

Fiebre de origen desconocido. El reto de la Medicina Interna

Gerardo Palafox Castelán,* Juan Pablo Martín del Campo Hurtado**

*"No hay nada en la vida tan bello, tan grato y tan grande como las cosas misteriosas".
Chateaubriand*

RESUMEN

Cuando un paciente ha reunido los criterios del diagnóstico de fiebre de origen desconocido nos encontramos frente a un reto en el campo de estudio de la Medicina Interna. Se requieren las habilidades y experiencias de los médicos que la enfrentan, utilizando los métodos diagnósticos a su alcance, siempre bajo criterios clínicos que implican realizar continuas revisiones de estudios básicos, además de conocer y determinar la utilización de los más actuales y modernos complementos de diagnóstico.

Muchas enfermedades tendrán, como primera presentación, este signo, por lo que deben diagnosticarse con las herramientas clínicas habituales y estudiarse de manera inteligente y orientada con el auxilio de los métodos de laboratorio y gabinete (en ocasiones retomando valores iniciales) disponibles para el oportuno diagnóstico, debido a que muchos de estos padecimientos requieren ser tratados oportuna y rápidamente.

La información revisada en relación con la fiebre de origen desconocido aporta nuevos conceptos y maneras de abordar este problema que, hasta el momento, no han sido integrados. Ésta es la razón por la que se busca, en los siguientes párrafos, aportar una breve síntesis para emprender su estudio con un talante práctico y de fácil comprensión, sin perder la línea central de su estudio.

Palabras clave: fiebre de origen desconocido, Medicina Interna.

ABSTRACT

When a patient has met the criteria for the definition of Fever of Unknown Origin (FUO), this represents a challenge in the study of Medicine by requiring skill and experience of medical diagnostic methods used to it, considering again basic studies, and maybe even to the most current and modern. Many diseases have as the first presentation this sign, so it should be suspected on clinical tools and be studied intelligently and directed by laboratory and imaging methods for the timely diagnosis of the same, because some diseases require diligent and swift treatment.

The revised information on ODF, it provides new concepts and ways to address that have not been integrated, that is why we seek through the following paragraphs give a brief summary to take an approach to its study in a spirit of practical and easily understood without losing the center line of study.

Key words: Fever of unknown origin, Internal Medicine.

* Profesor de Posgrado en Medicina Interna.

** Médico Residente de Medicina Interna.
Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle en
el Hospital Ángeles Metropolitano.

Correspondencia: Dr. Gerardo Palafox Castelán. Tlacotalpan 59,
consultorio 700. México 06760, DF.

Recibido: 21 de junio 2011. Aceptado: octubre 2011.

Este artículo debe citarse como: Palafox-Castelán G, Martín del
Campo Hurtado JP. Fiebre de origen desconocido. El reto de la
Medicina Interna. Med Int Mex 2011;27(6):573-585.

La fiebre de origen desconocido, también llamada fiebre de origen a determinar o fiebre de origen oscuro, requiere un protocolo guiado y orientado, basado en los elementos de la historia clínica, con apoyo de diversos procedimientos, sin ser válido que a todos los pacientes se les someta a estos estudios de forma rutinaria. La fiebre es provocada por procesos infecciosos, inflamatorios, neoplásicos o inmunológicos. Este signo clínico se acompaña, casi siempre, de: taquicardia, hipotensión, polipnea, ocasionalmente anorexia, sed, retraso en el va-

ciamiento gástrico, cefalalgia, astenia, adinamia, insomnio o sueño intranquilo, aumento de la excitabilidad neuronal, convulsiones, delirio, enrojecimiento facial, diaforesis, calosfríos, mialgias, artralgias, disuria, entre otros. Cuando la padecen pacientes adultos mayores los síntomas pueden precipitar padecimientos subyacentes, como: insuficiencia cardíaca o manifestar hipoxemia en pacientes con enfermedad pulmonar subyacente. Cuando la fiebre es mayor de 40.5°C, el paciente tendrá desorientación y las cifras mayores de 43.3°C pueden desencadenar coma.^{1,2}

En la fiebre de origen oscuro, el primer requisito consiste en corroborar la fiebre e identificar un patrón de presentación. El segundo requisito es que la fiebre haya persistido durante un determinado tiempo (tres semanas). Keefer, en 1955, describió sistemáticamente las características clínicas diagnósticas en las alteraciones asociadas con fiebre prolongada sin diagnóstico preciso. Fue en 1961 cuando Petersdorf y Beeson, por primera vez, definieron la fiebre de origen oscuro clásica, describiéndola como: la temperatura mayor de 38.3°C en múltiples ocasiones durante un periodo de tres o más semanas sin obtener el diagnóstico preciso posterior a una semana de estudio con el paciente hospitalizado. En 1991 Durak y Street redefinieron el concepto: consideraron un estado febril mayor a 38.3°C en múltiples ocasiones, durante un periodo de más de cuatro semanas en pacientes no hospitalizados o tres días en pacientes hospitalizados, con resultados microbiológicos negativos luego de dos días de incubación. Así mismo, clasificaron la fiebre de origen oscuro de la siguiente manera:³⁻⁷

