



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE
ESTUDIOS DE POSGRADO**

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

TESIS:

Características clínico epidemiológicas de los pacientes con fiebre de origen desconocido en el Hospital Infantil de Mexico Federico Gómez.

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRIA

PRESENTA:

Dr. José Luis Jiménez Romero

TUTOR:

Dra. Karla Gabriela Ojeda Diezbarroso



CIUDAD DE MÉXICO, JUNIO 2023



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.

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Instituto Nacional de Salud

Ciudad de México, 02 de junio de 2023

Hoja de recolección de firmas del protocolo de tesis: "Características clínico epidemiológicas de los pacientes con fiebre de origen desconocido en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Dr. Sarbelio Moreno Espinoza

**Director de Enseñanza y Desarrollo Académico
Hospital Infantil de México "Dr. Federico Gómez"**

Dra. Karla Gabriela Ojeda Diezbarroso

**Tutor y asesor metodológico
Médico adscrito al servicio de Infectología Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez**

DEDICATORIA

Gracias mamá, por nunca dejarme caer, por ser mi ejemplo de perseverancia, fortaleza y dedicación, por haberme forjado como la persona que soy en la actualidad, por enseñarme a perseguir mis sueños a pesar de las adversidades, por darme siempre una palabra de aliento y ser mi sostén cuando la situación se sale de mi control. Gracias infinitas mamá, sin ti no lo habría logrado.

Agradezco infinitamente a mi hermana Mariela por siempre creer en mi aun cuando ni yo mismo lo hacía, por sus mensajes y motivaciones durante los momentos difíciles, y por alentarme a continuar por este camino.

A mi padre y hermanos, por motivarme a ser mejor persona y profesional cada día, apoyando mis decisiones a cada paso.

Dra. Karla Ojeda, mi admiración y respeto para usted, gracias por su apoyo, por guiarme y brindarme de su sabiduría en esta etapa de mi formación.

Finalmente a mis amigos Emilio, Berenice, Emmanuel y Karla, por convertirse en mi segunda familia, por acompañarme en los buenos y malos momentos, por su amistad sincera y su apoyo incondicional.

INDICE

Antecedentes.....	5
Marco teórico.....	7
Planteamiento del problema.....	17
Pregunta de investigación.....	18
Justificación.....	18
Hipótesis.....	19
Objetivos.....	19
Métodos.....	20
Plan de análisis estadístico.....	21
Descripción de variables.....	21
Resultados del estudio.....	24
Discusión.....	29
Conclusiones.....	33
Cronograma de actividades.....	34
Referencias bibliográficas.....	35
Limitación del estudio.....	36

ANTECEDENTES

La fiebre es una queja común en los niños, en la mayoría de los casos, la presencia de fiebre se debe a infecciones virales autolimitadas y no requieren más que un tratamiento sintomático. A veces, la fiebre se debe a infecciones bacterianas comunes que se diagnostican mediante la anamnesis y el examen físico y requieren tratamiento con antibióticos sin evaluación de laboratorio. En algunas situaciones clínicas, la causa de la fiebre no se identifica fácilmente. La fiebre de origen desconocido puede necesitar una evaluación adicional que incluya pruebas de laboratorio o imágenes. En raras ocasiones, la fiebre es más prolongada, requiere una evaluación más intensiva y cae en la categoría de fiebre de origen desconocido.

(1)

Para esta investigación es importante hacer un recordatorio breve de la fisiopatología de la fiebre y las variaciones que podemos tener en la edad pediátrica. Sabemos que la temperatura corporal está controlada principalmente por el hipotálamo a través de la regulación de los sistemas pulmonar, cutáneo y metabólico. Una comprensión básica de los factores fisiológicos que regulan la temperatura puede ayudar a distinguir entre la variación normal y la fiebre. La temperatura basal media varía según la edad, el género, la constitución corporal, hora del día, nivel de actividad, ciclo menstrual y otros factores. Es importante destacar que la temperatura fisiológica exhibe un nadir matutino y un pico vespertino, que puede variar hasta 1°C. Además, los bebés y los niños pequeños mantienen temperaturas más altas que los niños mayores y los adultos, principalmente debido al aumento de la tasa metabólica y la relación entre la superficie corporal y el peso. Cabe destacar que la temperatura corporal central está positivamente relacionada con la obesidad, lo que debe tenerse en cuenta con el creciente número de niños obesos. (1)

Teniendo en cuenta la fisiopatología podemos definir la presencia de fiebre de acuerdo a los diferentes sitios corporales de medición o al método utilizado, los cuales se definen de la siguiente forma:

Temperatura rectal mayor a 38°C (que es la que semeja más la temperatura real del núcleo hipotalámico), temperatura axilar por arriba de 37.5°C o temperatura timpánica por arriba de 38.2°C. Se considera fiebre a la elevación de la temperatura por arriba de la variación diaria normal la cual se modifica de acuerdo a la edad. ⁽²⁾

Sin embargo en la literatura podemos encontrar otros conceptos como son: hipertermia que es un aumento de temperatura en ausencia de cambios en termorregulación, bien por aumento de producción de calor (feocromocitoma) o como déficit en la eliminación (golpe de calor) e hiperpirexia definida como elevación de temperatura por encima de 41° C, para este análisis se considerará como fiebre a la temperatura mayor a 38.0 °C medida de forma oral, rectal o axilar. ⁽³⁾

En 1961, Petersdorf y Beeson definieron la fiebre de origen desconocido (FOD) como un estado de enfermedad febril de más de tres semanas de duración, con temperatura corporal superior a 38,3 °C en varias ocasiones y diagnóstico incierto tras una semana de estudio en el hospital. ⁽⁴⁾

Posteriormente, en 1991, Durack y Street realizaron dos cambios importantes a la definición original (5). Primero, recomendaron diferenciar entre cuatro clases de FOD: FOD clásica como la definieron originalmente Petersdorf y Beeson, FOD nosocomial, FOD neutropénica y FOD asociada al VIH. Esta separación de la enfermedad relacionada con el VIH de otras causas de fiebre es plausible ya que su tratamiento es claramente más crítico en cuanto al tiempo. Además, Durack y Street propusieron una evaluación diagnóstica mínima de tres visitas ambulatorias o tres días de investigación en el hospital, antes de clasificar un caso como FOD. Esto estaba destinado a permitir el tiempo necesario para que la incubación de hemocultivos y las pruebas cutáneas de tuberculosis fueran positivas. ⁽⁶⁾

MARCO TEORICO.

