



**UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA**



HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

TRABAJO TERMINAL

**“CAUSAS Y ABORDAJE DIAGNÓSTICO DE FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO
CLASICA”**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

PEDIATRIA MÉDICA

QUE PRESENTA LA MEDICO CIRUJANO

CLAUDIA CAROLINA BRITO GOMEZ

M.C. ESP. Y SUB. ESP. DESSIREE AVILÉS LÓPEZ
ESPECIALISTA PEDIATRA INFECTOLOGA
DIRECTORA DEL TRABAJO TERMINAL

M.C. ESP. Y SUB ESP. MARÍA TERESA SOSA LOZADA
CODIRECTORA METODOLÓGICA DEL TRABAJO TERMINAL

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, OCTUBRE DEL 2022

DE ACUERDO CON EL REGLAMENTO INTERNO DE LA COORDINACIÓN DE POSGRADO DEL AREA ACADEMICA DE MEDICINA, AUTORIZA LA IMPRESIÓN DEL TRABAJO TERMINAL TITULADO:

“CAUSAS Y ABORDAJE DIAGNÓSTICO DE FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO CLASICA”

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA QUE SUSTENTA LA MEDICO CIRUJANO:

CLAUDIA CAROLINA BRITO GOMEZ

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, OCTUBRE DEL 2022

POR LA UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

DRA. EN PSIC. REBECA MARIA ELENA GUZMÁN SALDAÑA
DIRECTORA DEL INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

M.C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA
JEFE DEL ÁREA ACADEMICA DE MEDICINA

M.C. ESP. Y SUB. ESP. MARÍA TERESA SOSA LOZADA
COORDINADORA DE POSGRADO
CODIRECTORA DEL TRABAJO TERMINAL

POR EL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

M.C. ESP. RUBÉN GENARO HURTADO DEL ÁNGEL
DIRECTOR DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

M.C. ESP. Y SUB ESP. FELIPE ARTEAGA GARCÍA
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

M.C. ESP. NOE PÉREZ GONZÁLEZ
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MÉDICA
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD
DE PEDIATRIA MÉDICA

M.C. ESP. Y SUB. ESP. DESSIREE AVILÉS LÓPEZ
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA E INFECTÓLOGA
DIRECTORA DEL TRABAJO TERMINAL

1. Oficio de autorización de impresión



H.N.D.D.G.Of. No. 112/IX/2022

Pachuca de Soto, Hgo., a 05 de octubre de 2022.

M.C. Claudia Carolina Brito Gómez
Residente de tercer año de la Especialidad en Pediatría
PRESENTE

Asunto: autorización de impresión de tesis

Por medio de la presente hago de su conocimiento que, derivado de la revisión de su proyecto de investigación titulado: **“CAUSAS Y ABORDAJE DIAGNÓSTICO DE LA FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO CLÁSICA”** y con número de registro en el Hospital del Niño DIF Hidalgo correspondiente al trabajo de tesis del programa de Especialidad en Pediatría Médica de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, ha sido aprobada su impresión.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE



C.c.p. Expediente
FAG/JRPM*



Dr. Rubén Genaro Hurtado del Ángel
Director del Hospital del Niño DIF Hidalgo

Índice

1. Resumen	4
2. Introducción	5
3. Antecedentes.....	6
4. Marco teórico	7
5. Justificación	12
6. Objetivos.....	12
6.1. Objetivo General.....	12
6.2. Objetivos Específicos.....	12
7. Planteamiento del problema de investigación.....	13
8. Metodología de la investigación.....	13
8.1. Diseño de investigación	13
8.2. Población	13
8.3. Muestreo.....	14
8.4. Límites de Tiempo y Espacio.....	14
8.5. Criterios de selección.....	14
8.6. Variables.....	15
8.7 Recolección de datos.....	21
8.8 Consideraciones éticas y legales.....	22
9. Resultados	23
10. Análisis	34
11. Conclusiones.....	37
12. Recomendaciones.....	38
13. Bibliografía y anexos	39

1. Resumen

Objetivo general: Determinar las causas y abordaje diagnóstico de la fiebre de origen desconocido clásica en los pacientes ingresados en el Hospital del Niño DIF Hidalgo de 1 mes a 18 años del 01 enero de 2015 al 31 de diciembre de 2019.

Metodología: Es un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal.

Resultados: De acuerdo con la causa principal de FOD en este hospital fue de origen infeccioso en un 59 %, seguida del origen inmunológico en un 22 %, posteriormente miscelánea con un 5 %, con respecto al origen oncológico no hubo diagnósticos con esta causa y sin clasificación en un 14 %. Se determinó que el porcentaje de acuerdo con las fases de estudio que se requirieron para conocer la causas en primera fase correspondieron en un 41 %, segunda fase en 37 %, tercera fase en un 22 % y ningún paciente requirió de un abordaje en cuarta fase.

Conclusiones: De acuerdo con la literatura internacional y nacional, la fiebre de origen desconocido en este hospital corresponde a la causa infecciosa. El abordaje diagnóstico analizado demuestra que se requiere de completar la primera fase ya que no se realiza la toma de todos los estudios como se describe en la bibliografía.

Palabras clave: Fiebre de origen desconocido, niños.

Abstract

General objective: To determine the causes and address the diagnosis of classical fever of unknown origin in patients admitted to the Hospital del Niño DIF Hidalgo from 1 month to 18 years of age from January 1, 2015, to December 31, 2019.

Methodology: It is an observational, retrospective, and analytical study.

Results: According to the main cause of FUO in this hospital, it was of infectious origin in 59 %, followed by immunological origin in 22 %, later miscellaneous 5 %, with respect to oncological origin there were no diagnoses with this cause and

unclassified by 14 %. It will be decreased that the percentage according to the study phases that were required to know the causes in the first phase corresponded to 41 %, second phase to 37 %, third phase to 22 % and no patient required an approach in the fourth phase.

Conclusions: According to the international and national literature, the fever of unknown origin in this hospital corresponds to the infectious cause. The analyzed diagnostic approach shows that it is necessary to complete the first phase since all the studies are not taken as described in the bibliography.

Keywords: Fever of unknown origin, children.

2. Introducción

La fiebre de origen desconocido (FOD), también llamada de origen indeterminado u origen oscuro, se encuentra descrita a partir del año 1961. En los últimos 50 años se han realizados diversas investigaciones en referencia al diagnóstico y pruebas diagnósticas lo que ha impulsado a diversas actualizaciones en la definición y recomendaciones con respecto a realizar investigaciones iniciales de forma estandarizada ⁽¹⁾.

Establecer las causas que originan la FOD representa un reto para los profesionales de la salud cuando el único signo presentado es la fiebre, por lo que se requieren de múltiples herramientas tanto clínicas como paraclínicas con el fin de determinar la causa ⁽²⁾.

Por tanto, el objetivo de este estudio es determinar las causas de FOD en un hospital pediátrico de segundo nivel, así como analizar el abordaje diagnóstico realizado en dicha unidad.

3. Antecedentes

La definición de fiebre es descrita como la elevación de la temperatura corporal mayor a 38 °C, representando uno de los motivos de consulta más frecuentes en pediatría con un 15 % de las visitas al servicio de urgencias ^(3,4).

El estudio de la fiebre presenta sus primeras investigaciones concluyentes con Dinarello y Cannon en 1988 los cuales describieron los mecanismos de su producción, ellos determinaron que es necesaria la existencia de un pirógeno exógeno el cual actuará como antígeno, siendo captado por las células presentadoras de antígeno, las cuales liberan interleucina 1 principalmente, como otras interleucinas y factores, uniéndose a receptores endoteliales o de células microgliales periféricas que activan la vía del ácido araquidónico gracias a un grupo de enzimas dentro de las que destaca la acción de la ciclooxigenasa 1 siendo su producto final la prostaglandina E2 la cual actúa en las neuronas termorreguladoras ubicadas en el hipotálamo ⁽⁵⁾.

La activación de este sistema es un mecanismo de defensa en el cual se busca proteger al organismo de microorganismos ofensivos, generando un aumento de la tasa metabólica que, a su vez, incrementa la velocidad de movilización del sistema inmunológico, la transformación de linfocitos, actividad de lisosomas, neutrófilos y fagocitosis, correspondientes a la inmunidad innata, adjunto a esto existe un aumento de la lipólisis y proteólisis lo cual genera que la glucosa sérica libre disminuya, al igual que haya menor utilización por microorganismos invasores al encontrarse menos disponible ⁽⁶⁾.

La definición de FOD nace en 1961 por Petersdorf y Beeson, la cual es aquella temperatura corporal mayor a 38.3 °C, comprobada en múltiples ocasiones en un periodo mayor a tres semanas, que se presentó en al menos 2 veces por semana, con seguimiento por una semana de estudio hospitalario donde no se determina el origen ⁽⁷⁾.