- Fiebre de origen oscuro clásica en pacientes inmunocompetentes.
- Fiebre de origen oscuro nosocomial.
- Fiebre de origen oscuro en pacientes neutropénicos.
- Fiebre de origen oscuro asociada con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Fiebre de origen oscuro clásica en pacientes inmunocompetentes

Criterios de Petersdorf y revisión durante tres días en el hospital, tres visitas como paciente ambulatorio o una semana de examinarse como paciente ambulatorio sin conocerse la causa de la fiebre. Hasta ese momento en

50% de los casos no se logra diagnosticar la enfermedad desencadenante.⁶

Fiebre de origen oscuro nosocomial

Pacientes hospitalizados con fiebre de por lo menos un día, sin un foco de infección previo a su admisión. Se requiere un mínimo de tres días para examinar al paciente y no poder establecer la causa del cuadro febril, con un mínimo de dos días, sin crecimiento en cultivos.

Algunas causas: tromboflebitis séptica y no séptica, embolismo pulmonar, medicamentos, sinusitis complicada en pacientes con sonda nasogástrica, infección de vías urinarias y neumonía.⁶

Fiebre de origen oscuro en pacientes neutropénicos

Fiebres recurrentes con cuenta de neutrófilos menor de 500 por mm³, o se espera que disminuyan por debajo de esta cifra en 1 o 2 días. Además, se han estudiado durante tres días, sin un diagnóstico establecido con un mínimo de dos días sin crecimiento en cultivos.

Algunas causas: infecciones bacterianas, candidiasis hepatoesplénica y aspergilosis.⁶

Fiebre de origen oscuro asociada con VIH

Paciente ambulatorio con fiebres recurrentes en un periodo de cuatro semanas o paciente hospitalizado con fiebre recurrente en un lapso de tres días, con un mínimo de dos días, sin evidencia de crecimiento en cultivos.

Algunas causas: *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Pneumocystis jirovecii*, citomegalovirus, sarcoma de Kaposi, linfomas y medicamentos.⁶

Inicio del protocolo de estudio de pacientes con fiebre de origen oscuro

El pensamiento adquirido para el estudio de la fiebre de origen oscuro requiere de adiestramiento y destreza por parte del especialista en Medicina Interna, quien busca adaptar el protocolo de estudio a las condiciones del paciente. La edad, el género, el estado nutricional, las enfermedades asociadas, los antecedentes familiares o personales, los viajes recientes, permiten individualizar el estudio de cada caso; sin embargo, siempre ha existido un problema que corresponde a la solicitud de los estudios de laboratorio o gabinete establecidos para que se de inicio al protocolo de estudio. Estos estudios son los que deben aplicarse antes que el paciente pueda encajar en el

concepto de fiebre de origen desconocido.⁷ Una sugerencia del protocolo de estudio es la propuesta por Arnow y Flaherty, acerca del mínimo de investigaciones que deben tener los pacientes para ser incluidos en la definición de fiebre de origen oscuro de manera apropiada, para mostrar la totalidad de estudios, que recomienda la revisión de la cita bibliográfica proporcionada.⁸

La prueba para VIH debe solicitarse en todo caso de fiebre de origen oscuro tomando con mayor importancia el síndrome retroviral agudo, con una presentación clínica similar al síndrome mononucleósico, con fiebre en 96%, linfadenopatías en 74%, faringitis y rash maculopapular en 70%, mialgias, artralgias en 54%, diarrea y cefalea en 32%, siguiendo la hepatoesplenomegalia, pérdida de peso sin causa aparente y candidiasis oral. Cuando la infección por VIH se confirma debe solicitarse conteo de células CD4, si es posible cuenta CD8 y relación CD4/CD8. Además, carga viral y recordar que los pacientes pueden evolucionar como típicos (60%, tiempo entre infección y evolución de SIDA sin tratamiento, de 10 a 12 años), rápidos (10 a 20% evolucionan en menos de cinco años), lentos (libres de SIDA por más de 15 años con cifras de CD 4 normales, carga viral menor de 10,000 copias RAN/mL) y los no progresados a largo plazo (sólo 1% fueron infectados en un lapso de ocho años, sin tratamiento, CD4 normales, carga viral de 500 a 1000 copias/RNA/mL).^{37,38}

Pruebas diagnósticas para protocolizar al paciente con fiebre de origen oscuro

Estudios de laboratorio en su primera fase

El protocolo de estudio de la fiebre de origen oscuro debe iniciarse con estudios sencillos, comenzando con la biometría máximo de 6, para muestra de anaerobios y hongos, con tiempo mínimo promedio de cultivo de dos semanas (para el grupo HACEK, para mayor detalle véase el Cuadro 2), análisis de orina, sangre oculta en heces (considerando que la causa principal de los resultados positivos en las personas jóvenes son los pólipos y colitis ulcerosa y en personas adultas el cáncer de colon o recto). Hay que recordar que el examen PPD puede resultar negativo en tuberculosis miliar, sarcoidosis, enfermedad de Hodgkin, desnutrición y SIDA.^{2,3,7-20}

