

# Características epidemiológicas y clínicas de los niños hospitalizados con síndrome febril prolongado. Centro Hospitalario Pereira Rossell, Uruguay

Epidemiological and clinical characteristics of children hospitalized with prolonged febrile syndrome. Pereira Rossell Hospital Center, Uruguay  
Características epidemiológicas e clínicas de crianças hospitalizadas com síndrome febril prolongada. Centro Hospitalario Pereira Rossell, Uruguai

Martín Notejane<sup>1</sup>, Valentina Scalabrino<sup>2</sup>, Mariánoel Valdez<sup>3</sup>, Fiorella Cavalleri<sup>4</sup>, Gustavo Giachetto<sup>5</sup>

## Resumen

**Introducción:** el abordaje del síndrome febril prolongado (SFP) representa un desafío. La etiología más frecuente en pediatría es la infecciosa.

**Objetivo:** describir las características epidemiológicas, clínicas y evolutivas de los niños hospitalizados por SFP en un centro de referencia de Uruguay, entre 2015 y 2019.

**Material y método:** estudio retrospectivo de menores de 15 años hospitalizados por SFP. Se excluyeron aquellos con fiebre prolongada, recurrente, SFP de causa oncológica y diagnóstico previo de enfermedades autoinmunes, oncológicas e inmunodeficiencias. Se analizó: edad, duración de la fiebre, manifestaciones en la evolución, etiologías, tratamiento y evolución. Se analizó asociación entre duración de fiebre y etiología mediante test de Wilcoxon-Mann-Whitney (nivel de significación 5%).

**Resultados:** se hospitalizaron 132 niños, mediana de edad 5 años; mediana de duración de fiebre 9 días (8-39). Asociaron en la evolución síntomas respiratorios 62%,

digestivos 29%, repercusión general 28%. La etiología del SFP fue: infecciosa 80%, viral 50% (infección respiratoria aguda inespecífica 22), bacteriana 47% (*Bartonella henselae* 20), parasitaria 3% (toxocariasis 2, leishmaniasis 1); autoinmune 10% (artritis idiopática juvenil 7), y SFP de causa no aclarada 10%. No se encontró asociación significativa entre etiología y duración de la fiebre. Recibieron antimicrobianos 72%; antifúngicos 2%; antivirales 1%. Complicación: un caso de farmacodermia grave, no se registraron fallecimientos.

**Conclusiones:** las infecciones virales inespecíficas fueron la etiología más frecuente de SFP. Debido a la alta incidencia de infecciones por virus de Epstein-Barr y *Bartonella henselae* resulta importante insistir en su búsqueda. La mayoría de los casos fueron benignos y autolimitados.

**Palabras clave:** Fiebre de origen desconocido  
Niño

1. Asistente. Clínica Pediátrica. Depto. Pediatría. Facultad de Medicina. UDELAR.

2. Residente. Pediatría. Facultad de Medicina. UDELAR.

3. Posgrado. Pediatría. Facultad de Medicina. UDELAR.

4. Prof. Adj. Depto. Métodos Cuantitativos y Medicina Preventiva y Social. Facultad de Medicina. UDELAR.

5. Prof. Clínica Pediátrica. Depto. Pediatría. Facultad de Medicina. UDELAR.

Depto. Pediatría. Facultad de Medicina. UDELAR.

Trabajo inédito

Declaramos no tener conflicto de intereses.

El protocolo de estudio fue avalado por la Dirección del Hospital Pediátrico y aprobado por el Comité de Ética de Investigación de la institución.

Se solicitó consentimiento informado telefónico a los padres o cuidadores de los niños y adolescentes.

Este artículo ha sido aprobado unánimemente por el Comité Editorial.

Fecha recibido: 16 marzo 2020

Fecha aprobado: 31 mayo 2020

doi: 10.31134/AP.91.3.4

## Summary

**Introduction:** the Prolonged Febrile Syndrome (PFS) approach is a challenge. The most frequent etiology in pediatrics is infectious.

**Objective:** describe the epidemiological, clinical and evolutionary characteristics of children hospitalized for PFS in a Reference Hospital Center in Uruguay between 2015 and 2019.

**Materials and Methods:** retrospective study of children of under 15 years of age hospitalized due to PFS. We excluded those with prolonged, recurrent fever, PFS of oncological cause and those with a previous diagnosis of autoimmune, oncological diseases or immunodeficiency. We analyzed age, fever duration, manifestations in evolution, etiology, treatment and evolution and the association between fever duration and etiology using the Wilcoxon-Mann-Whitney test (significance level 5%).