Actualmente la definición aprobada de FOD de acuerdo con Durack y Street es la siguiente: “Temperatura mayor a 38.3 °C registrada en varias ocasiones durante más de tres semanas a pesar de investigaciones en tres visitas ambulatorias, o tres días de estadía en el hospital”, sin embargo, debido a la aparición de nuevas enfermedades, la FOD también puede ser subdividida en cuatro categorías ⁽⁸⁾:

- a) FOD clásica, que incluye los criterios de Petersdorf y Beeson en paciente inmunocompetente no hospitalizado
- b) FOD en paciente infectado por el VIH
- c) FOD nosocomial
- d) FOD en paciente neutropénico (menor a 500 neutrófilos/ μ l)

Si bien, existen muchas definiciones la FOD no es un fenómeno, sino que involucra diversos procesos patológicos, por lo tanto, no sorprende que los criterios de temperatura, duración y análisis hayan evolucionado durante el tiempo, sin embargo, no existe un acuerdo universal sobre el límite de tiempo preciso o los criterios de diagnósticos ⁽⁹⁾.

4. Marco teórico

El inicio del estudio de la FOD fue en la población adulta, en la actualidad encontramos variaciones en la definición cuando se trata de la población pediátrica, esto debido a que las causas principales observadas en los niños son de origen infeccioso (50 %) seguido de las de tipo inmunológico (20 %); como definición de FOD de acuerdo con Palazzi (2020) se describe como aquella fiebre mayor a 38.3 °C de al menos 8 días de duración, en quienes no hay diagnóstico aparente después de la evaluación ambulatoria inicial o la evaluación hospitalaria, que incluye una historia clínica cuidadosa, examen físico y evaluación inicial de laboratorio ⁽¹⁰⁾.

Otra definición de FOD en la edad pediátrica es la referida por Chusid (2017) quien la describe como fiebre mayor a 38.3 °C, con una edad de presentación mayor a los 3 meses de vida y que se realizó una evaluación médica previa ⁽¹¹⁾.

Antoon, Potisek y Lord (2015) describen a la FOD como aquella temperatura mayor a 38 °C, que a la exploración física minuciosa no se determina la causa, sin requerir estudios médicos previos, justificando que esto es debido a los cambios en la tecnología actual; las causas son divididas en dos grandes grupos: infecciosas y no infecciosas; que a su vez se subdividen, donde de acuerdo con las infecciosas encontramos las de origen bacteriano, viral y parasitarias; en el caso de las no infecciosas están las oncológicas, inmunológicas y misceláneas ⁽¹²⁾.

Continuando con las causas de acuerdo con la bibliografía internacional existen diversos estudios que nos hablan de la distribución de la FOD en la población pediátrica. En un estudio retrospectivo realizado en Carolina del Norte, Estados Unidos, en un periodo de 10 años se identificó que la causa más común de fiebre de origen desconocido fue causada en un 41 % por causas infecciosas, 27 % por causa autoinmune, 17 % de tipo oncológico y en el 13 % no se determinó la causa, se realizó una comparación de la distribución de la enfermedad en los últimos 40 años, donde no existe un cambio en la distribución de las causas siendo la infecciosa la que principalmente afecto a la población pediátrica ⁽¹³⁾.

De igual forma en Washington, Estados Unidos, en un hospital de tercer nivel se realizó un estudio que incluyó pacientes de 2 a 18 años donde los resultados demostraron que la distribución de las causas fue la siguiente: infecciosas 37.2 %, reumatológicas 14.5 %, oncológicas 4.5 %, misceláneos en un 5.4% ⁽¹⁴⁾.

También existen otras investigaciones que han dado seguimiento a los pacientes los cuales no se obtuvo una causa de la fiebre como es el caso de la Clínica de Enfermedades Infecciosas Pediátricas de Kentucky, Estados Unidos, quienes encontraron en sus resultados que los niños presentaron una resolución espontánea de la fiebre en un promedio de un año, del total de pacientes sin diagnóstico, posteriormente el 5% de los niños se relacionó a un origen en su mayoría de tipo autoinmune, en donde el resto permaneció como una causa desconocida ⁽¹⁵⁾.

De acuerdo con otros estudios internacionales, se encuentra Taiwán quienes realizaron un estudio que incluyó pacientes menores de 18 años obteniendo que la

principal causa de FOD fue de origen infeccioso en un 27 %, misceláneos en un 19.8 %, oncológicos 16.6 % y no se logró determinar la causa en un 23.8 %. Se observó que la fiebre con mayor frecuencia duraba menos de 30 días (69.8 %) ⁽¹⁶⁾.

En Beijing, China se realizó un estudio de cohortes que incluyó la investigación de 1288 niños diagnosticados con FOD en un periodo de tiempo de siete años, en donde se analizaron las causas de ésta encontrando que el 50.9 % fueron de origen infeccioso, 4.9 % de origen no infeccioso, 6.7 % enfermedades neoplásicas, 26.6 % de causas miscelánea y el 10.9 % no se determinó un diagnóstico ⁽¹⁷⁾.

Con respecto a la literatura nacional, no se cuenta con datos estadísticos en México que nos describan el perfil epidemiológico de esta condición, pero existen algunas investigaciones de los centros con mayor recepción de pacientes en edad pediátrica. Se realizó un estudio en el año 2018, en el Hospital Siglo XXI donde fue objeto de investigación un periodo de cuatro años y medio encontrando que la causa de la FOD más prevalente fue la de tipo infeccioso en un 28 %, seguido de reumatológico en un 22 %, misceláneo 15 %, oncológico 3 % y 32 % egresaron sin un diagnóstico, también se investigaron las características clínicas más descritas en este tipo de pacientes siendo las adenomegalias lo más encontrado en un 68 % ⁽¹⁸⁾.

En el Hospital Infantil de México en el periodo de 2008 al 2015 la distribución de la FOD reportó que la causa de tipo infeccioso representó el 18 %, oncológicas 36.1 %, reumatológicas 41 %, misceláneos 2.8 % y sin diagnóstico en un 4.6 % por lo que se encuentra con una distribución diferentes con respecto a otros estudios ⁽¹⁹⁾.

De igual forma se han investigado algunos sectores específicos de la población pediátrica mexicana, en la que podemos mencionar una investigación realizada a los pacientes con síndrome de Down en el Instituto Nacional de Pediatría en donde la causa principal de la FOD fue la infecciosa, siendo la otitis media aguda la enfermedad que afectó con mayor frecuencia a pacientes con este tipo de síndrome, donde se presentan alteraciones a nivel anatómico demostrando que es un factor predisponente a esta población, afectando principalmente a pacientes con edades entre 3 a 5 años ⁽²⁰⁾.

En México existe una guía publicada en el año 2013 dirigida al estudio de la fiebre sin signos de focalización en la población pediátrica, en ella se establece un algoritmo diagnóstico, sin embargo, nos imparte un algoritmo inicial a la fiebre de menos de 7 días de evolución, por tanto, no se cuenta con una guía estandarizada en México para el abordaje de la FOD en la edad pediátrica ⁽²¹⁾.

Con respecto al abordaje diagnóstico se requiere de la anamnesis y la exploración física como parte inicial, ésta debe ser dirigida a la búsqueda de las causas más comunes; en el 90 % de los casos, es posible determinar el origen de la FOD. Se encuentran tres causas principales en la población pediátrica: infecciosas, autoinmunes y oncológicas ⁽²²⁾.

El primer paso consiste en la corroboración de la fiebre igual o mayor a 38 °C donde es importante que el padre haya tenido cuantificación de ésta, así como el profesional de la salud, posterior a ello, el abordaje diagnóstico al tratarse de una condición en la cual no se ha encontrado la causa que origina la fiebre es importante que inicie con una anamnesis e historia clínica detallados, ya que el inicio del estudio será acorde a los hallazgos encontrados; deben conocerse la historia familiar, la ubicación geográfica, etc., teniendo como ejemplo el que se presente mayor cantidad de enfermedades infecciosas en países en vías de desarrollo, por lo que es importante conocer en su totalidad el entorno en el que se desenvuelve el paciente ⁽²³⁾.

Dicho estudio puede llevarse de forma ambulatoria u hospitalaria dependiendo de las condiciones con las que se presente el paciente, posterior a la indagación de los antecedentes hay que investigar si existen alteraciones a nivel urinario con un examen general de orina, así como la toma de biometría hemática, hemocultivos, reactantes de fase aguda que incluyen la procalcitonina y la proteína C reactiva, pruebas de función renal y hepático así como examen general de orina, como parte del protocolo inicial ⁽²⁴⁾.

El estudio de la fiebre en pediatría suele dividirse por grupos de edad donde la división más común es la siguiente: menores de 28 días, de 1 mes a 3 meses y

niños mayores de 3 meses en adelante, por lo que es importante tomar en cuenta la edad en el abordaje diagnóstico ya que hay enfermedades más frecuentes dependientes del grupo de edad ^(25,26).