Estudios de gabinete en su primera fase

Radiografía de senos paranasales, de tórax y abdomen, procedimientos de imagen simples, como el ultrasonido

abdominal (vía hepatobiliar, riñones y bazo) y ultrasonido pélvico (vejiga, próstata, útero y anexos), ecocardiografía transtorácica-transesofágica (endocarditis bacteriana, criterios de Duke, pericarditis, endocarditis trombótica no bacteriana, mixomas auriculares), ultrasonido Doppler de miembros superiores e inferiores (ver el apartado de imagenología en el Cuadro 3), siendo todos ellos en ocasiones suficientes para integrar un diagnóstico en pacientes con fiebre de origen oscuro clásica.^{2,3,7-20}

Estudios de laboratorio complementarios

El estudio de la proteína C reactiva toma importancia cuando se secreta por el hígado, dependiendo su regulación de citocinas, como la interleucina 1 (1beta), la interleucina 6 y el factor de necrosis tumoral; se produce en las 4 a 6 horas posteriores a la lesión del tejido o inflamación del mismo. Su valor se encuentra con pico a las 36 horas del proceso de daño tisular. Todos los pacientes con un gammagrama con leucocitos marcados 111In positivo tendrán un valor de PCR elevado.

Pulliam y colaboradores demostraron que la PCR cuantitativa es más sensible, más específica y con mayor valor predictivo en casos de bacteremia y neumonía ocultas, así como infecciones bacterianas severas, como una sola entidad, esto con un predominio en niños y adolescentes. La infección de vías urinarias es la principal causa de su elevación en estos grupos de edad; sin embargo, en parte de su trabajo el autor menciona que los tres estudios citados suelen sobreponerse y demostrar, incluso que la PCR es equivalente o de menor utilidad que la cuenta total de leucocitos o la diferencial neutrofílica para procesos ocultos (bacteremia, neumonía o infección de vías urinarias).³ En los niños, la elevación de la PCR sugiere, en la mayoría de los casos, procesos infecciosos, pero también suele observarse en otras afecciones inflamatorias, no así en casos de fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis cervical en pacientes menores de cinco años.²¹

Entre los nuevos biomarcadores, la procalcitonina se utiliza en enfermedades agudas y debe considerarse al pensar en procesos inflamatorios e infecciosos (bacterianos), con elevación de hasta mil veces su valor normal, sobre todo en sepsis y meningitis, con una sensibilidad de 96 y especificidad de 87%. Además, su elevación es más temprana que la PCR, y es de nula importancia en infecciones virales.

Es necesario correlacionar los estudios de laboratorio y gabinete porque un paciente con infección o inflamación

Cuadro 1. Causas de fiebre de origen oscuro^{6,7,8,29,30}

<i>Infecciones generalizadas</i>	<i>Neoplasias</i>	<i>Alteraciones en la termorregulación</i>
Tuberculosis	Malignas	Central
Tifoidea	Enfermedad de Hodgkin	Tumor cerebral
Endocarditis infecciosa	Linfoma no Hodgkin	Evento vascular cerebral
Brucelosis	Histiocitosis maligna	Encefalitis
Paludismo	Leucemia	Disfunción hipotalámica
Virus de Epstein Barr	Granulomatosis linfomatoide	
Citomegalovirus	Hepatoma	Periférica
VIH	Carcinoma renal	Hipertiroidismo
	Carcinoma pancreático	Feocromocitoma
	Cáncer broncogénico	
	Cáncer de colon	
	Cáncer de vesícula biliar	
	Sarcoma	
	Benignas	
	Mixoma atrial	
	Enfermedad de Castleman	
	Angiomiolipoma renal	
<i>Infecciones localizadas</i>	<i>Otras</i>	<i>Enfermedades metabólicas</i>
Abscesos intraabdominales o pélvicos	Tromboembolia pulmonar	Insuficiencia suprarrenal
Abscesos perirrenales	Fiebre del Mediterráneo	Neutropenia cíclica
Pielonefritis	Fiebre facticia	Urticaria, amiloidosis
Colecistitis	Disección aórtica	Enfermedad de Fabry
	Medicamentos	Hipergammaglobulinemia D
	Hematomas	Síndrome de Muckle-Wells
	Gota	Hipertrigliceridemia tipo V
	Hemoglobinopatías	
	Cirrosis	
	Síndrome post infarto de miocardio	
	Embolia pulmonar recurrente	
	Tiroiditis subaguda	
	Necrosis de tejidos	
<i>Enfermedades del tejido conjuntivo</i>	<i>Enfermedades granulomatosas</i>	
Angeítis necrosante	Enfermedad de Crohn	
LES	Hepatitis granulomatosa	
Artritis reumatoide	Granuloma de la línea media	
Enfermedad de Still	Granulomatosis de Wegener	
Enfermedad de Behcet	Sarcoidosis	
Eritema multiforme		
Eritema nodoso		
Arteritis de la temporal/ polimialgia reumática		
Vasculitis/ neumonitis con hipersensibilidad		
Enfermedad mixta del tejido conectivo		
Poliarteritis nodosa		
Fiebre reumática		
Síndrome de Schnitzler		
Enfermedad de Takayasu		
Enfermedad de Weber-Christian		
Policondritis recidivante		

* Consideramos las enfermedades infecciosas más frecuentes, por lo que se recomienda revisar la bibliografía para un detalle más fino de estas causas.