Uno de los desafíos en la investigación y revisión de FOD es la falta de una definición estándar. Históricamente, la cantidad de días de fiebre antes de considerar FOD osciló entre 5 y 21 y requirió cierto grado de evaluación médica. La literatura original incluía un curso de tiempo prolongado de hasta 3 semanas, pero el advenimiento de técnicas de laboratorio rápidas y mejoradas ha llevado a disminuir los días de fiebre antes de considerar el diagnóstico de FOD. Con la disponibilidad de técnicas de diagnóstico molecular rápido para muchas infecciones, la mayoría de las causas comunes de FOD del pasado ahora se pueden diagnosticar o excluir rápidamente. La FOD se ha definido más recientemente como una temperatura superior a 38,0 °C (100,4 °F) que dura más de 8 días sin un origen claro. Aunque la mayoría de los niños que cumplen con la definición de FOD habrían tenido alguna evaluación de laboratorio, actualmente no es un requisito previo. Sin embargo, cualquier evaluación previa ayudaría a ampliar o acotar el diagnóstico diferencial. ⁽¹⁾

DEFINICIONES Y CONCEPTOS:

FOD clásica: Fiebre 38.3°C objetivada en más de tres determinaciones, con duración de más de tres semanas y ausencia de diagnóstico tras las investigaciones oportunas después de al menos tres consultas hospitalarias o tres días de ingreso hospitalario.

FOD nosocomial: Fiebre 38.3°C en varias ocasiones en un paciente hospitalizado, ausencia de infección o de incubación al ingreso y ausencia de diagnóstico tras tres días de investigación intrahospitalaria adecuada, incluyendo al menos dos días de incubación de los cultivos microbiológicos.

FOD asociada a VIH: Fiebre 38.3°C en varias ocasiones, serología positiva confirmada para la infección por VIH, fiebre de más de cuatro semanas de duración en los pacientes ambulatorios o de más de tres días en el paciente ingresado en el hospital y ausencia de diagnóstico tras tres días de investigación intrahospitalaria

adecuada, incluyendo al menos dos días de incubación de los cultivos microbiológicos.

FOD en paciente neutropénico: Fiebre 38.3°C en varias ocasiones, menos de 500 neutrófilos/mm³ en uno o dos días y ausencia de diagnóstico tras tres días de investigación intrahospitalaria adecuada, incluyendo al menos dos días de incubación de los cultivos microbiológicos.⁽⁷⁾

ETIOLOGIA DE LA FOD.

A continuación se mencionan las principales etiologías divididas por grupos de la fiebre de origen desconocido agrupadas en 4 diferentes grupos. ⁽¹⁾

INFECCIOSAS:

Bacterianas: abscesos, bartonella, brucelosis, leptospirosis, mastoiditis, micoplasma, osteomielitis, pielonefritis, salmonelosis, sinusitis, tuberculosis, tularemia, micobacterias no tuberculosas.

Virales: adenovirus, arbovirosis, citomegalovirus, enterovirus, virus Epstein-Barr, virus de hepatitis, virus herpes simple, VIH, picornavirus.

Otras: blastomycosis, cryptosporidium, histoplasmosis, leishmaniasis, linfogranuloma venéreo, malaria, psitacosis, fiebre Q, fiebre de las montañas rocosas, toxoplasmosis, larva migrans.

ONCOLÓGICAS: leucemias, linfomas, histiocitosis de células de Langerhans, neuroblastoma, linfocitosis hemofagocítica.

AUTOINMUNES O REUMATOLÓGICAS: enfermedad de Behcet, hipertiroidismo, granulomatosis, artritis idiopática juvenil, enfermedad de Kawasaki, poliarteritis nodosa, sarcoidosis, lupus eritematoso sistémico, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, tiroiditis subaguda.

OTRAS O MISCELANEAS: diabetes insípida, fiebre por fármacos, fiebre ficticia, disautonomía familiar, pancreatitis, neutropenia cíclica, enfermedad de Kikuchi-Fujimoto.

Para esta investigación se realizó una revisión de artículos de población pediátrica del 2014 a la fecha para identificar cuál era el grupo de causas de FOD predominantes, el cual se menciona en la siguiente tabla:

AUTOR/AÑO/PAIS	OBJETIVO	POBLACION	RESULTADOS
Ching-Yi Cho, 2015, Taiwan. ⁽⁸⁾	Determinar las etiologías de la FOD en niños de Taiwán y evaluar la relación entre el diagnóstico, la demografía del paciente y los datos de laboratorio.	Niños menores de 18 años de edad, con fiebre mayor de 38.3, del Hospital de Veteranos de Taipei de Enero del 2000- Diciembre 2012	126 niños, 60 niñas y 66 niños de los cuales 96 con un diagnóstico definitivo, 34 casos con enfermedad infecciosa, 25 casos etiologías diversas, 21 neoplasias, 16 con enfermedades autoinmunes, 30 casos sin diagnóstico.
Rasha H Hassan, 2014, Egipto. ⁽⁹⁾	Determinar diferentes causas de FOU y los posibles procedimientos para el diagnóstico.	Niños de 1 mes a 18 años del Hospital de Niños de la Universidad de Mansoura de mayo 2006 a mayo 2011 con fiebre de más de 38.3°, de más	127 niños, 71 niñas y 56 niñas, 107 con diagnóstico definitivo, 46 casos con causa infecciosa, 38 casos de etiología diversa, 13 colagenopatias, 10 con neoplasias, 20 casos sin diagnóstico.

		de 3 semanas de evolución.	
Ann Marie Szymanski, 2019, EUA. ⁽¹⁰⁾	Definir las etiologías más comunes de FOD en niños ingresados en un hospital de tercer nivel en Washington, DC. Además de investigar las características de la fiebre, el diagnóstico y el costo promedio de hospitalización de estos pacientes	Pacientes hospitalizados en el hospital nacional de salud infantil de septiembre de 2008 a abril 2014, excluidos pacientes con enfermedades crónicas, en rango de edad de 2 a 19 años, con temperatura mayor a 38.3 por más de 7 días	110 pacientes, 61 niños y 49 niñas, 38.2% con diagnóstico desconocido, 37.2% causas infecciosas, 14.5 reumatológicos y 4.5 % etiologías oncológicas.
James W. Antoon, 2018, EUA. ⁽¹¹⁾	Determinar la etiología actual de la FOD en pediatría y valorar las características demográficas y epidemiológicas de la FOD han cambiado con el tiempo en la población.	Pacientes pediátricos de 6 meses a 18 años de edad hospitalizados en el Centro Infantil de Carolina del Norte de enero del 2002 a diciembre 2012	102 pacientes, de los cuales 42 fueron causas infecciosas, 28 causas autoinmune, 18 oncológicas, 14 causas desconocidas.