El abordaje diagnóstico requiere cumplir varios pasos con el fin de descartar las enfermedades más comunes. Se inicia con una historia clínica completa en la búsqueda de recolectar información detallada sobre el paciente, posteriormente se procede a la exploración física la cual debe ser ordenada y sistematizada, es necesario discontinuar todas las medicaciones no esenciales, se han descrito algoritmos en el estudio de la FOD generalmente por niveles de investigación en donde se describen cuatro niveles. El primer nivel de investigación descarta causas infecciosas frecuentes, se incluyen estudios de laboratorio como biometría hemática, hemocultivo y urocultivo u otros cultivos de acuerdo a los hallazgos encontrados, reactantes de fase aguda, pruebas de función renal y hepática, con respecto a estudios de imagen se incluye radiografía de tórax, si los resultados fueron normales se escala al segundo nivel de investigación, este nivel se enfoca en la búsqueda intencionada de enfermedades infecciosas con menor prevalencia pero que de igual forma generan fiebre, se incluye tuberculosis, citomegalovirus, virus de Epstein Barr, entre otros, con el adjunto de estudios de imagen se encuentra el ultrasonido; el tercer nivel se enfoca en la búsqueda de enfermedades inmunológicas e infecciosas infrecuentes por lo que se solicitan estudios tomográficos, ecocardiograma y aspirado de médula ósea, de acuerdo a los hallazgos presentados por el paciente se solicitan estudios especiales que incluyen el estudio del sistema inmune como lo son el complemento, anticuerpos anti DNA, entre otros, se debe considerar que algunos autores incluyen los estudios inmunológicos en el segundo nivel; el cuarto nivel incluye estudios invasivos como laparotomía exploratoria, sin embargo en cada nivel se individualiza la investigación de acuerdo a la historia clínica y los hallazgos encontrados; existen otros algoritmos los cuales dirigen la sospecha diagnóstica como es en el caso de la Academia Americana de Pediatría de acuerdo a la historia clínica y exploración física donde todos los pacientes deben haber completado un protocolo inicial con laboratorios y estudios de gabinete ^(27,28).

5. Justificación

Actualmente sabemos que la principal causa de fiebre de origen desconocido en la población pediátrica es la infecciosa, nuestro hospital es un centro de referencia estatal que recibe gran cantidad de pacientes referidos de distintas especialidades con historia de fiebre de larga evolución, por lo que no sólo se deben contemplar múltiples posibilidades diagnósticas, si no que se involucra con un gran número de especialidades médicas, por tanto es importante determinar cómo se realiza el abordaje diagnóstico, así como determinar las causas que la originan con el fin de contrastar los resultados con respecto a otras poblaciones.

Por tanto, se plantea un estudio retrospectivo en la población pediátrica del Hospital del Niño DIF Hidalgo para determinar las causas y abordaje diagnóstico de la fiebre de origen desconocido entre el periodo de 1 de enero del 2015 al 31 de diciembre de 2019 en los pacientes ingresados en esta institución.

6. Objetivos

6.1. Objetivo General

Determinar las causas y abordaje diagnóstico de la fiebre de origen desconocido en los pacientes ingresados en el Hospital del Niño DIF Hidalgo de 1 mes a 18 años del 01 enero de 2015 al 31 de diciembre de 2019.

6.2. Objetivos Específicos

1. Determinar el perfil epidemiológico de la FOD clásica en los pacientes pediátricos.
2. Cuantificar tiempo de evolución de los episodios febriles.
3. Identificar las entidades clínicas más frecuentes diagnosticadas como etiologías de FOD clásica.

4. Analizar si son en orden de frecuencia las mismas causas de fiebre de origen desconocido reportadas a nivel nacional e internacional.
5. Analizar el abordaje diagnóstico realizado en el Hospital del niño DIF comparándolo con la bibliografía actual.

7. Planteamiento del problema de investigación

La fiebre de origen desconocido es un diagnóstico poco frecuente en pediatría, existen incidencias a nivel mundial sobre posibilidades diagnósticas, sin embargo, en nuestro país son escasos los estudios en población pediátrica. Este padecimiento se caracteriza por requerir un amplio abordaje clínico, estudios complementarios con la finalidad de establecer la etiología y con ello poder ofrecer un diagnóstico y tratamiento oportunos.

Se realizará un estudio retrospectivo donde se documenten los casos de fiebre de origen desconocido clásica que se han estudiado en el Hospital de Niño DIF Pachuca en los diferentes departamentos de esta institución; con la finalidad de conocer las causas y el abordaje diagnóstico en la población pediátrica en nuestro estado.

8. Metodología de la investigación

8.1. Diseño de investigación

Se realizará un estudio de tipo descriptivo, retrospectivo y transversal.

8.2. Población

Se estudiarán los pacientes del Hospital del Niño DIF Hidalgo ingresados con el diagnóstico de fiebre de origen desconocido clásica de 1 mes a 18 años.

8.3. Muestreo

Se realizó un muestreo por conveniencia dado que se hizo revisión de expedientes de los pacientes con el diagnóstico de fiebre de origen desconocido, no se requiere cálculo de la muestra.

8.4. Límites de Tiempo y Espacio

Se estudió el periodo de 01 de enero del 2015 al 31 de diciembre de 2019.

8.5. Criterios de selección

Todos aquellos pacientes menores de edad que cumplan los criterios diagnósticos de FOD a partir del expediente clínico.

Criterios de inclusión

Todos aquellos pacientes de 1 mes a 18 años que hayan sido ingresados a hospitalización que tengan diagnóstico de ingreso: fiebre de origen desconocido, que cumplan los criterios diagnósticos de FOD clásica: temperatura de 38 °C, periodo de 8 días de evolución, no tener causa de fiebre, abordaje ambulatorio de causa de fiebre.

Criterios de exclusión

Expedientes de pacientes con otros tipos de FOD que no sean de tipo clásica, inmunodeficiencia secundaria identificada: oncológicos, bajo uso de quimioterapia, tratamiento con inmunosupresores, virus de inmunodeficiencia humana.

Criterios de eliminación

Expedientes de pacientes en quien no se haya concluido abordaje de estudio ya sea por alta voluntaria o traslado a otro hospital.

8.6. Variables

Variable	Descripción	Caso	Unidad medida
Días de evolución de fiebre	Lapso transcurrido desde el inicio de la fiebre hasta ingreso hospitalario ⁽²⁹⁾ .	Cualitativa nominal	8 – 14 días 15 – 30 días Mayor a 1 mes
Edad	Lapso que pasa desde el nacimiento hasta el momento seleccionado ⁽³⁰⁾ .	Cualitativa nominal	3 meses – 2 años 2 – menores de 6 años 6 – menores de 12 años 12 – menores de 18 años
Sexo	Condición orgánica, de los animales que determina en femenino y masculino ⁽³¹⁾ .	Cualitativa nominal	Femenino Masculino
Lugar de residencia	Lugar donde se habita ⁽³²⁾ .	Cualitativa nominal	Residente del Estado de Hidalgo

			Residente externo al Estado de Hidalgo Especificar municipio o Estado de residencia
Antecedentes heredofamiliares	Aquellos antecedentes que pueden usarse como herramienta de diagnóstico o relación genética. Relevancia en FOD síndromes familiares y enfermedades autoinmunes ⁽³³⁾ .	Cualitativa dicotómica	Positivo Negativo
Esquema de vacunación	Proceso de inducción a la inmunidad artificial a un individuo mediante la administración de un producto inmunobiológico ⁽³³⁾ .	Cualitativa dicotómica	Completo Incompleto
Viajes	Traslado que se hace de un lugar a otro ⁽³²⁾ .	Cualitativa dicotómica	Si No

