

FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO.

ETIOLOGÍA DE LA FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO EN ADULTOS.

INTRODUCCIÓN.

El término fiebre de origen desconocido (FOD) se refiere a una enfermedad febril prolongada sin una etiología clara a pesar de una evaluación intensiva y procedimientos diagnósticos adecuados.

El término FOD ha cambiado su significación a lo largo de las décadas desde su descripción original por Petersdorf y Beeson en 1961.

Tres categorías de enfermedades explican la mayoría de la FOD “clásica”:

- **Infecciones.**
- **Enfermedades del Tejido Conectivo.**
- **Enfermedades Malignas.**

CAUSAS COMUNES.

Las causas más prevalentes de FOD son la infección, enfermedades inflamatorias no infecciosas, y las enfermedades malignas (1-8). Las infecciones y las enfermedades malignas como causa de FOD han ido disminuyendo con el tiempo, mientras que han aumentado las enfermedades inflamatorias y las fiebres no diagnosticadas (Figura 1).

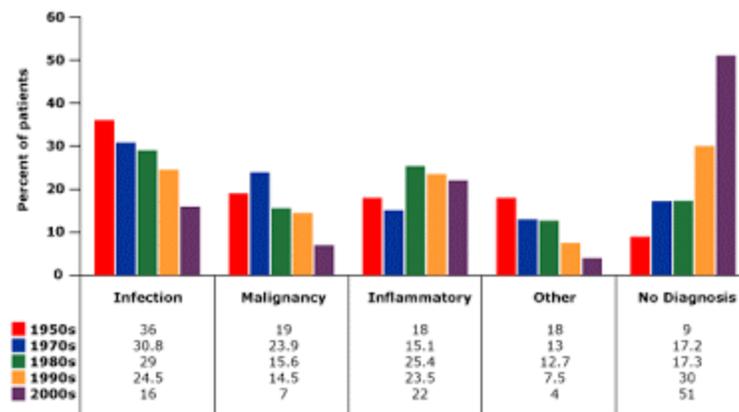


Figura 1. Porcentaje de pacientes con fiebre de origen desconocido por causas durante cuatro décadas.

Las enfermedades infecciosas y las enfermedades inflamatorias no infecciosas explican el 15 al 25 por ciento cada una las causas de FOD, mientras que las enfermedades malignas

son causa de menos de 20 por ciento de ellas. La prevalencia de cada grupo depende lógicamente de la geografía, las poblaciones estudiadas, los factores del huésped etc.

En una de las últimas series publicadas 73 pacientes de Holanda vistos entre Diciembre de 2003 hasta Julio de 2005 fueron evaluados por FOD (8). La siguiente distribución de causas se notó:

- Enfermedades del tejido conectivo: 22 por ciento.
- Infección: 16 por ciento.
- Enfermedades malignas: 7 por ciento.
- Misceláneas: 4 por ciento.
- Sin diagnóstico: 51 por ciento.

La mayoría de los adultos que permanecieron sin diagnóstico después de una evaluación intensiva tuvieron buen pronóstico (9).

INFECCIONES:

Entre las infecciones, la tuberculosis y los abscesos son las etiologías más comunes.

Tuberculosis.

La tuberculosis es la infección más común en las mayorías de las series de FOD. La presentación de la tuberculosis que escapa a la detección temprana puede ser extrapulmonar, miliar, o pulmonar en pacientes con enfermedad pulmonar previa severa, o inmunodeficiencia. Como ejemplo, la tuberculosis pulmonar en los pacientes con SIDA es a menudo sutil, y la Rx de tórax es normal en 15 a 30 por ciento de los casos (10,11).

La tuberculosis diseminada (tuberculosis miliar) es fácilmente tratable, pero si no se trata puede evolucionar a la muerte. Por lo tanto, siempre debe hacerse una búsqueda cuidadosa de este trastorno.

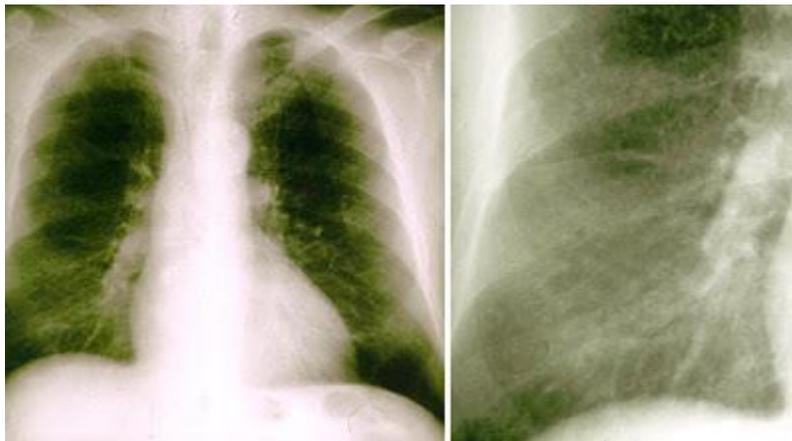


Figura 2.
Patrón reticular en una Rx de tórax de un paciente con tuberculosis miliar.

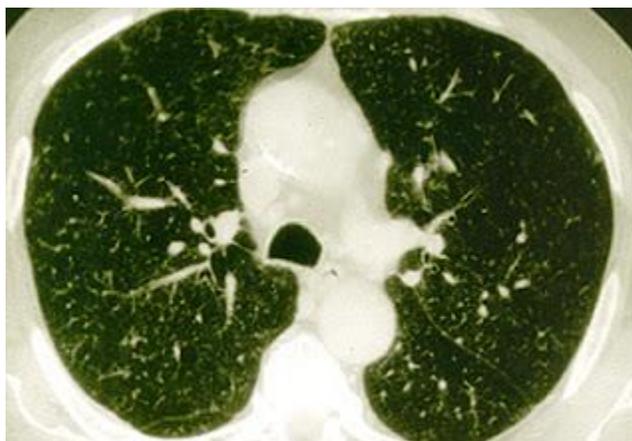


Figura 3.
Tomografía computada de alta resolución (TACAR) en tuberculosis miliar.
Numerosos nódulos de 2 mm y engrosamiento septal se ven en todo el pulmón.

La PPD es positiva en menos del 50 por ciento de los pacientes con tuberculosis que se presentan como FOD, y esto es debido generalmente a anergia cutánea (12). Las muestras de esputo son positivas sólo en un cuarto de los casos. Dado esas dificultades en establecer el diagnóstico, muchas veces son necesarias las biopsias ganglionares cuando hay adenomegalias, de la médula ósea o del hígado.

Las técnicas de aislamiento para *M. tuberculosis* de la sangre incluyen los aislamientos de cultivo y la reacción de cadena de la polimerasa (PCR) en botellas de hemocultivos en BACTEC, con evidencias de crecimiento temprano (13,14). Cualquiera de esos métodos arroja resultados positivos en aproximadamente 16 días, aunque la PCR puede ser más sensible y específica (14).

Abscesos.

Los abscesos ocultos, generalmente de localización abdominal o pelviana pueden ser causa de FOD. Las patologías de base que predisponen a la formación de abscesos incluyen cirrosis, medicación corticosteroidea o inmunosupresora, cirugía reciente, y diabetes. Los abscesos aparecen cuando ha habido disrupción de barreras tales como la pared intestinal en las apendicitis, diverticulitis, o enfermedad inflamatoria intestinal. La ruptura a menudo sella espontáneamente, y la peritonitis local es convertida en un absceso por los mecanismos defensivos del huésped. Los abscesos intraabdominales pueden desarrollar en localizaciones como espacio subfrénico, epiplón, fondo de saco de Douglas, pelvis, y retroperitoneo además de vísceras.

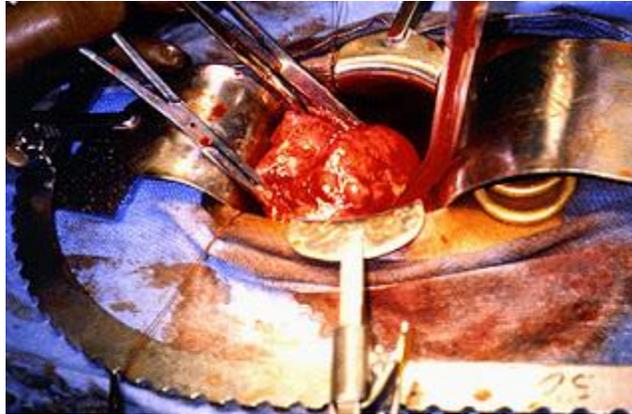


Figura 4.
Absceso tuboovárico.
Imagen de un absceso tuboovárico en paciente con enfermedad inflamatoria pélvica.

