

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

CAUSAS DE FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO
EN PEDIATRIA

Estudio retrospectivo realizado en pacientes con diagnóstico de Fiebre de Origen Desconocido en el Departamento de Pediatría de Hospital General San Juan de Dios durante el período del 28 de Febrero de 1988 al 28 de Febrero de 1994, Guatemala.

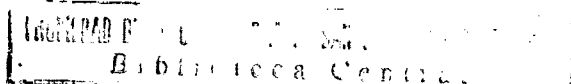
Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

VIRGINIA MARIE SMITH MCKAY

En el acto de su investidura de:

MEDICO Y CIRUJANO

GUATEMALA, JUNIO DE 1994.



TELEFONOS

20318
23741-44
530423-32
530443-45
24834

DL
OS
T(7091)

Hospital General "San Juan de Dios"

Guatemala, C. A.

CABLE
"HOSPGRAL"
GUATEMALA

I-f. f. prot. P. 5-94.
OFICIO NO. _____

Guatemala, 19 de Mayo de 1,994.

Bachiller
Virginia Marie Smith
presente.

Estimada Smith:

El comite de Investigacion le informa que su informe final ha sido autorizado para la divulgación de su trabajo de tesis titulado:

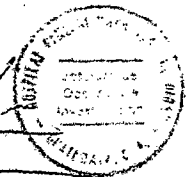
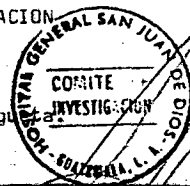
CAUSAS DE
FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO EN PEDIATRIA .

Sin otro particular por el momento, quedo de usted,

atentamente,

POR EL COMITE DE INVESTIGACION

Meribel Hernandez Argueta
Enf. Meribel Hernandez Argueta
Coordinadora.



Vo.Bo. Dr. Cesar Augusto Reyes Martinez.
Jefe Dpto. Docencia e Investigación.

cc:archivo.



FORMA C

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
GUATEMALA, CENTRO AMERICA

Guatemala, 1 de Junio de 1994

Director Unidad de Tesis
Centro de Investigaciones de las Ciencias
de la Salud - Unidad de Tesis

Se informa que el: BACHILLER VIRGINIA MARIE SMITH MCKAY
Título o diploma de diversificado, Nombres y apellidos
Carnet No. 8816548
completos

Ha presentado el Informe Final del trabajo de tesis titulado:

CAUSAS DE FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO EN PEDIATRIA

y cuyo autor, asesor(es) y revisor nos responsabilizamos de los conceptos metodología, confiabilidad y validez de los resultados, pertinencia de las conclusiones y recomendaciones, así como la calidad técnica y científica del mismo, por lo que firmamos conformes:

V. Smith
Firma del estudiante

[Signature]
Asesor
Firma y sello personal
Héctor David F. Prado Cebre
MEDICO Y CIRUJANO
COLEGIADO 4172

[Signature]
Revisor
Firma y sello
Registro Personal 12189

ERWIN RAUL CASTAÑEDA PINEDA
Médico y Cirujano
Colegiado No. 3397

EL DECANO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FORMA D

H A C E C O N S T A R Q U E :

El Bachiller: VIRGINIA MARIE SMITH MCKAY.

Carnet Universitario No. 88-16548

Previo a optar al Título de Magister en Medicina y Cirujano, en su Examen General Público ha presentado el Informe Final del trabajo de tesis titulado: "CAUSAS DE FIEBRE DE ORIGEN DESCENDIDO EN PEDIATRIA"

Avalado por asesores y Revisor, por lo que se ante el presente
O R D E N D E I N T E R E S I O


Guatemala, 5 de Junio de 1954.

Dr. Edgar A. De León Barillas
Por Unidad de Tesis

Dr. Raúl A. Castañeda Rodas
Director del Centro de Investigaciones
de las Ciencias de la Salud

I M P R I M A S E :




Dr. Jafeth Ernesto Cabrera Franco
D E C A N O

INDICE DE CONTENIDO

I.	INTRODUCCION	1
II.	DEFINICION DEL PROBLEMA	3
III.	JUSTIFICACION	4
IV.	OBJETIVOS	5
V.	REVISION BIBLIOGRAFICA	6
VI.	METODOLOGIA	33
VII.	PRESENTACION DE RESULTADOS	39
VIII.	ANALISIS DE RESULTADOS	46
IX.	CONCLUSIONES	53
X.	RECOMENDACIONES	55
XI.	RESUMEN	56
XII.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	57
XIII.	ANEXOS	60

I. INTRODUCCION:

En muchos pacientes, la fiebre viene siendo el único signo de la enfermedad y no se puede detectar su causa. Cuando esta elevación de la temperatura corporal está encima de los 38.4 C durante un período de tres semanas o más, y no se puede encontrar el diagnóstico después de una semana de investigación intrahospitalaria, entonces es apropiado utilizar el término Fiebre de Origen Desconocido. (FOD).

En nuestra población pediátrica Guatemalteca, no existen estudios actuales que proporcionen una idea fidedigna sobre las posibles causas de FOD. Cuando nuestros médicos se enfrentan con pacientes que padecen de dicha condición, todavía se tienen que apoyar en la literatura extranjera como una guía a seguir para llegar al diagnóstico, razón por la cual se propuso realizar el presente estudio.

El principal objetivo de este estudio fue determinar las primeras causas de Fiebre de Origen Desconocido en el Departamento de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios durante el periodo del 28 de Febrero de 1988 al 28 de Febrero de 1994. La forma en que se realizó dicho estudio fue de la siguiente manera: inicialmente se revisó los expedientes de 310 pacientes con diagnóstico de ingreso de fiebre de etiología a determinar. La muestra fue la totalidad de pacientes con diagnóstico de FOD.

Utilizando la boleta de recolección de datos, se logró determinar las cinco primeras causas de Fiebre de Origen Descon-

cido, encontrando que las causas fueron similares a las que se citan en la literatura internacional. También se encontró que el 18.5% de los casos con diagnóstico de Fiebre de Origen Desconocido no llenaron los criterios establecidos.

II. DEFINICION DEL PROBLEMA:

Varios autores han propuesto definiciones para la fiebre de origen desconocido (FOD) pero la definición que se utilizará para los fines de este estudio es la que está propuesta por Petersdorf y Beeson y que incluye los siguientes criterios: la presencia de enfermedad de tres semanas o más de duración acompañado con fiebre de más de 38.4 C tomado en varias ocasiones y con diagnóstico indeterminado después de una semana de investigación intrahospitalaria. (5, 13, 20, 23, 26).

En los estudios realizados por investigadores como Petersdorf, Beeson, McLung, Pizzo y otros se han dividido las causas de fiebre de origen desconocido en tres grandes grupos que incluyen las enfermedades infecciosas como la primera causa, enfermedades de la colágena en el segundo lugar, y neoplasias en el tercer grupo. Todavía queda un pequeño porcentaje en que la etiología no se logra determinar. (13, 20, 23, 26).

En Guatemala, cuando el médico se enfrenta con esta condición clínica, todavía utiliza la literatura internacional como una guía de diagnóstico. No existen estudios nacionales de las causas más frecuentes de fiebre de origen desconocido ni un protocolo de estudios bien evaluado de este problema en el Departamento de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios. Por esta razón se hace necesario investigar las causas más frecuentes de fiebre de origen desconocido y realizar estudios que proporcionen las bases fundamentales para el manejo apropiado y menos costoso de dichos casos.

III. JUSTIFICACION:

La fiebre constituye una causa frecuente de consulta en los servicios de emergencia y consulta externa de los Departamentos de Pediatría. (34).

Cuando la fiebre se presenta con historia prolongada y en ausencia de otras manifestaciones que ayuden a definir la etiología específica, es causa de mucha intranquilidad.

En muchos casos se usa el diagnóstico de fiebre de origen desconocido para cualquier niño ingresado al hospital sin diagnóstico inaparente después de efectuar historia clínica y el examen físico. Feigin y Lorin definen esta condición como fiebre sin signos de localización (FSSL) para diferenciarla de lo que definimos como fiebre de origen desconocido. (13, 20).

Debido a la confusión de estos términos y la falta de datos que proporcionen una idea de las causas más comunes, el estudio de estos casos se lleva a cabo en una forma muy desordenada. Esto trae como consecuencia el gasto innecesario de los pocos recursos que tiene el hospital a su disponibilidad.

Esta situación hace necesario la realización de estudios dirigidos a este problema de salud tan importante para la población pediátrica. Al momento aún no existen estudios recientes y tampoco se cuenta con un protocolo de estudio y seguimiento estandarizado para el diagnóstico, manejo y tratamiento de esta condición.

IV. OBJETIVOS:

OBJETIVO GENERAL:

1. Determinar las causas más frecuentes de fiebre de origen desconocido en el Departamento de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Corroborar si las causas más comunmente encontradas son las mismas que las que se citan en la literatura internacional.
2. Revisar si los casos encontrados cumplen con los criterios establecidos de fiebre de origen desconocido.
3. Proponer un flujograma de investigación de los casos de fiebre de origen desconocido.

V. REVISION BIBLIOGRAFICA:

Fiebre:

Definición:

La fiebre se define como una elevación sostenida por encima de los valores usuales de la temperatura corporal; ocurre en las especies homotermas como una reacción a sustancias pirógenas.

(14, 30).