		con fiebre mayor a 38° de más de 1 semana de duración.	
S. Mahmoudi, Irán, 2016. ⁽¹²⁾	Revisar las causas de FOD en un hospital Iraní de tercer nivel de atención referidos de un hospital de segundo nivel de 2004 a 2006.	Se evaluaron 95 niños menores de 15 años de edad con criterios de FOD, como fiebre mayor de 38.3°	95 niños evaluados, 53 niños, 42 niñas de los cuales 26.3% se identificó una causa infecciosa, en 7 se identificó malignidad, en 14 de ellos enfermedades inflamatorias.
Yi-Seul Kim, Corea, 2017. ⁽¹³⁾	Investigar la etiología de la FOD, características clínicas, y cuál es el pronóstico de la FOD en pacientes pediátricos en el siglo 21.	Se evaluaron 392 niños de enero 2000 a diciembre de 2014, menores de 18 años de edad con fiebre prolongada en un centro médico de Seoul, Korea.	Del total de 392 pacientes, 292 fueron excluidos por no cumplir con la definición de FOD. 19 con una causa infecciosa, 15 con enfermedades del tejido conectivo, 7 malignidad, 8 causas misceláneas, 8 linfadenitis necrotizante, 43 no se llegó a un diagnóstico.
N. Joshi, India, 2008. ⁽¹⁴⁾	Identificar las causas etiológicas de la FOD en niños de la India, además del	Estudio realizado de enero de 2006 a enero de 2007, se evaluaron 54 niños de los	Las causas infecciosas fueron predominantes en el 69.4%, 12 % se identificaron causas malignas.

	diagnóstico final de estos.	cuales 5 desertaron de la investigación, la media de edad fue de 6.4 años con un rango de 1 a 12 años	
--	-----------------------------	---	--

ABORDAJE DEL PACIENTE CON FOD.

El abordaje exhaustivo de la FOD con historia clínica detallada y exploración física por órganos y sistemas permite llegar al diagnóstico en la mayor parte de los casos. (15)

Una vez que se determina que un niño realmente tiene FOD, la evaluación del niño requiere una reevaluación rigurosa de la historia y el examen físico del niño. Con frecuencia, las revisiones intensivas repetidas de la historia clínica y los exámenes físicos por parte de un médico experimentado pueden dar como resultado un diagnóstico rápido de un caso previamente desconcertante. (16)

El primer paso en la evaluación de FOD es la documentación de que la fiebre está realmente presente. La percepción de los padres sobre la fiebre a menudo varía de la definición médica. Es útil determinar lo que los padres definen como fiebre y si esto varía de la definición médica de 38,0 °C (100,4 °F). En nuestra experiencia, los padres frecuentemente reportan fiebres táctiles o subjetivas sin medir la temperatura del paciente con un instrumento. Se debe preguntar a los padres si se midió la temperatura con un termómetro. (1)

Los aspectos más importantes serán la duración, cuantía y patrón de presentación de la fiebre. Es recomendable realizar la entrevista con un calendario, de forma que, la familia o el paciente precisen exactamente el día de inicio de la fiebre y la

persistencia o no de la misma de forma diaria. La cuantía probablemente será poco reveladora; la intensidad de la fiebre en la población pediátrica no se relaciona con la gravedad del proceso subyacente ni podrá predecir la causa en casos de FOD. Se ha incidido en el patrón de presentación de la fiebre como un potencial dato de interés etiológico. No obstante, en la mayor parte de los casos, el patrón va a tener características poco o nada patognomónicas. Distinguiremos los siguientes patrones de presentación:

Intermitente: se caracteriza por presentar un pico febril brusco con una rápida recuperación de la temperatura normal. Puede ser típico de infecciones bacterianas, tuberculosis o artritis idiopática juvenil.

Remitente: la fiebre se presenta en picos fluctuantes, pero la temperatura basal se encuentra elevada, sin volver a la normalidad. Con la administración de antipiréticos, este patrón puede ser indistinguible del patrón de fiebre intermitente. Puede ser característico de infecciones virales, pero también de endocarditis bacteriana o linfomas.

Persistente: se caracteriza por fiebre persistente con mínimas fluctuaciones. Nuevamente, la administración de antipiréticos puede hacerlo indistinguible de los patrones previos. Clásicamente, se ha descrito en infecciones como fiebre tifoidea y brucelosis.

Recidivante: se caracteriza por presentar periodos (incluso de varios días) en los que el paciente se encuentra afebril. Es típico de procesos como malaria (fiebre terciana), borreliosis o linfomas.

Recurrente: la fiebre se presenta a lo largo de varios días y, a continuación, el paciente permanece afebril y asintomático. Esta secuencia se repite a lo largo de, al menos, 6 meses, en múltiples ocasiones, según un patrón de reaparición de la fiebre previsible. Es típica de síndromes de fiebre periódica. ⁽¹⁵⁾

Síntomas y signos asociados

Es fundamental interrogar sobre síntomas o signos actuales o pasados. La presencia de hiperemia conjuntival podría sugerir una enfermedad de Kawasaki. La descarga mucosa faríngea con halitosis sería un hallazgo característico en la

sinusitis. La presencia de faringitis, adenopatías y úlceras orales recurrentes podría orientar hacia síndrome de fiebre periódica (síndrome PFAPA). Alteraciones gastrointestinales concomitantes pueden aparecer en la salmonelosis, los abscesos intraabdominales, la enfermedad por arañazo de gato con afectación hepatoesplénica o la enfermedad inflamatoria intestinal. Los dolores osteoarticulares podrían sugerir conectivopatías o enfermedades hematológicas malignas. ⁽¹⁵⁾

Se debe realizar un examen físico completo que documente los signos vitales y cualquier pérdida de peso informada. Los signos físicos comúnmente brindan evidencia del diagnóstico subyacente. Se deben realizar exámenes físicos seriados y la observación en un entorno hospitalario controlado puede ser beneficiosa porque hasta el 25% de los hallazgos físicos significativos pueden estar ausentes en el momento de la presentación. Por otro lado los hallazgos del examen físico completamente normales en el momento de la evaluación inicial de FUIO son altamente indicativos de una causa subyacente benigna. ⁽¹⁾

Contexto epidemiológico

Es fundamental interrogar sobre el contexto epidemiológico pues podría orientar hacia etiologías particulares: Contacto con personas con infecciones activas (o sospecha de la misma).

Exposición a animales, incluyendo animales domésticos: Gatos: Bartonella henselae, enfermedad de Lyme, toxoplasmosis, perros: enfermedad de Lyme, leishmania, tularemia, conejos: salmonelosis, tularemia, roedores: tularemia, reptiles: salmonelosis, pájaros: psittacosis, criptococosis, ovejas, cabras: brucelosis, fiebre Q, tularemia.