Cuadro 2. Puntos clave obtenidos por la historia clínica que pueden sugerir el abordaje inicial³⁵

Ingestión de medicamentos o intoxicación	Intoxicación/fiebre por gases Intoxicación/fiebre medicamentosa (antimicrobianos beta lactámicos, quinidina, antineoplásicos, fenitoína...)	Historia reciente de evento vascular cerebral	Endocarditis con cultivo negativo Arteritis de Takayasu Poliarteritis nodosa
Historia de mordedura por garrapata	Enfermedad de Lyme Enfermedad por Bartonella	Tos productiva	Tuberculosis Coxiella Psitacosis Fiebre tifoidea Cáncer pulmonar Fiebre reumática
Contacto con animales/pájaros	Psitacosis Leptospirosis Brucelosis Toxoplasmosis Bartonelosis Coxiella Mordedura de rata	Visión borrosa o dolor ocular	Arteritis de la temporal Endocarditis con cultivo negativo Absceso cerebral Arteritis de Takayasu
Mialgia	Triquinosis Endocarditis con cultivo negativo Poliarteritis nodosa Artritis reumatoide Fiebre del Mediterráneo Polimiositis	Fatiga	Carcinoma Linfoma Infección por citomegalovirus Fiebre tifoidea Lupus eritematoso sistémico Artritis reumatoide Toxoplasmosis
Cefalalgia	Enfermedad por Bartonella Mordedura de rata Meningoencefalitis crónica Malaria Brucelosis Tumores en el sistema nervioso central	Dolor abdominal	Poliarteritis nodosa Fiebre del Mediterráneo Enfermedad por Bartonella
Confusión/ deterioro del estado cognitivo	Meningitis por sarcoidosis/ tuberculosis/ criptococosis/ Carcinomatosis Osteomielitis vertebral Malignidad del SNC Brucelosis Fiebre tifoidea Infección por VIH	Dorsalgia-lumbalgia	Brucelosis Endocarditis con cultivo negativo
* Endocarditis de cultivo negativo: Considerar Grupo HACEK (<i>Haemophilus aphrophilus</i> , <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> , <i>Cardiobacterium hominis</i> , <i>Eikenella corrodens</i> , <i>Kingella kingae</i>), <i>Bartonella</i> , <i>Legionella</i> , <i>Coxiella</i> , <i>Chlamydia psittaci</i> , hongos.		Cervicalgia	Tiroiditis subaguda Enfermedad de Still Arteritis de la temporal Mastoiditis Flebitis yugular séptica

Cuadro 3. Posibles causas de enfermedad de origen oscuro en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana⁵⁻⁸

Condiciones de mayor frecuencia	Comentarios
Infecciones por micobacterias Infecciones bacterianas	La causa más frecuente Abscesos y colecciones ocultas, endocarditis, sífilis, sepsis dental, infecciones sistémicas por bacterias entéricas.
Leishmaniasis visceral Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> Infecciones fúngicas diseminadas Infecciones virales diseminadas Linfoma Hodgkin, linfoma no Hodgkin y otras malignidades	Criptococosis, histoplasmosis, penicilinosis Citomegalovirus, herpes simple, herpes varicela zoster, parvovirus. Sarcoma de Kaposi
<i>Condiciones de menor frecuencia</i>	
Enfermedades del tejido conectivo	Lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, enfermedad de Still, poliarteritis nodosa, arteritis de células gigantes.
Patología endócrina Neoplasias	Alteraciones tiroideas Tumores sólidos (renal, colon), leucemias, histiocitosis maligna. Malaria, absceso hepático amibiano, cryptosporidiasis, babesiosis. Enfermedad de Castleman, sarcoidosis, fiebre facticia.
Infecciones parasitarias Misceláneas	

puede no demostrar anomalías en la radiografía de tórax. Si tiene cifras disminuidas en la cuenta de neutrófilos 85% de los pacientes tienen imágenes evidentes de neumonía en la radiografía, con una cuenta de neutrófilos mayor de 1000/mm³, no así los que carecen de evidencia, con una cuenta en 81% de los casos menor de 1000/mm³ de polimorfonucleares y 70% con menos de 500 polimorfonucleares por milímetro cúbico. Es más frecuente que aparezcan infecciones si el paciente tiene cifras de neutrófilos menores de 3,000 células por mm³. Boogs y Raab demostraron causas frecuentes, como bacteremias y neumonías. Silver demostró que los pacientes con neutropenia y fiebre de origen oscuro tendrían faringitis e infección de vías urinarias como agentes causantes. Está demostrado que hay mayor riesgo de infección si las cuentas de neutrófilos y linfocitos están disminuidas (con evolución desfavorable con neutropenia aislada respecto a la linfopenia aislada).²²

En la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar son de gran apoyo la toma de hemocultivo, tinciones, PCR y adenosin deaminasa. Un cultivo positivo se considera evidencia de diseminación de *Micobacterium avium*; cuando se obtienen cultivos negativos y permanece en la idea del clínico la existencia de tuberculosis pulmonar, siempre debe considerarse realizar la aspiración y cultivo de médula ósea. Para cuadros fúngicos, como la histoplasmosis, puede encontrarse elevación de la deshidrogenasa láctica,

además es de utilidad el hemocultivo, cultivo de médula ósea y biopsia de la misma.²³