El origen de la infección en los abscesos puede variar de acuerdo a los sitios de formación de abscesos:

- Abscesos hepáticos piogénicos son generalmente secundarios a enfermedades del tracto biliar o a supuración abdominal tales como apendicitis o diverticulitis. Los abscesos amebianos hepáticos no pueden distinguirse clínicamente de los abscesos piogénicos; la serología para amebas son positivas en más de 95 por ciento de los casos de enfermedad extraintestinal.
- La siembra hematógena explica la mayoría de los abscesos esplénicos, que a menudo no se diagnostican antes de la autopsia; la endocarditis es la infección más común asociada a absceso esplénico.
- Los abscesos perinefríticos o abscesos renales son generalmente resultado de una infección en el tracto urinario, aunque los cultivos pueden ser negativos, o sólo positivos en forma intermitente.



Figura 5.
Diverticulitis.

Varón de 68 años con diverticulitis aguda de colon sigmoide. TAC con contraste oral que muestra engrosamiento asimétrico de la pared colónica (flecha curva), sobreimpuesta en una zona de hipertrofia del músculo parietal (flecha negra), divertículo, grasa, y engrosamiento de la fascia (flecha blanca fina). Perforación bloqueada con formación de flemón y aire extraluminal (flecha blanca fina). No se observa extravasación intraperitoneal del material de contraste

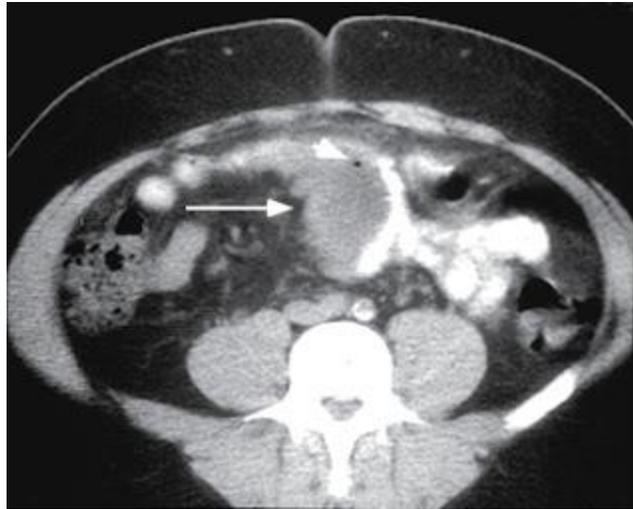


Figura 6.

Absceso diverticular de colon sigmoides.

TAC de pelvis que demuestra un absceso rodeando y comprimiendo al colon sigmoide (flecha grande) el cual está marcadamente estrechado. Existe una pequeña cantidad de gas dentro del absceso (cabeza de flecha).

Osteomielitis.

La osteomielitis debe ser considerada como causa de FOD ya que a veces los síntomas de la misma no son evidentes. Ejemplos de estas situaciones son las osteomielitis vertebrales y las osteomielitis de la mandíbula.



Figura 7.
Osteomielitis de pie.
 Radiografía de pie que demuestra aire en partes blandas en relación a 5º dedo (cabeza de flecha negra). También puede verse destrucción cortical de la cabeza del quinto metatarsiano (flecha blanca). Contornos irregulares de la piel suprayacente expresa la ulceración de partes blandas (asterisco).



Figura 8.
Osteomielitis del talón.
 TAC sagital (A) que demuestra fragmentación cortical de la cara plantar del calcáneo (flecha blanca), y aire adyacente con ulceración de partes blandas.
 En la imagen de STIR (short tau inversion recovery image) (B) se demuestra señal de edema en calcáneo (asterisco) y nuevamente se muestra úlcera sobre el calcáneo (flecha negra).

Endocarditis Bacteriana.

Los hemocultivos son negativos en el 2 a 5 por ciento de los pacientes con endocarditis infecciosa aún tomando en cuenta la obtención del número y volumen adecuado de

muestras. La frecuencia de los cultivos negativos es mayor en pacientes que han recibido ya antimicrobianos, tales como los drogadictos por vía intravenosa, quienes frecuentemente se autoprescriben antibióticos (15).

Por otro lado, las endocarditis infecciosas con cultivos negativos se ve en gérmenes difíciles de aislar en cultivos como:

- ***Coxiella burnetti* (fiebre Q), y *Tropheryma whippiei***, que ocasionalmente pueden causar endocarditis.
- ***Brucella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Histoplasma*, *Legionella*, y *Bartonella*** también son difíciles de aislar en los medios de cultivo, a menos que se utilicen medios de cultivo especiales.
- ***Haemophilus spp*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, and *Kingella***, a los que se denomina grupo HACEK. Estos agentes no son detectados hasta por lo menos una incubación de entre 7 y 21 días.

El laboratorio de microbiología debe ser notificado cuando se sospecha una endocarditis u otra infección con alguno de estos microorganismos, ya que la mayoría, descartan las muestras de los hemocultivos después de los 7 días de incubación, cuando no objetivan desarrollo.

Las manifestaciones periféricas son raramente detectadas en la endocarditis subaguda que se presenta como FOD. La endocarditis en drogadictos por vía IV son a menudo derechas, no tienen soplos, y la autoadministración de antibióticos de estos pacientes puede dificultar la detección de bacteriemia.

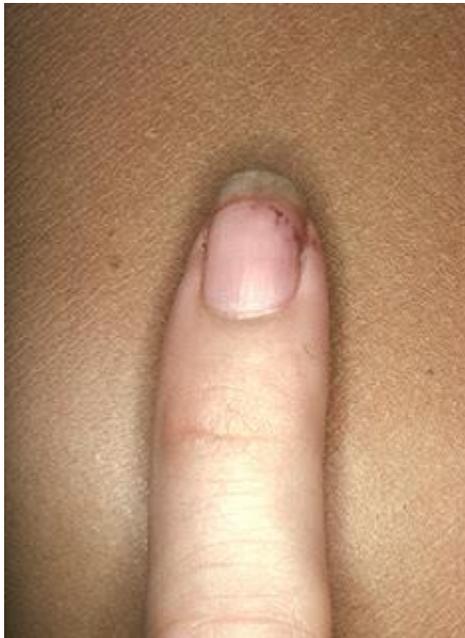


Figura 9.

Hemorragias en astilla en endocarditis.

Hemorragias en astilla, lesiones lineales rojo-amarronadas, vistas en el lecho ungueal de un paciente con endocarditis bacteriana por estreptococo del grupo B.



Figura 10.

Lesiones de Janeway en endocarditis bacteriana.

Las lesiones de Janeway (flecha), son vistas en la palma de este paciente con endocarditis bacteriana por *Streptococcus bovis*. Estas lesiones son maculares, no desaparecen con la vitropresión, no son dolorosas, y se localizan en palmas y plantas.



Figura 11.

Nódulos de Osler.

Nódulos de Osler son pápulo-pústulas dolorosas localizadas en el pulpejo de los dedos. Este paciente cursaba endocarditis bacteriana por *Staphylococcus aureus*.



Figura 12.
Radiografía de tórax en paciente con endocarditis tricuspídea debida a S. aureus.
Múltiples nódulos pulmonares cavitados debido a embolias sépticas.

La ecocardiografía transesofágica (ETE) es positiva en más de 90 por ciento de los pacientes con endocarditis que se presentan como FOD (12). Los resultados falsos positivos del ETE pueden ser debidos a anomalías anatómicas o a vegetaciones no infecciosas: los resultados falsos negativos ocurren con las vegetaciones muy pequeñas, o aquellas que ya han embolizado.

ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONECTIVO.

La enfermedad de Still en jóvenes y en adultos de edad media, así como la arteritis de células gigantes (ACG) en los individuos mayores son los trastornos reumatológicos más comunes que se presentan como FOD. La ACG es causa del 15 por ciento de la FOD en los viejos (12).

Enfermedad de Still del Adulto.

La enfermedad de Still es un trastorno caracterizado por fiebre diaria (cotidiana), artritis, y rash evanescente. Los pacientes con enfermedad de Still del adulto tienen hallazgos similares a los niños con síntomas de inicio sistémico de la artritis reumatoidea juvenil (ARJ).

Arteritis de Células Gigantes.

El diagnóstico de ACG debe ser considerado en todo paciente mayor de 50 años que se queja de cefalea, pérdida súbita de la visión, síntomas de polimialgia reumática (que puede ocurrir sin signos de vasculitis), fiebre inexplicada o anemia, con eritrosedimentación acelerada. Las manifestaciones de la ACG pueden ser sin embargo, variables y transitorias. La claudicación mandibular, cuando está presente, es muy útil como sugestiva del

diagnóstico de ACG. Se aconseja biopsia de arteria temporal en todos los casos de sospecha de ACG.

