



112.37

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

107  
24

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

"FIEBRE DE ORIGEN INDETERMINADO EN UN  
HOSPITAL PEDIATRICO DE TERCER NIVEL"

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
E S P E C I A L I S T A E N  
P E D I A T R I A M E D I C A  
P R E S E N T A N :

DRA. IRMA JIMENEZ ESCOBAR  
DRA. ALICIA ROJAS PEÑA

A S E S O R E S :

DR. GERARDO DEL C. PALACIOS SAUCEDO  
DR. CESAR SCORZA ISLAS



1991



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 está 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.

" FIEBRE DE ORIGEN INDETERMINADO EN UN HOSPITAL  
PEDIATRICO DE TERCER NIVEL "

La fiebre se ha reconocido como una manifestación cardinal de enfermedad desde tiempos antiguos; sin embargo, su significado clínico no se pudo evaluar de manera sistemática hasta el invento del termómetro por Fahrenheit y el estudio de un gran número de pacientes por Wunderlich en 1968 (1), lo cual permitió, a partir de entonces, la realización de numerosos estudios para determinar su etiología y fisiopatogenia (2-5).

Este signo se presenta en múltiples patologías y debido a que puede constituir la única manifestación de enfermedad, se acuñó desde 1961 el término de "fiebre de origen indeterminado" (FOI), concepto inicialmente aplicado a pacientes adultos (6). En la etapa pediátrica la definición de esta entidad ha sufrido modificaciones debido, fundamentalmente, a la urgencia que constituye el establecer un diagnóstico etiológico; la más aceptada actualmente es "temperatura de 38.4°C o mayor por más de dos semanas y sin hallazgos clínicos que orienten al diagnóstico" (7). Estudios realizados en niños reportan que aproximadamente el 43% de los casos se deben a enfermedades infecciosas, el 20% a patología de base inmunológica y el 7% a padecimientos neoplásicos; el resto de los casos se debe a otras causas o bien no se logra determinar el origen de la fiebre (8 -- 15). En los reportes iniciales, el diagnóstico etiológico se establecía en el 50% de los pacientes y, a pesar de que los adelantos en la tecnología diagnóstica han permitido incrementar esta cifra, todavía existe un grupo de pacientes en los que no se determina su origen (16-19).

En esta revisión se analiza la presentación clínica y para clínica de las causas de FOI en los pacientes vistos durante los últimos cinco años en el Instituto Nacional de Pediatría, debido a los pocos estudios recientes al respecto y a la importancia que reviste en la etapa pediátrica, por el difícil abordaje, la urgencia de establecer un diagnóstico y las múltiples patologías que se ven involucradas en esta entidad.

## MATERIAL Y METODOS

Se revisaron los expedientes clínicos de todos los pacientes que ingresaron al Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud, ciudad de México, durante el período de enero de 1985 a diciembre de 1989, con diagnóstico de FOI. Se consideró como criterio de inclusión todo caso que tuviera las características de la definición de FOI antes mencionada (7) y en el que además se confirmó la presencia de fiebre durante la hospitalización. Se excluyeron todos aquellos casos que presentaron algún signo y/o síntoma localizador, pacientes con patología -neoplásica ya conocida y aquellos que se encontraban en período postoperatorio inmediato (primeros tres días).

En cada expediente se recolectaron datos sobre: edad, sexo, tiempo de evolución, intensidad y patrón de la fiebre, bigmetría hemática, plaquetas, velocidad de eritrosedimentación, proteína C reactiva, examen general de orina, reacción de Mantoux, cultivos bacterianos (técnica standard) y para Mycobacterium tuberculosis (Lowenstein-Jensen), baciloscopías (Ziehl Nielsen), reacciones febriles (aglutinación en tubo), inmunoserología viral diagnóstica (hepatitis A y B, Epstein Barr, virus de inclusión citomegálica, Herpes simple, virus de inmunodeficiencia humana por Elisa o fijación de complemento), anticuerpos antitoxoplasma (Elisa), gota gruesa, anticuerpos antinucleares (inmunofluorescencia, complemento hemolítico, técnica de lisis al 50%), radiografía de tórax, de huesos largos, de senos paranasales, evaluación ultrasonográfica y gammagrafía, biopsia de tejidos y diagnóstico de egreso.