**Results:** 132 children were hospitalized, median age 5 years; fever median duration 9 days (8-39). During the evolution, they showed respiratory symptoms 62%, digestive symptoms 29%, general repercussion 28%. The PFS etiology was infectious 80%, viral 50% (non-specific acute respiratory infection 22), bacterial 47% (*Bartonella Henselae* 20) parasitic 3% (toxocariasis 2, leishmaniasis 1); autoimmune 10% (juvenile idiopathic arthritis 7); and PFS of unclear cause 10%. There was no significant association between etiology and fever duration. 72% received antimicrobials; antifungals 2%; antiviral 1%.

**Complication:** one case of severe pharmacodermia; no deaths were recorded.

**Conclusions:** nonspecific viral infections were the most frequent etiology of PFS. Due to the high incidence of Epstein Barr virus infections and *Bartonella Henselae*, it is important to insist on their research. Most cases were benign and self-limiting.

**Key words:** Fever of unknown origin  
Child

## Resumo

**Introdução:** a abordagem da Síndrome Febril Prolongada (SFP) é um desafio. A mais frequente etiologia pediátrica é de origem infecciosa.

**Objetivo:** descrever as características epidemiológicas, clínicas e evolutivas de crianças hospitalizadas por SFP num centro de referência no Uruguai, entre 2015 e 2019.

**Materiais e métodos:** estudo retrospectivo de crianças menores de 15 anos de idade internadas por SFP. Foram excluídas aquelas com febre recorrente prolongada, SFP de causa oncológica e diagnóstico prévio de doenças autoimunes, oncológicas e imunodeficiências. Analisaram-se idade, duração da febre, manifestações evolutivas, etiologias, tratamento, evolução e associação entre duração da febre e etiologia pelo teste de Wilcoxon-Mann-Whitney (nível de significância de 5%).

**Resultados:** 132 crianças foram hospitalizadas, com idade média de 5 anos; duração média da febre 9 dias (8-39). Associados na evolução tiveram sintomas respiratórios 62%, sintomas digestivos 29%, repercussão geral 28%. A etiologia da SFP foi: 80% infeccioso, 50% viral (infecção respiratória aguda inespecífica 22), 47% bacteriana (*Bartonella Henselae* 20) 3% parasitária (toxocaríase 2, leishmaniose 1); autoimune 10% (artrite idiopática juvenil 7); e SFP de origem pouco definida 10%. Não encontrou-se associação significativa entre etiologia e duração da febre. 72% receberam antimicrobianos; antifúngicos 2%; antiviral 1%. Complicação: um caso de farmacodermia grave, nenhuma morte foi registrada.

**Conclusões:** as infecções virais inespecíficas foram a etiologia mais frequente da SFP. Devido à alta incidência de infecções pelo vírus Epstein Barr e *Bartonella Henselae*, é importante insistir na busca das causas das infecções. Na maioria dos casos foram benignos e autolimitados.

**Palavras chave:** Febre de causa desconhecida  
Criança

## Introducción

La fiebre es uno de los principales motivos de consulta en niños en todos los escenarios de atención<sup>(1-4)</sup>. Habitualmente su presentación es aguda y se encuentra relacionada con enfermedades infecciosas de etiología viral<sup>(2,5-8)</sup>. En ocasiones, se presenta con síntomas y signos inespecíficos, con una evolución mayor a 7-10 días, también denominada síndrome febril prolongado (SFP) o fiebre de origen desconocido (FOD)<sup>(8,9)</sup>.

El SFP es una entidad poco frecuente en pediatría, que genera ansiedad y preocupación en las familias y en el equipo de salud, lo que explica la realización, frecuentemente no sistematizada, de numerosos estudios complementarios y la hospitalización, con los consiguientes riesgos y aumentos de los costos en salud<sup>(4,10)</sup>.

A pesar de la variedad en los criterios utilizados en su definición, la más aceptada es la presencia de fiebre mayor a 38 °C de más de ocho días de duración sin causa o fuente clara. En esta definición se excluyen los resultados de exámenes de laboratorio<sup>(6)</sup>.

En la práctica clínica es importante diferenciar el SFP de la fiebre prolongada y los síndromes febriles recurrentes o fiebre recurrente. La fiebre prolongada se reserva para aquellas situaciones en las que, en el contexto de una enfermedad conocida, la fiebre se prolonga más de lo esperado. Esto suele ser relativamente frecuente en el curso de infecciones virales autolimitadas en las que la resolución es más tardía y asocian manifestaciones clínicas leves o inespecíficas. Esto frecuentemente motiva mayor observación clínica y la realización de estudios complementarios para confirmar el diagnóstico etiológico y determina ausentismo escolar y laboral. En cambio, la fiebre recurrente se refiere a episodios de fiebre de duración variable que alternan con intervalos de apirexia de al menos dos semanas. Durante estos intervalos el niño se encuentra completamente asintomático<sup>(4,9)</sup>.