Antecedentes personales patológicos	Aquellos antecedentes de las enfermedades que ha presentado o presenta un paciente, con relevancia en FOD infecciones frecuentes, hospitalizaciones o síndromes ⁽³³⁾ .	Cualitativa dicotómica	Positivo Negativo
Exploración física	Serie de maniobras basadas en la inspección, palpación, percusión y auscultación donde se obtienen datos objetivos sobre el paciente ⁽³⁴⁾ .	Cualitativa nominal	Dermatosis Adenomegalias Hepatomegalia Esplenomegalia Otros
Leucocitos	Recuento total de leucocitos (ver anexo 1) ^(35,36) .	Cualitativa nominal	Leucocitosis Normal Leucopenia
Examen general de orina	Biopsia líquida renal que ofrece información acerca de la función renal, equilibrio ácido-base e hidroelectrolítico;	Cualitativa dicotómica	Si No

		alteraciones metabólicas, patologías renales y extra-renales ⁽³⁷⁾ .		
Procalcitonina		Molécula precursora de la calcitonina, es liberada a la circulación solo en infecciones severas. Rango: menor a 0.5 ng/mL ⁽³⁸⁾ .	Cualitativa nominal	Si No En caso de realizarse el resultado es: Positiva Negativa
Proteína reactiva	C	Proteína sintetizada en el hígado, involucrado en la respuesta inmune innata que sufre alteraciones durante la inflamación y procesos infecciosos Rango: 0 - 0.5 mg/dL ⁽³⁹⁾ .	Cualitativa nominal	Si No En caso de realizarse el resultado es: Positiva Negativa
Pruebas de función hepática		Examen de laboratorio el cual evalúa la función hepática mediante la cuantificación de	Cualitativa dicotómica	Si No

	enzimas hepáticas (40).		
Pruebas de función renal	Examen de laboratorio el cual incluye la evalúa la función renal mediante cuantificación de urea, ácido úrico, creatinina (40).	Cualitativa dicotómica	Si No
Serología	Estudio en sangre que identifica la respuesta del sistema inmunitario a las infecciones con patógenos o virus, mediante cuantificación de inmunoglobulinas M y G específicas (41).	Cualitativa nominal	Si No En caso de sí, ¿Cuál?
Estudios inmunológicos	Estudios que se encargan de detectar inmunodeficiencias, enfermedades autoinmunes, enfermedades alérgicas y	Cualitativa dicotómica	Si No

	enfermedades oncológicas ⁽⁴²⁾ .		
Estudios de imagen	Estudios que obtienen imágenes diagnósticas que representan gráficamente regiones del cuerpo humano ⁽³³⁾ .	Cualitativa dicotómica	Si No
Estudio tomográfico	Procedimiento computarizado de imágenes por rayos X, mediante una fuente motorizada, creando una imagen 2D ⁽⁴³⁾ .	Cualitativa dicotómica	Si No
Endoscopia	Estudio el cual se basa en la exploración de las partes internas del organismo a través de un equipamiento visual ⁽⁴⁴⁾ .	Cualitativa dicotómica	Si No
Intervención quirúrgica	Procedimiento el cual consiste en la manipulación mecánica de las estructuras anatómicas con el	Cualitativa dicotómica	Si No

	fin de determinar un diagnóstico o brindar tratamiento terapéutico ⁽³³⁾ .		
Clasificación etiológica final	Tipo de origen de acuerdo con causalidad ⁽¹²⁾ .	Cualitativa nominal	<p>Infecciosa</p> <p>Inmunológica</p> <p>Oncológica</p> <p>Miscelánea</p> <p>Sin clasificación</p>
Nivel de estudio de FOD	Niveles de investigación determinados que incluyen estudios de laboratorio, gabinete o intervenciones quirúrgicas con el fin de esclarecer la causa de FOD ⁽²⁷⁾ .	Cualitativa nominal	<p>Primer nivel</p> <p>Segundo nivel</p> <p>Tercer nivel</p> <p>Cuarto nivel</p>

8.7 Recolección de datos

Se realizó revisión de expedientes obtenidos de la base de datos del expediente electrónico HISTOCLIN, del Hospital del Niño DIF Hidalgo.

8.8 Consideraciones éticas y legales

Al ser un estudio retrospectivo, se considera como un estudio sin riesgo, de acuerdo con el Artículo 17, fracción I, del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Citamos el fragmento del artículo: “Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta”.

Los datos de identidad de los pacientes no serán registrados y se entregará carta de confidencialidad a los Comités de Investigación de acuerdo con la Ley de Protección de Datos Personales.

9. Resultados

Se recolectaron un total de 41 pacientes de las edades de 1 mes a 18 años que cumplieron con la definición de FOD clásica en la edad pediátrica, del cual se observó su presentación en el sexo masculino en un 68% y al femenino en un 32 %. La población estudiada incluyó en un 91 % residentes del estado de Hidalgo y el 9 % población externa a este Estado, en la figura 1 se detallan los lugares de origen y el porcentaje de acuerdo con el mismo.

Municipio o estado	Frecuencia	Porcentaje
San Salvador	2	4.8 %
Acaxochitlán	1	2.4 %
Pachuca de soto	7	17 %
Ajacuba	2	4.8 %
Tepeapulco	1	2.4 %
Zapotlán de Juárez	1	2.4 %
Atotonilco El Grande	1	2.4 %
Tulancingo de Bravo	1	2.4 %
Francisco I. Madero	2	4.8 %
Tecoautla	1	2.4 %
Zempoala	1	2.4 %
Agua Blanca de Iturbide	1	2.4 %
Tlaxcoapan	1	2.4 %

Atlapexco	1	2.4 %
Tezontle	1	2.4 %
Chilcuautla	1	2.4 %
Ixmiquilpan	3	7.3 %
Pisaflores	1	2.4 %
Tula de allende	1	2.4 %
Huayacocotla	1	2.4 %
Emiliano zapata	1	2.4 %
Atotonilco de Tula	1	2.4 %
Tolcayuca	1	2.4 %
Mineral de la Reforma	1	2.4 %
San Agustín Metzquititlán	1	2.4 %
Alfayucan	1	2.4 %
Estado de México	3	7.3 %
Tlaxcala	1	2.4 %

Tabla 1. Lugar de origen de los pacientes con FOD.

Abordaje diagnóstico

Interrogatorio

Se evaluaron aspectos puntuales del interrogatorio, respecto a los antecedentes heredofamiliares se tomó como antecedente positivo a aquellos que se reportaron enfermedades inmunológicas, oncológicas o síndromes genéticos en abuelos, padres, hermanos, tíos primos y primos, en donde se obtuvieron resultados positivos en un 9 % (4 casos). El 68 % de los casos (13 pacientes) se refirió esquema de vacunación completo de acuerdo con la edad en la que se presentó evento de la FOD. Se documentó en un solo caso antecedente positivo de viaje representando el 2 % de la población estudiada, el resto sin reporte de viajes previos a padecimiento. Con respecto a los antecedentes personales patológicos se tomaron como positivos: infecciones de repetición, hospitalizaciones previas, enfermedades inmunológicas y síndromes genéticos, en donde se encontró presente en el 36 % de los pacientes.

Exploración física

Con respecto a la exploración física se encontró que el 36 % de los pacientes no tuvo hallazgos clínicos de enfermedad al ingreso. Con respecto a los hallazgos clínicos más representativos se reportan las adenomegalias en el 21 % de los pacientes (9 casos), en segundo lugar, se reportan las dermatosis en un 17 % (7 casos), y en tercer lugar la inyección conjuntival y la hiperemia faríngea en un 9 % (4 casos) cada una. En la figura 1 se representan la frecuencia reportada de las manifestaciones clínicas al ingreso.

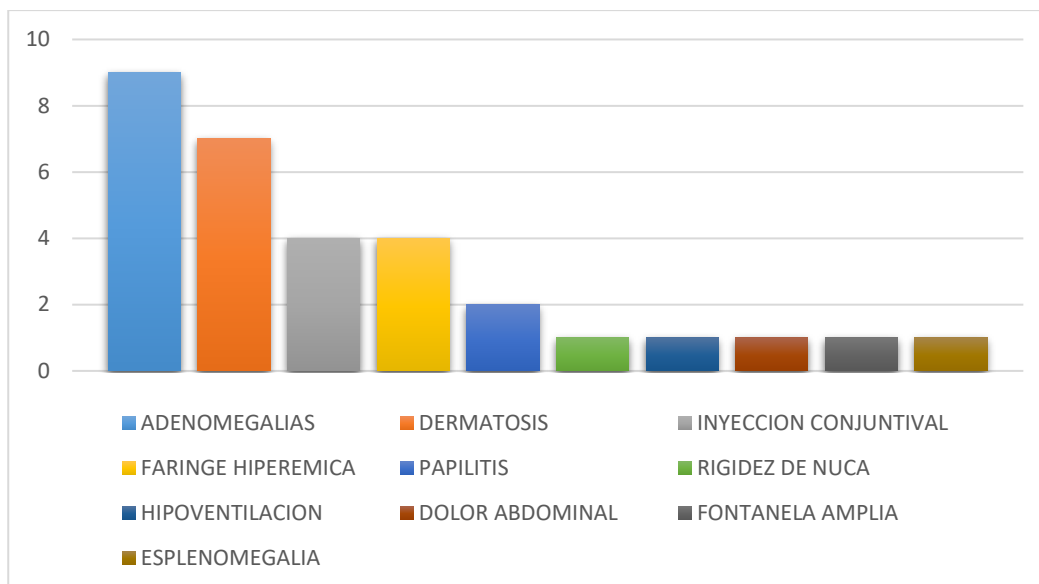


Figura 1. Frecuencia de las manifestaciones clínicas descritas al ingreso.

Fiebre

El periodo de fiebre desde el inicio de la sintomatología hasta el día de ingreso hospitalario tuvo la siguiente distribución: entre 8 a 14 días en 53 %, el periodo de 15 a 30 días se presentó en un 22 %, el periodo igual o mayor a un mes representó el 18 %.