Se consideró:

- A) fiebre intermitente: aquella en la cual la temperatura regresa a lo normal cada día.
- B) remitente: la temperatura baja cada día pero no regresa a lo normal.
- C) sostenida: se caracteriza por elevaciones persistentes, sin variaciones diurnas importantes.
- D) recurrente: en la que se presentan cortos períodos febriles entre uno o varios días de temperatura normal (7).

Para en análisis de las variables se utilizaron procedimientos de estadística descriptiva y los métodos no paramétricos U Mann-Withney, análisis de varianza de Kruskall-Wallis y la prueba de la probabilidad exacta de Fisher.

## RESULTADOS

En el período estudiado llenaron los criterios de inclusión un total de 23 pacientes, lo que corresponde a una tasa anual de seis casos por cada 10,000 egresos del Instituto. La mayor parte de los pacientes (15/23) fueron del sexo masculino con una razón de 1.9 : 1 en relación al femenino. La edad de los pacientes osciló de cinco meses a doce años, con una media de  $57.7 \pm 52.5$  meses. La distribución de los pacientes fué similar en todos los grupos de edad (Fig. 1).

En 16 de los casos (69.6%) se estableció un diagnóstico como causa del proceso febril; en los siete restantes (30.4%) no se determinó el origen. El diagnóstico más frecuente correspondió al grupo de enfermedades de origen infeccioso (11/23) con un 47.8% de casos, seguido por los padecimientos inmunológicos (4/23), con un 17.4% y por el grupo de enfermedades neoplásicas con un paciente (4.3%), tabla 1.

De los casos de origen infeccioso, en dos el diagnóstico final fué de bronconeumonía, el cual se estableció radiológicamente; en ambos pacientes la única manifestación clínica del padecimiento fué la fiebre. En uno de estos casos el hemocultivo desarrolló Streptococcus alfa hemolítico. En dos sujetos se documentó infección de vías urinarias como causa, a través de tres urocultivos con desarrollo de más de 100 000 Ufc/ml. de Escherichia coli; en uno de ellos además, el hemocultivo fué positivo para el mismo microorganismo (patrón de susceptibilidad antimicrobiano idéntico determinado por el método de Kirby Bauer). El examen general de orina mostró leucocituria (más de 10 leucocitos por campo) en uno de estos casos y en el otro leucocituria y eritrocituria (más de cinco eritrocitos por campo). En otros dos casos el diagnóstico final fué de otitis media aguda, evidenciado por otoscopia directa. Tuberculosis ganglionar se diagnosticó en un paciente, a través de biopsia de ganglios mesentéricos, cuyo estudio histopatológico mostró zonas extensas con hialinización central con denso infiltrado inflamatorio de histiocitos, algunos epitelioides y células gigantes multinucleadas tipo Langhans y zonas de calcificación central; en este caso la reacción de Mantoux y la radiografía de tórax fueron negativos, teniendo únicamente el antecedente epidemiológico de que la madre era portadora de tuberculosis -

pulmonar activa; el ultrasonido abdominal demostró la presencia de nodulaciones compatibles con crecimientos ganglionares-intraabdominales.

En un caso el origen de la fiebre fué endocarditis bacteriana diagnosticada por la presencia de vegetaciones en el ultrasonido, el cual también mostró un defecto septal del tabique interventricular; en los estudios bacteriológicos de este paciente el hemocultivo fué positivo para Streptococcus alfa hemolítico. Un paciente inició con un exánstema máculo-papular-eritematoso descendente al cuarto día de estancia hospitalaria sin otros pródromos asociados a la fiebre; este caso se presentó durante la epidemia de sarampión que ocurrió en la localidad en el año de 1989; sin embargo, a pesar de que el diagnóstico de egreso fué sarampión no se realizaron procedimientos de diagnóstico para determinar el agente etiológico. En otro paciente el hemocultivo y mielocultivo presentaron desarrollo de Salmonella del grupo B. En el último paciente de este grupo el diagnóstico se estableció por la presencia de engrosamiento significativo (mayor de cuatro milímetros) de la mucosa del seno maxilar izquierdo en la evaluación radiográfica de los senos paranasales, sin otras manifestaciones clínicas diferentes a la fiebre. En todos los casos, la fiebre desapareció después de iniciado el tratamiento antimicrobiano de elección para el microorganismo o el padecimiento diagnosticado, excepto en el paciente con exánstema, cuyo proceso febril se autolimitó y en el paciente con salmonelosis que agresó antes de conocerse su evolución.