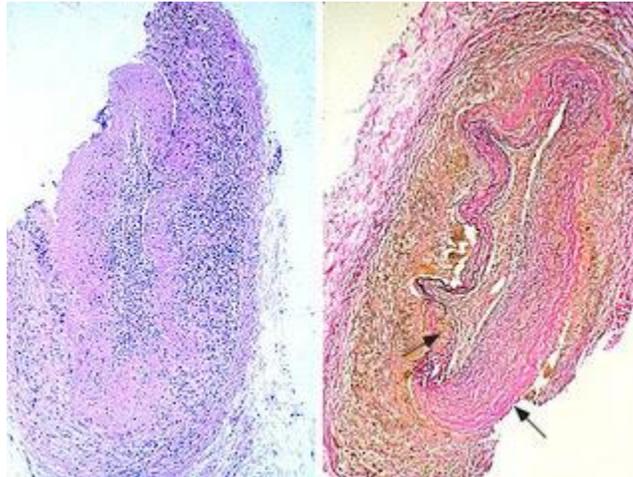


Figura 13.
Arteritis de Células Gigantes.
Biopsia de arteria temporal en una arteritis de células gigantes (arteria temporal). Panel izquierdo: inflamación linfocítica y granulomatosa de la adventicia y de la media de la arteria temporal. Panel derecho: Tinción en tejido elástico que muestra ruptura de la elástica (flechas) debido a destrucción inmunológicamente mediada de la elástica.



Figura 14.
Estrechamiento de la arteria subclavia en una arteritis de células gigantes.
Angiografía de la arteria subclavia izquierda en arteritis de células gigantes mostrando varias áreas de severo estrechamiento vascular, pero una proliferación de pequeños vasos sanguíneos brindan una excelente circulación colateral. La larga disminución de calibre en los grandes vasos afectados por arteritis de células gigantes, raramente requiere intervenciones de revascularización tales como angioplastia o colocación de stents.

Otras.

Otras enfermedades reumáticas pueden también presentarse como FOD, incluyendo poliarteritis nodosa (16), arteritis de Takayasu (común en Japón), granulomatosis de Wegener, y crioglobulinemia mixta esencial.

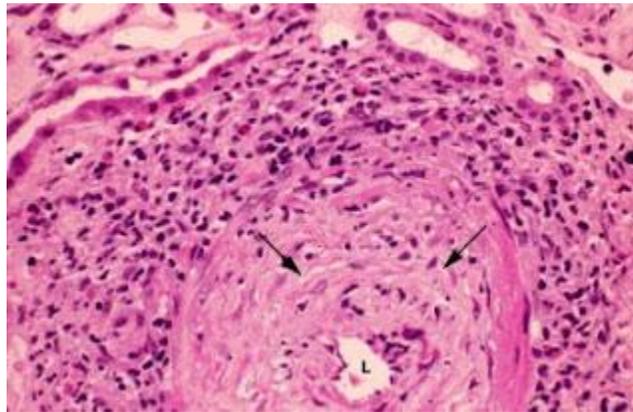


Figura 15.
Poliarteritis Nodosa.
Microscopía de luz de una pequeña arteria muscular renal en poliarteritis nodosa. Hay inflamación difusa de la adventicia, y marcado engrosamiento de las capas más internas por pérdida de tejido conectivo (flechas). La luz (L) está significativamente estrechada.

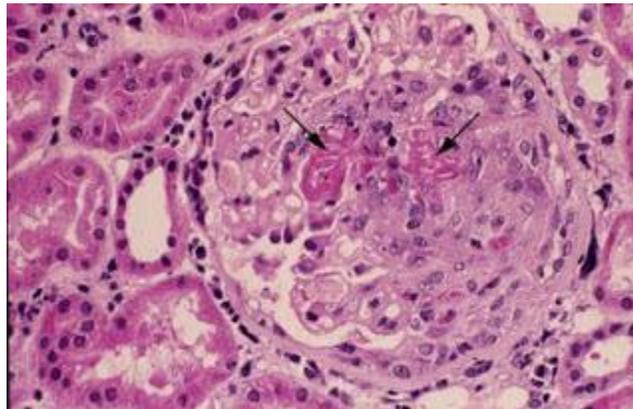


Figura 16.
Glomerulonefritis necrotizante.
Microscopía de luz mostrando lesiones necrotizantes segmentarias con deposición de una brillante red de fibrina (flechas). Las glomerulonefritis necrotizante pueden ser vistas en una variedad de trastornos inflamatorios incluyendo vasculitis y nefritis lúpica. En la última, existe mayor deposición de inmunocomplejos, los cuales generalmente están ausentes en las vasculitis.

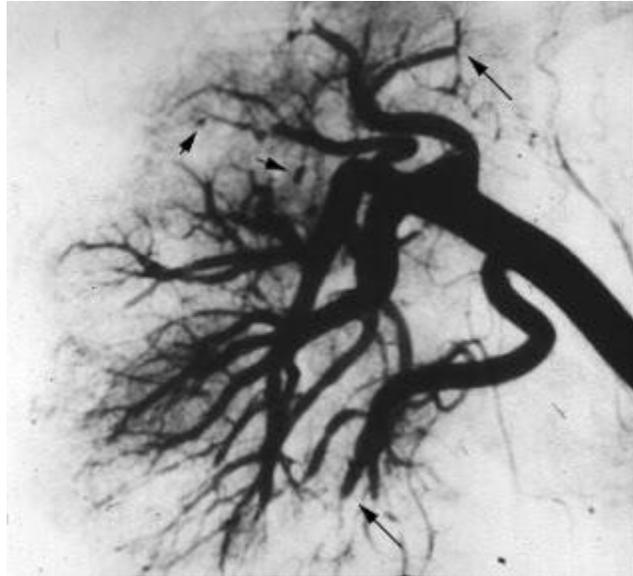


Figura 17.

Poliarteritis Nodosa.

Angiografía renal de vasos grandes, mostrando los característicos microaneurismas (flechas pequeñas) y abruptos cortes de pequeñas arterias (flechas grandes).

ENFERMEDADES MALIGNAS.

Las enfermedades malignas que más frecuentemente pueden presentarse como FOD son:

- **Linfoma de Hodgkin.**
- **Leucemia.**
- **Carcinoma de células renales.**
- **Hepatocarcinoma o tumores metastásicos del hígado.**

Las enfermedades malignas ocultas que pueden causar FOD son las de origen retículoendotelial (por ejemplo linfomas y leucemias). La fiebre es más a menudo evidente en linfomas avanzados o en aquellos con patrones histológicos agresivos. La TAC o la RMN de tórax, abdomen y pelvis, con biopsia de médula ósea usualmente identifica el proceso y los sitios comprometidos.



Figura 18.
Ganglio Linfático de un Linfoma de Hodgkin.
Corte de un ganglio de un paciente con linfoma de Hodgkin subtipo esclerosis nodular. Se observan separaciones de los nódulos por bandas de fibrosis.

Los síndromes mielodisplásicos ocasionalmente se presentan con fiebre y evidencias sutiles en el frotis de sangre periférica en cuanto a freno en la maduración o cambios displásicos en una o varias de las líneas celulares. Las leucemias aleucémicas. Son usualmente de la línea mieloide. El diagnóstico se hace por biopsia de médula ósea. El mieloma múltiple ha sido reportado también como causa de FOD (17).

El carcinoma de células renales se presenta con fiebre en aproximadamente 20 por ciento de los casos . La hematuria microscópica y la poliglobulia (eritrocitosis) pueden ocurrir, pero frecuentemente no hay alteraciones en el sedimento y el hematocrito es normal. Otros adenocarcinomas pueden también ocasionar fiebre, a menudo aunque no necesariamente con metástasis hepáticas.

Los mixomas auriculares son raros, pero se presentan con fiebre en aproximadamente un tercio de los casos. Otros hallazgos incluyen artralgias, embolias, e hipergamaglobulinemia. El diagnóstico se hace por ecocardiografía.

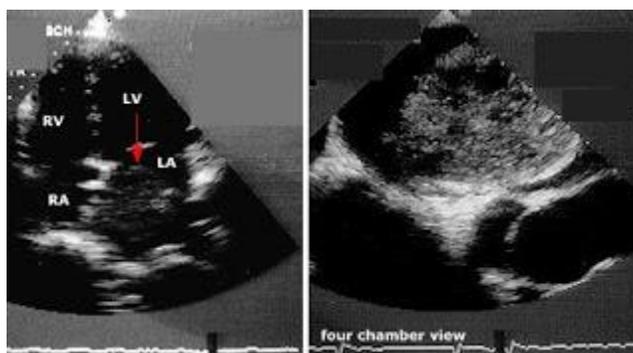


Figura 19.