Patogenesis:

La fiebre resulta cuando el individuo se expone a varias sustancias extrañas. Estas sustancias, conocidas como pirógenos exógenos, pueden ser bacterias, virus, hongos, productos bacterianos, endotoxinas, complejos antígeno-anticuerpo, o polinucleótidos. La mayoría de estas sustancias tienen un gran peso molecular y no pueden pasar la barrera hematoencefálica. Se han identificado sustancias pirógenas que pueden cruzar esta barrera. Estos son los pirógenos endógenos (interleucina-1). Esta sustancia es liberada por fagocitos inmunológicamente activos, como neutrófilos, monocitos, eosinófilos, células de Kupffer y macrófagos alveolares, después de la degradación de productos bacterianos.

—La interleucina-1 circula en la sangre y al llegar al área preóptica del hipotálamo, provoca la elevación del ajuste del termostato, el cual actúa a través de mediadores centrales. La prostaglandina E-1 es uno de los pirógenos endógenos más

importantes; otros incluyen la serotonina, los péptidos, y el AMP cíclico.

El concepto de la fiebre se relaciona con el mecanismo ajustador del hipotálamo. El hombre mantiene su temperatura dentro de un rango estrecho. Durante la normotermia, el punto de ajuste es igual a la temperatura corporal central. En respuesta a pirógenos endógenos, se eleva este punto y hay una fase corta de hipotermia la cual estimula el mecanismo que conserva el calor y da como resultado la elevación de la temperatura central dando lugar a la fiebre. (3, 14, 30).

Patrones clínicos de la fiebre:

La fiebre se presenta en varias formas, dependiendo de la causa. Actualmente, la mayoría de estas características se distorsionan por el uso de antipiréticos.

Fiebre Sostenida: Cuando la fiebre se mantiene elevada por arriba de lo normal con poca fluctuación.

Fiebre Remitente: Cuando las fluctuaciones de la fiebre son mayores, pero las temperaturas diarias permanecen por arriba de lo normal.

Fiebre Intermitente: Cuando alternan períodos de hipertermia con períodos de apirexia.

Fiebre de Recaída: Cuando uno o más días de temperatura alternan con días de fiebre.

Fiebre Séptica: Aquella en la cual la variación entre la temperatura máxima y la mínima es bastante grande.

- Fiebre Cotidiana: Cuando la temperatura llega a su punto máximo una vez al día.
- Fiebre Terciana: Cuando la temperatura llega a su máximo cada tercer día.
- Fiebre Cuartiana: Cuando la temperatura llega a su máximo cada cuarto día. (7, 30).

Fiebre de Origen Desconocido:

Fiebre es un signo universal que indica que existe alguna enfermedad de base presente. En la mayoría de los casos, la causa de la fiebre es aparente y responde al tratamiento. Si se relaciona a una enfermedad autolimitante, la fiebre se resuelve sola. Sin embargo, en algunos pacientes la fiebre persiste y su causa no es identificable. En otros casos, los niños experimentan enfermedades febriles de muy corta duración y también sin causa aparente.

Petersdorf y Beeson propusieron el siguiente criterio para la selección de pacientes con fiebre de origen desconocido: (1) la presencia de enfermedad de tres o más semanas de duración acompañado de (2) fiebre documentada de más de 38.4 C en varias ocasiones y (3) diagnóstico indeterminado después de una semana de investigación intrahospitalaria. (5, 13, 20, 23, 26).

Muchos autores prefieren el término fiebre sin signos de localización para el paciente con fiebre de inicio reciente sin explicación adecuada de la fiebre después de hacer la historia clínica y el examen físico. La definición de fiebre sin signos

de localización (FSSL) es la ocurrencia de fiebre de menos de una semana de duración en un niño en quien la historia clínica y examen físico no revela causa de la fiebre. FSSL es más común y problemático en niños menores de 2 años de edad y por definición no deben presentar manifestaciones como diarrea, tos, o dolor de garganta. (13, 15).

Se debe diferenciar entre fiebre de origen desconocido (FOD) y fiebre sin signos de localización (FSSL) por varias razones:

- (1) Aunque hay traslape, los diagnósticos diferenciales de las dos condiciones clínicas son distintas.
- (2) El niño con FOD no suele presentarse como emergencia y su diagnóstico y tratamiento no es urgente. Al contrario, el niño con fiebre de inicio reciente necesita evaluación y tratamiento inmediato.
- (3) Tratamiento con antibióticos no está indicado mientras no haya diagnóstico en niños con FOD; pero niños con FSSL merecen consideración seria de tratamiento con antibióticos de acuerdo a la condición y germen que se sospecha.
- (4) Muchos pacientes con FSSL son manejados en la consulta externa mientras pacientes documentados con FOD merecen investigación intrahospitalaria. (13)

La mayoría de los casos de fiebre de origen desconocido (FOD) en niños es debido a enfermedades comunes. Las tres causas más comunes en orden de frecuencia son enfermedades infecciosas, de tejido conectivo y neoplasias. En 10 a 20% de los casos el

diagnóstico definitivo nunca es establecido. (13, 20).

En los Estados Unidos, las enfermedades infecciosas sistémicas más frecuentemente asociadas a FOD son tuberculosis, brucelosis, tularemia, salmonelosis, infecciones por rickettsia, leptospirosis, mononucleosis infecciosa, y enfermedad por citomegalovirus. Las infecciones localizadas más comunes son infección respiratoria superior (sinusitis, otitis, amigdalitis), infecciones del tracto urinario, osteomielitis, y abscesos ocultos. (13, 23, 26, 34)

Las enfermedades de tejido conectivo que más comúnmente se presentan como FOD son artritis reumatoidea juvenil, lupus eritematoso y vasculitis. (18, 22, 21).

Las enfermedades malignas son una causa menos frecuente de FOD en niños que en adultos pero no son raras. En estudios hechos por Pizzo y colegas, fueron la causa de la fiebre en 7% de los casos y en 13% en el estudio hecho por Lohr y Hendley. Leucemia y linfoma son las más asociadas con FOD. Otros tumores comúnmente reportados son neuroblastoma, hepatoma, sarcoma y mixoma atrial. (21, 22, 23).

Entre el pequeño grupo de enfermedades misceláneas están la fiebre por drogas, fiebre ficticia, displasia ectodermal, y disautonomía familiar.

CAUSAS DE FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO

Brucelosis:

Es una enfermedad infecciosa aguda o crónica transmitida al

hombre por los animales. Se conocen seis especies de Brucella: abortus (vaca), melitensis (cabra), suis (cerdo), canis (perros), ovis (ovejas), y neotomae (ratas). Los gérmenes son gram negativos, inmóviles, no esporulados, y no encapsulados.

En niños, brucelosis es frecuentemente una enfermedad leve autolimitante cuando es causada por Brucella abortus. En áreas donde se consumen mantequilla, queso, helado, o leche no pasteurizada que contenga B. abortus o B. melitensis, la enfermedad puede ser severa. La presentación de esta enfermedad como FOD puede ser explicada por la sintomatología inespecífica con que se presenta y la cronicidad de la infección no tratada.

El inicio puede ser insidioso o agudo causando fiebre, escalofríos, debilidad, mialgia, pérdida de peso, anorexia, y artralgia. Algunos pacientes presentan con dolor abdominal, hepatomegalia y esplenomegalia.

Algunos pacientes suelen presentarse con anemia. La cuenta leucocitaria es normal o baja y la velocidad de sedimentación es normal o elevada. Los títulos de IgM se elevan por lo general durante la primera semana de la infección. El anticuerpo IgG aparece de 2 a 3 semanas después que haya iniciado la infección. La persistencia de IgG indica infección activa. La prueba serológica más confiable es la de aglutinación en tubo para Brucella. Una sola prueba de aglutinación, con título de 160 o mayor indica exposición antigua o reciente a Brucella.

La Brucelosis puede tratarse con tetraciclina a dosis de 30 a 40 mg/kg/24 horas dividido en 4 dosis orales durante 3 a 4

semanas. Si se produce una recaída, la dosis debe incrementarse y se debe añadir estreptomocina 15 a 30 mg/kg cada 24 horas dividido en 2 dosis administrada cada 12 horas durante 14 días. (5, 18, 25).

Leptospirosis:

La leptospirosis es una infección producida por espiroquetas del género *Leptospira*. Sólo existe una especie de *Leptospira*: *L. interrogans*. Los serotipos *L. icterohemorrhagiae*, y *L. canicola* son los más comunes.

Es importante considerar leptospirosis como causa de FOD en niños porque reportes recientes documentan que: (1) Leptospirosis no es una enfermedad rara (2) La infección de niños, estudiantes, y amas de casa se ha vuelto más prevalente (3) casos en áreas urbanas o suburbanas ahora son más prevalentes que casos en áreas rurales.

La mayoría de los casos se presenta como infección inaparente. La infección sintomática puede presentarse como una enfermedad aguda febril con síntomas y signos inespecíficos (70%) como una meningitis (20%) como una disfunción hepatorenal (10%). (6).

La sangre, orina y LCR deben ser cultivados durante la primera semana de la enfermedad. La aglutinación microscópica es la prueba que confirma la presencia de la leptospira. Títulos de anticuerpos serológicas aumentan durante la segunda semana de la enfermedad. Biopsia de músculo en la primera semana también

puede demostrar la presencia del organismo.