En los cuatro pacientes con enfermedad inmunológica, el diagnóstico fué de Artritis Reumatoide Juvenil y todos tuvieron la velocidad de eritrosedimentación acelerada y la proteína C reactiva positiva; en dos casos se encontraron anticuerpos antinucleares con patrón moteado fino y cambios óseos radiográficos sugestivos.

En el paciente con enfermedad neoplásica, el diagnóstico histopatológico fue astrocitoma fibrilar de médula cervical. Compresión medular solo fue evidente en la resonancia magnética debido al retraso psicomotor condicionado por la presencia de una condrodiasplasia congénita puntata del tipo Conradi-Hunerman lo cual no permitió obtener datos neurológicos sugestivos.

No se encontró diferencia significativa al comparar los -- grupos etiológicos por edad y sexo.

El tiempo de evolución de la fiebre al momento del ingreso osciló de 15 a 360 días, con un promedio de 102.5 días. El promedio de acuerdo al tipo de diagnóstico: infeccioso, inmunológico o no determinado fue de 75, 140 y 133 días respectivamente; sin embargo al comparar la duración de la fiebre por sus distribuciones con el diagnóstico etiológico final no se encontró diferencia estadística significativa ( $p < 0.05$ , tabla 3). La intensidad del cuadro, al considerar la medición hospitalarias altas de la temperatura en grados centígrados no mostró diferencias en relación a la etiología ( $p < 0.05$ ). La mayoría de los pacientes tuvo un patrón febril de tipo intermitente; 18 de los 23 (78.3%) presentaron una curva de este tipo y de los cuales, en ocho la causa de la fiebre fue infecciosa, en tres inmunológica y en siete no se determinó el origen del proceso febril, incluyendo en estos últimos el paciente con el diagnóstico de astrocitoma; en cuatro sujetos (17.4%) el patrón de la fiebre fue de tipo recurrente, tres de causa infecciosa y uno sin causa determinada; solo un paciente presentó una curva de tipo remitente en el cual el origen de la fiebre fue inmunológico. No se encontró diferencia de significancia estadística al comparar el patrón febril con la etiología de la fiebre --- ( $p < 0.45$ ). En 18 pacientes (78.3%), la cifra de hemoglobina en el estudio hematológico de ingreso, mostró cifras inferiores a la normal en la mayoría de estos pacientes (14/18), la anemia fue de grado I (20% de déficit sobre valores de hemoglobina -- normales), anemia grado II (20-40%), y de grado III (40-60%) -- se observó en dos pacientes respectivamente. Al comparar la -- distribución de las cifras de hemoglobina en los diferentes -- grupos etiológicos no se encontró diferencia significativa --- ( $p < 0.05$ ). Con respecto a la cuenta leucocitaria, la media para el grupo de causa infecciosa fue de  $16,686 \pm 12,977$  (límites - 4,100-39,300), para el de origen inmunológico de  $12,850 \pm$  ---- 5,709 (límite 7,200-20,700); al comparar estas cifras por sus distribuciones no se encontró diferencia de significancia estadística ( $p < 0.05$ ) y así mismo no se observaron diferencias en las cifras de neutrófilos segmentados y en banda entre los grupos.