Si bien el SFP en niños responde a una amplia gama de etiologías que varían según el área geográfica y nivel de desarrollo socioeconómico y cultural, la mayoría se deben a enfermedades infecciosas, leves, autolimitadas, de presentación atípica<sup>(10-12)</sup>. A las enfermedades infecciosas le siguen, en orden decreciente de frecuencia, las enfermedades autoinmunes-reumatológicas, oncológicas y misceláneas. Es importante señalar que en 10% a 30% de los casos no es posible identificar la causa de la fiebre a pesar de una exploración minuciosa con estudios complementarios<sup>(1,4,6,8,10,12)</sup>.

Actualmente no existen consensos nacionales ni internacionales para su identificación y abordaje<sup>(4,11-15)</sup>. Tampoco se disponen en el país de comunicaciones sobre la prevalencia y características del SFP en niños. Re-

sulta importante, entonces, conocer las características clínicas y epidemiológicas de estos niños para desarrollar protocolos de asistencia con algoritmos de estudio y tratamiento. Esto podría contribuir al uso racional de los recursos diagnósticos y terapéuticos, permitiendo mejorar las prácticas asistenciales.

## Objetivo

Describir las características epidemiológicas, clínicas y evolutivas de los niños hospitalizados por SFP en el Hospital Pediátrico, Centro Hospitalario Pereira Rossell (HP-CHPR), entre los años 2015 y 2019.

## Material y método

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, mediante revisión de historias clínicas de los menores de 15 años hospitalizados por SFP en sala de cuidados moderados del HP-CHPR, entre el 1/1/2015 y el 31/12/2019.

Se excluyeron los niños con fiebre prolongada, fiebre recurrente, y aquellos con diagnóstico previo de enfermedades autoinmunes-reumatológicas, antiinflamatorias, oncológicas e inmunodeficiencias. También se excluyeron los niños en los que durante la hospitalización se identificó causa oncológica del SFP, debido a que su atención se realiza en un servicio especializado distinto a las áreas de cuidados moderados de ese centro.

Se definió como SFP la presencia de fiebre mayor a 38 °C, igual o mayor a ocho días de evolución sin causa aparente luego de una exhaustiva anamnesis y examen físico completo<sup>(1,9,10,12)</sup>.

Como fuente de datos se utilizaron las historias clínicas y los registros de laboratorio informatizados. Se analizaron los diagnósticos al ingreso y egreso, así como también se utilizaron buscadores de palabras clave como: síndrome febril prolongado, fiebre prolongada, fiebre de origen desconocido, con el objetivo de identificar a todos los niños a incluir.

Se analizaron las siguientes variables: edad, sexo, antecedentes patológicos (prematurez, cardiopatía congénita, enfermedades crónicas), estación del año en que ocurrió la hospitalización, características clínicas (días de evolución de la fiebre al momento del ingreso, grados de temperatura, manifestaciones clínicas asociadas en la evolución), estudios complementarios realizados y resultados, etiología, tratamiento, evolución. Se exploró la asociación entre duración de la fiebre y etiología.

Se utilizó un formulario estandarizado para la recolección de datos diseñado para el estudio.

## Análisis estadístico

Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias absolutas y relativas, las variables cuantitativas con me-

didadas de tendencia central (mediana) y rangos de dispersión. Para el estudio de asociación estadística se utilizó el test de Wilcoxon-Mann-Whitney. En todos los casos de fijó como nivel de significación 0,05. Se calculó la magnitud del efecto, se consideró pequeño menor a 0,3, mediano entre 0,3-0,5 y grande mayor a 0,5. Para procesar los datos se utilizó el programa R Core Team-2017.

### Consideraciones éticas

El protocolo de estudio fue avalado por la Dirección del Hospital Pediátrico y aprobado por el Comité de Ética de Investigación de la institución. Se solicitó consentimiento informado telefónico a los padres o cuidadores de los niños y adolescentes.

### Resultados

Fueron hospitalizados 132 niños con SFP de causa no oncológica, que correspondieron al 0,3% de los ingresos totales en el período de estudio\*. La distribución estacional de las hospitalizaciones fue: invierno 32% (44), verano 27% (36), primavera 20% (27) y otoño 19% (25).

La mediana de edad fue 5 años (rango 1,2 meses-14 años), 54% (71) de sexo masculino. Presentaban antecedentes patológicos 33% (43), la mayoría asma (n=28). En la tabla 1 se presentan las características clínicas de los niños hospitalizados por SFP.