Estudios de gabinete, estudios invasivos y biopsias

El estudio de la fiebre de origen oscuro continúa con estudios más complejos, incluso invasivos; sin embargo, debe hacerse la continua exploración física del paciente, reinterrogando signos y síntomas, si es necesario considerar nueva toma de estudios de laboratorio y gabinete. Las herramientas con las que a continuación damos seguimiento al estudio de la fiebre de origen oscuro son la endoscopia alta y baja, la toma de biopsia (todo estudio biopsiado debe cultivarse para bacterias, micobacterias y hongos, con tinciones de hematoxilina-eosina, PAS, tricrómico de Masson, plata, azul de Prusia, Ziehl-Neelsen, Giemsa, por mencionar algunas; están contraindicados para la ejecución de biopsia la hemoglobina menor de 10 mg/dL, cuenta plaquetaria menor a 80,000, tiempo de protrombina mayor a 4 segundos del control o actividad de protrombina menor a 60%, alteraciones de la coagulación, derrame pleural derecho y ascitis en caso de ser biopsia hepática, falta de cooperación del paciente y deberán contar con una imagen previa de ultrasonido o tomografía),²⁴ estudios más completos como la tomografía computarizada simple-contrastada o de alta resolución, broncoscopia con lavado bronquioloalveolar, resonancia magnética (superior a la TAC en demostrar

abscesos intraabdominales y disección aórtica) y estudios de medicina nuclear.^{3,7,8,10,11,13,15,16,17, 19,20}

La biopsia hepática siempre tendrá mayor beneficio y mayor sensibilidad cuando se acompañe de hepatomegalia, esplenomegalia y fosfatasa alcalina elevada, con un valor predictivo de hasta 86.1% cuando presente organomegalia. La biopsia puede realizarse en forma externa guiada por ultrasonido o, bien, a través de laparoscopia. Holtz y colaboradores describen que aunque la patología infecciosa es la más frecuente en los pacientes con fiebre de origen oscuro, los abscesos abdominales y la patología hepatobiliar es lo menos frecuente en pacientes inmunocompetentes.⁵

La biopsia percutánea hepática en pacientes con VIH tiene una sensibilidad alta y permite realizar el diagnóstico definitivo en 43.1% y contribuye al mismo en 22.4% adicional.^{5,25} Tiene una sensibilidad de 72.5% para diagnosticar histoplasmosis y tuberculosis, evidenciando granulomas. Además, se logran identificar otras causas de fiebre de origen oscuro en VIH: diseminación por citomegalovirus, linfoma y la enfermedad por el complejo de *Mycobacterium avium*. El estudio hepático invasivo es de importancia porque una imagen por tomografía o ultrasonido puede mostrar falsos positivos con resultados normales. Además, las pruebas de función hepática tienen resultados alterados en pacientes con patología hepática con fiebre de origen oscuro y en pacientes con hígado no

afectado y fiebre de origen oscuro.^{5,24} Las complicaciones de la biopsia hepática se reportan en 0.06 a 0.32%; la mortalidad como causa de la biopsia se reporta en 0.009 a 0.12%.¹³

La biopsia de médula ósea es una herramienta segura en el diagnóstico de la fiebre de origen oscuro, sobre todo en pacientes inmunocomprometidos, como lo es en los pacientes con la infección por VIH, pacientes con neutropenia, con hipogamaglobulinemia (IgG menor al 50%) y quienes han recibido un trasplante de órgano.¹ Hot y colaboradores estudiaron pacientes inmunocompetentes, entre 20 y 88 años de edad, con duración de la fiebre en promedio de 43 días (21-350 días), debe realizarse biopsia de médula ósea en los primeros 10 días de la hospitalización, con un cuadro mínimo de 57 días de fiebre. Los resultados aportados en estos pacientes fueron: infección en 17.7%, neoplasia en 28.4%, enfermedad inflamatoria no infecciosa en 24.6%, misceláneo en 10.7% y sin diagnóstico en 18.6%.²⁵ Se concluye que este método de investigación de la fiebre de origen oscuro no es de gran apoyo en pacientes inmunocompetentes (con una utilidad sólo de 0 a 2%), no así en pacientes con VIH que logran un diagnóstico hasta en 37.9%.^{12,13,25} Un apoyo en el pensamiento del clínico, previo a la toma de biopsia de médula ósea, o en caso de positividad para ésta, es la revisión clínica y de laboratorio. Se encuentra asociación la mayoría de las veces con trombocitopenia, anemia (de manera prioritaria la cuenta de hemoglobina), deshidrogenasa láctica y beta 2 microglobulina elevadas; no así la proteína C reactiva y la sedimentación eritrocitaria.^{9,27,28}