Ecocardiograma transtorácico y transeofágico en mixoma auricular izquierdo. Una vista en cuatro cámaras de un ecocardiograma transtorácico (Panel A) sugestivo de una masa encapsulada dentro de la aurícula izquierda (flecha). El ecocardiograma transeofágico (Panel B) muestra detalles de la masa.

DROGAS.

Un tercio de los pacientes hospitalizados sufren de reacciones adversas a drogas, incluyendo “fiebre por drogas”. Las drogas causan fiebre por reacciones alérgicas o idiosincrásicas, o por afectar la termorregulación. La eosinofilia y el rash acompañan a la fiebre por drogas en sólo 25 por ciento de los casos; por lo tanto, la ausencia de estos dos elementos no debe desalentarnos a pensar que la droga es el posible factor causal (18). Las drogas que más comúnmente ocasionan fiebre incluyen:

- Antimicrobianos (sulfonamidas, penicilinas, nitrofurantoína, vancomicina, antipalúdicos).
- Antihistamínicos bloqueantes H1 y H2.
- Compuestos iodados.
- AINES (incluyendo salicilatos).
- Antihipertensivos (hidralcina y metildopa).
- Antiarrítmicos (quinidina, procainamida).
- Antitiroideos.
- Contaminantes tales como quinina que acompaña a las inyecciones de cocaína y heroína.

Hay un número de drogas que raramente causan fiebre tales como digoxina y aminoglucósidos.

La reacción por drogas ocurre en tanto como un 24 por ciento de los pacientes con SIDA, pero el rash y las náuseas son más comunes que la fiebre. En dos series de pacientes con SIDA, la fiebre aislada ocurrió en 1,7 y 0 por ciento de los casos (5,19).

La fiebre por drogas puede ocurrir rápidamente después de comenzada la administración de las mismas. Sin embargo, no es infrecuente que comience después de varias semanas, y en algunos casos meses o años después.

El diagnóstico de fiebre por drogas es hecho en base a la suspensión de la administración de la droga sospechada (con ocasional re-desafío). La mayoría de los pacientes producen la defervescencia dentro de las 72 horas después del retiro de la droga, aunque en ocasiones puede tardar semanas. No se debe administrar drogas de la misma familia.

CAUSAS MENOS COMUNES.

Muchas de las causas infrecuentes de FOD son las siguientes:

INFECCIOSAS:

- Absceso amebiano hepático.
- Brucelosis.
- Hepatitis crónica activa.
- Citomegalovirus.
- Absceso dentario.
- Espondilodiscitis.

- Epididimitis.
- Fasciolasis.
- Artritis gonocócica.
- Encefalitis por herpes simplex.
- Mononucleosis infecciosa.
- Kala azar.
- Enfermedad de Kikuchi.
- Enfermedad de Lyme.
- Prostatitis.
- Pielonefritis.
- Piometra.
- Fiebre reumática.
- Sinusitis.
- Fiebre tifoidea.
- Enfermedad de Whipple.

MALIGNAS:

- Mixoma auricular.
- Leucemia aleucémica.
- Carcinoma de colon.
- Sarcoma de Kaposi.
- Cáncer de pulmón.
- Mieloma múltiple.
- Sarcoma.

SISTÉMICAS:

- Angeítis alérgica granulomatosa.
- Síndrome antifosfolípídico.
- Hepatitis granulomatosa.
- Vasculitis por hipersensibilidad.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Panaortitis.
- Síndrome de Reiter.
- Sarcoidosis

MISCELÁNEAS:

- Enfermedad de Behcet.
- Síndrome de fatiga crónica.
- Alteraciones en la regulación de la temperatura (neurológicos y dermatológicos).
- Fiebre por drogas.
- Causas ambientales (fiebre por metales y humo de polímeros).
- Fiebre facticia.
- Familiar.
- Fiebre mediterránea familiar.
- Síndrome neuroléptico maligno.
- Fiebre periódica.
- Embolia pulmonar.
- Hematomas retroperitoneales.

- Tiroiditis.

Fiebre facticia.

La fiebre facticia usualmente es manifestación de alguna condición psiquiátrica de base, que afecta generalmente a mujeres y a profesionales de la salud. Los pacientes con fiebre facticia fingen enfermedad por algún motivo. Ellos pueden mostrar además, evidencias de automutilación y pueden tener múltiples hospitalizaciones, pueden ser sometidos a tests diagnósticos invasivos (por ej cateterización cardíaca), y cirugía. La respuesta a la intervención psiquiátrica es generalmente desalentadora.

Las elevaciones térmicas pueden ser fabricadas a través de la manipulación de termómetros. Las elevaciones manipuladas de la temperatura a veces pueden ser extremas y exceder los 41°C, y los ciclos febriles pueden no ser acompañados de los signos físicos y el estado general, esperables para esas temperaturas. Tampoco existen elementos o conductas como escalofríos, tendencia a cubrirse con frazadas, extremidades frías sudoración, extremidades calientes, y taquicardia. Los nuevos termómetros electrónicos disminuyen la probabilidad de que este tipo de fiebre pase sin diagnóstico.

La fiebre puede también ser inducida tomando medicaciones a las que el paciente es alérgico (por ejemplo feniltaleína), o por inyecciones de cuerpos extraños parenteralmente (por ejemplo leche, orina, cultivos de materia fecal, heces etc). La enfermedad resultante puede estar asociada con bacteriemias polimicrobianas, episodios de bacteriemia causado por diferentes patógenos, o infecciones recurrentes de partes blandas.

Trastornos de la Homeostasis del Calor.

Los trastornos en la homeostasis o regulación del calor siguen ocasionalmente a la disfunción hipotalámica (por ejemplo stroke masivo, o injuria anóxica cerebral), o son consecuencia de alteraciones en la disipación del calor (por ejemplo como consecuencia de enfermedades dermatológicas como la ictiosis). El exceso de producción de calor puede ocurrir en enfermedades como el hipertiroidismo.

Abscesos Dentarios.

Los abscesos dentarios apicales son una causa rara de fiebre persistente que puede ser pasada por alto por el paciente y por el médico. Entre los 20 casos reportados en la literatura, la mayoría de los individuos presentaron defervescencia de la fiebre después de la remoción de la pieza dentaria con o sin terapia antimicrobiana (20). Otras condiciones asociadas a la enfermedad dentaria son los abscesos cerebrales, meningitis, abscesos mediastínicos, y endocarditis; estas últimas entidades son mucho más frecuentes como causa de FOD que las infecciones dentarias aisladas.

Otras infecciones.

Un número de infecciones más raras asociadas a FOD son la fiebre Q, leptospirosis, psitacosis, tularemia, y melioidosis. Otras infecciones menos comunes aún, como causa de FOD incluyen la sífilis secundaria, la gonococcemia diseminada, la meningococcemia crónica, la enfermedad de Whipple, y la yersiniosis.

Hepatitis Alcohólica.

Los signos y síntomas característicos de hepatitis alcohólica son la fiebre, hepatomegalia, ictericia, y anorexia. La fiebre es típicamente modesta (<38,3°C). Hay varias características de laboratorio típicas en la hepatitis alcohólica. La más común de ellas es la elevación de las aminotransferasas de menos de 500 UI/L, con una desproporcionada elevación de la aspartato aminotransferasa (TGO), comparada con la alaninoaminotransferasa (TGP); la relación es usualmente mayor a 2.0, valores que son raramente vistos en otras formas de enfermedad hepática (21).

Figura 20.

Cuerpos de Mallory en una Hepatitis Alcohólica.

Gran aumento de una biopsia hepática con hepatitis alcohólica que muestra grasa macrovesicular y cuerpos de Mallory (flechas) que son acumulaciones eosinofílicas intracelular.

Otras.

Un número de otros trastornos no infecciosos pueden presentarse como FOD:

- Embolismo pulmonar, aunque más comúnmente se presenta con disnea, dolor pleurítico, tos, y hemoptisis.
- Hematomas (por ejemplo traumáticos, ruptura de un aneurisma aórtico, o espontáneamente en pacientes anticoagulados) con subsecuente inflamación. La cadera, pelvis, y el retroperitoneo pueden ocultar una sustancial cantidad de sangre.
- El hipertiroidismo y la tiroiditis subaguda ocasionalmente pueden ser causa de FOD, aunque esas condiciones son más frecuentemente diagnosticadas clínicamente.
- Otras causas endócrinas que pueden dar fiebre incluyen el feocromocitoma y la insuficiencia adrenal (22).
- Los síndromes de fiebre periódicas hereditarios tales como la fiebre Mediterránea familiar, el síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral-1 también llamado TRAPS (tumor necrosis factor receptor-1-associated periodic syndrome), el síndrome de Muckle-Wells, el síndrome de hiper IgD, y el síndrome autoinflamatorio familiar por frío, o síndrome crioautoinflamatorio (23).