La mediana de duración de la fiebre al momento del ingreso fue 9 días (rango 8-39) y la mediana de la temperatura 39 °C (rango 38-42,1 °C).

Asociaron en la evolución otras manifestaciones clínicas 95% (125): 62% (82) síntomas respiratorios (rinitis, odinofagia, tos o polipnea); 29% (39) síntomas digestivos (náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal); 28% (37) repercusión general (astenia, adinamia, anorexia o adelgazamiento). En la tabla 2 se presentan las manifestaciones clínicas asociadas.

Se realizó diagnóstico etiológico en 90% (119) de los niños. La etiología más frecuente fue infecciosa 80% (106), seguida de enfermedades autoinmunes-reumatólogicas 10% (13). No se logró identificar etiología en 10% (13). En la tabla 3 se muestra la etiología.

No se encontró asociación entre la etiología del SFP (infecciosa, autoinmune, no aclarada) y la duración de la fiebre al momento del ingreso hospitalario,  $p=0,9355$ ,  $0,2117$  y  $0,1931$ , respectivamente. La magnitud del efecto en todos los casos fue pequeña.

A todos los niños se les solicitó al menos un estudio complementario de laboratorio o imagen, o ambos. Los

**Tabla 1.** Hospitalizaciones por SFP, Centro Hospitalario Pereira Rossell, 2015-2019. Características clínicas (N=132)

Variable	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa (%)
Edad (años)		
< 1	24	18
1-5	69	52
6-11	27	21
12-15	12	9
Sexo		
Masculino	71	54
Femenino	61	46
Antecedentes		
Asma	28	22
Prematurez	5	4
Otitis media aguda reiterada	5	4
Cardiopatía congénita	3	2
Epilepsia	2	1

estudios más solicitados fueron hemograma 100% (132), radiografía de tórax 83% (110), ecografía abdominal 52% (68). En la tabla 4 se presentan los estudios complementarios solicitados en la evaluación de los niños con SFP.

Recibieron durante la hospitalización antimicrobianos 72% (95), el más frecuentemente prescrito fue ceftriaxona 35% (33), seguido por azitromicina/claritromicina 29% (28).

Se indicaron antifúngicos (anfotericina liposomal) a dos pacientes: un lactante de 6 meses, portador de cardiopatía congénita sin repercusión hemodinámica, que presentó endocarditis infecciosa, sin confirmación etiológica, y una niña de 4 años, previamente sana, con diagnóstico de leishmaniasis visceral. Recibió tratamiento antiviral con aciclovir un paciente con meningoencefalitis a líquido claro de etiología no definida. Se realizó tratamiento con glucocorticoides a 6% (8), todos con diagnóstico etiológico de enfermedad autoinmune-reumatólogica. Se prescribió inmunoglobulina endovenosa a 4% (5) de los niños: cuatro con diagnóstico de probable enfermedad de Kawasaki y uno con síndrome de DRESS (drug, rash, with eosinophilia and systemic symptoms).

La mediana de la estadía hospitalaria fue de 6 días (rango 1-49 días). Una niña de 11 años, previamente sa-

\* Datos proporcionados por el Departamento de Registros Médicos.

**Tabla 2.** Hospitalizaciones por SFP, Centro Hospitalario Pereira Rossell, 2015-2019. Manifestaciones clínicas asociadas en la evolución. (N=132)

Manifestaciones clínicas	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa (%)
Respiratorias*. Rinorrea, odinofagia, tos, polipnea	82	62
Digestivas*. Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal	39	29
Repercusión general*. Astenia, adinamia, anorexia, adelgazamiento	37	28
Visceromegalias*. Adenopatías, hepatoesplenomegalia	31	23
Dermatológicas*. Exantemas	23	17
Osteoarticulares*. Artralgias, artritis, mialgias	16	12
Urinarias*. Disuria, poliaquiuria, tenesmo, pujos, dolor lumbar.	4	3
Sin otras manifestaciones clínicas	7	5

\* Se encontró registro simultáneo de diferentes síntomas.

na, en la que se diagnosticó endocarditis infecciosa por *Staphylococcus aureus* meticilino sensible, presentó como complicación síndrome de DRESS secundario a vancomicina.

Los 13 niños que egresaron sin diagnóstico etiológico presentaron resolución completa del cuadro clínico.

No se registraron fallecimientos durante el período de estudio.

## Discusión

Este estudio presenta algunas debilidades metodológicas, entre las que se destacan el sesgo de selección de los pacientes, ya que se incluyeron únicamente niños hospitalizados usuarios del subsector público, procedentes en su mayoría de Montevideo y del área metropolitana.