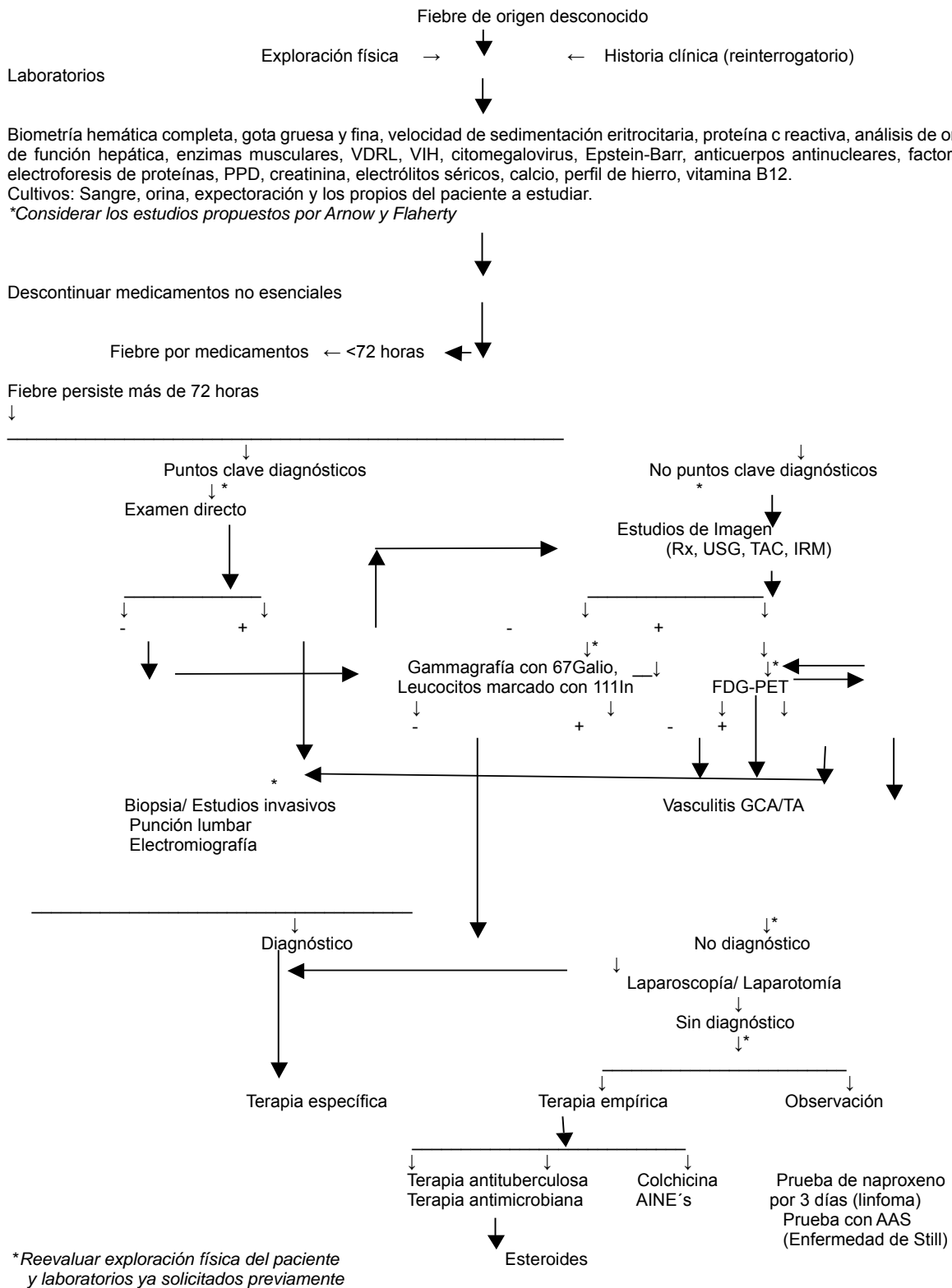
Cuadro 4. Padecimientos más frecuentes observados en los pacientes con SIDA, según el conteo celular CD4+⁷

Padecimiento	Conteo de linfocitos CD4+/mm ³
Angiomatosis bacilar	Cualquier cifra
Infecciones gastrointestinales	Menor a 200
Diarrea por <i>Clostridium difficile</i>	Cualquier cifra
Diarrea por <i>Cryptosporidium</i>	Menor a 100
Diarrea por citomegalovirus	Menor a 50
Diarrea por <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Cualquier cifra
Diarrea por micobacterias atípicas	Menor a 50
Diarrea por <i>Microsporidium</i>	Menor a 50
Candidiasis esofágica	Menor a 100
Toxoplasmosis cerebral	Menor a 200
Criptococosis cerebral	Menor a 50
Retinitis por Citomegalovirus	Menor a 50
Linfoma primario del sistema nervioso central	Menor a 40
Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Menor a 200
Neumonía por <i>Mycobacterium avium</i>	Menor a 100
Neumonía por hongos	Menor a 200
Sarcoma de Kaposi	Cualquier cifra
Linfoma	Menor a 200
Leishmaniasis visceral	Menor a 200

Cuadro 5. Clasificación de vasculitis según el consenso establecido en Chapel-Hill en 1993

Vasculitis de grandes vasos	<ul style="list-style-type: none"> • Arteritis de grandes vasos (temporal) • Arteritis de Takayasu
Vasculitis de medianos vasos	<ul style="list-style-type: none"> • Panarteritis nodosa • Enfermedad de Kawasaki
Vasculitis de pequeños vasos	<ul style="list-style-type: none"> • Granulomatosis de Wegener
Síndrome de Churg-Strauss	<ul style="list-style-type: none"> • Poliangeítis microscópica
Púrpura de Henoch Schonlein	<ul style="list-style-type: none"> • Vasculitis crioglobulinémica esencial • Vasculitis leucocitoclástica cutánea