ABORDAJE DEL PACIENTE CON FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO.

DEFINICIÓN.

La definición actual de FOD, se deriva de la descripción, como se dijo antes de los 100 casos publicados por Petersdorf y Beeson en 1961 (24):

- **Fiebre mayor a 38,3°C en varias ocasiones.**
- **Duración de la fiebre por al menos tres semanas.**
- **Sin diagnóstico después de una semana de estudios estando el paciente hospitalizado.**

Estos criterios de definición, utilizados durante muchos años, se han ido modificando con el advenimiento de nueva metodología diagnóstica, e incluso se ha eliminado la necesidad de internación, ya que los pacientes pueden ser estudiados sofisticadamente aún en forma ambulatoria (33).

La definición se ha hecho más abarcativa e incluye diferentes situaciones como FOD nosocomial, FOD en neutropénico, y FOD asociado a VIH (34,35).

Qué Paciente Tiene FOD?

Como se dijo antes, el grado y la duración de la fiebre no son los únicos criterios para definir FOD. Antes de concluir que el paciente tiene FOD deben hacerse las siguientes evaluaciones, las cuales no hayan descubierto el diagnóstico.

- **Historia clínica completa.**
- **Examen físico completo.**
- **Analítica hemática completa que incluya hemograma y recuento de plaquetas.**
- **Hemocultivos (tres muestras obtenidas de diferentes sitios en un período de varias horas sin haber recibido previamente antibióticos.**
- **Análisis químicos incluyendo enzimas hepáticas y bilirrubina.**
- **Serología para hepatitis (si los tests hepáticos son anormales).**
- **Análisis de orina, incluyendo urocultivo y sedimento de orina.**
- **Radiografía de tórax.**

Si algún signo o síntoma apunta hacia algún sistema orgánico en particular, deben hacerse los tests adecuados para estudiarlo con otros tests, imágenes y/o biopsias.

EPIDEMIOLOGÍA.

Cambios en el Tiempo.

Los avances científicos y tecnológicos han modificado y redefinido el abordaje y asimismo el diagnóstico y tratamiento de la FOD.

- La fracción o porcentaje de pacientes con FOD no diagnosticados cayó desde 75 por ciento en 1930 hasta menos de 10 por ciento en 1950. Desde entonces, el porcentaje de pacientes con FOD ha aumentado en forma firme (Figura 1) (27,30,36).
- Las primeras series publicadas de FOD incluían pocas enfermedades del tejido conectivo, enfermedades cuya categorización se ha beneficiado de los cuidadosos estudios clínicos y nuevos desarrollos en inmunología.
- La tuberculosis extrapulmonar, los tumores sólidos, y los abscesos intraabdominales son ahora causas menos prevalentes debido al diagnóstico más temprano por imágenes, particularmente la tomografía computada.
- La laparotomía exploradora ha dejado lugar a las biopsias percutáneas guiadas por imágenes para el diagnóstico.
- La endocarditis infecciosa, que era una causa frecuente de FOD, se ha transformado en una causa menos común por el advenimiento de las técnicas de aislamiento de microorganismos. En la era actual, cuando la endocarditis es causa de FOD es más probable que los cultivos sean negativos, o por organismos de difícil aislamiento como *Bartonella quintana*.

La verdadera FOD es poco frecuente hoy en día. Esto fue ilustrado en un reporte Holandés en el cual sólo 73 pacientes fueron identificados entre Diciembre de 2003 y Julio de 2005 en un hospital de referencia y cinco hospitales comunitarios con un total de 2800 camas. Los autores excluyeron a los pacientes inmunocomprometidos, tales como aquellos con SIDA, hipogamaglobulinemia, granulocitopenia, y pacientes bajo tratamiento corticosteroideo. La siguiente distribución de causas fueron registradas en el trabajo:

- **Enfermedades inflamatorias no infecciosas (por ej vasculitis, lupus eritematoso sistémico, polimialgia reumática) = 22 por ciento.**
- **Infección = 16 por ciento.**
- **Enfermedades malignas = 7 por ciento.**
- **Misceláneas = 4 por ciento.**
- **Sin diagnóstico = 51 por ciento.**

Futuros avances en diagnóstico microbiano a través de métodos de amplificación, y clarificación de la patogénesis de las enfermedades del tejido conectivo continuará cambiando la distribución de las causas de la FOD.

El advenimiento de prácticas más avanzadas no siempre ha sido útil en el diagnóstico de FOD. El uso frecuente de antimicrobianos por ejemplo, puede entorpecer el diagnóstico de algunos abscesos ocultos e infecciones, y aumentar el número de casos de fiebre por drogas. Los regímenes inmunosupresores agresivos, las internaciones prolongadas en terapia intensiva, y el aumento de los organismos multirresistentes como residentes de la flora hospitalaria han alterado el tipo de infecciones encontradas.

Geografía.

La fiebre prolongada en países subdesarrollados es ocasionada frecuentemente por tuberculosis, fiebre tifoidea, absceso amebiano hepático y SIDA. El hecho de que se hayan aumentado la frecuencia de viajes internacionales, hace que los médicos se encuentren ante

enfermedades que habitualmente no se ven en su medio como malaria, brucelosis, kala-azar, filariasis, esquistosomiasis, o fiebre Lassa (37).

Las enfermedades contraídas en el extranjero pueden tener períodos de incubación que se extienden por meses, y algunas infecciones permanecen latentes por años, y, pueden presentarse por lo tanto como cuadro febril remoto varios años después del viaje. Los viajeros pueden adquirir enfermedades con organismos a los que los residentes locales son inmunes por inmunidad preexistente (38).

A pesar de la amplia variedad de enfermedades exóticas, las infecciones más comunes en las series de FOD no han cambiado desde el último siglo. Esos continúan siendo la fiebre tifoidea, la tuberculosis, el absceso amebiano, y la malaria. La fiebre de origen desconocido es causada la mayoría de la veces por una forma de presentación atípica de una enfermedad común, más que por una enfermedad rara.

Subpoblaciones.

Diferentes entidades figuran en la etiología de la FOD basados en estudios de población.

Edad.

Las causas de FOD varían dramáticamente con la edad. En una serie de 100 niños con FOD por ejemplo, un tercio fueron enfermedades virales autolimitadas (39). En contraste en pacientes de más de 65 años, las enfermedades multisistémicas tales como las enfermedades reumáticas, las vasculitis incluyendo las arteritis de células gigantes, polimialgia reumática, y sarcoidosis en 31 por ciento de los casos (28). Las infecciones explican el 25 por ciento y las neoplasias el 12 por ciento en este reporte.

SIDA.

Las causas de FOD en pacientes VIH positivos, los pacientes reflejan el grado de inmunosupresión, mejor medido por el recuento de CD4 y las determinaciones de carga viral (40).

En una serie de 79 episodios de FOD entre los pacientes VIH positivos con CD4 que van de 0 a 790/microlitro y una media de 40/microlitro, 79 por ciento fueron debidos a infecciones, y 8 por ciento a enfermedades malignas; sólo 9 por ciento no tuvieron un diagnóstico definido (29). Alrededor de la mitad fueron debidos a micobacterias, dos tercios de las cuales eran atípicas, la mayoría *M. avium complex* (MAC). Sólo los linfomas estuvieron altamente representados entre las enfermedades malignas, particularmente los linfomas no-Hodgkin. El sarcoma de Kaposi diseminado fue relativamente infrecuente. Una distribución similar se notó en un reporte de 59 pacientes infectados por VIH (41).

Como con la FOD en VIH negativos, el país donde se realizan los estudios hace que varíen las etiologías detectadas. En un estudio de España por ejemplo, 137 pacientes VIH-positivos con fiebre por al menos 10 días y sin diagnóstico después de una semana en internación y con biopsia de médula ósea (42). Los tres diagnósticos más comunes fueron las infecciones micobacterianas (18 pacienes con *M. tuberculosis* y 14 con MAC), linfoma no-Hodgkin, y leishmaniasis visceral.

Neutropenia.