Las principales fortalezas están relacionadas con la utilización de una definición estandarizada que permite

**Tabla 3.** Hospitalizaciones por SFP, Centro Hospitalario Pereira Rossell, 2015-2019. Etiología. (N=132)

Etiología	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa (%)
<b>Infecciosa</b>	106	80
<b>Virus</b>	53	50
Infección respiratoria alta/baja, virus no identificado	22	41
Influenza A-H3	1	
Virus de Epstein-Barr	15	28
Gastroenteritis aguda virus no identificado	7	13
Exantema viral inespecífico	4	8
Parvovirus	1	2
Parotiditis viral inespecífica	1	2
Hantavirus	1	2
Encefalitis a virus no identificado	1	2
<b>Bacterias</b>	50	47
Bartonella henselae	20	40
Infección del tracto urinario	14	28
<i>Escherichia coli</i>	10	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	
<i>Proteus mirabilis</i>	1	
Neumonía bacteriana	7	14
Germen no identificado	6	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	
Faringoamigdalitis estreptocócica	4	8
Endocarditis	2	4
<i>S. aureus</i> meticilino sensible	1	
<i>S. aureus</i> meticilino resistente adquirido en la comunidad	1	
Tuberculosis pulmonar	2	4
Meningoencefalitis germen no identificado	1	2
<b>Parásitos</b>	3	3
Toxocariasis ( <i>Toxocara canis</i> )	2	
Leishmaniosis visceral ( <i>Leishmania infantum</i> )	1	
<b>Autoinmune-reumatológica</b>	13	10
Artritis idiopática juvenil	7	
Enfermedad de Kawasaki	4	
Lupus eritematoso sistémico	1	
Enfermedad inflamatoria intestinal	1	
<b>Etiología no aclarada</b>	13	10

**Tabla 4.** Hospitalizaciones por SFP, Centro Hospitalario Pereira Rossell, 2015-2019. Estudios complementarios solicitados en la evaluación diagnóstica. (N=132)

Estudio complementario	Frecuencia absoluta
<b>Estudios de laboratorio</b>	
Hemograma	132
Proteína C reactiva	132
Examen de orina	114
Procalcitonina	113
Función y enzimograma hepático	75
Ionograma	49
Azoemia/creatininemia	44
Velocidad de eritrosedimentación	42
Prueba cutánea de derivado proteico purificado (PPD)	40
Proteinograma electroforético	20
Crisis	19
<b>Estudios microbiológicos</b>	
Hemocultivo	122
Urocultivo	113
Serologías ( <i>B. henselae</i> , VEB, CMV, toxoplasmosis, parvovirus, otros)	77
Antígenos virales en secreciones respiratorias	64
Exudados (faringeo, piel, ocular)	37
Coproviroológico	26
Coprocultivo	22
Reacción en cadena de polimerasa-biología molecular ( <i>B. henselae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , otros)	16
Coproparasitario	9
Cultivos de líquido cefalorraquídeo	2
<b>Estudios de imagen</b>	
Radiografía de tórax	109
Ecografías	80
Abdomen	68
Aparato urinario	68
Ecocardiograma	32
Partes blandas	5
Cadera	3
Transfontanelar	1

*B. henselae*: *Bartonella henselae*; VEB: virus de Epstein-Barr; CVM: citomegalovirus.

comparar los resultados y el hecho de llevarse a cabo en un centro docente asistencial que desarrolla investigación y cuenta con recursos diagnósticos accesibles y especializados que permiten realizar una exploración etiológica amplia.

El SFP en pediatría constituye un motivo de hospitalización poco frecuente, como se observó en esta primera serie nacional. Se registró un predominio no significativo de las hospitalizaciones en los meses invernales, pudiendo esto estar vinculado a la etiología predominante en esta población.

Los niños que registraron mayor número de admisiones eran preescolares previamente sanos, siendo la mediana de edad similar a la encontrada en otras series de casos<sup>(8,10,11,14)</sup>.

La mayoría de los niños incluidos agregaron en la evolución síntomas respiratorios. Si bien el motivo de consulta inicial fue la fiebre, en la evolución 25% de los niños pueden asociar otra variedad de síntomas que orienten a la posible etiología del SFP. Por este motivo, parece importante la reevaluación clínica seriada por parte del pediatra tanto en el ámbito ambulatorio como hospitalario<sup>(1,16,17)</sup>.

Es necesario puntualizar que la caracterización de este motivo de hospitalización varía en las distintas regiones del mundo debido a factores geográficos-climáticos, exposición ambiental, desarrollo socioeconómico y cultural, accesibilidad y disponibilidad de estudios de laboratorio e imagen. Otro factor que influye y limita considerablemente las comparaciones es la definición de SFP adoptada por los diversos autores<sup>(1,2,6-8,10,11,14-16)</sup>.