Cuadro 6. Investigación del paciente con fiebre de origen desconocido^{3,6,11,15,23,24,25,27,30-35}



La utilidad de la biopsia de médula ósea y el cultivo de la misma es motivo de controversia en pacientes con VIH, es mayor la efectividad cuando se suma este método diagnóstico con el hemocultivo, prioritarios para evidenciar procesos por micobacterias e infecciones por hongos. (La biopsia de médula ósea es pobre para realizar el diagnóstico de linfoma en pacientes con VIH, debido a que esta neoplasia sólo afecta 30% de la médula por encontrarse en un estadio intermedio-alto.)²⁶ Después de realizar la biopsia de médula ósea debe teñirse y cultivarse, para aerobios, anaerobios y micobacterias. En su estudio pueden observarse depósitos de hierro, hiperplasticidad, plasmocitosis intersticial, eosinofilia, nódulos linfoides; sin embargo, no representan claves diagnósticas de la fiebre de origen oscuro. Los pacientes que ya presentaban algún curso esteroide, no tienen diferencia estadística en los reportes de resultados de la biopsia.²⁵

El síndrome inflamatorio de reconstitución inmune debe considerarse de suma importancia en pacientes que inician el tratamiento antirretroviral junto con el tratamiento para micobacterias, con una prevalencia de 23% en los que padecen ambas infecciones vs 10% en quienes sólo tienen tratamiento contra la micobacteria. Esto es de importancia clínica debido a que estos pacientes, de manera súbita, pueden mostrar un estado febril con deterioro clínico o radiológico.^{4,22}

Última fase de estudio

La laparotomía o laparoscopia exploradora aún está referida en la bibliografía como parte del estudio de la fiebre de origen oscuro en caso de que todo lo anterior falle. La mortalidad es de 4 y 12% por complicaciones.¹³ Durante el procedimiento deberán recolectarse biopsias de hígado, bazo, ganglios mesentéricos, retroperitoneales, mesenterio, grasa, músculos en manecillas del reloj y realizar, incluso, apendicectomía. Siempre debe considerarse el inicio del tratamiento empírico para tuberculosis después que se hayan descartado cada uno de los métodos diagnósticos. También deben tenerse bases sólidas para iniciar la profilaxis antibiótica.^{7,8,29,35,36}

Medicina nuclear

El 2-(18F) fluoro-2-deoxy-D-glucosa (FDG) con tomografía por emisión de positrones (PET) es uno de los recientes avances en imagenología considerados en el estudio de la fiebre de origen oscuro; antes de establecer el satisfactorio

uso de este método es conveniente recordar la biocinética del marcador FDG.¹⁵

La captura celular del FDG puede entenderse por tres mecanismos:

1. Difusión pasiva.
2. Por transporte activo (transportador de Na/glucosa en vía renal e intestinal).
3. A través de los GLUT 1-13, es principalmente en el tejido maligno donde frecuentemente se encuentran los GLUT 1, 3 y 5 en el tubo gastrointestinal (esófago, colon, páncreas), pulmón, cabeza y cuello y tejido tiroideo, entre otros.¹⁵

El FDG se fosforila en el interior de la célula por la hexocinasa (4 isoenzimas) hasta 2'-FDG-6 fosfato; las de mayor importancia son en el tejido maligno; la hexocinasa II y, en menor proporción la tipo I; el contenido de la glucosa-6-fosfatasa que revierte la fosforilación del (18F) FDG es débil en múltiples tejidos y tumores y es en estos tejidos donde 2'-FDG-6 fosfato es atrapado.¹⁵

El marcador aplicado por vía intravenosa se capta en tejidos con gran consumo de glucosa; se filtra en el glomérulo renal y una pequeña proporción se reabsorbe en el túbulo renal; con esto puede obtenerse la imagen transcurridos apenas 30 a 60 minutos. (En el tejido cerebral se observa una gran acumulación, sobre todo en la corteza y los ganglios basales; en el corazón es poca la captura que con frecuencia es en parches. En el aparato gastrointestinal depende del peristaltismo, donde es difuso o circunscrito. En la médula ósea la captura es elevada, sobre todo en pacientes febriles porque las interleucinas incrementan la presentación de los transportadores tipo GLUT.)¹⁵