Paraclínicos

Se realizó toma de biometría hemática en el 100% de los pacientes, en la cual, hablando específicamente de los leucocitos, 30 pacientes tuvieron parámetros normales para la edad (73%), seguido de leucopenia en 6 casos (15%) y finalmente leucocitosis en 5 pacientes representando el 12% del total de casos, se representan dichos resultados en la figura 2.

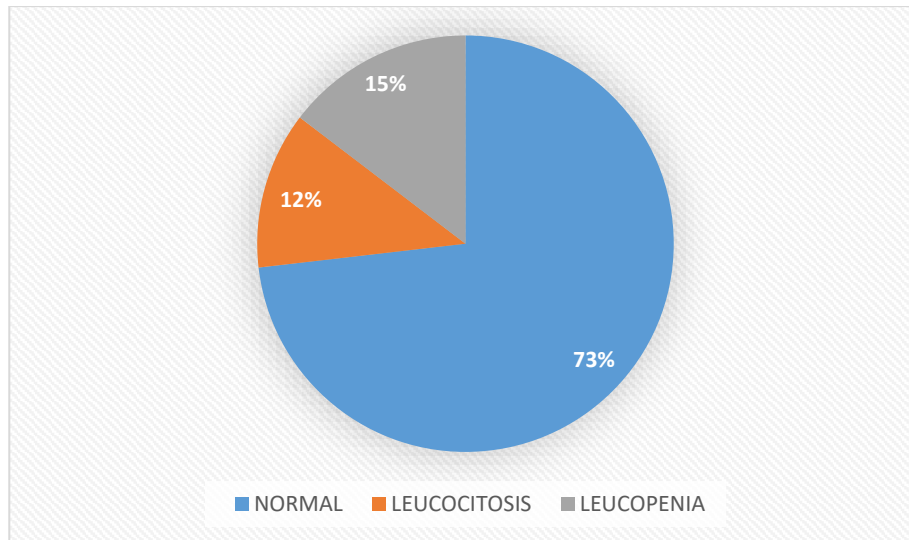


Figura 2. Porcentaje de alteraciones en las cifras de leucocitos de acuerdo con rangos para la edad.

Se realizó toma de reactantes de fase aguda tomando en cuenta las pruebas procalcitonina y proteína C reactiva. La procalcitonina se tomó en el 39 % de los casos (16 pacientes), en la cual se encontró positiva en el 56 % (9 casos), de la cual 5 se presentaron en enfermedades infecciosas (55 %), 3 casos en enfermedades inmunológica (33 %) y un caso positivo en las que no se clasificó (11 %), con una representación de estos resultados en la figura 3.

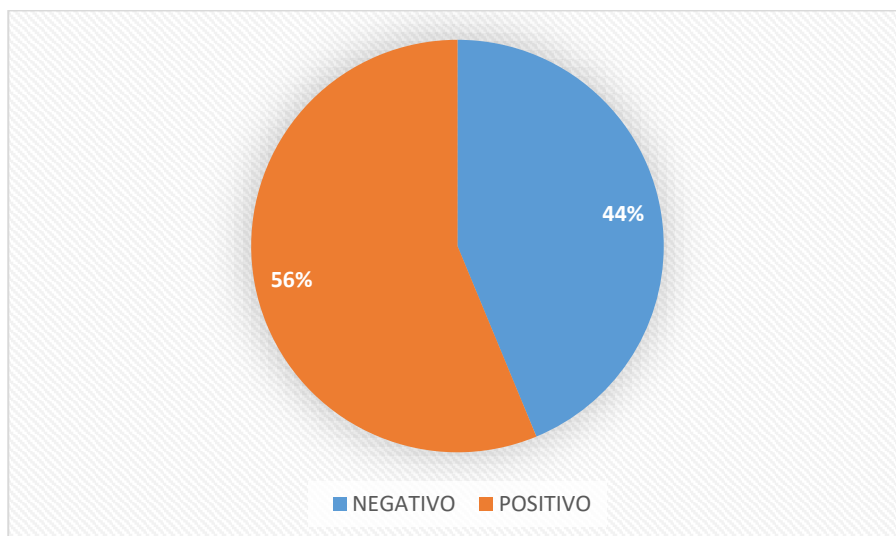


Figura 3. Porcentaje de resultados de niveles de procalcitonina.

Con respecto a la toma de proteína C reactiva se obtuvieron muestras en el 90% de los pacientes (37 casos), con resultado de la prueba positiva en una 86%, como se observa en la figura 4.

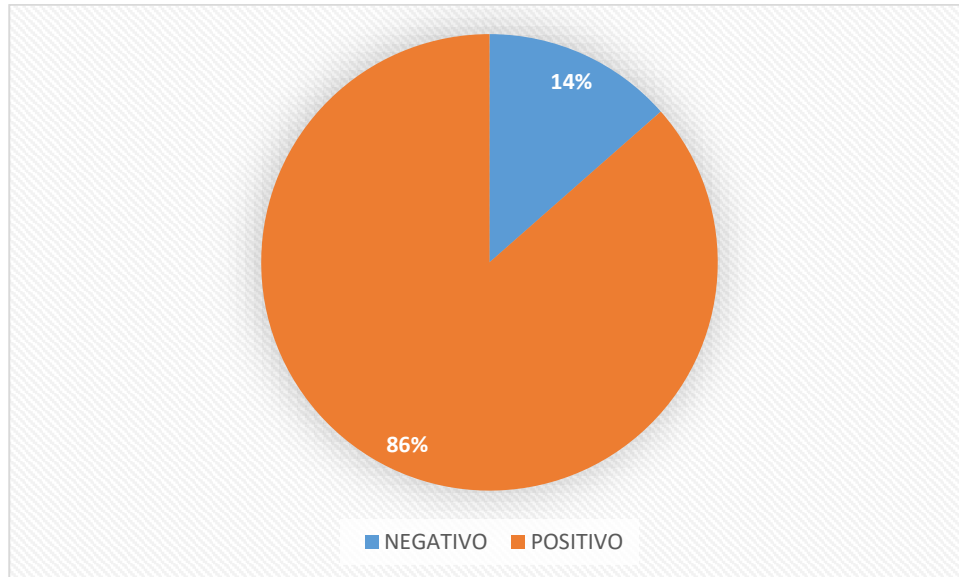


Figura 4. Porcentaje de resultados de niveles de proteína C reactiva.

Con respecto a la toma de cultivos esta se realizó en el 97 % de los pacientes (40 casos), sin embargo, la toma de hemocultivos se obtuvo en el 87 % de los casos (36 pacientes) y la toma de urocultivo se realizó en un 75.6% (31 casos), otros cultivos incluidos coprocultivo en el 17 % de los pacientes (7 casos), cultivo de líquido cefalorraquídeo en 9 % (4 casos) y mielocultivo en el 7 % (3 casos), con cultivo excepcional de secreción de lengua en un caso (2 %).

Se reportó un total de crecimientos en 8 pacientes, donde hubo reporte de hemocultivos positivos en 6 % del total de muestras con crecimiento de *Brucella melitensis* y *Staphylococcus epidermidis* del cual el segundo se consideró colonización, urocultivo positivo en un 6% con agente aislado *Escherichia coli* en el total de muestras, coprocultivo positivo en 85 % de las tomas con aislamiento de *Escherichia coli* en el total de las muestras donde estos resultados se consideraron como parte de la microbiota intestinal de los pacientes, en mielocultivo y cultivo de

líquido cefalorraquídeo no se reportaron crecimientos y por último el cultivo de lengua fue positivo a crecimiento de *Escherichia coli*.

El examen general de orina formó parte del protocolo diagnóstico en un 93 % (38 casos).

Se realizó toma de pruebas de función hepática en el 68 % de los casos (28 pacientes) y pruebas de función renal en el 76 % de los casos (31 casos).

Con respecto a los estudios de imagen referente a la primera fase se procedió a toma de radiografía de tórax en 17 casos, representando el 41 % de los pacientes con abordaje de FOD.

Se realizó toma de muestra de estudios inmunológicos en 4 casos (9 %), el cual permitió el diagnóstico en un caso de la población estudiada con lupus eritematoso sistémico.

Se realizó toma de estudios de imagen que no incluyeron radiografía de tórax en el 43 % de la población (18 casos), incluyeron radiografía de senos paranasales, ultrasonido abdominal, entre otros. Se realizó toma de estudios tomográficos en el 18 % de la población (8 casos) que incluyó tomografía de tórax, cráneo, senos paranasales, entre otras regiones del cuerpo.