Los episodios febriles asociados a neutropenia sin origen son las más frecuentemente asociadas a bacteriemia. Infecciones fúngicas reemplazan a las bacterianas después del período agudo (7 días) (34). La fiebre de origen desconocido en esta población es de difícil diagnóstico, ya que ocurren en el contexto de una condición de base, que a su vez puede ser causa de fiebre. Además, los pacientes a menudo están tomando un número de medicamentos (incluyendo antimicrobianos), están recibiendo hemoderivados, y tienen diversos grados de inmunosupresión, y en pacientes transplantados pueden experimentar rechazo del injerto.

La fiebre, si es inexplicada, usualmente desaparece cuando los neutrófilos vuelven a su nivel normal. Cuando la fiebre persiste o reaparece cuando el paciente deja de estar neutropénico, debe sospecharse fuertemente candidiasis hepatoesplánica. Hay un grupo de investigadores que han propuesto definir FOD en neutropénico después de tres días de fiebre (34).

ABORDAJE DIAGNÓSTICO.

El elemento más importante en la evaluación de un paciente con FOD es una cuidadosa historia clínica y reexaminar frecuentemente al paciente. Es importante buscar presentaciones no comunes de enfermedades comunes y llevar a cabo un detallado examen físico.

Historia Clínica y Examen Físico.

La historia clínica y el examen físico, así como los tests de laboratorio tienen la potencialidad de generar pistas diagnósticas en pacientes con FOD. El arte del diagnóstico hace que el médico decida qué pistas seguir y cuales abandonar. En la serie Holandesa de 73 pacientes citada antes, los autores encontraron un promedio de 10,5 de pistas diagnósticas potenciales por paciente después de una cuidadosa historia clínica y examen físico y tres por paciente en base a los tests de laboratorio (32). Ochenta y uno por ciento de esas pistas fueron falsas.

Una historia clínica completa debe incluir la siguiente información:

- **Viajes.**
- **Exposición a animales (mascotas, ocupacionales, vivir en una granja etc).**
- **Inmunosupresión.**
- **Drogas e historia de tóxicos o toxinas, incluyendo antimicrobianos.**
- **Síntomas de localización.**

Deben buscarse datos a través de una cuidadosa historia clínica aunque parezcan sutiles. Ejemplos de ello incluyen: cambios sutiles en las conductas o en los aspectos cognitivos del paciente, sospechosos por ejemplo de meningitis granulomatosa; claudicación mandibular, sospechosa de arteritis de células gigantes; y nocturia, sospechoso de prostatitis. Revisar la historia en varias ocasiones puede proveer nuevas pistas en casos difíciles.

El grado de fiebre, la naturaleza de la curva térmica, la aparente toxicidad, y la respuesta a los antipiréticos no ha provisto suficiente especificidad para guiar el diagnóstico de FOD (43). La fiebre puede ser atenuada en pacientes mayores, y a veces puede ser moderada o aún oculta con el uso de esteroides o AINES. Sin embargo, el curso de la curva febril puede ser útil en determinar si la enfermedad está empeorando o se está evolucionando a la desaparición de la misma.

Evaluación de los Tests Diagnósticos.

Una amplia variedad de tests diagnósticos pueden ser útiles en FOD. Además de una evaluación para establecer y confirmar la presencia de FOD, es recomendable el seguimiento de una mínima evaluación diagnóstica básica:

- **Eritrosedimentación (ESD) y proteína C reactiva (PCR).**
- **Láctico deshidrogenasa sérica (LDH).**
- **Test cutáneo de tuberculina (PPD).**
- **Investigación de anticuerpos contra VIH y carga viral VIH en pacientes de alto riesgo.**
- **Tres hemocultivos de rutina tomados en un período de al menos varias horas sin administración de antibióticos previos.**
- **Factor reumatoideo.**
- **Creatin fosfokinasa (CPK).**
- **Test de anticuerpos heterófilos en niños y adolescentes.**
- **Factores antinucleares (FAN).**
- **Proteinograma electroforético.**
- **Tomografía computada tórax.**
- **Tomografía computada de abdomen y pelvis.**

Resultado de los tests.

La mayoría de estos tests pueden tener resultados falsos positivos, los cuales pueden conducir a investigaciones innecesarias. Los resultados falsos positivos tienen una tasa similar a los resultados útiles. Esto fue demostrado en los 73 pacientes de la serie Holandesa citada antes (32) vistos entre Diciembre de 2003 y Julio de 2005:

- La Rx de tórax llevada a cabo en los 73 pacientes fue útil en seis, y fue falsa positiva en ocho (8 y 11 por ciento respectivamente).
- La TAC de tórax llevada a cabo en 46 pacientes: fue útil en nueve y falsa positiva en ocho (20 y 17 por ciento respectivamente).
- La TAC de abdomen, llevada a cabo en 60 pacientes: fue útil en 12 y falsa positiva en 17 (20 y 28 por ciento respectivamente).
- PET scan, llevado a cabo en 70 pacientes, fue útil en 23 y falso positivo en 10 (33 y 14 por ciento respectivamente).

Eritrosedimentación (ESD).

La mayoría de los clínicos solicitan una ESD a pesar de su falta de especificidad. Un estudio reveló que las elevaciones por encima de 100 mm/h entre 263 pacientes con FOD: 58 por ciento tuvieron enfermedad maligna, más comúnmente linfoma, mieloma, o cáncer de colon o cáncer de mama metastásicos, y 25 por ciento tuvieron infecciones tales como endocarditis, o enfermedades inflamatorias como artritis reumatoidea o arteritis de células gigantes (44).

La medida de la ESD parece tener su mayor ventaja en establecer si la causa de la FOD es una causa seria, aunque la hipersensibilidad a drogas, las tromboflebitis, y las enfermedades renales, particularmente síndrome nefrótico, pueden acompañarse de ESD muy acelerada en ausencia de infección y de enfermedad maligna.

Una ESD normal también sugiere que no debe haber un proceso inflamatorio significativo. Una vez más, existen excepciones. Como ejemplo, algunos pacientes con arteritis de células gigantes tienen ESD normal (45).

Tomografía Computada.

La tomografía de abdomen ha reemplazado a la laparotomía exploradora y otros tests diagnósticos en la búsqueda de abscesos o hematomas en pacientes con FOD. El hallazgo de linfadenopatía abdominal puede ser la pista para un linfoma o un proceso granulomatoso. La utilidad de la TAC ha llevado a que sea un estudio solicitado casi universalmente en todo paciente con FOD. Mientras la RMN puede ser más sensible en ciertos contextos, por ejemplo absceso epidural espinal, raramente es requerida en el estudio de una FOD.

Por las mismas razones, la TAC de tórax es de gran valor en la identificación de pequeños nódulos (indicativos de infecciones fúngicas, micobacterianas o nocardiosas, o de enfermedades malignas). La identificación de adenopatías hiliares o mediastínicas puede hacer que en base a ello se solicite biopsia por mediastinoscopia, lo que a veces arroja el diagnóstico de linfoma, histoplasmosis, o sarcoidosis.

Tests de Medicina Nuclear.

Los tests de medicina nuclear son controvertidos en el diagnóstico de FOD. Tanto los leucocitos marcados con galio-67 como el indio-111 son altamente sensibles ya que se distribuyen ampliamente por todo el organismo. Ningún estudio sin embargo, puede establecer un diagnóstico; como resultado de ello los tests no son específicos para localizar un sitio para después evaluar más específicamente con TAC. La principal ventaja de los leucocitos marcados con galio-67 o indio-111 es que a diferencia de la TAC, aportan imágenes de todo el cuerpo (46,47). En un estudio de 145 casos de FOD por ejemplo, 29 por ciento, de los scans con galio-67 fueron útiles en establecer el diagnóstico, versus 6 y 14 por ciento de los exámenes ultrasónicos y TAC respectivamente (46).

Una revisión de FOD en ancianos, encontró que el scan con galio contribuyó al diagnóstico en 17 de 47 casos, mientras que 11 fueron considerados falsos positivos (28). Este estudio recomendó el scan con galio como paso siguiente a los resultados de laboratorio de rutina, biopsia de arteria temporal y ultrasonografía en esta población.

La tomografía por emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa (PET-FDG) parece ser un método muy sensible para identificar sitios anatómicos de inflamación y enfermedades malignas. Esta modalidad de estudio puede encontrar un lugar en la evaluación de un paciente con FOD (48), pero hacen falta más datos que prueben su eficacia.