Historia previa de viajes internacionales: algunas patologías pueden adquirirse en áreas endémicas y producir manifestaciones clínicas con el paso del tiempo. Debe interrogarse el lugar del viaje, medidas profilácticas y su cumplimiento durante la estancia, así como manifestaciones clínicas que se han presentado. La malaria, por

su condición de patología potencialmente grave, no debe pasar desapercibida ante una FOD tras un viaje a área endémica. Otras causas potenciales de FOD tras viaje internacional incluyen: dengue, infección VIH aguda, leptospirosis, tuberculosis y fiebre tifoidea. Consumo de alimentos: el consumo de carne o marisco poco cocinados y/o leche sin pasteurizar puede orientar hacia: brucelosis, hepatitis, toxoplasmosis o tularemia. ⁽¹⁵⁾

Laboratorio y gabinete

La evaluación de laboratorio de un niño con FOD debe realizarse por etapas, con pruebas más invasivas reservadas para niños con evidencia sugestiva de enfermedad grave. Las pruebas de detección iniciales más útiles en pacientes con FOD suelen ser análisis de orina y urocultivo, marcadores inflamatorios, hemocultivo y radiografía de tórax. Si los marcadores inflamatorios están en el rango normal o casi normal y la fiebre se ha documentado claramente, se debe considerar que el paciente podría tener una causa no inflamatoria de la fiebre. ⁽¹⁶⁾

Las radiografías y las imágenes pueden desempeñar un papel en la evaluación de la FOD, pero la investigación sugiere que las imágenes empíricas tienen una utilidad limitada. Deben realizarse radiografías de tórax si hay síntomas pulmonares o si existe preocupación por una infección bacteriana atípica, VIH, tuberculosis o procesos oncológicos. Las técnicas de imagen adicionales, en particular la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética nuclear (RMN), se asocian con varios riesgos y deben realizarse de forma discriminada. Se sabe que las tomografías computarizadas aumentan el riesgo de leucemia y tumores cerebrales, particularmente en la población pediátrica, y la resonancia magnética requiere mucho tiempo y, a menudo, requiere sedación en niños pequeños. Por lo tanto, recomendamos imágenes juiciosas con diagnósticos específicos en mente. ⁽¹⁾

TRATAMIENTO

El tratamiento empírico con antiinflamatorios o antibióticos en la FOD no es una medida terapéutica adecuada. ⁽¹⁵⁾ El primer paso en el manejo de la FOD es discontinuar todos los agentes farmacológicos no esenciales, incluidos los medicamentos antipiréticos. La fiebre por medicamentos puede manifestarse en cualquier momento después de iniciar un medicamento, con una incidencia global de hasta el 5%. La fiebre por medicamentos es una fuente común de FOD y puede ser causada por cualquier agente, incluidos los antibióticos, el ibuprofeno y el paracetamol. ⁽¹⁾

En un niño sano y de buen aspecto con FOD, no recomendamos el uso rutinario de antibióticos empíricos o agentes antiinflamatorios. Los antibióticos empíricos pueden retrasar el diagnóstico de causas infecciosas comunes de FOD, como endocarditis, osteomielitis, infección del sistema nervioso central o abscesos. ⁽¹⁾

La evaluación inicial de la FOD, utilizando medidas inespecíficas de inflamación sistémica como el conteo sanguíneo completo y PCR, ayuda a identificar a los niños que probablemente tengan una afección grave relacionada con su fiebre prolongada. El estudio de la FOD en pediatría debe organizarse por etapas, con imágenes costosas y procedimientos quirúrgicos o de biopsia invasivos realizados en último lugar. La evaluación del niño con FOD para los hallazgos físicos y de laboratorio que demuestren la participación de un aparato o sistema en particular puede ayudar a enfocar las pruebas de diagnóstico. Las técnicas de genética molecular están jugando un papel cada vez más importante en el diagnóstico de condiciones infecciosas y no infecciosas asociadas con la FOD en pediatría. ⁽¹⁶⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La fiebre de origen desconocido es una entidad frecuente en la población pediátrica y un reto diagnóstico, sabemos que la fiebre es un síntoma que alarma y genera estrés y ansiedad en los padres o cuidadores primarios de los niños, por ende ante un cuadro de fiebre de origen desconocido, donde a pesar de múltiples tratamientos médicos no se encuentra una mejoría clínica del paciente, el nivel de estrés aumenta en los cuidadores del paciente pediátrico. Además de esto ante la presencia de fiebre como única manifestación, no es sencillo realizar un abordaje, ya que requiere de una colaboración multidisciplinaria de diversas ramas de la medicina para llegar a una etiología.

Sabemos que para realizar un correcto abordaje de un paciente donde el único signo evidente es la fiebre, lo más importante es realizar una correcta anamnesis basándonos en antecedentes y sobre todo una detallada exploración física, que nos puede dar pautas para hacia dónde dirigir de forma inicial nuestra investigación en el paciente febril, sin embargo no siempre se realizan de forma apropiada, lo cual nos puede desviar del camino y someter al paciente a estudios o procedimientos invasivos innecesarios que le pueden conferir más riesgo que beneficios.

En muchas ocasiones el abordaje se debe redirigir y esto también implementa costos, no solo para la institución de salud sino también para los padres que muchas veces al no contar con un sistema de seguridad social o debido al desabasto de recursos en las instituciones médicas del país, deben costear estudios especializados que muchas veces resultan innecesarios.

Esta investigación nos orientará hacia cuales son las características más comunes de los pacientes con fiebre de origen desconocido en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, además cuales son las principales etiologías, y por lo tanto poder dirigir un abordaje de forma correcta en el paciente que se presenta con síndrome febril de más de una semana de evolución.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuáles son las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con fiebre de origen desconocido en el Hospital Infantil de México Federico Gómez del año 2010 al 2020?

JUSTIFICACION.

Establecer las características (etiologías principales, grupos de edad más afectados, prevalencia de sexo) y el comportamiento de la fiebre de origen desconocido en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, nos podría orientar a seguir un abordaje diagnóstico más dirigido en estos pacientes para disminuir costos tanto para la institución como para los cuidadores del paciente.

La idea principal es identificar las causas de fiebre de origen desconocido en el Hospital Infantil de México Federico Gómez lo que se traduce en una mejor atención para el paciente, con un mejor abordaje y manejo, lo que llevaría a disminuir el tiempo de estancia intrahospitalaria y las respectivas complicaciones que pueden tener, ya que muchas ocasiones el tiempo del diagnóstico puede retrasar tratamientos que pueden ser vitales para el paciente o que inclusive entre más se retrase el manejo de la etiología definitiva puede cambiar el pronóstico del paciente.

Nuestra institución al ser un centro de concentración pediátrica a nivel nacional es una buena referencia para realizar este estudio ya que recibe a una gran cantidad de pacientes de forma anual procedentes de todo el país, referidos de otras instituciones públicas o privadas que en múltiples ocasiones ya han iniciado manejos o abordajes mal encaminados sin llegar a una respuesta etiológica definitiva.

Teniendo en cuenta lo anterior, conociendo a detalle la etiología y las características de la fiebre de origen desconocido en la población pediátrica podemos realizar un

mejor abordaje de estos pacientes, e inclusive más adelante poder tener un algoritmo diagnóstico escalonado para ir dirigiendo la investigación de nuestros pacientes en la institución.

HIPOTESIS.

La causa más frecuente de fiebre de origen desconocido en el paciente pediátrico será la infectológica en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL.