La enfermedad se trata con penicilina G parenteral 6 a 8 millones de unidades diarias durante 7 días. (5, 18, 25).

Tuberculosis:

El *Mycobacterium tuberculosis* es el organismo más cultivado como causa de FOD. Tuberculosis extrapulmonar ocurre con más frecuencia que tuberculosis pulmonar. En los Estados Unidos, FOD es más común en tuberculosis del hígado, peritoneo, pericardio, del tracto genitourinario, y ganglios linfáticos hiliares.

El hígado y médula ósea están afectados frecuentemente en tuberculosis miliar. Biopsia del hígado y aspirado de la médula ósea deben ser cultivados y procesados para evaluación morfológica. Los campos pulmonares a veces no evidencian ningún hallazgo positivo hasta semanas después del inicio de la fiebre. (2).

La tuberculosis pulmonar puede ocurrir como FOD en niños que presentan radiografías de tórax y prueba de tuberculina negativo. Se debe de obtener cultivos de aspirado gástrico en niños con FOD aún con radiografías de tórax negativo.

La tuberculosis del pericardio puede ocurrir sin tener afectados los pulmones. Esta forma de tuberculosis puede presentarse con fiebre, pérdida de peso, debilidad y dolor precordial asociado. Se diagnostica con cultivo del líquido del

pericardio o biopsia del pericardio. (7, 13, 18).

Los fármacos utilizados en el tratamiento de la tuberculosis son isoniacida, rifampicina, estreptomina, piracinamida, etambutol, ácido p-aminosalicílico, etionamida, cicloserina, tioacetazona, kanamicina, capreomicina, y viomicina, siempre siguiendo el programa o régimen de tratamiento adecuado. (7).

Salmonelosis:

La salmonella es un báculo gram negativo de la familia Enterobacteriaceae. Todos los serotipos pueden causar la enfermedad en el hombre: Salmonella typhimurium, S. enteritidis, S. heidelberg, S. newport, S. infantis, S. paratyphi y S. typhi.

Se ha encontrado Salmonella en productos alimenticios sólidos y líquidos, las formas más comunes de transmisión. Como los signos y síntomas pueden ser inespecíficos a veces, se ha asociado mucho con FOD.

Las infecciones por Salmonella se presentan como gastroenteritis, fiebre tifoidea, paratifoidea, bacteriemia, e infecciones focales (meningitis, osteomielitis, y abscesos). La infección más común es la gastroenteritis que se presenta con diarrea, cólicos abdominales y fiebre. En la fiebre entérica, las manifestaciones incluyen fiebre, cefalea, malestar general, anorexia, letargia, constipación, diarrea, dolor abdominal, hepatomegalia, esplenomegalia, y alteraciones del estado de la conciencia.

En la Salmonelosis encontramos leucopenia de 3,000 a 4,000

celulas por mm como característica de la fase febril. A partir de la segunda semana es común descubrir sangre oculta y leucocitos mononucleares en las heces con la tinción azul de metileno. Generalmente la orina es normal, con excepción de albuminuria transitoria que aparece durante el periodo febril.

El hemocultivo es el método diagnóstico más confiable para establecer el diagnóstico definitivo. Resulta positivo en 70 a 90% de los pacientes durante la primera semana y se obtienen resultados positivos hasta en 30 a 40% de los pacientes durante la tercera semana. Muchas veces el cultivo de la médula ósea es positivo cuando otros son negativos, especialmente cuando se han administrado antibióticos.

Durante la tercera y cuarta semana los coprocultivos positivos alcanzan un máximo de 75%. La frecuencia de urocultivos positivos varían mucho y es paralela a la de los coprocultivos positivos.

Las pruebas serológicas son útiles también. Un título único de 1:320 o mayor de anticuerpos anti-O (prueba de Widal) en un niño sugiere Salmonelosis como causa de la FOD.

El primer paso en el tratamiento es la corrección de la deshidratación si esto existe. Después, tratamiento con antibióticos: ampicilina 200 a 300 mg/kg/24 hrs., amoxicilina 100 mg/kg/24 hrs. o cloranfenicol 50 a 100 mg/kg/24 hrs, (5,7,18, 25).

Endocarditis Bacteriana:

La endocarditis bacteriana aguda es una enfermedad de

mortalidad elevada. En niños ocurre más en sitios de lesión cardíaca congénita o adquirida. Streptococcus viridans, enterococcus, Staph aureus y Staph. epidermis son los organismos más frecuentemente involucrados.

Los síntomas y signos precoces de la enfermedad son generalmente moderados especialmente cuando el germen es Streptococcus viridans. Muchas veces sólo existen antecedentes de fiebre prolongada son otras manifestaciones. Habitualmente los síntomas no son específicos y consisten en fiebre de baja intensidad con elevación vespertina, fátiga, mialgia, artralgia, cafalea, y a veces escalofríos, náuseas y vómitos. Dependiendo de la virulencia del agente causal, los hallazgos clínicos pueden incluir signos de embolización y cambios en la exploración cardíaca. Esplenomegalia y petequias son comunes. Son frecuentes soplos nuevos, especialmente cuando hay destrucción de válvulas y cuando existe insuficiencia cardíaca congestiva.

Cuando la enfermedad es por stafilococcus, se puede encontrar émbolos pulmonares, nódulos de Osler, lesiones de Janeway y hemorragias subungueales.

En pacientes con endocarditis bacteriana subaguda, casi siempre se observa anemia normocítica normocrómica. Existe una elevación de la velocidad de sedimentación de los eritrocitos y del valor de las inmunoglobulinas del suero. Los títulos de los complejos inmunes suelen estar aumentados.

El ecocardiograma se ha utilizado para documentar la presencia y localización específica de las vegetaciones en las

válvulas cardiacas. (5, 13, 18).

Los hemocultivos son positivos en la mayoría de los pacientes. Suelen ser adecuados entre 3 y 5 muestras de sangre de 20 a 30 ml. La falla para demostrar bacteriemia puede deberse a infección por microorganismos poco frecuentes como Hemofilus parainfluenzae, Corynebacterium hominis, Histoplasma capsilatum, Brucella, Pasteurela o streptococcus anaerobios.

En caso de endocarditis con hemocultivos negativos, es importante obtener cultivos de la médula ósea y pruebas serológicas para Candida, Histoplasma y Brucella. (17).

Abscesos:

Absceso Hepático:

En un niño normal, abscesos hepáticos son infrecuentes pero tiende a ser más común en pacientes inmunocomprometidos. En algunos pacientes fiebre persiste y es el único hallazgo, hemocultivos seriados siendo negativos. El diagnóstico se hace con centellografía hepática si el absceso es mayor de 2 cm. en diámetro.

Absceso Subfrénico, Perinefrítico y Pélvico:

Cuando el paciente con historia de enfermedad intraabdominal o cirugía previa empieza con fiebre hay que sospechar de la presencia de abscesos intraabdominales. Los microorganismos más frecuentes son: Staphylococcus aureus, Streptococcus, E. coli y

anaerobios.

Los abscesos subfrénicos aparecen en el área localizada entre el diafragma y el colon transverso. Los síntomas aparecen 3 a 6 semanas después de la cirugía. La radiografía de tórax puede mostrar atelectasias ipsolaterales, derrame pleural, elevación del hemidiafragma y neumonía basal.

Abscesos pélvicos son comunes en niños con FOD. La osteomielitis crónica de los huesos pélvicos, lesiones de la piel sobreinfectadas asociada con linfadenitis, apendicitis, salmonelosis, y la tromboflebitis pélvica son algunas causas frecuentes.

El diagnóstico se hace con estudios radiológicos de contraste, ultrasonido y centellografía. (5, 13, 18).

Causas Virales:

Mononucleosis Infecciosa:

Es una enfermedad que resulta de la infección del sistema linfático por el virus de Epstein Barr, el cual pertenece al grupo de herpes virus. Se manifiesta por fiebre, faringitis exudativa, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, linfocitos atípicos en sangre periférica y formación de anticuerpos heterófilos.

Los signos y síntomas de esta enfermedad muchas veces son inespecíficos, presentándose sólo con fiebre, razón por la cual el diagnóstico ha sido difícil en muchos casos.

Esta enfermedad se produce más en países subdesarrollados en épocas precoces de la vida. La transmisión de la enfermedad se produce por intercambio de la saliva en su estado libre antes y durante la enfermedad clínica y con frecuencia en los seis meses después de la curación. La fuente del virus puede ser las células de las parótidas.

La prueba serológica más conocida para mononucleosis infecciosa ha sido la de Paul-Bunnell- Davidsohn para la aglutinación de hematiés de carnero. Se basa en el hallazgo de numerosos anticuerpos anormales en las personas que padecen mononucleosis infecciosa. El anticuerpo específico es de la clase IgM.

Se ha utilizado esteroides y aciclovir en su tratamiento pero sin seguridad de su beneficio. (5, 7, 13, 18).