El número de casos sin diagnóstico etiológico, si bien es similar al encontrado en otras investigaciones (10%-30%), resultó bajo. Esto podría estar vinculado a las características del centro hospitalario donde se realizó el estudio, que, como ya fue señalado, dispone de trabajos de laboratorio e imagen más específicos<sup>(1,2,8,11,14,15,17)</sup>.

La literatura señala que en países en desarrollo la principal etiología del SFP en niños son las enfermedades infecciosas virales, especialmente de vías respiratorias y de presentación atípica. En este estudio fue la causa principal observada en niños pequeños<sup>(11,14,15,17)</sup>. En el mundo se destaca el aumento en la incidencia de infecciones por virus de Epstein-Barr (VEB) como etiología del SFP<sup>(1,6-8,10,17-21)</sup>. En esta serie, la infección por VEB fue la segunda etiología viral más frecuente. Es importante señalar que el síndrome mononucleósico no suele ser la forma de presentación más frecuente en niños pequeños<sup>(2,8,11,17)</sup>.

Entre las etiologías bacterianas, la infección por *Bartonella henselae* fue la más frecuentemente registrada, al igual que lo reportado en estudios internacionales<sup>(8,17)</sup>. En la mayoría de los casos la presentación fue atípica, sin poliadenopatías, colaborando con el diag-

nóstico el antecedente de contacto con gatos en el hogar o en el peridomicilio y las alteraciones hepato-esplénicas compatibles con la enfermedad<sup>(22-24)</sup>.

La infección del tracto urinario (ITU) constituye otra importante causa de SFP infeccioso, predominando en lactantes y preescolares pequeños, que consultan por sintomatología inespecífica. En esta comunicación la ITU representó la segunda causa de SFP entre las etiologías infecciosas bacterianas<sup>(8,10,14,15,17)</sup>. Otras enfermedades bacterianas frecuentes no registradas en esta serie son las enfermedades de los senos paranasales y los abscesos profundos, que deben ser analizadas en la evaluación general del niño con SFP.

En Uruguay, dado el contexto epidemiológico, es importante pesquisar y descartar tuberculosis como causa de SFP, dada su alta prevalencia. La realización de una adecuada anamnesis con búsqueda de noción epidemiológica, el examen físico minucioso y la solicitud individualizada de estudios complementarios permitieron confirmar dos casos de tuberculosis pulmonar<sup>(9,17)</sup>.

Es necesario conocer la epidemiología infecciosa local e indagar la posibilidad de viajes a zonas exóticas. Diversos autores señalan la leishmaniasis, malaria, dengue y salmonelosis como causas frecuentes de SFP en otras regiones del mundo, siendo etiologías importantes en los niños viajeros. Esto adquiere especial relevancia en el contexto actual de aumento de la población inmigrante<sup>(1,7,8,15,17)</sup>.

Entre las causas autoinmunes-reumatológicas de SFP en pediatría predominan artritis idiopática juvenil (AIJ), lupus eritematoso sistémico y la enfermedad de Kawasaki (EK). Se describe que 20% de las AIJ en la infancia debutan como SFP, asociando en la evolución en forma variable: artritis, exantema evanescente, rosado no fijo, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia y serositis<sup>(3,17)</sup>. Como otra causa importante de SFP se encuentra la EK, la sospecha clínica precoz de esta entidad de presentación variable y pleomórfica se asocia con el pronóstico y la posibilidad de secuelas coronarias. En esta serie las enfermedades autoinmunes-reumatológicas representaron la segunda causa de SFP, siendo la AIJ la etiología más frecuente al igual que lo reportado en la literatura<sup>(1-3,7,8,10,11,15-17)</sup>.

Según Lohr y colaboradores, mediante anamnesis y examen físico minucioso es posible llegar al diagnóstico etiológico en la mayoría de los casos de SFP<sup>(25)</sup>. Sin embargo, en esta serie, la mayoría de los pacientes fueron evaluados con variados estudios de laboratorio o imagen, o ambos. La inexistencia de consensos internacionales respecto a la definición y al abordaje diagnóstico contribuye a la solicitud no sistematizada de estudios complementarios, al igual que lo observado en este trabajo. Entre los estudios más solicitados se encuentran: hemograma con lámina periférica, reactantes de fase aguda, cultivos en sangre y orina, radiografía de tórax y ecografía abdo-

minal<sup>(1,17)</sup>. Se recomienda que cada país, región, institución, defina un flujograma de estudios según la prevalencia etiológica de SFP en niños y adolescentes. Esto podría permitir seleccionar de forma individualizada y racional estudios auxiliares con la consiguiente reducción de los gastos de salud<sup>(1,8,10,11,14,17)</sup>.