Identificar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con fiebre de origen desconocido en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo del año 2010 al 2020.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- Describir las características sociodemográficas de los pacientes con FOD en el Hospital Infantil de México Federico Gómez
- Describir los principales signos y síntomas asociados en pacientes con FOD en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- Describir las principales etiologías de FOD en los pacientes ingresados al Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- Describir las causas más frecuentes de FOD de acuerdo al grupo etario.
- Determinar el tiempo transcurrido entre inicio de síntomas y diagnóstico final en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- Determinar el tiempo de estancia intrahospitalaria en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

METODOLOGIA.

- **DISEÑO DE ESTUDIO.**

Estudio transversal retrospectivo observacional descriptivo.

- **UNIVERSO DE ESTUDIO.**

Población pediátrica de 0 a 18 años de edad con el diagnóstico de fiebre de origen desconocido a su ingreso.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Pacientes de 0 a 18 años de edad que cumplan definición de fiebre de origen desconocido en el periodo comprendido de Enero 2010 a Diciembre 2020 del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Pacientes de 0 a 18 años de edad que no cumplan con la definición de Fiebre de Origen Desconocido.

No contar con el expediente clínico para poder realizar la investigación.

CRITERIOS DE ELIMINACION:

Abandono del seguimiento por parte del paciente.

Expediente clínico perdido o incompleto.

ANALISIS ESTADISTICO.

Se recopilaron los datos obtenidos de la revisión de expedientes de los pacientes del grupo de edad de 0 a 18 años de edad que cumplieron con la definición operacional de fiebre de origen desconocido que ingresaron al Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo comprendido de enero 2010 a diciembre del 2020.

Con la información recopilada de cada expediente se elaboró una base de datos, de la cual se tabularon en los grandes grupos de etiologías (infectológico, reumatológico, oncológico, autoinmunes, y las causas sin diagnóstico posterior al estudio). Se calcularon las frecuencias de las diferentes etiologías de fiebre de origen desconocido por grupos principales. Se calculó la frecuencia por sexo, el año de inicio de abordaje a la fecha de diagnóstico final, el año con mayor porcentaje de casos y los principales síntomas al inicio del abordaje.

Se graficó una comparación entre las etiologías documentadas en la literatura a nivel mundial contra las etiologías documentadas en el Hospital Infantil de México. Etiologías reportadas como diagnósticos finales en el Hospital Infantil de México.

DESCRIPCION DE VARIABLES.

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION
Edad	Cuantitativa	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico de fiebre de origen desconocido.	Numérica (días, meses o años)

Sexo	Cualitativa dicotómica	Masculino Femenino	Masculino Femenino
Lugar de origen	Nominal	Lugar de procedencia de la república mexicana.	Nominal (nombre del estado)
Tiempo de duración de la fiebre	Cuantitativa continua	Tiempo que ha transcurrido desde el inicio de la fiebre hasta su ingreso al HIMFG.	Numérica (días, meses)
Servicio de ingreso al HIMFG.	Nominal	Servicio que llevo el abordaje correspondiente del paciente con diagnóstico de fiebre de origen desconocido.	Nominal (infectología, pediatría mixta, medicina interna)
Días de estancia intrahospitalaria	Cuantitativa continua	Cuantificación en días o meses del inicio de síntomas	Numérica (días, meses)
Intervalo entre inicio de síntomas e ingreso al HIMFG.	Cuantitativa continua	Tiempo transcurrido en días o meses entre el inicio de síntomas y el egreso hospitalario	Numérica (días o meses)
Intervalo entre inicio de	Cuantitativa continua	Cuantificación en días o meses del inicio de síntomas	Numérica (días, meses)

síntomas y diagnóstico final		hasta el diagnóstico final	
Tiempo de estancia intrahospitalaria.	Cuantitativa continua	Tiempo transcurrido entre el ingreso al HIMFG y la fecha en la que se realizó el diagnóstico definitivo del paciente.	Numérica
Etiología	Nominal	Grupo diagnóstico final de la causa de fiebre de origen desconocido.	Nominal (infectológico, reumatológico, oncológico, sin etiología)
Hallazgos durante la exploración física.	Nominal dicotómica	Alteraciones detectadas durante la exploración física como: Hepatomegalia, esplenomegalia, adenomegalias, artralgias, exantema, pérdida de peso, astenia, adinamia, palidez, otros.	Nominal dicotómica (presencia o ausencia)

RESULTADOS

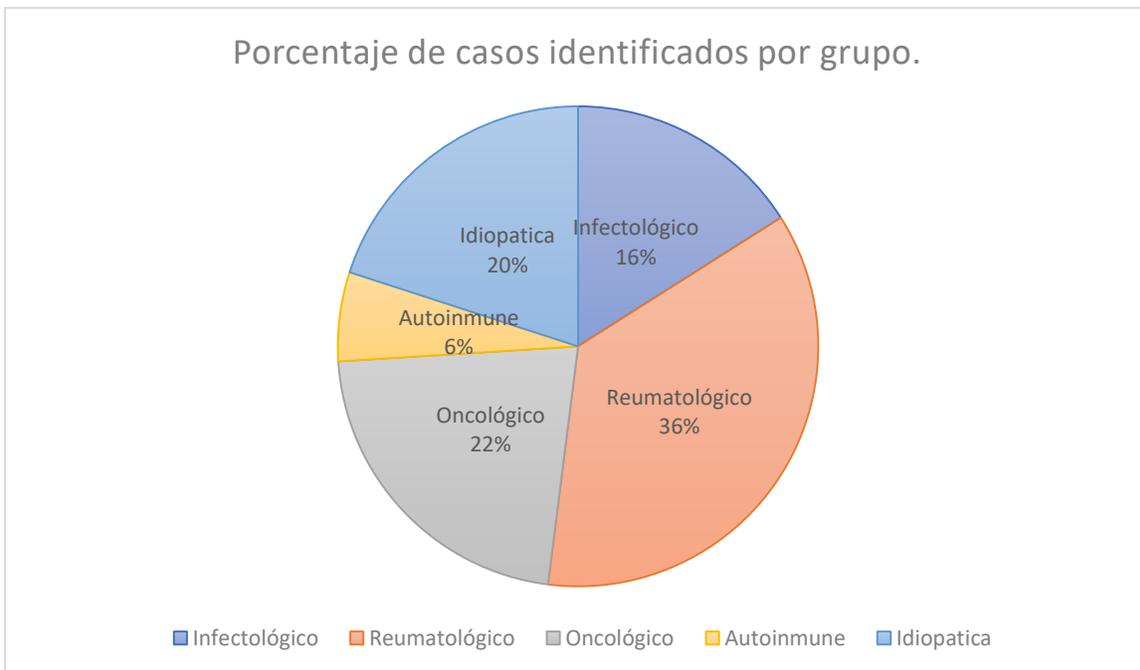
Para esta investigación se estudiaron a 50 pacientes pediátricos de 0 a 18 años de edad en el Hospital Infantil de México que cumplieran la definición operacional de fiebre de origen desconocido, de los cuales 32 pertenecen al género masculino (64%) y 18 al género femenino (36%). Se obtuvieron los siguientes resultados. En la Tabla 1 se muestran las características más relevantes de la población de estudio.