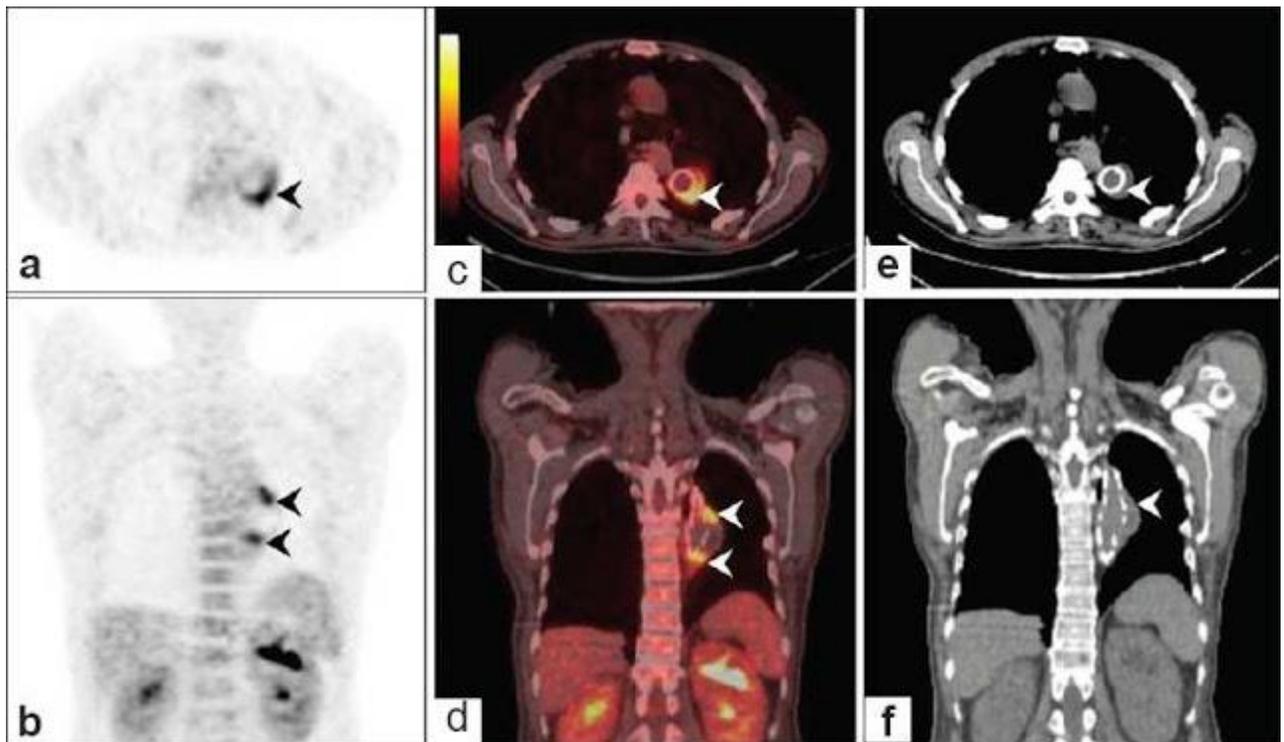


Figura 21.

Tomografía por Emisión de Positrones (PET) en FOD.

PET en un paciente con FOD secundaria a infección de prótesis aórtica. Obsérvese la hiper captación de fluorodeoxiglucosas a nivel de la prótesis aórtica.

Se recomienda en general una TAC de abdomen, pelvis y tórax como parte de la evaluación de rutina de una FOD, reservando las imágenes de medicina nuclear para los casos en que la evaluación inicial no arriba al diagnóstico, y cuando además, se desea tener una visión total del cuerpo. Como se dijo arriba sin embargo, la tasa de resultados falsos positivos con esas modalidades diagnósticas es similar a la de verdaderos positivos (32).

Otros Tests.

Cuando la historia, el examen físico, o las imágenes no descubren el verdadero origen de la fiebre, deben llevarse a cabo tests más específicos. Los síntomas o signos sutiles de sistema nervioso central por ejemplo, deben ser indicación inmediata de punción lumbar y de solicitud de imágenes de cráneo y/o columna. Un antecedente de viajes debe despertar sospecha de enfermedades exóticas, procesos fúngicos como histoplasmosis, o coccidioidomicosis. Los tests serológicos en individuos que no han residido en zonas endémicas puede ser de utilidad.

Biopsia.

La biopsia es crítica en la evaluación dirigida de la FOD. Los siguientes ejemplos incluyen datos del estudio Holandés de 73 pacientes citado antes sobre la utilidad de la biopsia en los diferentes sitios (32):

- Médula ósea por posible tuberculosis miliar (la biopsia de médula ósea fue llevada a cabo en 19 pacientes; fue útil en dos y falso positivo en uno).
- Biopsia hepática por posible tuberculosis miliar, hepatitis granulomatosa, u otras enfermedades granulomatosas tales como sarcoidosis (la biopsia hepática fue llevada a cabo en siete pacientes, fue útil en uno y falso positivo en tres).
- Biopsia de ganglio linfático por posible enfermedad maligna, especialmente linfoma, o infecciones tales como enfermedad por arañazo de gato (la biopsia ganglionar fue llevada a cabo en 11 pacientes; fue útil en cinco y falso positivo en tres).
- Biopsia de arteria temporal, buscando arteritis de células gigantes, o biopsia de un tejido afectado para diagnosticar proceso vasculítico tal como poliarteritis nodosa (la biopsia temporal fue llevada a cabo en 14 pacientes; fue útil en uno sin falsos positivos).
- Biopsia pleural o pericárdica en la evaluación de tuberculosis extrapulmonar.

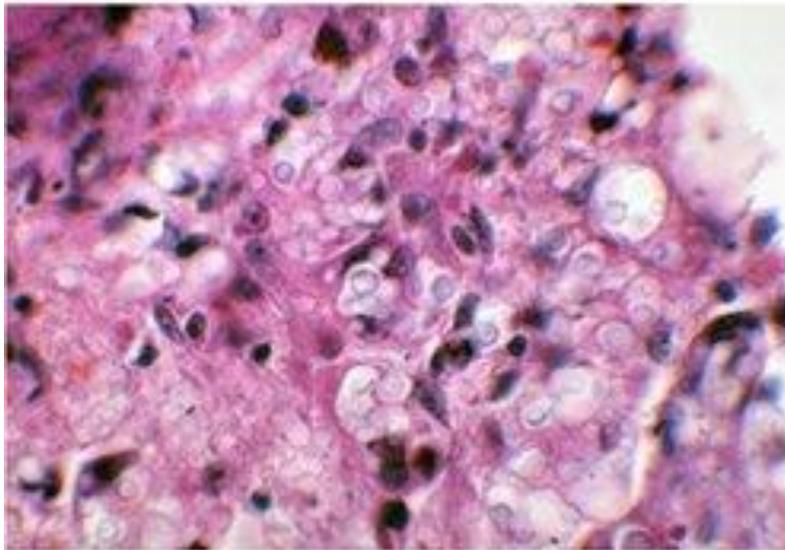


Fig 22.
Tinción con hematoxilina eosina de un extendido de médula ósea que muestra múltiples granulomas y hongos en un paciente con criptococosis diseminada.

Ensayos Terapéuticos.

Los ensayos terapéuticos con antimicrobianos o glucocorticoides a veces tientan a los médicos que tienen la intención de “hacer algo”, raramente establece el diagnóstico. Además, el rédito diagnóstico de los hemocultivos y los cultivos de las biopsias se reducirá después iniciar tratamiento antibiótico empírico. Los antimicrobianos pueden acallar o silenciar pero no curar un proceso infeccioso oculto como un absceso, ya que generalmente se requiere además un drenaje.

Los antibióticos pueden tener efecto en otras infecciones diferentes a las que está dirigido el antibiótico. La rifampicina por ejemplo, usado en ensayos terapéuticos para tuberculosis puede suprimir una osteomielitis estafilocócica o dificultar la posibilidad de aislar de hemocultivos, gérmenes que están causando endocarditis o enfermedad inflamatoria pélvica. Por eso, los pacientes con FOD no deben ser tratados con antibióticos empíricos.

Un ensayo terapéutico con glucocorticoides para un proceso inflamatorio no debe reemplazar a las biopsias diagnósticas en enfermedades que responden a los corticosteroides tales como sarcoidosis, otras como enfermedades granulomatosas, o vasculitis. Una cuidadosa evaluación para infecciones debe preceder siempre al uso empírico de corticosteroides.

Sin Diagnóstico.

La tasa de FOD sin diagnóstico en estudios publicados desde 1990 ha variado de 9 a 51 por ciento (27-32). Como se dijo antes, los pacientes en los que no se ariba a un diagnóstico, generalmente andan bien, y tienen buen pronóstico.

EVOLUCIÓN.

La evaluación de los pacientes con FOD depende del diagnóstico de base. Entre los niños con FOD 88 por ciento presentó infecciones y curaron sin secuelas.