Infección por Citomegalovirus:

El citomegalovirus humano, un virus ADN, es miembro del grupo herpesvirus. La incidencia de la infección congénita y adquirida es más alta entre las poblaciones con un estado socioeconómico más bajo. Se transmite por contacto íntimo y se asocia con infección inaparente. Cuando se introduce la infección en un ambiente familiar, muchas veces todos los miembros susceptibles de la familia terminan desarrollando la infección habitualmente sin apreciarse la enfermedad. La infección adquirida puede resultar del contacto con citomegalovirus de las secreciones

cervicales durante la segunda etapa del parto. Contacto con saliva, vías respiratorias, espermatozoides, leucocitos, leche, heces así como orina puede conducir a la transmisión del virus. La infección se da con más frecuencia en sujetos sexualmente promiscuos. El contagio del feto puede producirse después de infección primaria, secundaria y recurrente de la madre.

En la infección congénita, más del 90% de los recién nacidos son asintomáticos. Las manifestaciones clínicas más sobresalientes son: hepatoesplenomegalia, ictericia, púrpura, microcefalia, calcificaciones cerebrales, y corioretinitis.

La infección adquirida también puede ser inaparente. Se ha encontrado el virus durante la lactancia en pacientes con neumonía, tos paroxística, exantema petequeal, hepatomegalia y esplenomegalia.

El diagnóstico de la infección congénita puede hacerse mediante el aislamiento del virus en la primera semana de vida o por demostración al nacimiento de grandes células portadoras de inclusiones en tejido u orina. Si se controla a un lactante durante varios meses y se obtiene títulos altos de anticuerpos determinados por fijación de complemento, inhibición de la hemaglutinación o anticuerpos fluorescentes, hay evidencia firme de infección por citomegalovirus. Para el tratamiento se han empleado varios agentes antivirales entre ellos, deoxiuridina, floxuridina, arabinósido de citosina, arabinósido de adenina y aciclovir. (5, 25)

Malaria:

Los microorganismos causales de la malaria son los protozoarios del género Plasmodium. Las cuatro especies conocidas que infectan al hombre son P. vivax, P. ovale, P. malariae, y P. falciparum. La infección es transmitida por la picadura del mosquito, Anófeles, ya infectado con el microorganismo. Otras formas de transmisión incluye transfusiones de sangre y el uso de agujas contaminadas.

Los síntomas clásicos son fiebre con escalofríos, sudoración y cefalea. Otros síntomas incluyen náusea, vómitos, artralgia, y dolor abdominal. Palidez e ictericia causada por hemólisis puede estar presente. En personas con algún grado de inmunidad debido a infecciones repetidas, los síntomas son leves. La malaria en los niños puede parecerse a sepsis, presentándose sólo con anorexia, inquietud y letargia. Infecciones severas por Plasmodium falciparum puede resultar en fallo hepático y renal, shock, encefalopatía, coma y muerte.

La prueba diagnóstica más importante es la historia clínica cuidadosa. El diagnóstico se sospecha en cualquier paciente que ha viajado a áreas endémicas o que tenga antecedentes de ataques palúdicos. (5, 7, 25, 29)

El recuento leucocitario puede estar normal o bajo; las plaquetas pueden estar disminuidas, especialmente en el paludismo falciparum. La velocidad de sedimentación está elevada. Es posible observar plasmodios en frotis de sangre periférica en la mayoría de pacientes sintomáticos. Los eritrocitos parasitados

se hallan en los bordes del frotis: no se observan parásitos extracelulares. La gota gruesa se teñirá con colorantes de Giemsa o Field diluidos. Con este método se concentran más los parásitos.

Las drogas utilizadas en el tratamiento son cloroquina, amodiaquina, y quinina. Para infección por *P. falciparum* resistente a cloroquina, se utiliza sulfato de quinina más pirimetamina y sulfadiazina. (5, 7, 25)

Artritis Reumatoide Juvenil:

La artritis reumatoide juvenil puede presentarse como: (1) una enfermedad sistémica, caracterizada por temperaturas altas, rash y linfadenopatía (2) poliartritis simétrica (3) artritis monoarticular o poliarticular. (8, 9)

La fiebre se presenta en todas las formas de artritis reumatoide juvenil en una frecuencia que varía entre 42 y 90%, la forma sistémica se presenta con fiebre en casi 100% de los casos. La fiebre alta persistente crea ansiedad en los familiares y el médico.

No existen pruebas de laboratorio específicas. Generalmente la velocidad de sedimentación está aumentada. La anemia es común y el recuento leucocitario está elevado. Los anticuerpos antinucleares se encuentran en niños con factor reumatoide negativo (25%), factor reumatoide positivo (75%) y enfermedad pauciarticular (60%). Raramente se encuentra en la enfermedad

sistémica. Los factores reumatoides se encuentran en alrededor del 5% de niños con ARJ.

Los cambios radiológicos consisten en edema de los tejidos blandos, osteoporosis y periostitis alrededor de las articulaciones afectadas. La enfermedad articular de larga duración puede presentar erosiones subcondrales y estrechamiento del espacio articular. (5, 7)

Neoplasias:

La fiebre es una manifestación común de muchas enfermedades malignas: enfermedad de Hodgkin, linfosarcoma, linfoma no Hodgkin, leucemias agudas e histiocitosis maligna. La producción de la interleucina-1/pirógeno endógeno por estos tumores, es la que ocasiona la hipertermia. (7, 23)

De todas las linfomas, la enfermedad de Hodgkin es la más asociada a la fiebre de origen desconocido. En cuanto más ganglios linfáticos hay afectados, más posibilidad existe que la fiebre será sintoma inicial. La fiebre es el sintoma prominente cuando los ganglios retroperitoneales están afectados. Linfomas que afectan el bazo tienen una incidencia alta de fiebre y se manifiesta junto con anorexia, malestar general y pérdida de peso en los niños con FOD. (26)

Un patrón de fiebre, tipo Pel Epstein (ciclos de 3 a 30 días con períodos febriles y afebriles) es muy sugestivo de la enfermedad de Hodgkin.

Leucemias agudas se asocian con fiebre y ocurren en presencia de frote periférico normal como se ha visto en preleucemia y leucemia aleucémica. La aspiración de médula ósea ayuda en el diagnóstico de la fase aleucémica, pero en las formas preleucémicas, la aspiración de la médula ósea es negativa y la fiebre persiste. (26)

La incidencia de la fiebre en la forma preleucémica de la leucemia monocítica es alta y en general el número de preleucemias incluso leucemia mielogénica que se manifiesta como FOD es de 10 a 30%. (13)

Fiebre por Drogas:

Ciertas drogas pueden causar fiebre de origen desconocido en niños. Casi todas las drogas utilizadas en el tratamiento de las enfermedades de la infancia están asociadas con reacciones alérgicas. A veces fiebre es la única manifestación de la reacción alérgica.

La aplicación tópica de gotas de atropina puede causar fiebre. Las fenotiazinas y las drogas anticolinérgicas pueden dañar la regulación de la temperatura inhibiendo la sudoración. La epinefrina puede afectar el mecanismo termoregulador y producir fiebre. La administración de antidepresivos tricíclicos e inhibidores de monoamino oxidasa ha sido asociada con pirexia, convulsiones, y muerte.

La fiebre por drogas generalmente se presenta de 8 a 10 días después de haberse iniciado el tratamiento. Es una fiebre baja

que puede ser continua o intermitente. La omisión de la droga generalmente es seguido por la desaparición de la fiebre 48 horas después. (13, 23).

Fiebre Ficticia:

Un pequeño número de pacientes con fiebre de origen desconocido son de carácter ficticio. Estos pacientes tienen fiebres falsas y los mecanismos que utilizan para producirla son variables. La fiebre ficticia ocurre más en mujeres jóvenes. El diagnóstico puede ser difícil. Un gran porcentaje de pacientes se someten a estudios extensivos hasta que se compruebe el carácter ficticio de la enfermedad.

Claves para la detección de fiebre ficticia son: (1) la ausencia de taquicardia en presencia de fiebre (2) ausencia de sudoración (3) falta de la curva de temperatura corporal de seguir la variación diaria normal (4) presencia de hiperpirexia y (5) temperatura rectal normal tomada en la presencia de personal del hospital.

Disautonomía Familiar (Síndrome de Riley-Day)

Esta enfermedad es de carácter autosómico recesivo. Se caracteriza por inestabilidad autónoma (sudoración anormal, pérdida de control vasomotor, hipertensión lábil) perturbación del sentido del gusto, ausencia de papilas fungiformes, disminución de las sensaciones de dolor y temperatura,

hiporreflexia, episodios de fiebre, ataques de vómito, falta de lacrimación y ulceración corneal. La disautonomía familiar es una enfermedad autosómica recesiva limitada a los judíos Ashlenazi.

La administración de histamina vía intradérmica no produce enrojecimiento de la piel. La colocación de metacolina en el saco conjuntival produce constricción pupilar en niños con disautonomía familiar pero no hay respuesta en un niño normal. Estudios histológicos de nervios periféricos evidencian disminución en el número de fibras no mielinizadas que transmiten dolor, temperatura y sensación del gusto. (5, 7, 13).

Diagnóstico:

La investigación de la causa base de la fiebre requiere de un plan de acción muy organizado. Como la mayoría de los pacientes con el diagnóstico de fiebre de origen desconocido no tiene una fuente obvia de la fiebre, la investigación se debe dividir de la siguiente manera:

(1) observación del patrón de la temperatura (2) la historia clínica (3) exámen físico (4) exámenes de laboratorio (5) procedimientos no invasivos (6) procedimientos invasivos. (13, 26).