Tabla 1. Características de los pacientes con FOD en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

Variable	Infectológico n= 8 (%)	Reumatológico n= 18 (%)	Oncológico n= 11 (%)	Inmunológico n= 3 (%)	Idiopática n= 10 (%)	Total n=50 (%)
Sexo: Masculino	5 (62.5)	11 (61.1)	8 (72.7)	2 (66.7)	6 (60)	32 (64)
Edad (años)	5 (DE:±5.7)	7 (DE:±4.6)	8 (DE:±4.62)	4(DE:±3)	6 (DE: ±5)	Pro- medio (7) (DE: ±5)
Lugar de origen: - CDMX y área metrópoli- tana	7 (87.5%)	17 (94.4%)	10 (91%)	3 (100%)	7 (70%)	44 (88%)
Tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagno- stico (días)	57 (DE:±55)	129 (DE:±127)	54 (DE:±29)	52 (DE:±13)	20 (DE:±215)	Pro- medio (95) (DE: ±126)

Días de estancia intrahospitalaria previo al diagnóstico (días)	5 (DE:±3)	44 (DE:±93)	11 (DE:±9)	15 (DE:±7)	60 (DE:±13)	Pro-medio (21) (DE: ±58)
Días de estancia intrahospitalaria total (días)	19 (DE:±18)	31.5 (DE:±16)	25 (DE:±22)	26 (DE:±11)	11 (DE:±7)	Pro-medio (23) y (DE:±17.7)

Más del 50% de los pacientes tuvieron como etiología de la FOD causas reumatológicas (36%) y oncológicas. En la Gráfica 1 se describe la frecuencia de cada etiología.



Gráfica 1. Etiología de FOD en el periodo comprendido del año 2010 al año 2020 en el Hospital Infantil de México en relación con la etiología final posterior al estudio.

Tabla 2. Servicio donde se realizó el abordaje de paciente con Fiebre de Origen desconocido.

SERVICIO DE INGRESO	TOTAL DE PACIENTES	PORCENTAJE
INFECTOLOGIA	9	18 %
MEDICINA INTERNA	18	36 %
PEDIATRIA MIXTA	23	46 %
TOTAL	50	100 %

Los signos y síntomas más frecuentes fueron fiebre, hepatomegalia, esplenomegalia, adenopatías, artritis, artralgias, dermatosis, pérdida de peso, astenia y adinamia. En la tabla 3 se describen los signos y síntomas de acuerdo a la etiología.

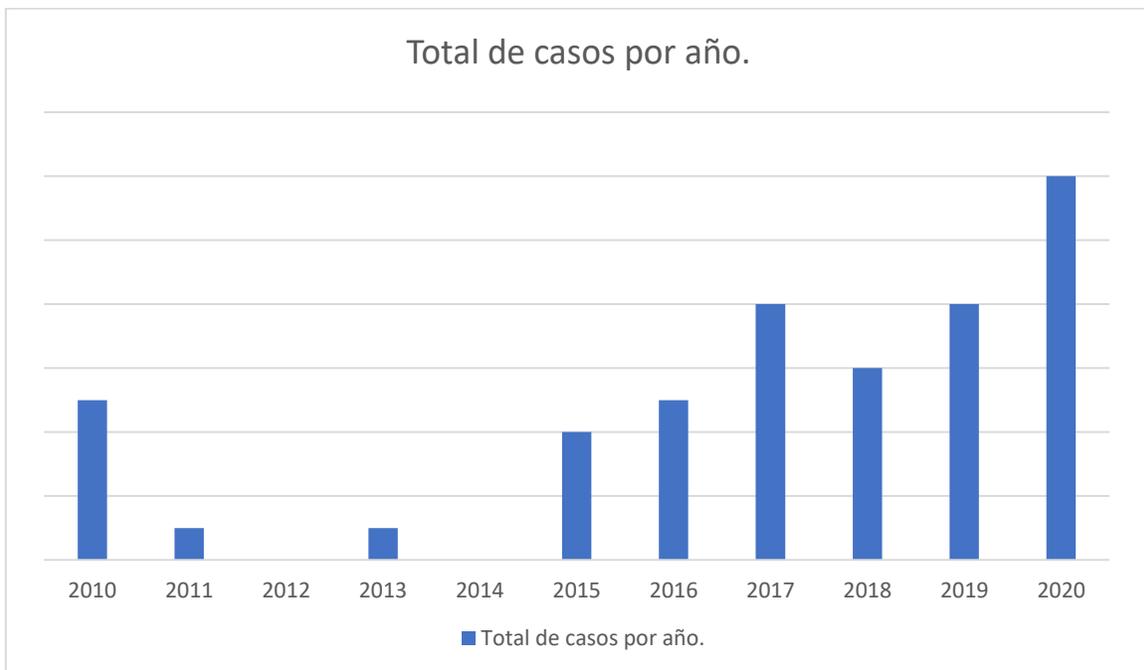
Tabla 3. Características clínicas de los pacientes con fiebre de origen desconocido

Variable	Infectológico n=8 (%)	Reumatológico n=18 (%)	Oncológico n=11(%)	Inmunológico n=3 (%)	Idiopática n=10 (%)	Total N= 50 (%)
Fiebre	8 (100)	18(100)	11(100)	3(100)	10(100)	50 (100)
Hepatomegalia	1 (12.5)	0	7(63)	0	0	8 (15)
Esplenomegalia	0	1 (5)	6 (54)	0	0	7 (13.2)
Adenomegalias	1 (12.5)	3 (16)	4 (36)	0	0	8 (15)
Artritis/ artralgias	0	7 (38)	0	0	0	7 (13.2)
Dermatosis	0	11 (61)	2 (18)	1 (33)	0	14 (26.4)
Pérdida de peso	1 (12.5)	7 (38)	8 (72)	0	5 (50)	21(42)

Astenia/ adinamia	3 (37.5)	8 (44)	6 (54)	1 (33)	6 (60)	24 (48)
Palidez	3(37.5)	5 (27)	7 (63)	2 (66)	5 (50)	22 (44)
Otros	1 (12.5)	3 (16)	3 (27)	2 (66)	4 (40)	13 (26)

El año 2020 fue el año en el que se registró la mayor frecuencia de ingresos por FOD en el Grafico 2 se describen los casos por año de ingreso.

Gráfico 2. Número de casos por año de pacientes con Fiebre de Origen Desconocido en el hospital Infantil de México Federico Gómez.



En las siguientes tablas se describe la frecuencia de los diagnósticos etiológicos de acuerdo a la clasificación de la etiología de la FOD

Tabla 4. Relación de pacientes con registro de fiebre de origen desconocido de acuerdo a la etiología final reumatológica.