Algunos autores señalan la posible asociación entre el tiempo de evolución de la fiebre y la etiología del SFP, siendo más probables las causas no infecciosas a mayor duración de la fiebre. No fue posible confirmar este hallazgo en la presente serie<sup>(1,11,17)</sup>.

El abordaje inicial del SFP continúa siendo controversial. Si bien la mayoría de las causas de SFP en pediatría en países en desarrollo son las infecciones virales, de resolución espontánea, la ansiedad que genera en la familia y en el equipo de salud podría motivar la alta prescripción inicial de antibióticos de amplio espectro, como se observa en esta y en otras comunicaciones<sup>(1,2,16,17)</sup>. Parece importante alertar que la prescripción de fármacos como antimicrobianos, corticoides e incluso antipiréticos, pueden alterar los resultados de exámenes de laboratorio e imágenes retrasando el diagnóstico, enmascarando enfermedades oncológicas, autoinmunes o infecciosas. Algunos autores recomiendan evaluar la necesidad de discontinuar fármacos no esenciales, recordando que la fiebre por fármacos puede ser una causa de SFP en pediatría<sup>(1)</sup>. En esta serie los porcentajes de prescripción de antimicrobianos se relacionaron con el nivel de sospecha o confirmación de infecciones bacterianas. Se destaca la necesidad de estar atentos a los agentes etiológicos identificados y su patrón de susceptibilidad para adecuar la antibioticoterapia. Los antimicrobianos más prescritos generalmente son las penicilinas y aminopenicilinas, seguidos de las cefalosporinas, coincidiendo las segundas con los hallazgos encontrados<sup>(15)</sup>. No se recomienda la prescripción empírica de corticosteroides; se evaluará su pertinencia frente a una alta sospecha de afecciones autoinmunes-reumatológicas graves, como LES o AIJ, una vez excluidas las etiologías oncológicas<sup>(1)</sup>.

En cuanto a la evolución clínica, la mayoría de los eventos de SFP en niños se vinculan con enfermedades benignas, autolimitadas, siendo raras las complicaciones graves, incluso en aquellas series que incluyen SFP de etiología oncológica<sup>(1,6,7,10,11,15,17)</sup>. En esta casuística se registró una farmacodermia grave secundaria al tratamiento antimicrobiano seleccionado, con buena evolución posterior, sin secuelas. Se necesitan más estudios para determinar la mortalidad y el pronóstico asociados al SFP en pediatría, sobre todo ante el fenómeno de transición epidemiológica y etiológica, con el aumento de la prevalencia de etiologías no infecciosas registradas en trabajos recientes<sup>(1,26,27)</sup>.

Si bien los resultados de este estudio no pueden generalizarse, permiten una aproximación al conocimien-

to del problema y planificar futuras investigaciones de tipo prospectivo con niños procedentes del subsector público y privado de Montevideo y del interior, indagando la etiología hemato-oncológica y realizando un seguimiento evolutivo posterior al egreso hospitalario.

## Conclusión

Al igual que lo observado en otras series, excluidas las causas oncológicas, las infecciones virales inespecíficas fueron la etiología más frecuente de SFP. Debido a la frecuencia observada de infección por VEB y *Bartonella hensellae* resulta importante insistir en su búsqueda individualizada. Descartada la etiología infecciosa, las enfermedades reumatológicas, en especial AIJ, fueron la causa más frecuente. Estos resultados representan insumos para la elaboración de algoritmos de abordaje diagnóstico y terapéutico del SFP en niños hospitalizados en este centro.