Patrón Febril:

Es importante establecer que el paciente con diagnóstico de

FOD tenga fiebre verdadera. La hora apropiada para medir la temperatura diaria es a las 6:00 am y 6:00 pm. La observación cuidadosa del patrón febril muchas veces determina que el diagnóstico de fiebre es ficticia.

Los patrones febriles han sido clasificados como sostenida, remitente, intermitente, recaída, séptica, cotidiana, terciana, y cuartiana. Sin embargo, el patrón tiene importancia unicamente en el diagnóstico de la malaria; neutropenia cíclica y fiebre asociada a enfermedad de Hodgkin. (17).

Historia Clínica:

La historia clínica y la sintomatología pueden ser una guía al diagnóstico de ciertas enfermedades febriles. Una historia de exposición a animales es crítica para descartar las enfermedades zoonóticas por ejemplo la leptospirosis. Una historia de pica deber ser investigada. La ingesta de tierra puede indicar el diagnóstico de larva migrans visceral, o toxoplasmosis. Una historia de viajes, interrogándole al paciente desde la fecha de su nacimiento, a veces ayuda a llegar al diagnóstico de histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis o malaria. El uso de drogas, incluso agentes tópicos, gotas oculares (fiebre inducida por atropina) debe ser descartado. (5, 13, 26).

Examen Físico:

Pacientes con FOD requieren de exámenes físicos repetidos

durante la investigación de la enfermedad. Algunas áreas del cuerpo merecen inspección diaria porque los hallazgos clínicos pueden cambiar de un día para otro. Estas áreas incluyen la piel, los ojos, uñas, ganglios linfáticos, abdomen y corazón.

Se debe observar la presencia o ausencia de sudoración. La continua ausencia de sudor, más presencia de fiebre sugiere deshidratación por vómitos, diarrea, o diabetes insípida. También puede iniciar displasia ectodérmica anhidrótica o disautonomía familiar.

El rash de la enfermedad de Still (artritis reumatoide juvenil) es leve y desaparece rápidamente. La inspección a menudo de los ganglios linfáticos es necesaria porque muchas enfermedades que se manifiestan como FOD involucran solamente un ganglio al inicio, por ejemplo, la enfermedad de Hodgkin, toxoplasmosis, y mononucleosis infecciosa, linfogranuloma venereum, la enfermedad de Newcastle, enfermedad por arañazo de gato, tuberculosis, lupus eritematosus y leptospirosis.

La ausencia de la constricción pupilar puede ser debido a la ausencia del músculo constrictor de la pupila. Este músculo se deriva más del ectodermo que del mesodermo y se desarrolla embriológicamente cuando se produce la diferenciación estructural y funcional del hipotálamo. La FOD a veces se debe a disfunción hipotalámica.

La ausencia de lágrimas o el reflejo corneal ausente y la lengua lisa en la presencia de fiebre sugiere disautonomía familiar. Sensibilidad en el área de los senos debe ser

investigado y transiluminado. Hiperemia de a faringe aún en ausencia de exudado o síntomas específicos puede ser una guía al diagnóstico de mononucleosis infecciosa, citomegalovirus, toxoplasmosis, tularemia, salmonelosis, o leptospirosis.

Los huesos y los músculos deben ser palpados. Sensibilidad sobre un hueso puede ser encontrado en la osteomielitis o que puede indicar invasión de médula ósea debido a neoplasia. (5, 13, 20).

Procedimientos No Invasivos:

Los estudios de laboratorio deben ser dirigidos hacia los que más probablemente ayudarán a llegar al diagnóstico definitivo. En niños que cumplen con los criterios de FOD, el hemograma y análisis de orina tienen un mínimo valor diagnóstico. Sin embargo, un recuento de neutrófilos menor de 500 es evidencia contra la existencia de infección bacteriana. Niños con más de 10.000 polimorfonucleares ó 500 cayados por mm tiene un 80% de posibilidad de tener una infección bacteriana severa. (5, 7, 13, 33).

Una velocidad de sedimentación mayor de 30 mm/h indica inflamación. Se debe de tomar hemocultivos para aerobios y anaerobios. El aislamiento de leptospiras, Francisella, o Yersinia requiere medios especiales. No se debe realizar hemocultivos si se sospecha un síndrome viral y si el cuadro clínico del paciente no es severo. (4).

Se debe de realizar la prueba de tuberculina con derivado protéico purificado estabilizado con polisorbato 80 (Tween). El frote periférico puede evidenciar una anemia normocítica, normocrómica, un hallazgo común en pacientes con infecciones crónicas. También se deben tomar urocultivos como parte del estudio.

Estudios radiológicos del tórax, senos, mastoides o tracto gastrointestinal pueden estar indicados después de encontrar hallazgos positivos en el exámen físico o en la historia clínica. También se realiza estos estudios en niños que persisten con fiebre en ausencia de otros signos y síntomas. (12).

Con el examen de la médula ósea se puede diagnosticar leucemias, neoplasia metastásica, enfermedad por mycobacterias, hongos, parásitos, e histiocitosis.

Las pruebas serológicas ayudan en el diagnóstico de mononucleosis infecciosa, citomegalovirus, toxoplasmosis, salmonelosis, tularemia, brucelosis, leptospirosis, y artritis reumatoide juvenil.

La tomografía computarizada cerebral puede detectar lesiones intracraniales; también ayuda en detectar abscesos epidurales, masas retrobulbares, y enfermedades afectando los senos y nasofaringe. La tomografía también es efectiva en delinear abscesos intra-abdominales, retroperitoneal, retroesternal y ganglios linfáticos mesentéricos que pueden ser causas de FOD. Este procedimiento también puede detectar lesiones en el bazo, hígado, riñones, adrenales, pancreas, corazón, mediastino y

pelvis. (31)

La ultrasonografía ayuda en demostrar la presencia de anomalías cardíacas que pueden causar fiebre. La ecocardiograma puede detectar vegetaciones de las válvulas cardíacas. La ultrasonografía es útil en detectar anomalías de las pancreas, la vesícula biliar, hígado, bazo, pelvis, y abdomen.

La linfangiografía es un buen método para demostrar los ganglios retroperitoneales, ilíacas, y periaórticos que pueden estar afectados en pacientes con linfoma y la Enfermedad de Hodgkin. (5, 7, 20).

Procedimientos Invasivos:

La biopsia del hígado y médula ósea deben ser considerados como procedimientos invasivos de rutina en pacientes con FOD si los estudios previamente mencionados no evidencian ningún hallazgo positivo. Otros sitios de biopsia pueden incluir la piel, pleura, ganglios linfáticos, riñón, músculo, nervios, intestino o cualquier otro tejido involucrado en el examen físico e imágenes diagnósticos.

La broncoscopia, peritonoscopia y otras endoscopias son utilizadas para la inspección y obtención de tejidos y líquidos.

Con el aumento de la especificidad y seguridad de los métodos diagnósticos no invasivos, la necesidad de laparatomía diagnóstica ha disminuido marcadamente en pacientes con fiebre de origen desconocido. Las ventajas de la laparatomía diagnóstica

han sido demostradas en varios estudios y está indicada en pacientes con FOD y dolor abdominal cuando los estudios ya mencionados han fallado. (1, 13, 20).

VI. METODOLOGIA

A. Tipo de Estudio:

El presente estudio es de tipo descriptivo retrospectivo en donde se revisó las causas de fiebre de origen desconocido en pacientes del Departamento de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios.

B. Selección del sujeto del estudio y tamaño de la muestra: _____

El estudio fue realizado en el Departamento de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios, incluyéndose en el mismo el total de casos encontrados con diagnóstico de fiebre de origen desconocido del 28 de Febrero de 1988 al 28 de Febrero de 1994. De la muestra se hizo un análisis ulterior de los pacientes que cumplan los criterios para fiebre de origen desconocido.

C. Criterios de Fiebre de Origen Desconocido:

- a. Presencia de fiebre de 38.4 C o más.
- b. Presencia de enfermedad de tres semanas o más de duración.
- c. Diagnóstico indeterminado después de una semana de investigación intrahospitalaria.

D. Recursos:

1. Humanos
 - a. El asesor y el revisor.
 - b. El personal encargado del archivo del Departamento de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios.

c. El estudiante de Medicina que realiza la investigación.

2. Materiales

a. El archivo del Departamento de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios.

b. La biblioteca del Hospital General y de la Ciudad Capital.

EJECUCION DE LA INVESTIGACION:

Inicialmente se procedió a revisar los libros de ingreso de los servicios de Medicina y las Cunas del Departamento de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios, seleccionando a los pacientes que fueron ingresados con diagnóstico de fiebre de etiología a determinar. Posteriormente se buscaron los expedientes de estos casos en el archivo, tomando como muestra el total de pacientes con diagnóstico de Fiebre de Origen Desconocido.

De esta muestra de pacientes con Fiebre de Origen Desconocido, se procedió a realizar el estudio, constatando que los casos cumplen con los criterios de Fiebre de Origen Desconocido. De esta totalidad de pacientes se revisó cada uno determinando el diagnóstico final. De estos diagnósticos finales, se obtuvo las primeras cinco causas encontradas de Fiebre de Origen Desconocido.

Como datos adicionales se revisó los exámenes de laboratorio de rutina tomados durante la primera semana intrahospitalaria, haciendo una relación entre las causas encontradas y los datos positivos.