ENFERMEDAD	TOTAL DE CASOS	PORCENTAJE FINAL
ENFERMEDAD INDIFERENCIADA DE TEJIDO CONECTIVO	1	5.5%
ARTRITIS IDIOPATICA JUVENIL	13	72.2%
LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO	3	16.6%
ENFERMEDAD DE KAWASAKI	1	5.5%
TOTAL DE CASOS	18	100%

Tabla 5. Relación de pacientes con registro de fiebre de origen desconocido de acuerdo a la etiología final infecciosa.

ENFERMEDAD	TOTAL DE CASOS	FRECUENCIA
SINUSITIS MAXILAR	1	12.5%
ABSCESO DE PARED	1	12.5%
ENFERMEDAD DE LYME	1	12.5%
INFECCION POR VIRUS EPSTEIN BARR	1	12.5%
ENCEFALITIS VIRAL	1	12.5%
INFECCION DE VIAS URINARIAS	1	12.5%
ABSCESO HEPATICO AMEBIANO	1	12.5%
SALMONELOSIS	1	12.5%
TOTAL DE CASOS	8	100%

Tabla 6. Relación de pacientes con registro de fiebre de origen desconocido de acuerdo a la etiología final oncológica.

ENFERMEDAD	TOTAL DE CASOS	FRECUENCIA
LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA	8	72.7%
LINFOMA DE HODGKIN	1	9.09%
SINDROME HEMOFAGOCÍTICO	1	9.09%
HISTIOCITOSIS	1	9.09%
TOTAL DE CASOS	11	100%

Tabla 7. Relación de pacientes con registro de fiebre de origen desconocido de acuerdo a la etiología final inmunológica.

ENFERMEDAD	TOTAL DE CASOS	FRECUENCIA
DEFICIENCIA DE ADHESION LEUCOCITARIA	1	33.3%
HEPATITIS AUTOINMUNE	1	33.3%
ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRONICA	1	33.3%
TOTAL DE CASOS	3	100%

DISCUSIÓN

De las causas de fiebre de origen desconocido documentadas en esta investigación la causa reumatológica fue la más frecuente con un 36%, seguido de las causas oncológicas con un 22% y el 20% de los pacientes en estudio terminaron sin una causa etiológica definitiva.

Si bien, revisiones recientes continúan refiriendo la etiología infecciosa como el principal diagnóstico etiológico de la Fiebre de Origen Desconocido (FOD), es

particularmente notable que este diagnóstico es más frecuente en países de medio socioeconómico bajo.

En el 2019 Szymanski et al ⁽¹⁰⁾ reportaron en un estudio retrospectivo realizado en un hospital de tercer nivel en Washington DC un predominio de causas infectológicas con un 37.2%, seguido de las causas reumatológicas con el 14% y las causas oncológicas con un 4.5% de las etiologías finales, además de un 38.2% no llegaron a una causa específica.

Así mismo, Joshi et al, realizaron un estudio prospectivo en niños en India, encontrando que el 88% de las causas de FOD fueron de etiología infecciosa.

El Hospital Infantil de México es una institución de salud pública donde se reciben pacientes de un nivel socioeconómico bajo, por lo que era esperado encontrar la etiología infecciosa como la más frecuente. Sin embargo, por tratarse de una institución de tercer nivel, es probable que los pacientes sean referidos para abordaje diagnóstico de los padecimientos reumatológicos y oncológicos con más frecuencia.

En cuanto al predominio de sexo en el Hospital Infantil de México se encontró una prevalencia del sexo masculino con un 64%, mientras el sexo femenino obtuvo el 36% de los pacientes, lo cual muestra una relación con lo reportado, S. Mahmoudi⁽¹²⁾ en 2016 reportó 55.7% de pacientes del sexo masculino y 44.3% del sexo femenino, porcentajes similares que nos hablan de un discreto predominio en varones cursando con esta patología.

El abordaje de los pacientes que ingresaron a nuestra institución el tiempo promedio en el que se realizó el diagnóstico final fue de 20.4 días desde su llegada al hospital hasta contar con una causa etiológica, si bien en la literatura no hay una relación del tiempo de evolución y el diagnóstico, es probable que en muchas ocasiones los pacientes ingresen referidos de otras instituciones donde se han abordado previamente o se han otorgado tratamientos inespecíficos que pueden entorpecer el abordaje y como consecuencia incrementar el tiempo para tener un diagnóstico.

En nuestra institución destacan 3 servicios como principales receptores de pacientes para abordaje con fiebre de origen desconocido: infectología, medicina interna y pediatría mixta, siendo este último el servicio que más pacientes para abordaje de FOD presento con el 46% de los casos en los últimos 10 años, seguido de medicina interna con el 36%, lo que es esperado dado la organización de los servicios en nuestra institución.

En la tendencia de los casos de fiebre de origen desconocido, notamos un incremento de casos respecto a los primeros 5 años (2010 a 2015), siendo el año 2020 con el mayor número de casos documentados.

Otro punto importante a considerar en este estudio es el lugar de origen de los pacientes que acudieron a nuestro centro para su estudio diagnóstico donde el 88% de la población procede de la CDMX y área metropolitana, mientras que solo el 12% acude de otras áreas de la república mexicana, esto debido a que tal vez el abordaje diagnóstico se realice en los centros y hospitales de su entidad.

En nuestros pacientes y en relación con la etiología más frecuente encontrada en este estudio, el promedio de tiempo para diagnosticar una enfermedad reumatológica fue de 44 días, desde su ingreso a la institución, lo cual se puede explicar ya que estas patologías son de exclusión como lo menciona De Inocencio Arocena J en 2020⁽¹⁷⁾ y primero debemos indagar sobre causas más frecuentes de fiebre. Sin embargo también debemos considerar que la etiología reumatológica tuvo un promedio de 129 días desde que inicio la sintomatología hasta realizar un diagnóstico definitivo, como se menciona por Alberto Martini⁽¹⁸⁾ en una revisión sobre Artritis Idiopática Juvenil, donde la fiebre es de una evolución prolongada generalmente mayor a 4 meses.

Considerando el predominio de sexo masculino en la etiología reumatológica esto se contrapone a lo reportado ya que por ejemplo Alina Boteanu⁽¹⁹⁾ reporta un predominio de sexo en mujeres con una relación 9-10:1, mientras que en el Hospital

Infantil de México se encontró un mayor número de varones con un 61% de los casos.