## Referencias bibliográficas

1. **Antoon J, Potisek N, Lohr J.** Pediatric fever of unknown origin. *Pediatr Rev* 2015; 36(9):380-90.
2. **Chien Y, Huang F, Huang C, Chen P.** Clinical approach to fever of unknown origin in children. *J Microbiol Immunol Infect* 2017; 50(6):893-8.
3. **Moya M, Pulgarín C.** Fiebre de origen desconocido en pediatría: reporte de un caso. *Médicas UIS* 2016; 29(1):61-9.
4. **Álvarez F, Gómez Á, García M, Taborga E, Álvarez F, Rodríguez J, et al.** Manejo y características de la fiebre de origen desconocido en pediatría. *Acta Pediatr Esp* 2007; 65(10):496-503.
5. **Guevara V, Espinosa E.** Consideraciones en el manejo del síndrome febril prolongado en niños. *AMC* 2008;12(16):1-9.
6. **Statler V, Marshall G.** Characteristics of patients referred to a pediatric infectious diseases clinic with unexplained fever. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2016; 5(3):249-56.
7. **Marshall G.** Prolonged and recurrent fevers in children. *J Infect* 2014; 68(Suppl 1):S83-93.
8. **Peredo M, Viviani T, Peña A.** Etiología del síndrome febril prolongado en niños. *Rev Chil Pediatr* 2007; 78(5):472-6.
9. **Vidal L, Noda A, Bouza I, Delgado M, Sánchez C, Montell O, et al.** Fiebre de origen desconocido, una forma de presentarse la tuberculosis. *Rev Cubana Pediatr* 2012; 84(4):426-32.
10. **Sandoval C, Pinochet C, Peña A, Rabello M, Prado A, Viviani T.** Síndrome febril prolongado: un desafío para el infectólogo pediatra. *Rev Chil Infectol* 2014; 31(1):87-91.
11. **Cho C, Lai C, Lee M, Hsu C, Chen C, Chang L, et al.** Clinical analysis of fever of unknown origin in children: A 10-year experience in a northern Taiwan medical center. *J Microbiol Immunol Infect* 2017; 50(1):40-5.
12. **Long S.** Distinguishing among prolonged, recurrent, and periodic fever syndromes: approach of a pediatric infectious diseases subspecialist. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52(3):811-35.
13. **González A, Saavedra J.** Niño febril: fiebre sin foco, fiebre prolongada, fiebre en el niño viajero: tratamiento antitérmico. En: Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. V Curso Anual de Actualización Pediatría 2008. Madrid: Exlibris, 2008:347-59.
14. **Hassan R, Fouda A, Kandil S.** Fever of unknown origin in children: a 6 year- experience in a tertiary pediatric egyptian hospital. *Int J Health Sci (Qassim)* 2014; 8(1):13-9.
15. **Kabapy A, Kotkat A, Shatat H, Abd El Wahab E.** Clinico-epidemiological profile of fever of unknown origin in an Egyptian setting: A hospital-based study (2009-2010). *J Infect Dev Ctries* 2016; 10(1):30-42.
16. **Kasai K, Mori M, Hara R, Miyamae T, Imagawa T, Yokota S.** National survey of childhood febrile illness cases with fever of unknown origin in Japan. *Pediatr Int* 2011; 53(4):421-5.
17. **Escosa L, Baquero F, Méndez A.** Fiebre de origen desconocido. *Pediatr Integral* 2014; 18(1):15-21.
18. **Chantada G, Casak S, Plata J, Pocięcha J, Bologna R.** Children with fever of unknown origin in Argentina: an analysis of 113 cases. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13(4):260-3.
19. **Chow A, Robinson J.** Fever of unknown origin in children: a systematic review. *World J Pediatr* 2011; 7(1):5-10.
20. **Tezer H, Ceyhan M, Kara A, Cengiz A, Devrim Y, Seçmeer G.** Fever of unknown origin in children: the experience of one center in Turkey. *Turk J Pediatr* 2012; 54(6):583-9.
21. **Mahmoudi S, Mehrzmay 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.
22. **Miranda E, Candela J, Alvarado J, Esquivel M, Farfán S.** Infección por *Bartonella hensellae* como presentación de fiebre de origen desconocido en niños peruanos. *Acta Med Per* 2014; 31(2):74-8.
23. **Santarcángelo S, Sosa R, Dondoglio P, Valles L, Navacchia A.** Enfermedad por arañazo de gato como causa de fiebre de origen desconocido. *Rev Chilena Infectol* 2013; 30(4):441-5.
24. **Medici C, García L, Ferreira M, Giachetto G, Gutiérrez M, Pírez C.** Enfermedad por arañazo de gato: características clínicas en niños hospitalizados. *An Pediatr (Barc)* 2011; 74(1):42-6.
25. **Lohr J, Hendley J.** Prolonged fever of unknown origin: a record of experiences with 54 childhood patients. *Clin Pediatr (Phila)* 1977; 16(9):768-73.
26. **Horowitz H.** Fever of unknown origin or fever of too many origins? *N Engl J Med* 2013; 368(3):197-9.
27. **Attard L, Tadolini M, De Rose D, Cattalini M.** Overview of fever of unknown origin in adult and paediatric patients. *Clin Exp Rheumatol* 2017; 36(Suppl 110):10-24.

**Correspondencia:** Dr. Martín Notejane.  
Correo electrónico: mnotejane@gmail.com

Todos los autores declaran haber colaborado en forma significativa.

Martín Notejane ORCID 0000-0003-3834-0724, Valentina Scalabrino ORCID 0000-0003-3423-9290, Mariánoel Valdez ORCID 0000-0002-5569-2476, Fiorella Cavalleri ORCID 0000-0002-0028-3544, Gustavo Giachetto ORCID 0000-0003-3775-4773