Con respecto a la toma de serologías, en el 53.6 % de los pacientes (22 casos) se obtuvieron muestras, las serologías solicitadas durante el estudio por orden de frecuencia fueron: Citomegalovirus (9 casos), Virus de Epstein Barr (8 casos), Brucella (7 casos), Parvovirus (6 casos), Rickettsias (5 casos), Virus de Inmunodeficiencia Humana (5 casos), Hepatitis (3 casos), Bartonella (2 casos), Coxiella (1 caso), Virus del Herpes (1 caso), Sífilis (2 casos), Borrelia (1 caso), Toxoplasma (1 caso), Toxocara canis (1 caso), Chikungunya (1 caso) y en forma conjunta perfil TORCH (2 casos). Se realizó más de una serología por paciente, se determinó el diagnóstico en el 14% (6 casos) de los pacientes con FOD, en donde las enfermedades diagnosticadas fueron rickettsiosis (2 casos), brucelosis (1 caso), toxocarosis (1 caso) y mononucleosis infecciosa (1 caso).

No se requirió la realización de intervenciones quirúrgicas (cuarta fase) para determinar la causa de FOD, se registró únicamente toma de biopsia en 2 pacientes.

El 14% de la población incluida en el estudio no se determinó causa dado que presentó resolución de la fiebre durante el abordaje diagnóstico.

Fases de estudio

Se determinó que las fases requeridas con el fin de determinar las causas de FOD tuvieron la siguiente frecuencia: primer nivel en 17 casos (41 %), segundo nivel 15 casos (37 %), tercer nivel 9 casos (22 %) y ningún paciente requirió de un abordaje en cuarto nivel, en la figura 5 se muestra gráficamente esta distribución.

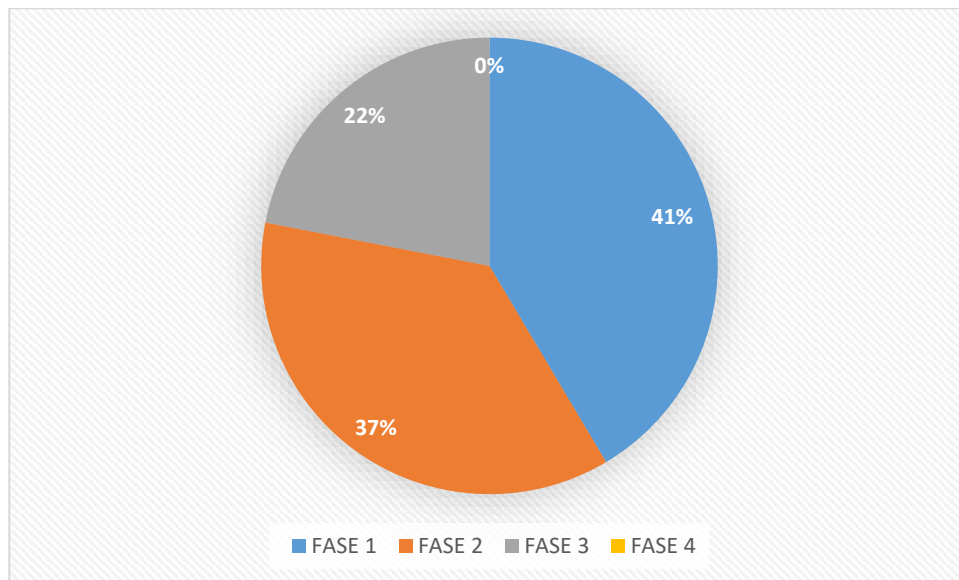


Figura 5. Fases o niveles de abordaje diagnóstico en los pacientes con diagnóstico de FOD.

Causas

Se determinó que la causa principal de FOD en este hospital fue de origen infeccioso en un 59 %, seguido de inmunológica 22 %, miscelánea 5 %, oncológica 0 % y sin clasificación en un 14%.

De acuerdo con la distribución por edades se realizó en agrupaciones que representan las etapas de importancia en la edad pediátrica: lactante (3 meses a 24 meses) en 17 %, preescolar (mayores de 24 meses a menores de 6 años) en 22 %, escolares (6 años a menores de 12 años) en 39% y adolescentes (mayores de 12 años y menores de 18 años) en un 22%, en la figura 6 se observa la representación gráfica de la distribución.

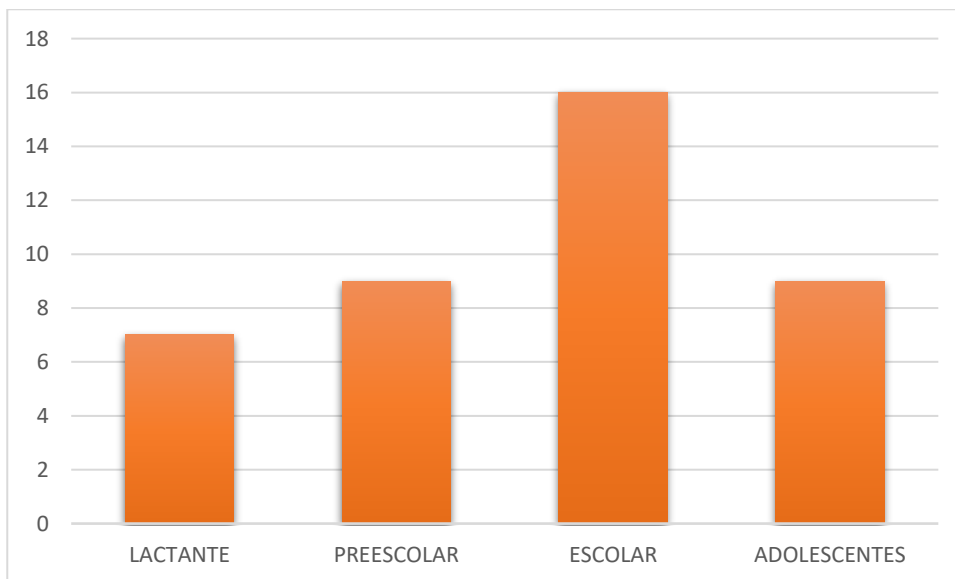


Figura 6. Frecuencia de FOD de acuerdo con la etapa de presentación en el paciente pediátrico.

De acuerdo con la distribución por edades encontramos que en la edad de lactante se reporta de la siguiente manera: infecciosa 57%, inmunológica 14%, miscelánea 14%, sin clasificación 14%. Con respecto a la edad preescolar: infecciosa 44%, inmunológica 44%, miscelánea 0%, sin clasificación 11%. De acuerdo con la edad escolar: infecciosa en un 44%, inmunológica 13%, miscelánea 6% y sin clasificación 19%. En la etapa de adolescente se reporta con respecto a causas infecciosas 67%,

inmunológica 22%, miscelánea 0%, sin clasificación 11%. En la figura 7 se observa la frecuencia de acuerdo con los grupos de edad.

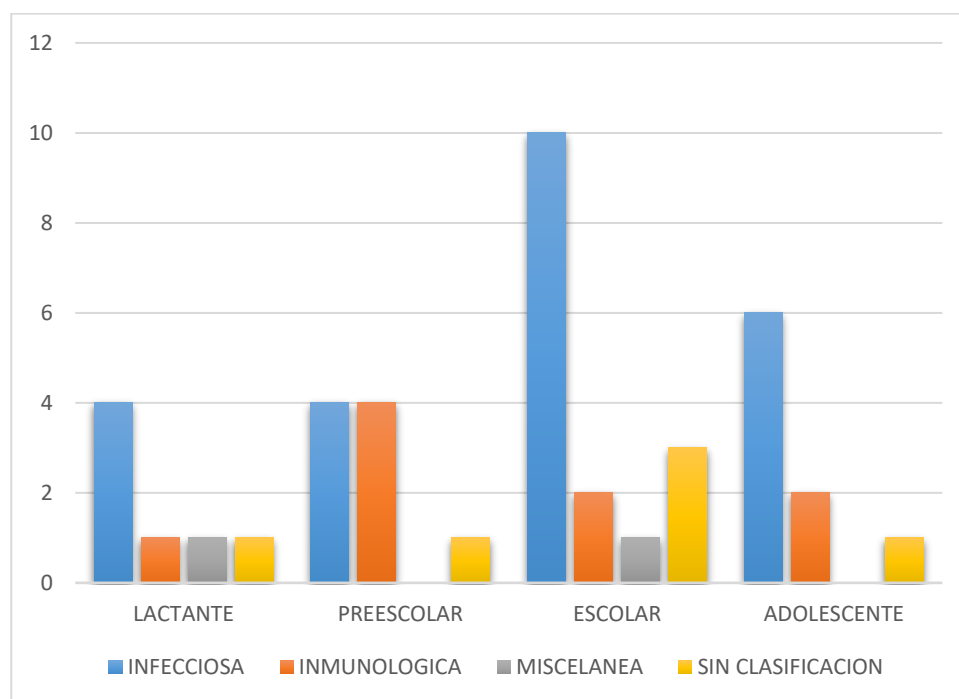


Figura 7. Distribución de FOD de acuerdo con las causas y grupo de edad.