Cabe recalcar que dentro de la sintomatología asociada a la fiebre la mayor parte de nuestros pacientes presento hepatomegalia, esplenomegalia, adenopatías, artritis y artralgias, astenia, adinamia y palidez generalizada, entre otros. Dentro de esto destaca que los paciente reumatológicos tuvieron una importante asociación entre fiebre (100%), artralgias (38%) y dermatosis (61%) muchas veces reportada como exantema no específico, mientras que nuestra segunda causa (oncológicos) llegaron a presentar hepatomegalia (63%), esplenomegalia(54%), adenopatías (36%) y pérdida de peso (72%), presentación típica del síndrome infiltrativo. Por lo tanto se debe considerar que ante un paciente que ingrese con diagnóstico de fiebre de origen desconocido donde además de la fiebre predomine alguna de la sintomatología previamente referida debemos tener en cuenta estas etiologías como una de las causas de FOD.

Esta investigación tuvo algunos sesgos, ya que el departamento de bioestadística no cuenta con un registro de paciente con diagnóstico de fiebre de origen desconocido, por lo que se tuvo que recurrir a otros recursos de la institución para localizar expedientes, por lo que a pesar de la búsqueda intencionada de casos no se lograron recabar todos los archivos necesarios de los pacientes que ingresaron con diagnóstico de FOD.

CONCLUSIONES

La fiebre de origen desconocido es una patología y un motivo de consulta frecuente a nivel institucional, si bien a nivel mundial la etiología infecciosa tiene el mayor predominio de las causas en las cuales se llega a un diagnóstico, el Hospital Infantil de México presenta una frecuencia mayor en las causas reumatológicas, siendo la Artritis Idiopática Juvenil la principal causa, con predominio del sexo masculino en un 69%, con lo que descartamos la hipótesis de que la causa infectológica sería la más frecuente.

Destacamos la importancia de realizar una correcta anamnesis y exploración física para poder identificar otras alteraciones en el paciente con abordaje de fiebre de origen desconocido, como se mencionó previamente asociar otros síntomas a la fiebre nos puede orientar hacia dónde dirigir o encaminar nuestro abordaje diagnóstico, ya que en esta investigación hasta un 20% de los pacientes concluyeron sin un diagnóstico etiológico y en muchos de los casos por falta de asociación de la fiebre con otra sintomatología.

En esta tesis se destaca la mayor frecuencia de patologías reumatológicas y oncológicas, con cuadros de larga evolución con múltiples abordajes y terapéuticas previas, lo cual entorpece el diagnóstico final, además de la pérdida de recursos, siendo en su mayoría diagnosticados en esta institución quizá por ser un centro de tercer nivel con otro tipo de recursos humanos y materiales para un correcto abordaje.

CRONOGRAMA

Año	2021	2022												2023						
Actividades	Mes																			
	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun
Elaboración de protocolo de investigación																				
Revisión del protocolo de investigación																				
Recolección de datos																				
Organización de datos recabados y análisis de resultados																				
Redacción final																				
Entrega final de tesis																				

BIBLIOGRAFIA.

- 1.-James W. Antoon, Nicholas M. Potisek, Jacob A. Lohr, Pediatric Fever Of Unknown Origin, *Pediatrics in Review*. 2015; 36(9):381-91.
- 2.- Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento de la Fiebre Sin Signos de Focalización en los Niños de 3 meses hasta los 5 años de edad. México: Secretaria de Salud, 2013.
- 3.- Francisco José Sanza, José Tomás Ramosb, Francisco José Pelayoa, Síndrome febril sin foco en pediatría, *An Pediatr Contin*. 2009; 7(4)196-204.
- 4.- Petersdorf RG, Beeson PB. Fiebre de origen inexplicable: reporte de 100 casos. *Medicina (Baltimore)*. 1961; 40: 1–30.
- 5.- DurackDT, StreetAC. Fiebre de origen desconocido: reexaminada y redefinida. *CurrClinTopInfectDis*. 1991; 11:35–51.
- 6.- Manuel Unger, Georgios Karanikas, Andreas Kerschbaumer, Stefan Winkler, Daniel Aletaha, Fever of unknown origin (FUO) revised, *Wien Klin Wochenschr*, 2016; 128:796-801.
- 7.- Carlos de la Fuente Gutiérrez, Manuel Montes Lluch, fiebre de origen desconocido, tratado de medicina para residentes, Elsevier, 2020; 39:395-407.
- 8.- Ching-Yi Cho, Chou-Cheng Lai, Ming-Luen Lee, Chien-Lun Hsu, Chun-Jen Chen, Lo-Yi Chang, Chiao-Wei Lo, Sheng-Fong Chiang, Keh-Gong Wu, Clinical analysis of fever of unknown origin in children: A 10-year experience in a northern Taiwan medical center, *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 2017; 50, 40-45.
- 9.-Rasha H Hassan, Ashraf E Fouda, Shaimaa M Kandil. Fever of Unknown Origin in Children: A 6 year- Experience in a Tertiary Pediatric Egyptian Hospital, *International Journal of Health Sciences, Qassim University*. 2014; 1(8);13-19.
- 10.-Ann Marie Szymanski¹, Hugo Clifford, Tova Ronis, Fever of unknown origin: a retrospective review of pediatric patients from an urban, tertiary care center in Washington, DC, *World J Pediatr*. 2020;16(2):177–84.

- 11.-Antoon JW, Peritz DC, Parsons MR, Skinner AC, Lohr JA. Etiology and Resource Use of Fever of Unknown Origin in Hospitalized Children. *Hosp Pediatr*. 2018;8(3):135–40.
- 12.-Mahmoudi S, Mehrazmay A, Salesi M, Mamishi S. Fever of Unknown Origin: A Retrospective Study of 95 Children in an Iranian Referral Hospital. *Br J Biomed Sci*. 2014;71(1):40–2.
- 13.-Yi Seul Kim, Kyung Ran Kim, Ji-Man Kang, Jong Min Kim, Yae-Jean Kim. Etiology and clinical characteristics of fever of unknown origin in children: a 15-year experience in a single center. *Korean J Pediatr*. 2017;60(3):77–85.
- 14.- Joshi N, Rajeshwari K, Dubey P, Singh T, Kaur R. Clinical spectrum of fever of unknown origin among Indian children. *Ann Trop Pediatr*. 2008; 28: 261-6.
- 15.- L. Escosa-García, F. Baquero-Artigao, A. Méndez-Echevarría, fiebre de origen desconocido, *Pediatr Integral*. 2014; 18(1):15-21.
- 16.- Michael J. Chusid, MD, Fever of Unknown Origin in Childhood, *Pediatr Clin N Am*. 2017; 64:205–230.
- 17.- De Inocencio Arocena J, Udaondo Gascón C, Artritis Idiopática Juvenil. Criterios de Clasificación. *Indices de Actividad. Protoc diag ter pediatr*. 2020; 2:27-36.
- 18.-Martini Alberto, Lovell Daniel J, Albani Salvatore, Brunner Hermine J, Hyrich Kimme L, Thompson Susan D. Juvenile Idiopathic Arthritis, *Nature Review*. 2022 8:5 1-18.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

- Registro inadecuado de los pacientes en el departamento de bioestadística
- Pacientes que abandonaron el seguimiento
- Expedientes perdidos
- Expedientes incompletos