La mayoría de los adultos que permanecen sin diagnóstico después de una evaluación exhaustiva, tienen buen pronóstico (30,31,49). Esto fue ilustrado en un estudio de 199 pacientes con FOD, 61 de los cuales (30 por ciento) fueron dados de alta sin diagnóstico (49).

- Un diagnóstico definitivo fue establecido en 12, usualmente dentro de los dos meses del alta.
- Treinta y uno estuvieron libres de síntomas durante la hospitalización o rápidamente después del alta.
- Dieciocho tuvieron fiebre persistente o recurrente por varios meses, o aún años después del alta, 10 de los cuales se consideraron finalmente como curados.
- Cuatro fueron tratados con corticosteroides y seis requirieron terapia intermitente con AINES.
- Seis murieron, pero la causa de la muerte se consideró relacionada con la enfermedad causante de la FOD sólo en dos casos.

Hallazgos similares se encontraron en el estudio Holandés de 73 pacientes citado antes (32). Entre los 37 pacientes sin diagnóstico que fueron seguidos por al menos seis meses, 16 se

recuperaron espontáneamente, cinco se recuperaron con AINES o corticosteroides, 15 tuvieron persistencia de la fiebre, y uno murió.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Alt, HL, Barker, MH. Fever of unknown origin. JAMA 1930; 94:1457.
2. PETERSDORF RG, BEESON PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. Medicine (Baltimore) 1961; 40:1.
3. de Kleijn EM, Vandenbroucke JP, van der Meer JW. Fever of unknown origin (FUO). I A. prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. The Netherlands FUO Study Group. Medicine (Baltimore) 1997; 76:392.
4. Vanderschueren S, Knockaert D, Adriaenssens T, et al. From prolonged febrile illness to fever of unknown origin: the challenge continues. Arch Intern Med 2003; 163:1033.
5. Miller RF, Hingorami AD, Foley NM. Pyrexia of undetermined origin in patients with human immunodeficiency virus infection and AIDS. Int J STD AIDS 1996; 7:170.
6. Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ. Fever of unknown origin in elderly patients. J Am Geriatr Soc 1993; 41:1187.
7. Zenone T. Fever of unknown origin in adults: evaluation of 144 cases in a non-university hospital. Scand J Infect Dis 2006; 38:632.
8. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EM, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. Medicine (Baltimore) 2007; 86:26.
9. Knockaert DC, Dujardin KS, Bobbaers HJ. Long-term follow-up of patients with undiagnosed fever of unknown origin. Arch Intern Med 1996; 156:618.
10. Foley NM, Miller RF. Tuberculosis and AIDS: is the white plague up and coming? J Infect 1993; 26:39.
11. Greenberg SD, Frager D, Suster B, et al. Active pulmonary tuberculosis in patients with AIDS: spectrum of radiographic findings (including a normal appearance). Radiology 1994; 193:115.
12. Arnow PM, Flaherty JP. Fever of unknown origin. Lancet 1997; 350:575.
13. Tholcken CA, Huang S, Woods GL. Evaluation of the ESP Culture System II for recovery of mycobacteria from blood specimens collected in isolator tubes. J Clin Microbiol 1997; 35:2681.
14. Smith MB, Bergmann JS, Woods GL. Detection of Mycobacterium tuberculosis in BACTEC 12B broth cultures by the Roche Amplicor PCR assay. J Clin Microbiol 1997; 35:900.

15. Molavi A. Endocarditis: recognition, management, and prophylaxis. *Cardiovasc Clin* 1993; 23:139.
16. Kamimura T, Hatakeyama M, Torigoe K, et al. Muscular polyarteritis nodosa as a cause of fever of undetermined origin: a case report and review of the literature. *Rheumatol Int* 2005; 25:394.
17. Mueller PS, Terrell CL, Gertz MA. Fever of unknown origin caused by multiple myeloma: a report of 9 cases. *Arch Intern Med* 2002; 162:1305.
18. Mackowiak PA, LeMaistre CF. Drug fever: a critical appraisal of conventional concepts. An analysis of 51 episodes in two Dallas hospitals and 97 episodes reported in the English literature. *Ann Intern Med* 1987; 106:728.
19. Harb GE, Alldredge BK, Coleman R, Jacobson MA. Pharmacoepidemiology of adverse drug reactions in hospitalized patients with human immunodeficiency virus disease. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6:919.
20. Siminoski K. Persistent fever due to occult dental infection: case report and review. *Clin Infect Dis* 1993; 16:550.
21. Cohen JA, Kaplan MM. The SGOT/SGPT ratio--an indicator of alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci* 1979; 24:835.
22. Simon HB, Daniels GH. Hormonal hyperthermia: endocrinologic causes of fever. *Am J Med* 1979; 66:257.
23. Drenth JP, van der Meer JW. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 2001; 345:1748.

24. PETERSDORF RG, BEESON PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1961; 40:1.
25. Alt, HL, Barker, MH. Fever of unknown origin. *JAMA* 1930; 94:1457.
26. Jacoby GA, Swartz MN. Fever of undetermined origin. *N Engl J Med* 1973; 289:1407.
27. de Kleijn EM, Vandenbroucke JP, van der Meer JW. Fever of unknown origin (FUO). I A. prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. The Netherlands FUO Study Group. *Medicine (Baltimore)* 1997; 76:392.
28. Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ. Fever of unknown origin in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41:1187.
29. Miller RF, Hingorami AD, Foley NM. Pyrexia of undetermined origin in patients with human immunodeficiency virus infection and AIDS. *Int J STD AIDS* 1996; 7:170.
30. Vanderschueren S, Knockaert D, Adriaenssens T, et al. From prolonged febrile illness to fever of unknown origin: the challenge continues. *Arch Intern Med* 2003; 163:1033.

31. Zenone T. Fever of unknown origin in adults: evaluation of 144 cases in a non-university hospital. *Scand J Infect Dis* 2006; 38:632.
32. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EM, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86:26.
33. Petersdorf RG. Fever of unknown origin. An old friend revisited. *Arch Intern Med* 1992; 152:21.
34. Durack, DT, Street, AC. Fever of unknown origin: Re-examined and redefined. In: *Current Clinical Topics in Infectious Diseases*, Remington, JS, Swartz, MN (Eds), Blackwell Science, Boston 1991. p. 35.
35. Konecny P, Davidson RN. Pyrexia of unknown origin in the 1990s: time to redefine. *Br J Hosp Med* 1996; 56:21.
36. Mourad O, Palda V, Detsky AS. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 2003; 163:545.
37. Sharma BK, Kumari S, Varma SC, et al. Prolonged undiagnosed fever in northern India. *Trop Geogr Med* 1992; 44:32.
38. Wilson, ME. *A World Guide to Infections: Diseases, Distribution, Diagnosis*, Chap. 5, Oxford University Press, New York 1991.
39. Pizzo PA, Lovejoy FH Jr, Smith DH. Prolonged fever in children: review of 100 cases. *Pediatrics* 1975; 55:468.
40. Sullivan M, Feinberg J, Bartlett JG. Fever in patients with HIV infection. *Infect Dis Clin North Am* 1996; 10:149.
41. Bissuel F, Leport C, Perronne C, et al. Fever of unknown origin in HIV-infected patients: a critical analysis of a retrospective series of 57 cases. *J Intern Med* 1994; 236:529.
42. Benito N, Núñez A, de Górgolas M, et al. Bone marrow biopsy in the diagnosis of fever of unknown origin in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 1997; 157:1577.
43. Hirschmann JV. Fever of unknown origin in adults. *Clin Infect Dis* 1997; 24:291.
44. Zacharski LR, Kyle RA. Significance of extreme elevation of erythrocyte sedimentation rate. *JAMA* 1967; 202:264.
45. Myklebust G, Gran JT. A prospective study of 287 patients with polymyalgia rheumatica and temporal arteritis: clinical and laboratory manifestations at onset of disease and at the time of diagnosis. *Br J Rheumatol* 1996; 35:1161.
46. Knockaert DC, Mortelmans LA, De Roo MC, Bobbaers HJ. Clinical value of gallium-67 scintigraphy in evaluation of fever of unknown origin. *Clin Infect Dis* 1994; 18:601.
47. Syrjälä MT, Valtonen V, Liewendahl K, Myllylä G. Diagnostic significance of indium-111 granulocyte scintigraphy in febrile patients. *J Nucl Med* 1987; 28:155.

48. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, Mudde AH, et al. A prospective multi-centre study of the value of FDG-PET as part of a structured diagnostic protocol in patients with fever of unknown origin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34:694.
49. Knockaert DC, Dujardin KS, Bobbaers HJ. Long-term follow-up of patients with undiagnosed fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 1996; 156:618.