Para la recolección de los datos se utilizó una boleta especial de recolección de datos. Estos datos están presentados en cuadros. Por último se analizó y se interpretó los resultados dando conclusiones y recomendaciones.

TRATAMIENTO ESTADISTICO:

En base de los datos obtenidos de la boleta de recolección de datos, se presentó esta información en cuadros de tabulación y distribución de frecuencias. No se utilizó ninguna prueba de significancia estadística, ya que el estudio es de tipo descriptivo.

VARIABLES A ESTUDIAR:

VARIABLES	DEFINICIÓN
Fiebre de Origen Desconocido	La presencia de enfermedad de 3 o más semanas de duración acompañado de fiebre de 38.4 C o más y diagnóstico indeterminado después de una semana de investigación intrahospitalaria.
Sexo	Se tomará ambos sexos, masculino y femenino.
Edad	Los pacientes deben tener de uno a trece años.
Anemia	Concentración de la hemoglobina menos de 10 g/dl.
Leucopenia	Recuento de leucocitos de menor de 5.000 células/ul.
Leucocitosis	Recuento de leucocitos de mayor de 15.000 células/ul.
Neutropenia	Neutrófilos menor de 41% del recuento de leucocitos total
Neutrofilia	Neutrófilos mayor de 80% del recuento de leucocitos total
Linfocitosis	Linfocitos mayor de 45% del recuento de leucocitos total
Linfopenia	Recuento de linfocitos de menor de 24%
Trombocitopenia	Recuento de plaquetas menor de 150.000 mm

Variables	Definición
Reacción de Mantoux positivo	Induración de mayor de 10 mm a las 48 o 72 horas después de la aplicación
Reacción de Mantoux negativo	Induración de 0 a 5 mm de diámetro a las 48 o 72 horas después de la aplicación
Reacción de Mantoux dudosa	Induración de 5 a 10 mm de diámetro a las 48 o 72 horas después de la aplicación
Gota Gruesa	La presencia de Plasmodium spp en sangre periférica
Hemocultivo positivo	Crecimiento bacteriano en sangre periférica
Urocultivo	Crecimiento bacteriano significativo (mayor de 100,000 colonias/ml) en orina
Orocultivo	Crecimiento bacteriana en secreción orofaríngea

VII. PRESENTACION DE RESULTADOS

A continuación se presentan los resultados más relevantes obtenidos como resultado de la investigación. Se presenta a través de 11 cuadros.

Cuadro No. 1

Causas de Fiebre de Origen Desconocido en pacientes del Departamento de Pediatría del HGSJD del 28 de Febrero de 1988 a 28 de Febrero 1994.

CAUSA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Fiebre Tifoidea	9	30
Tuberculosis Pulmonar	4	13.3
Malaria	3	10
Fiebre por Drogas	3	10
Dengue	2	6.6
Leucemia (LLA)	2	6.6
Hepatitis Crónica Activa	2	6.6
Tuberculosis Peritoneal	1	3.3
Fiebre Ficticia	1	3.3
No Diagnosticado	3	10
	30	100%

Fuente: Boleta de Recolección de Datos.

Cuadro No. 2

Distribución de Frecuencia según Sexo de Pacientes con Diagnóstico de Fiebre de Origen Desconocido en el Departamento de Pediatría del HGSJD de Febrero de 1988 a Febrero de 1994.

SEXO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Masculino	12	40
Femenino	18	60
	30	100%

Fuente: Boleta de Recolección de Datos.

Cuadro No. 3

Distribución de Frecuencia según Edad de Pacientes con Diagnóstico de Fiebre de Origen Desconocido en el Departamento de Pediatría del HGSJD de Febrero de 1988 a Febrero de 1994

EDAD (ANOS)	FRECUENCIA	PORCENTAJE
1 - 2	3	10
3 - 4	2	6.6
5 - 6	7	23.3
7 - 8	7	23.3
9 - 10	2	6.6
11 - 12	8	26.6
13	1	3.3
	30	100%

Fuente: Boleta de Recolección de Datos.

Cuadro No. 4

Frecuencia de Anemia en Pacientes con Diagnóstico de Fiebre de Origen Desconocido en el Departamento de Pediatría del HGSJD de Febrero de 1988 A Febrero de 1994.

HEMOGLOBINA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Normal	21	70
Bajo	9	30
	30	100%

Fuente: Boleta de Recolección de Datos.

Cuadro No. 5

Recuento de Glóbulos Blancos en Pacientes con Diagnóstico de Fiebre de Origen Desconocido en el Departamento de Pediatría del HGSJD de 28 de Febrero de 1988 a 28 de Febrero de 1994.

RECUESTO DE GLOBULOS BLANCOS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Normal	10	33.3
Leucopenia	9	30
Leucocitosis	11	36.7
	30	100%

Fuente: Boleta de Recolección de Datos.

Cuadro No. 6

Recuento de Neutrófilos en Pacientes con Diagnóstico de Fiebre de Origen Desconocido en el Departamento de Pediatría del HGSJD de 28 de Febrero de 1988 a 28 de Febrero de 1994.

RECUESTO DE NEUTROFILOS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Normal	16	53.3
Neutrofilia	14	46.7
Neutropenia	0	0
	30	100%

Fuente: Boleta de Recolección de Datos.

Cuadro No. 7

Recuento de Linfocitos en Pacientes con Diagnóstico de Fiebre de Origen Desconocido en el Departamento de Pediatría del HGSJD de 28 de Febrero de 1988 a 28 de Febrero de 1994.

RECUESTO DE LINFOCITOS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Normal	20	66.6
Linfopenia	3	10
Linfocitosis	7	23.3
	30	100%

Fuente: Boleta de Recolección de Datos.

Cuadro No. 8

Velocidad de Sedimentación en Pacientes con Diagnóstico de Fiebre de Origen Desconocido en el Departamento de Pediatría del HGSJD de 28 de Febrero de 1988 a 28 de Febrero de 1994.

VELOCIDAD DE SEDIMENTACION	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Normal	6	20
Elevada	22	73.3
No realizada	2	6.7
	30	100%

Fuente: Boleta de Recolección de Datos.

Cuadro No. 9

Resultado de Hemocultivo en Pacientes con Diagnóstico de Fiebre de Origen Desconocido en el Departamento de Pediatría del HGSJD de 28 de Febrero de 1988 a 28 de Febrero de 1994.

RESULTADO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Negativo	16	53.3
Positivo (para S. typhi)	7	23.3
No fue reportada	7	23.3
	30	100%

Fuente: Boleta de Recolección de Datos.

Cuadro No. 10

Resultado de Gota Gruesa en Pacientes con Diagnóstico de Fiebre de Origen Desconocido en el Departamento de Pediatría del HGSJD de 28 de Febrero de 1988 a 28 de Febrero de 1994.

RESULTADO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Positivo	3	10
Negativo	14	46.7
No realizada	13	43.3
	30	100%

Fuente: Boleta de Recolección de Datos.

Cuadro No. 11

Resultado de la Prueba de Mantoux en Pacientes con Fiebre de Origen Desconocido en el Departamento de Pediatría del HGSJD de 28 de Febrero de 1988 a 28 de Febrero de 1994.

RESULTADO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Positivo	2	6.7
Negativo	9	30
Dudosa	1	3.3
No fue realizada	18	60
	30	100%

Fuente: Boleta de Recolección de Datos.

VIII. ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS:

En el presente estudio que investiga las causas de Fiebre de Origen Desconocido, realizado en las salas de Cunas y de Medicina de Niños del Departamento de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios, se revisó los libros del control de Ingresos de dichas salas en el período que incluyó del 28 de Febrero de 1988 al 28 de Febrero de 1994, encontrándose un total de 310 casos con diagnóstico de fiebre de etiología a determinar al ingreso.

Utilizando los números de las historias clínicas de los casos seleccionados, se procedió a revisar los expedientes eligiéndose los casos que durante el transcurso de la hospitalización se les diagnosticó Fiebre de Origen Desconocido. Se encontró un total de 37 casos de los cuales 32, el 86.5%, llenaron los criterios establecidos para el diagnóstico de Fiebre de Origen Desconocido; se descartaron 5 casos, el 18.5%, por no cumplir con estos criterios. Estos casos, con diagnósticos equivocados de Fiebre de Origen Desconocido, correspondieron a pacientes con historia de fiebre de menos de 3 semanas de duración y con varios hallazgos clínicos positivos al examen físico.

Del total de 32 casos que se cumplieron los criterios de FOD, dos pacientes tuvieron egreso contraindicado y en los otros tres casos la fiebre se resolvió sin haber determinado su etiología por lo cual los pacientes fueron egresados sin diagnóstico.

El cuadro No. 1 demuestra las cinco primeras causas de Fiebre de Origen Desconocido según su frecuencia: se observa que la Fiebre Tifoidea ocupa el primer lugar con 9 casos que representa

el 30% del total de los casos, la tuberculosis pulmonar ocupa el segundo lugar con 4 casos para una frecuencia de 13.3%, Malaria y la Fiebre por Drogas ambas presentan tres casos cada uno con una frecuencia de 10% y ocupan el tercer lugar, el Dengue, la Leucemia Linfocítica Aguda y la Hepatitis Crónica Activa todos presentan dos casos cada uno y están en el cuarto lugar. Finalmente, la Tuberculosis Peritoneal y la Fiebre Ficticia ocupan el quinto lugar, presentándose únicamente un caso de cada entidad. En tres casos no se llegó al diagnóstico.