Hablando de la causa con mayor presentación de acuerdo a la causalidad infecciosa y con mayor porcentaje de afección fue la sinusitis en un 22 %, de acuerdo al origen inmunológico se encuentra la enfermedad de Still y la enfermedad de Kawasaki con la misma distribución de afección en un 7.4 % con respecto al total de casos, de acuerdo a causas misceláneas se reportó un caso de síndrome de DiGeorge y un caso de pancreatitis aguda con un 2.4 % de afección cada una y finalmente no se determinó causa en un 14.8 % de los pacientes con diagnóstico de FOD. En la tabla 2 se detallan las causas de FOD.

Clasificación	Diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje
Infecciosas	Sinusitis	9	22 %
	Meningitis	4	9.8 %

	Fiebre entérica	3	7.4 %
	Rickettsiosis	2	4.8 %
	Otitis media aguda	1	2.4 %
	Neumonía adquirida en la comunidad	1	2.4 %
	Infección de vías urinarias	1	2.4 %
	Brucelosis	1	2.4 %
	Toxocarosis	1	2.4 %
	Mononucleosis infecciosa	1	2.4 %
Inmunológica	Enfermedad de Still	3	7.4 %
	Enfermedad de Kawasaki	3	7.4 %
	Lupus eritematoso sistémico	1	2.4 %
	Neutropenia cíclica	1	2.4 %

	Encefalitis autoinmune	1	2.4 %
Miscelánea	Síndrome de DiGeorge	1	2.4 %
	Pancreatitis aguda	1	2.4 %
Sin clasificación	No se determinó causa	6	14.8 %
		41	100 %

Tabla 2. Causas de FOD en el Hospital del Niño DIF Hidalgo

10. Análisis

A partir de los hallazgos encontrados con respecto al abordaje diagnóstico, los antecedentes heredofamiliares tuvieron relevancia en el 9 % de la población estudiada, con referencia a los antecedentes personales patológicos encontramos que más del 60 % se encontraban previamente sanos, por lo que no necesariamente se cursa con antecedentes positivos pero que no restan importancia ya que brindan datos para dirigir el abordaje diagnóstico, principalmente en las enfermedades infecciosas e inmunológicas. Si bien el 40 % de la población presentó cartilla de vacunación incompleta para la edad los diagnósticos finales no fueron causas de enfermedades asociadas a vacunación. Solo se reportó un caso de viaje en las últimas 4 semanas donde la causa fue infecciosa y el diagnóstico final se trató de fiebre entérica, el cual fue importante de acuerdo con este tipo de causas. La exploración física reportó más del 60 % de los pacientes con algún hallazgo clínico, sin embargo, al ser inespecíficos no se logró integrar un diagnóstico al ingreso, la

manifestación más común correspondió a las adenomegalias, coincidiendo con un estudio en población mexicana.

De acuerdo con la población no existe una predominancia hacia alguna comunidad dado que las poblaciones con mayor cantidad de pacientes presentaron mayor número de casos de la FOD.

Con respecto a las fases de estudio los diagnósticos fueron encontrados principalmente en la primera fase de investigación. Se observó que no se lleva un cumplimiento de la primera fase como lo describe la bibliografía la cual consiste en realizar toma de biometría hemática, reactantes de fase aguda, pruebas de función renal, pruebas de función hepática, examen general de orina, cultivos y radiografía de tórax, la cual se encuentra completa en la mayoría de los casos en la toma de biometría hemática y cultivos, sin embargo la radiografía de tórax y resto de laboratorios no se obtuvieron en la totalidad de los pacientes, hacemos énfasis en esta fase ya que el objetivo de su cumplimiento es descartar etiologías de origen infeccioso así como encontrar otros hallazgos que nos permitan dirigir el abordaje o en el caso de no tener alteraciones pasar a la siguiente fase de investigación en búsqueda de otro tipo de enfermedades causantes de la FOD.

Se realizó un análisis de los resultados obtenidos en la biometría hemática encontrando que los leucocitos principalmente se reportaron dentro de cifras normales para la edad en un 73 %; con respecto a los reactantes de fase aguda, la proteína C reactiva fue la prueba que se realizó con mayor frecuencia en este periodo del tiempo tomada en un 90 % de la población siendo positiva en un 86 % lo que nos indica que no fue específica de acuerdo a la clasificación de causas de FOD y la que se tomó en menor frecuencia fue la procalcitonina en un 39 % de la población siendo positiva en el 56 % de la población, se observó que se encontró elevada en el 55% de las enfermedad infecciosas, pero de igual forma en enfermedades inmunológicas, por lo que no podemos considerarla específica para descartar enfermedades infecciosas en este estudio, esto nos indica que los hallazgos paraclínicos pueden no ser relevantes en la fase inicial y deben tomarse en conjunto para tener mayor apoyo en la interpretación de los mismos.

De acuerdo con las serologías, permitieron el diagnóstico en el 14 % de los pacientes como fue en el caso de rickettsiosis, brucelosis, toxocarosis y mononucleosis infecciosa, se solicitó más de una prueba serológica por paciente que cruzó a segunda fase.

En el caso de exámenes inmunológicos permitió el diagnóstico en un 2 % de los casos, específicamente en el caso de lupus eritematoso sistémico, hay que considerar que hubo enfermedades en esta categoría que no requirieron de pruebas positivas, más bien, descartar otras causas de enfermedad como es en el caso de la Enfermedad de Still, por lo que el contar con resultados negativos también permitió el diagnóstico de otras patologías.

Con respecto a los estudios de imagen los más utilizados correspondieron a las radiografías, llama la atención que no se realizó toma de radiografía de tórax en todos los pacientes, siendo parte del primer estudio de imagen que debe realizarse al ingreso hospitalario.

Estos resultados guardan relación con lo que sostiene Antoon quien un 41 % la etiología que involucro a la FOD fueron enfermedades infecciosas en sus estudios, de igual forma Szymanski comparte que la causa con mayor frecuencia estudiada en un Hospital de Washington fue la infecciosa con un 37.2 %, esto descrito en el continente americano. En Taiwán y China la principal causa que aquejo a sus poblaciones de estudio fueron las de origen infeccioso en un 27 % y 50.9 % respectivamente, nacionalmente encontramos que, si bien observamos que la principal causa es la ya mencionada, su distribución es diferente, esto debido a que el resto de las enfermedades que la originan tiene mayor variabilidad. Con diferencia a otras poblaciones encontramos que en nuestro estudio no hubo reporte de enfermedades oncológicas como causa de FOD, esto probablemente relacionado a que este tipo de enfermedades presentan manifestaciones clínicas que nos hacen sospechar estas patologías como es en el caso de las leucemias, sin cursar únicamente con fiebre como manifestación.

Contrastamos con respecto a estudios realizados en población mexicana, específicamente el Hospital Infantil de México quien presentó un porcentaje mayor de enfermedades de tipo oncológico con respecto a nuestra población, así como reumatológicas como primeras causas de FOD no presentan similitud con lo obtenido en nuestro estudio, de acuerdo a los derechohabientes del IMSS en el Hospital Siglo XXI presentó un 28% de causas infecciosas donde si coincidimos que como primer causa de FOD pero con una diferencia amplia de acuerdo a los casos donde no se determinó causa ya que obtuvieron mayor porcentaje que en nuestro estudio.

Desconocemos si en nuestra población la FOD sin determinación de causa presentó problemas en la evolución de los pacientes.

Con respecto a las edades hubo mayor cantidad de reportes de casos en la población escolar, donde predominó en todos los grupos de edad la causa infecciosa, por lo que no tenemos diferencias con lo reportado en otras poblaciones del mundo, consideramos es importante saberlo dado que esto dirige el abordaje diagnóstico.

11. Conclusiones

La fiebre de origen desconocido es una entidad que debe investigarse en forma inicial con búsqueda de enfermedades infecciosas por lo que la primera fase de investigación debe dirigirse intencionadamente a determinar si está presente este tipo de patologías.

La evolución de la definición en pediatría continúa, se requiere mayor cantidad de estudios en esta población con el fin de generar algoritmos y protocolos diagnósticos dado que no existe una guía estandarizada al abordaje diagnóstico que si este no se realiza de forma ordenada, representa altos costos en estudios, así como días de estancia hospitalaria.

El realizar un adecuado protocolo de estudio guiaría con mayor certeza a la causa final de la FOD dado que ante los hallazgos permite descartar enfermedades que por orden de frecuencia en primer lugar correspondería a las de tipo infeccioso, seguido de enfermedades inmunológicas, si bien, no se trata únicamente de estos dos tipos de enfermedades es importante que al cruzar a la siguiente fase de estudios se tenga el primer escalón completo.

12. Recomendaciones

Durante la investigación se excluyeron gran parte de los diagnósticos dado que no cumplían con la definición de FOD clásica, por lo que se sugiere unificar criterios con el fin de dar un diagnóstico de ingreso correcto y con esto iniciar un protocolo diagnóstico que complete el primer nivel de forma total, esto con el objetivo de continuar descartando enfermedades infecciosas como primera causa de FOD ya que observamos que no ha cambiado la predominancia en la población atendida en este hospital, por tanto y de acuerdo con nuestros resultados si bien las enfermedades infecciosas también se diagnosticaron en segunda fase, el contar con los estudios completos nos permite descartar otro tipo de patologías y reducir los días de estancia hospitalaria.