**Tabla 1. Diagnósticos finales en 23 pacientes pediátricos con FOI.**

<b>Diagnóstico</b>	<b>No. de casos</b>
<b>Enfermedades infecciosas</b>	<b>11 (47.8 %)</b>
Bronconeumonía	2
Infección urinaria	2
Otitis media	2
Tuberculosis	1
Endocarditis bacteriana	1
Fiebre tifoidea	1
Sinusitis	1
Sarampión	1
<b>Enfermedades inmunológicas</b>	<b>4 (17.4 %)</b>
Artritis reumatoide	4
<b>Enfermedades neoplásicas</b>	<b>1 ( 4.3 %)</b>
Astrocitoma	1
<b>No determinado</b>	<b>7 (30.4 %)</b>

**Tabla 3. Diagnóstico y tiempo de evolución en 23 pacientes pediátricos con FOI.**

<b>Diagnóstico</b>	<b>No. de pacientes</b>	<b>Tiempo de evolución*(días)</b>
<b>Enfermedades infecciosas</b>	<b>11</b>	$\bar{X}$ <b>75±78</b>
<b>Enfermedades inmunológicas</b>	<b>4</b>	$\bar{X}$ <b>140±117</b>
<b>Enfermedades neoplásicas</b>	<b>1</b>	<b>75</b>
<b>No determinado</b>	<b>7</b>	$\bar{X}$ <b>133±115</b>

• Promedio ± 1 desviación estandar

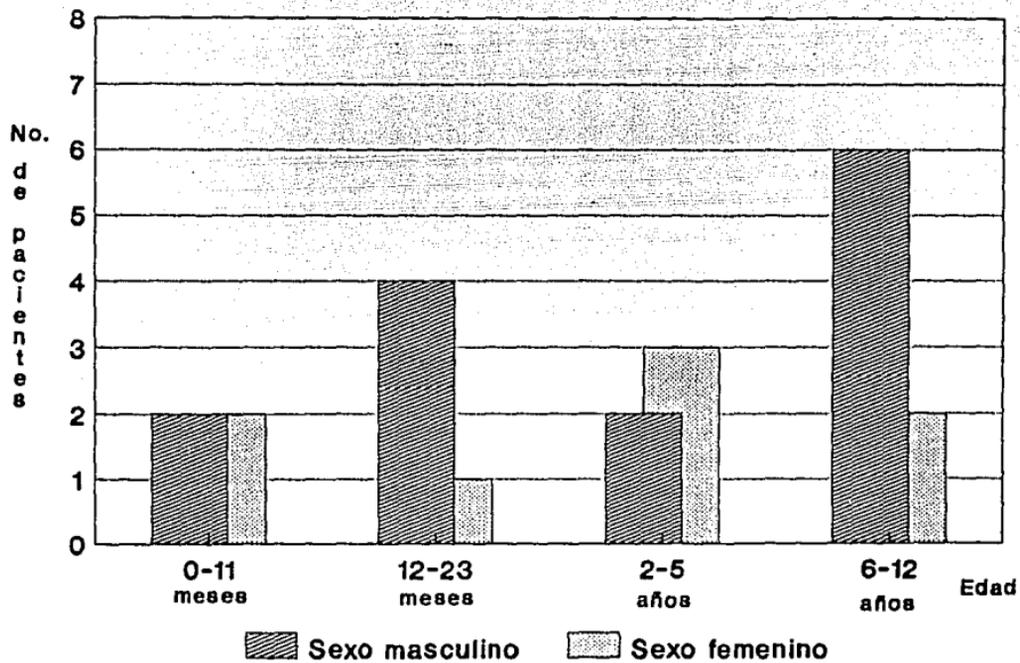


Fig. 1. Distribución por edad y sexo de 23 pacientes con FOI .

## DISCUSION

La Fiebre de Origen Indeterminado (FOI) es una entidad que pesar de su poca frecuencia en la población pediátrica adquiere gran importancia dada la premura que se necesita para establecer su causa, tomando en cuenta que puede ser el único signo de patologías de gravedad, aunque como ya ha sido referido en la literatura generalmente solo refleja procesos benignos - con presentación atípica (7,21).

El objetivo de este estudio fué primordialmente el de efectuar una revisión retrospectiva de la casuística con este diagnóstico dentro de la población del Instituto Nacional de Pediatría obteniéndose una incidencia más baja de lo hasta ahora reportado a nivel internacional, este hallazgo puede ser explicado dado que de manera general tanto la definición como el -- protocolo de estudio de la FOI no ha sido establecido de manera clara encontrándose discrepancia en este aspecto de un estudio a otro (9-11, 21).