Se puede observar claramente que las enfermedades de origen infeccioso, al igual que en los estudios extranjeros, siguen siendo las causas más frecuentes de Fiebre de Origen Desconocido. La Tuberculosis Pulmonar y la Fiebre Tifoidea todavía encabezan las cinco primeras causas de FOD, dato que no es de extrañar en un país subdesarrollado como el nuestro, cuyo sistema de educación y salud sigue siendo deficiente y todavía no logra la cobertura total de la población.

En el cuadro No. 2, se presenta la distribución de casos de FOD, según sexo, demostrando que el 12 (40%) de los casos son del sexo masculino y 18 casos (60%) son del sexo femenino. En la literatura internacional no existe una relación directa entre la incidencia de FOD y el sexo.

En relación a la distribución de FOD según grupo etareo, se puede observar en el Cuadro No. 3, que hay una mayor incidencia en niños mayores de 4 años. Los niños entre 11 y 12 años obtuvieron el porcentaje más alto, el 26.6%; fueron seguidos por

los niños en los grupos etareos de 5 a 6 años y de 7 a 8 años, cada grupo presentando un porcentaje de 23.3%, los niños entre las edades de 1 a 2 años y de 3 a 4 años presentaron menos del 20% del total de casos.

No se pudo hacer ninguna relación definitiva entre la anemia y la incidencia de FOD. Sólo hubo nueve casos, el 30% de los cuales sólo un caso correspondió a un caso de Leucemia Linfocítica Aguda. En los demás casos, es probable que los niños presentaban algún grado de desnutrición o deficiencia de hierro, siendo esta la razón de la anemia evidenciada. (Ver Cuadro No. 4).

En el cuadro No. 5, se presenta la relación que existe entre el recuento de glóbulos blancos y pacientes que presentan FOD. Se pudo observar que 20 casos, el 66% presentaron un recuento de glóbulos blancos anormal. Once casos, el 36.7% presentaron una leucocitosis la cual es compatible y se correlacionó con la presencia de una infección bacteriana. Se esperaba encontrar por lo menos 9 pacientes con una leucopenia franca, ya que éste hallazgo de laboratorio es común en Fiebre Tifoidea que fue la entidad diagnosticada más frecuente. Ocho de los 9 pacientes a quienes se diagnosticaron Fiebre Tifoidea presentaron leucopenia, un hallazgo común en nuestro hospital para pacientes que consultan con esta entidad.

En el cuadro No. 6, se observa neutrofilia en 14 casos (46.7%) la cual se correlaciona con una infección bacteriana. Dieciseis (53.3% presentaron recuentos normales y no hubo ningún

caso de neutropenia. Es de hacer notar que la definición empleada para neutropenia (17) se refiere a porcentaje de neutrófilos más que a recuento absoluto de los mismos. Si se utilizara una definición basada en recuento absoluto, algunos pacientes con leucopenia podrían pertenecer a esta categoría.

En el cuadro No. 7 se puede apreciar que 66.6% ó 20 casos evidenciaron recuento de linfocitos normales. Hubo 7 casos ó 23.3% con linfocitosis sugiriendo la existencia de una infección viral.

En la medición de la velocidad de eritrosedimentación se pudo apreciar que 22 casos (73.3%) evidenciaron una velocidad de sedimentación elevada la cual se espera encontrar en casos de inflamación. Seis casos (20%) demostraron una velocidad de sedimentación normal y en 2 casos (6.7%) esta medición no fue realizada. (Ver Cuadro No. 8).

Como se notará, 7 hemocultivos (23.3%) fueron positivos para Salmonella typhi de los 9 pacientes a quienes se diagnosticó Fiebre Tifoidea. El diagnóstico de los dos pacientes restantes fue establecido por mielocultivo, lo que enfatiza la importancia de esta técnica. Dieciseis casos (53.3%) no evidenciaron ningún crecimiento bacteriano y en 7 casos (23.3%) el resultado no fue reportado. Debe agregarse que de los urocultivos y coprocultivos efectuados ninguno fue positivo. Pese a ello considero que estos cultivos deben seguir siendo parte de la investigación rutinaria de pacientes con FOD.

Tres casos (10%) manifestaron Gota Gruesa positiva. Esto

coincidiendo con los casos de Malaria. Catorce (46.7%) salieron negativos para la prueba y en 13 casos, esta prueba no fue realizada. (Ver Cuadro No. 10).

En el Cuadro No. 11, se puede apreciar los resultados de la Prueba de Mantoux en los pacientes con FOD. Dos casos (6.7%) fueron positivos correspondiendo a 2 de los 4 casos de Tuberculosis Pulmonar. El resultado en un caso fue dudoso y en 18 casos esta prueba no fue realizada, o su resultado no fue anotado en el expediente del paciente.

Las enfermedades que se presentaron como Fiebre de Origen Desconocido son enfermedades infecto-contagiosas comunes que por su forma inusual de presentación no fueron diagnosticadas al momento de ingreso del paciente. Se cumple una vez más el aforismo de "presentación inusual de enfermedad común más que presentación común de enfermedad inusual." La fiebre fue el único hallazgo clínico detectado en los nueve casos de Fiebre Tifoidea. La mayoría de estos pacientes presentaron infecciones diagnosticadas equivocadamente; todos fueron tratados parcialmente, siendo esta una posible explicación de por qué las manifestaciones clínicas más comunes de esta entidad fueron enmascaradas. Se logró aislar Salmonella typhi en el hemocultivo de siete de los pacientes mientras el Mielocultivo dio el diagnóstico en los otros dos pacientes.

En los casos de Tuberculosis Pulmonar, el complejo sintomatológico típico de pérdida de peso, tos crónica, anorexia, y sudoración nocturna no estaba presente en estos pacientes. Los

pacientes ingresaron únicamente con el diagnóstico de fiebre de etiología a determinar. Durante la hospitalización se logró documentar tos en todos ellos, lo que enfatiza la necesidad de evaluar este tipo de pacientes constantemente. El diagnóstico final fue dado en dos casos por radiografía pulmonar y la prueba de Mantoux, y en los otros dos casos el bacilo de Koch fue aislado de aspirado gástrico.

Los tres casos de malaria se presentaron con sintomatología muy inespecífica. Los pacientes refirieron únicamente fiebre asociado a malestar general y el diagnóstico final fue dado por medio de la gota gruesa.

En los tres casos debido a la Fiebre por Drogas, existía una historia de tratamiento con múltiples antibióticos como Penicilina Benzatínica, Ampicilina, Trimetropim Sulfa, y además aspirinas y antihistamínicos. Durante la estancia intrahospitalaria, se omitió todo medicamento con lo cual cedió la fiebre pero no hubo ninguna relación con eosinofilia para poder documentar apropiadamente un proceso alérgico a la droga.

En los casos de Dengue los pacientes presentaron únicamente fiebre asociado a cefalea y se logró llegar al diagnóstico por medio de una reinterrogación extensiva a los padres, que reveló que había historia de viaje al interior del país en áreas endémicas para Dengue (Escuintla y El Progreso). No hubo ningún hallazgo de laboratorio positivo y no se realizó ningún examen serológico para poder establecer el diagnóstico definitivo. Si se quisiera utilizar criterios estrictos, tanto los pacientes

categorizados como fiebre medicamentosa y como dengue podrían entrar en la categoría de "sin diagnóstico".

En los dos casos de pacientes con LLA, sólo había historia de fiebre, anorexia e irritabilidad y el examen físico presentó palidez. El frote periférico y la médula osea revelaron el diagnóstico definitivo.

En los casos de Hepatitis Crónica Activa no había ictericia. La elevación de las transaminasas y la biopsia hepática dieron el diagnóstico definitivo. La tuberculosis peritoneal fue diagnosticado por medio del ultrasonido abdominal compatible.

En el caso de la fiebre ficticia, durante la semana de estadía hospitalaria, no se pudo documentar la presencia de fiebre en más de dos ocasiones y en ausencia de taquicardia por lo cual se diagnosticó fiebre ficticia. En este caso, la fiebre ficticia no fue bien documentada porque nunca hubo una explicación de la fiebre falsa que fue reportado durante los primeros días de ingreso.

IX. CONCLUSIONES:

1. Las primeras cinco causas de Fiebre de Origen Desconocido obtenidas en este estudio, según su frecuencia son: en el primer lugar, la fiebre tifoidea con 9 casos que representó el 30% de los casos, luego la tuberculosis ocupó el segundo lugar con 4 casos que representó 13.3%. Malaria y la fiebre inducida por drogas ambas ocuparon el tercer lugar con tres casos cada uno que representa el 10% de los casos. El Dengue, la Leucemia Linfocítica Aguda y la Hepatitis Crónica Activa todos ocuparon el cuarto lugar con dos casos cada uno que representó el 6.6% y finalmente el quinto lugar fue compartido por la Tuberculosis Peritoneal y Fiebre Ficticia con el 3.3% de los casos revisados.
2. Al especificar las causas por entidades etiológicas, esta lista de primeras causas varió de lo citado por la literatura extranjera, donde la tuberculosis es la entidad que ocupa el primer lugar, seguida por la brucelosis en el segundo, teniendo a continuación tularemia, salmonelosis e infecciones por rickettsias.
3. En nuestro medio la Fiebre de Origen Desconocida es debido a enfermedades infecciosas muy comunes que se han presentado en formas inusuales.
4. En este estudio el sexo femenino fue el más afectado con el 60% de los casos, a diferencia de lo mencionado en la

revisión internacional que no cita diferencia alguna entre los sexos.