13. Bibliografía y anexos

1. Wright WF, Mulders-Manders CM, Auwaerter PG PG, Bleeker-Rovers C C. Fever of Unknown Origin (FUO) - A Call for New Research Standards and Updated Clinical Management. *Am J Med.* 2022; 135(2): p. 173-178.
2. Santana LF, Rodrigues MS MS, Silva MPA MP, Brito RJ, Nicacio JM, Duarte RM, et al. Fever of unknown origin - a literature review. *Rev Assoc Med Bras.* 2019; 65(8): p. 1109-1115.
3. Dayal R, Agarwal D. Fever in Children and Fever of Unknown Origin. *Indian J Pediatr.* 2016; 83(1): p. 38-43.
4. Cioffredi L, Jhaveri. Evaluation and Management of Febrile Children. *JAMA Pediatr.* 2016; 170(8): p. 794-800.
5. Blomqvist A, Engblom D. Neural Mechanisms of Inflammation-Induced Fever. *Neuroscientist.* 2018; 24(4): p. 381-399.
6. Ramón-Romero F, Farias JM. La fiebre. *Rev Fac Med UNAM.* 2014; 57(4): p. 20-33.
7. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever Of Unexplained Origin: Report On 100 Cases. *Medicine.* 1961; 40(1): p. 1-30.
8. Wright F, Auwaerter PG. Fever and Fever of Unknown Origin: Review, Recent Advances, and Lingering Dogma. *Open Forum Infectious Diseases.* 2020; 7(5): p. 1-12.
9. Haidar G, Singh N. Fever of Unknown Origin. *N Engl J Med.* 2022; 386(1): p. 463-477.
10. Palazzi DL. Fever of unknown origin in children: Etiology. *UpToDate.* 2020.
11. Chusid J. Fever of Unknown Origin in Childhood. *Pediatr Clin N Am.* 2017; 50(1): p. 205-230.
12. Antoon JW, Potisek NM, Lohr JA. Pediatric Fever of Unknown Origin. *Pediatr Rev.* 2015; 36(9): p. 380–391.
13. 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): p. 135 - 140.
14. Szymanski AM, Clifford H, Ronis T. Fever of unknown origin: a retrospective review of pediatric patients. *World J Pediatr.* 2020; 16(2): p. 177-184.

15. Weakley KE, Marshall GS, Statler VA. Long-term Health Outcomes of Patients Evaluated for Unexplained Fever in a Pediatric Infectious Diseases Clinic. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2020; 9(4): p. 494-497.
16. Cho CY, Lai CC, Lee ML, Hsu CL, Chen CJ, Chang LY, et al. 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(1): p. 40-45.
17. Hu B, Chen TM, Hu HL, Guo LY, Chen HY, Li SY, et al. Fever of unknown origin (FUO) in children: a single-centre experience from Beijing, China. *BMJ Open*. 2022; 12(e049840): p. 1-13.
18. García-del Río AC. Causas de fiebre de origen desconocido en un Hospital Pediátrico de tercer nivel de atención en México [Tesis de Posgrado]..
19. Calzadías-Ramírez E. Causas más frecuentes de fiebre de origen desconocido en la población pediátrica, de acuerdo con la experiencia actual del Hospital Infantil de México Federico Gómez de 2008 al 2015 [Tesis de Posgrado]..
20. Ramírez-Hernández I. Fiebre de Origen Desconocido en Niños con Síndrome de Down en el Instituto Nacional de Pediatría [Tesis de Posgrado]..
21. CENETEC. Diagnóstico y tratamiento de la fiebre sin signos de focalización en los niños de 3 meses hasta los 5 años de edad. [Online].; 2013.. Disponible en: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html>.
22. Chow A, Robinson L. Fever of unknown origin in children: a systematic review. 2011; 7(1): p. 5-10.
23. Geurts DH, Vos W, Moll HA, Oostenbrink R. Impact analysis of an evidence-based guideline on diagnosis of urinary tract infection in infants and young children with unexplained fever. *Eur J Pediatr*. 2014; 73(1): p. 463–468.
24. Hamilton JL, Evans SG, Bakshi M. Management of Fever in Infants and Young Children. *Am Fam Physician*. 2020; 101(12): p. 721-729.
25. Wing R, Dor MR, McQuilkin PA. Fever in the Pediatric Patient. *Emerg Med Clin N Am*. 2013; 31(4): p. 1073-1096.
26. NSW Health. Children and Infants with Fever - Acute Management. [Online].; 2018.. Disponible en: https://www1.health.nsw.gov.au/pds/ActivePDSDocuments/PD2010_063.pdf.

27. Rigante D, Esposito S. A Roadmap for Fever of Unknown Origin in Children. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2013; 26(2): p. 315-326.
28. Martínez y Martínez R. Fiebre aguda sin foco infeccioso y síndrome febril. En Cortés Gallo G, Espinoza Oliva M. *Salud y enfermedad del niño y del adolescente*. Ciudad de México: Manual Moderno; 2017. p. 728-739.
29. Bleeker-Rovers CP, Fidel J, de Kleijn E, Mudde AH, Dofferhoff TS, Richter C, et al. A Prospective Multicenter Study on Fever of Unknown Origin The Yield of a Structured Diagnostic Protocol. *Medicine*. 2007; 86(1): p. 26-38.
30. Universidad de Navarra. Edad. [Online].; 2022. Acceso 21 de Agosto de 2022. Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/edad#:~:text=f.,hasta%20el%20momento%20de%20referencia>.
31. Real Academia Española. Sexo. [Online].; 2014. Acceso 21 de Agosto de 2022. Disponible en: <https://www.rae.es/drae2001/sexo>.
32. Real Academia Española. Residencia. [Online].; 2014. Acceso 21 de Agosto de 2022. Disponible en: <https://dle.rae.es/residencia>.
33. Ortiz-Morales D, Del Agua-Olvera M, Correa-Flores B. *Manual Práctico de la Historia Clínica Pediátrica*. 1st ed. Ciudad de México: Asociación Mexicana de Pediatría; 2021.
34. Portales Médicos. La historia clínica, anamnesis y exploración física. [Online]; 2016. Acceso 21 de agosto de 2022. Disponible en: <https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/historia-clinica-anamnesis-exploracion-fisica/>.
35. Campuzano-Maya G. Utilidad del extendido de sangre periférica: los leucocitos. *Medicina y Laboratorio*. 2008; 14(9).
36. Costa K, Casella J, Takemoto C. Hematology. En Hughes HK, Kahl LK. *The Harriet Lane Handbook*. 21st ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 364-394.
37. Lozano-Triana CJ. Examen general de orina: una prueba útil en niños. *rev.fac.med*. 2016; 6(1): p. 137-147.
38. Souto-Rosillo MdG, Bastida-González E, Vidal-Sánchez IE. Procalcitonina en la práctica clínica. *Med Int Méx*. 2019; 35(6).
39. Urquizo-Ayala G, Arteaga-Coarite R, Chacon-Yucra P. Utilidad de los reactantes de fase aguda en el diagnóstico clínico. *Rev. Méd. La Paz*. 2019; 25(2).

40. Rodríguez de Cosío A, Rodríguez-Sánchez R. ruebas de laboratorio en atención primaria (II). Medicina de familia SEMERGEN. 2011; 37(3): p. 130-135.
41. García-Bermejo I, De Ory F. Diagnóstico rápido en serología. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2017; 35(4): p. 246–254.
42. Bastias C, Sidgman F, Rodríguez C. Laboratorio de inmunología en la práctica clínica. Rev. Med. Clin. Condes. 2015; 26(6): p. 764-775.
43. NIH Nacional Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering. Tomografía computarizada (TC). [Online]; 2022. Acceso 23 de agosto de 2022. Disponible en: <https://www.nibib.nih.gov/espanol/temas-cientificos/tomograf%C3%ADa-computarizada-tc>.
44. Viada-Bris JF, Muñoz-Codoceo RA. Endoscopia digestiva pediátrica. Pediatr Integral. 2015; 19(2): p. 139-143.

Anexos

Recuento total de leucocitos por edades
1 - < 6 meses: 5 000 – 19 500 x 10 ³ /μL
6 meses - < 2 años: 6 000 – 17 500 x 10 ³ /μL
2 - < 4 años: 6 000 – 17 000 x 10 ³ /μL
4 - < 6 años: 5 500 – 15 500 x 10 ³ /μL
6 - < 8 años: 5 000 – 14 500 x 10 ³ /μL
8 - < 16 años: 4 500 – 13 500 x 10 ³ /μL
16 - < 21 años: 4 500 – 11 000 x 10 ³ /μL

Anexo 1. Leucocitos normales por edad