley Periodicals, Inc*, December 2017, 2018; 1-10.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. Stamatis P. Efstathiou, et al, Fever of unknown origin: Discrimination between infectious and non-infectious causes. *European Journal of Internal Medicine* 21, 2010 137–143.
49. Loizidou et al, Fever of unknown origin in cancer patients. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 101(2016)125–130.
50. Siegel RL, et-al, *Cancer Statistics 2016*. *CA Cancer Journal Clinical* 2016; 66:7-30.
51. Armitage et al, Non – Hodgkin Lymphoma, *The Lancet*. January 30, 2017. Volume 390, p 298-310.
- 52.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Numero de Control: _____ Fecha: _____

Nombre: _____

NSS: _____

Edad: _____ Genero: _____ Peso: _____ Kg _____ Talla: _____ IMC: _____

Perdida ponderal: sí: _____ kg/ tiempo : _____ No: _____ Tiempo de la fiebre: _____

Tabaquismo: _____ Años : _____ Numero de cigarrillos: _____ Índice Tabáquico: _____

CLINICAS			
Patrón de la fiebre	Continua () Recurrente () Cíclica ()		Información adicional
	Presente (+)	Ausente (-)	
Linfadenopatía	(+)	(-)	
Hepatomegalia	(+)	(-)	
Esplenomegalia	(+)	(-)	
Ascitis	(+)	(-)	
Derrame Pleural	(+)	(-)	
Lesiones Cutáneas	(+)	(-)	
ESTUDIOS NO INVASIVOS			
Laboratorio			
Leucocitos			
Neutrófilos			
Linfocitos			
Índice neutrófilo-linfocito			
Hemoglobina	Bajo () Normal () Elevado ()		
VCM	Bajo () Normal () Elevado ()		
HCM	Bajo () Normal () Elevado ()		
Plaquetas	Bajo () Normal () Elevado ()		
VSG	Normal () Elevado ()		
Proteína C Reactiva	Normal () Elevado ()		
Factor Reumatoide	Normal () Elevado ()		
Bilirrubinas	Normal () Elevado ()		
ANAs	Positivo(+) Negativo (-)		
Anti-dna	Positivo(+) Negativo (-)		
Complemento			
C3	Bajo () Normal ()		
C4	Bajo () Normal ()		
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 ()		
Albumina	Bajo () Normal ()		
Globulina	Bajo () Normal () Elevado ()		
Proteínas totales	Bajo () Normal () Elevado ()		
Calcio	Bajo () Normal () Elevado ()		
PCR en Tejidos o Líquidos Corporales	Positivo(+) Negativo (-)		
Imagen			
Tomografía	Positivo(+) Negativo (-)		

Tomografía	Positivo(+)	Negativo (-)	
Tomografía	Positivo(+)	Negativo (-)	
Tomografía	Positivo(+)	Negativo (-)	
Endoscópicos			
Panendoscopia	Positivo(+)	Negativo (-)	
Colonoscopia	Positivo(+)	Negativo (-)	
laringoscopia	Positivo(+)	Negativo (-)	
CULTIVOS			
Hemocultivos	Positivo(+)	Negativo (-)	
Mielocultivos	Positivo(+)	Negativo (-)	
Urocultivos	Positivo(+)	Negativo (-)	
Hemocultivos	Positivo(+)	Negativo (-)	
ESTUDIOS INVASIVOS			
Biopsia de cualquier tejido	Positivo(+)	Negativo (-)	
Aspirado de Médula Ósea	Positivo(+)	Negativo (-)	
Aspirado de líquido sinovial	Positivo(+)	Negativo (-)	
Paracentesis	Positivo(+)	Negativo (-)	
Toracocentesis	Positivo(+)	Negativo (-)	
Lavado Bronco-Alveolar	Positivo(+)	Negativo (-)	
Punción Lumbar	Positivo(+)	Negativo (-)	
Laparotomía	Positivo(+)	Negativo (-)	
Laparoscopia	Positivo(+)	Negativo (-)	
DIAGNOSTICO FINAL			
Diagnóstico Final			



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	INDICADORES CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS DE MALIGNIDAD EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL
Lugar y fecha:	UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” CMN Siglo XXI. Departamento Clínico de Medicina Interna
Número de registro:	R-2019-3601-185
Justificación y objetivo del estudio:	<p>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 (ciometría hemática, albumina, Deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina, ácido úrico) 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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
Procedimientos:	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.
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.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Los resultados obtenidos del estudio servirán para establecer si los marcadores clínicos y bioquímicos básicos son útiles para normar la conducta diagnóstica en pacientes con Fiebre de origen Desconocido y si ayuda a diferenciar entre enfermedad neoplásica y no neoplásica. 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.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	No se cuenta actualmente con métodos que pronostiquen causa neoplásica de no neoplásica en pacientes con fiebre de origen desconocido.
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.

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.

Beneficios al término del estudio:

Se concluirá la utilidad de los marcadores clínicos y bioquímicos básicos como predictores de neoplasia en pacientes con diagnóstico de Fiebre de origen desconocido.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable:

Dra. Noyola García Maura Estela
Teléfono 56 27 69 00 Ext 21544
Teléfono celular 55 1339 0193
Correo electrónico: mnoyola.g@gmail.com

Colaboradores:

Dr. Juan José Sánchez Hernández
Teléfono 56 27 69 00 Ext 21544
Teléfono celular: 5549 44 1132
Correo electrónico: jjsh777@hotmail.com

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

Clave: R-2019-3601-185