En este estudio se observó predominio del sexo masculino - sin significancia estadística, no se encontró correlación de la etiología con la edad, patrón febril, evolución o intensidad de la fiebre, siendo esto similar a lo previamente reportado en otras series (7,21).

Las causas de la FOI que se obtuvieron son similares a las de otros trabajos (8-11,21) atribuyéndose en orden decreciente a problemas infecciosos, pacientes en los que no se determinó el origen de la fiebre, procesos inmunológicos, principalmente colagenopatías y alteraciones neoplásicas. Aquí cabe señalar - que dentro del grupo de alteraciones neoplásicas el paciente contó con el diagnóstico de astrocitoma el cual no se incluye dentro de las causas de FOI y dado que este se tomó como ---- diagnóstico final del caso sí fué incluido dentro del análisis estadístico efectuado.

Todo paciente con FOI deberá ser sometido a un interrogatorio cuidadoso y a una exploración física completa lo cual dará la orientación diagnóstica en la mayor parte de las ocasiones - (11, 21), aunado a los estudios paraclínicos básicos constituye la piedra angular del algoritmo del estudio de todo paciente - con fiebre como única manifestación.

Finalmente posterior a la realización de este estudio que  
da de manifiesto nuevamente la necesidad de efectuar estudios  
prospectivos para unificar los criterios de inclusión y el --  
concepto de FOI en el paciente pediátrico.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.-Petersdorf R G : FUO. How it has change in 20 years. Hosp Pract 1985; 20:841-884.
- 2.-Fruthaler G J : Fever in children: phobia vs facts. Hosp Pract 1985; 20:49-53.
- 3.-Stern R C : Pathophysiologic basis for symptomatic treatment of fever . Pediatr 1977; 59:92.
- 4.-Eiler D M : Fever a physiological view. Int Anesthesiol Clin 1967; 5:359
- 5.-Atkins E : Fever. N Engl J Med 1972; 286:27.
- 6.-Brusch J L : Fever of unknown origin. Med Clin North Am 72: 1988; 72:1247-1261
- 7.-Feigin R D : Fever of unknown origin. Curr Prob Pediatr 1976; 6:2-57
- 8.-Brewis E C : Undiagnosed fever. Br Med J 1965; 1:107-110
- 9.-Mc Clung H J : Prolonged fever of unknown origin in childhood. Am J Dis Child 1972; 124:544-550
- 10.-Lohr J A : Prolonged fever of unknown origin: record of experience with 54 childhood patients. Clin Pediatr 1977; 16:768-773
- 11.-Pizzo P A : Prolonged fever in children: review of 100 cases. Pediatr 1975; 55:468-473
- 12.-Sheldon L K : Pyogenic liver abscess in normal children with fever of unknown origin. Pediatr 1976; 58:614-616
- 13.-Weinstein L : Bacterial hepatitis: a case report of an unrecognized cause of fever of unknown origin. N Engl J Med 1978; 299:1052-1054
- 14.-Wyllie R : Bacterial cholangitis in a 10 week old infant with fever of undetermined origin. Pediatr 1980; 65:164-167
- 15.-Talent A : Idiopathic granulomatosis manifesting as fever of unknown origin. Mayo Clin Proc 1989; 64:44-50
- 16.-Kramer M S :Should blood cultures be obtained in the evaluation of young febrile children without evident focus of bacterial infection? Pediatr 1989; 84:18-27
- 17.-Mc Cord F B : C Reactive protein concentration as screening test for bacterial infection in febrile children. Br Med Jour 1985; 291:1685-1686

- 18-Rowland M D : Use of body computed tomography to evaluate fever of unknown origin. Jour Infect Dis 1987; 156:408-409
- 19-Carey B M : Ultrasound demonstration of pericardial empyema in an infant with pyrexia of undetermined origin. Pediatr Radiol 1988; 18:349-350
- 20-Klein M: Neoplasias de sistema nervioso central en Lankowsky P: Hemato-oncología pediátrica Primera edición, Mc Graw-Hill EUA 1980.
- 21-Tregnahi M: Estudio prospectivo en 162 pacientes con fiebre de origen desconocido. Rev Enf Inf Ped 1989; 111:13-16.