5. Los niños mayores de 4 años fueron los más afectados con el 80% del total de casos.
6. El protocolo de manejo ambulatorio para la investigación de pacientes con FOD no se realizó de una manera adecuada, ya que se observó que en más de 30% de los pacientes no se les realizó algunas pruebas de laboratorio que estaban indicadas según el protocolo, por ejemplo, la prueba de Mantoux y Hemocultivos.
7. En los casos de Fiebre por Drogas y Fiebre Ficticia, el diagnóstico definitivo no tenía base científica.

X. RECOMENDACIONES:

1. Descartar la existencia de Salmonelosis y Tuberculosis Pulmonar en todo niño con diagnóstico de Fiebre de Origen Desconocido antes de investigar otra enfermedad.
2. Asegurar que todo paciente que está clasificado como Fiebre de Origen Desconocido llene los criterios ya mencionados.
3. Utilizar el flujograma propuesto como una guía lógica y ordenada para el estudio de pacientes con Fiebre de Origen Desconocido.
4. Realizar estudios prospectivos sobre el manejo, diagnóstico y tratamiento de pacientes con Fiebre de Origen Desconocido.

XI. RESUMEN:

La tesis "Causas de Fiebre de Origen Desconocido en Pediatría" fue realizada con el propósito principal de determinar en nuestra población cuales son las enfermedades que más frecuentemente se presentan como Fiebre de Origen Desconocido (FOD). También se propuso revisar si los casos encontrados de FOD cumplen con los criterios establecidos.

Para ello, se eligió un estudio descriptivo retrospectivo. Se revisó seis años de expedientes clínicos totalizando a 310 pacientes, seleccionando únicamente a los pacientes con el diagnóstico de Fiebre de Origen Desconocido.

Al tabular y analizar los datos, se logró encontrar que el 77.7% de las causas de FOD son debido a enfermedades infecciosas, dato que coincide con lo reportado a nivel internacional. El 18.5% de los casos encontrados con diagnóstico de FOD no cumplieron con los criterios.

Además se hizo un análisis de los exámenes de laboratorio de rutina tomados durante la primera semana de estancia intrahospitalaria, haciendo una relación entre las causas encontradas y los resultados positivos.

Por último, se propuso un flujograma de investigación para el estudio de los casos de FOD.

XII REVISION BIBLIOGRAFICA

1. Abrams H.L., Mcneil B.J. Medical Implication of Computed Tomography n. Engl. J. Med 298: 255, 1978
2. Aduan R, Fauci A. Dale et.al. Factitious Fever and Self Induced Infection Annual Intern. Med. 90: 230, 1979
3. Baracos V. Rodeman H.P., Dinarello C.A., Goldberg AL. Stimulation of muscle protein degradation and prostaglandin E release by leucocytic pyrogen N. Engl. J. Med 308: 553, 1983
4. Baraff, Larry. Fever without source. Pediatric annals 22: 8 Ag 1993 p 497-503
5. Behrman RE, Vaughan V.C. Nelson Tratado de Pediatria, tomo I
6. Blankenship R.M., Sanford J.P. Brucella canis. A case of indulant fever. Am. Journal of Med. 59: 424-426, 1975
7. Braunwald, Iselbacher, Petersdorf, Wilson, Martin Fauci, Harrison: Principios de Medicina Interna, Tomo I
8. Calabro, J.J., and Marchesano J.M. Fever Associated with juvenile rheumatoid arthritis. N. Engl. J. Med. 276: 11-18, 1978
9. Calabro, J.J., Marchesano, J.M. Juvenile rheumatoid arthritis. N. Engl. J. Med. 277: 746-748, 1977
10. Di Magno E.P., Malagelada J.R. Taylor W.F., et. al. A prospective comparison of current diagnostic tests for pancreatic cancer. N. Engl., J. Med. 297: 737, 1977
11. Dinarello C. Wolff S.M. Pathogenesis of Fever in Man. N. Engl. J. Med. 289:607, 1978
12. Epler G. R., McCloud T. C., Gaencler E. A. et. al. Normal chest roentgenograms in chronic diffuse infiltrative lung disease N. Engl. Med., 298: 934, 1978
13. Feigin, Cherry Textbook of Pediatrics Infectious Diseases Second edition Vol.I
14. Guyton, Arthur, Tratado de Fisiología Medica 7a Ed
15. Kaplan, Current Therapy in Pediatric Infections

16. Kasili E., Lore W. Pirexia of Undetermined Origen in Children East African Medical Journal Sept 673-674
17. Koepke J.A., Diagnóstico Clínico de Laboratorio
18. Krick J. A., Remington: Toxoplasmosis in the adult -an overview N. Engl. J. Med. 298: 550, 1978
19. Krugman, Katz, Gershon Enfermedades Infecciosas 8a Ed. 63-68
20. Lohr, J. A., Hendley J. O. Prolonged fever of unknown origin: record of experience with 54 children patients Clinic Pediatrics 16: 768-773, 1977
21. Mandell, Douglas, Bennett, Principles and Practice of Infectious Diseases Second Ed. 1985 p. 339-350
22. McGowan, J. E. Bratton, L. Klein, J. O. Bacteriemia in febrile children seen in a walk-in clinic N. Engl. J. Med. 288: 1309-1312, 1973
23. McLung H. J. Prolonged fever of unknown origin in childhood Sem. Hemat. 12: 287-303, 1975
24. Murray Henry W. Fever of Undetermined origin
25. Naiman, J.L., Bergman, G. E. Hematologic clues to sistemic disease in childhood Sem. Hemat. 12: 287-303, 1975
26. Peter, Giebink, Hall, Plotkin, 1986 Redbook. Report of the Committee on Infectious Diseases
27. Petersdorf R. G., Beeson P. B. Fever of Unexplained Origin Medicine 40: 1, 1991
28. Pullen, R. L., Stuart B. M. Tularemia Analisis of 225 cases JAMA 129: 495-500, 1975
29. Rau J. Ultrasonic or Radiologic Cholecystography N. Engl. J. Med. 296: 15-36, 1977
30. Reilly P. C., Reilly M. C.: High risk travel and Malaria N. Engl. J. Med. 296: 15-36, 1977
31. Salas, Alvarado, Max Ramirez, Mayans James Síndromes Pediátricos 18-21
32. Sharma, B. K. Savita, Kumari, S.C. Prolonged and Undiagnosed Fever of Unknown Origin in Children Journal of Pediatrics Oct. 1991, pg. 526-529

33. Steele R. W., Jones S. M. Lowe B. A. Usefulness of Scanning Procedures for Diagnosis of Fever of Unknown Origin in Children Journal of Pediatrics Oct. 1991, pg 526-529
34. Stein R. C. The White Blood Cell Count in Fevers of Unknown Origin Am. J. Dis. Child 24: 60-63, 1972
35. Weinstein, L., Feilds B. N. Fever of Obscure Origin Sem. Inf. Dis.

XIII. ANEXOS

ANEXO No. 1

Boleta de Recolección de Datos
Fiebre de Origen Desconocido
Hospital General San Juan de Dios
Departamento de Pediatría

Sexo: Masculino _____ Femenino _____

Edad: _____

Tiempo de presentar fiebre: _____

Otros datos positivos en la historia: _____

Datos positivos en la Revisión por Sistemas: _____

Antecedentes:

Exposición a animales: Sí _____ No _____ No especificado _____

Hallazgos positivos en el examen físico: _____

Medicamentos utilizados en el tratamiento intrahospitalaria:

Estancia en el hospital: _____

Cumple con criterios de FOD: Sí: _____ No: _____

Exámenes de Laboratorio:

Hemoglobina: normal _____ bajo _____

Globulos blancos: normal _____ leucopenia _____ leucocitosis _____

Neutrofilos: normal _____ neutropenia _____

Linfocitos: normal _____ linfocitosis _____ linfopenia _____

Velocidad de Sedimentación: normal _____ elevada _____

Plaquetas: normal _____ trombocitopenia _____

Orocultivo: negativo _____ germen aislado: _____

Hemocultivo: negativo _____ germen aislado: _____

Urocultivo: negativo _____ germen aislado _____

Gota Gruesa: negativo _____ positivo _____

Mantoux: Positivo _____ Negativo _____ Dudosa _____

Estudio que dio el diagnóstico final: _____

DIAGNOSTICO FINAL: _____

Fluiograma para la investigación de niños con FOD

FASE I (ambulatorio)

Hematología Completa

Velocidad de Eritrosedimentación

Orina y Urocultivo

Prueba de Tuberculina

Serología para Virus de Epstein Barr

Radiografía de Tórax

Hemocultivos

Anti-estreptolisina O

Anticuerpo Antinuclear

Prueba para Anticuerpo de H.I.V. (si existen factores de riesgo)

Llevar curva de temperatura al menos dos veces al día y anotarla.

FASE II (hospitalización)

Ingreso para observación y estudio

Hemocultivos seriados

Punción Lumbar

Gota Gruesa

Radiografía de senos paranasales y mastoides

Pruebas serológicas para investigar infección por:

Citomegalovirus

Toxoplasmosis