Leucocitos marcados se basa en la inflamación, por sí sólo tiene una eficacia de 40 a 80% para diagnóstico en fiebre de origen oscuro. La captura del marcador se efectúa en los granulocitos hasta 87%, ocurriendo de manera óptima con una temperatura de 37°C. La captura sucede en los primeros 60 minutos. De igual manera, el marcador FDG ingresa en los neutrófilos en donde encuentra células activadas en un proceso inflamatorio con expresión de GLUT 1 y 3 sin intervenir el proceso de estímulo por interleucinas. En el neutrófilo es más evidente la captura del marcador luego de 24 horas debido a la activación de genes con síntesis de novo del GLUT 1.¹⁵ Las hiperglucemias (mayores de 180 mg/dL) disminuyen la expresión de GLUT 1 en lesiones

inflamatorias no infecciosas y GLUT 3 en las de origen infeccioso. Además, disminuye la captura del marcador en células mononucleares de sangre periférica con cifras mayores de 250 mg/dL; en cambio, cuando se encuentran células tumorales, se afectan poco con la hiperglucemia. Esto puede explicarse porque las cifras elevadas de glucosa predisponen a hiperinsulinemia secundaria con expresión de GLUT 4 y captura de glucosa en tejidos como: corazón, tejido graso y músculo estriado, que disminuyen la expresión del resto de transportadores.¹⁵ Este método diagnóstico abarca un gran espectro de posibles etiologías causantes de fiebre de origen oscuro. Una vez evidenciado el tejido, continuará la investigación con otros métodos más específicos y quizá invasivos. Hasta el momento, los estudios prospectivos³⁰ y retrospectivos²⁷ han estudiado población con fiebre de origen oscuro del subtipo clásico.¹⁵

Los estudios de Medicina Nuclear juegan un papel diagnóstico importante como procedimiento de segunda línea en el manejo de hasta un tercio de pacientes con fiebre de origen oscuro clásica. Luego de comprender el mecanismo de la FDG, se recuerda que los pacientes deben llevar una dieta sin carbohidratos un día previo al estudio, para disminuir así la captura del marcador en el miocardio. Se inyectan, aproximadamente, 4 MBq (0.1 mCi/kg de F18-FDG, con máximo de 333 MBq (9 mCi). El estudio se inicia a los 90 minutos posteriores a la administración del marcador y finaliza a los 30 minutos.

El estudio de la fiebre con 2-(18F) fluoro-2-deoxy-D-glucosa permite, tempranamente, la detección focal de la afección incluso sin cambios anatómicos, al mismo tiempo implica también patrón de autoinmunidad por la inflamación de base. En la última década, el FDG ha reemplazado a otros métodos, como los leucocitos marcados y el 67galio-citrato por múltiples razones; en primer lugar, se acumula en focos infecciosos, focos de malignidad, granulomas y en procesos inflamatorios no infecciosos; no requiere estímulo para lograr la migración del radiomarcador. Es posible un diagnóstico rápido en dos horas y es de 24 horas con leucocitos marcados, con 111In o con 99mTc-HMPAO y de hasta 48 horas con el 67galio-citrato; además, tiene mayor sensibilidad. Sin embargo, un inconveniente es su excreción, debido a que al ser del tipo renal, limita la identificación de alguna afección a través de esta vía.³

El estudio con leucocitos marcados no se ha descartado como método diagnóstico y como valoración de un

tratamiento. Es de gran utilidad en patología inflamatoria (infecciosa abdominal, como por ejemplo, en el estudio de infección de orificios de salida en pacientes con diálisis peritoneal continua ambulatoria, a través de gamagramas abdominales con marcador leucocitario de 99mTc- HM-PAO con una sensibilidad de 83% y especificidad de 75% y sensibilidad de 100% para el diagnóstico de peritonitis). El diagnóstico oportuno es decisivo por la mortalidad hasta de 10%. Llega a encontrarse, incluso, en 85% de *S. aureus* como agente causal.^{21,31} El diagnóstico de peritonitis se realiza con la siguiente tríada: dolor abdominal, signos de irritación peritoneal, líquido peritoneal turbio más o menos mayor de 100 células por mililitro, más de 50% de neutrófilos y cultivo positivo de líquido peritoneal; dos o más hacen el diagnóstico.²⁰ Es de gran apoyo diagnóstico en padecimientos como: enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad pélvica inflamatoria, sepsis intraabdominal, apendicitis e infecciones posquirúrgicas.

El estudio con 67galio-citrato también es de gran utilidad en patología abdominal (además de apoyo pulmonar para padecimientos como sarcoidosis y neumonía por *P. jirovecii*), aunado al uso de la TAC, pero con una sensibilidad pobre, como se describe más adelante. Otros radiotrazadores utilizados con menor éxito son los antibióticos-99mTc, anticuerpos antigranulocitos-99mTc, octeoscan-111In, HIG-99mTc, proteínas y péptidos (IL-1,2 y 8), MIBG-I131 y anticuerpos monoclonales que por el momento no se tienen datos concluyentes de su valor diagnóstico.^{32,33} El estudio más habitual en procesos infecciosos es con galio67, excepto en el proceso agudo de osteomielitis y en la actualidad en procesos malignos, aunque en años previos era el HIG-99mTc el principal marcador en los procesos infecciosos.^{19,20,31,32}

En la fiebre de origen oscuro se revisaron diversos métodos diagnósticos que llevaron a la conclusión de que: la biopsia hepática tiene rendimiento diagnóstico de 14 a 17% y la biopsia de médula ósea sólo 2%, criterios de Duke con especificidad de 99%. La TAC de abdomen aporta una sensibilidad y especificidad de 71%. El gamagrama con Tc99 tiene sensibilidad de 40 a 75% y especificidad de 93 a 94%. La IgG marcada con In111 tiene 69 a 79% y 47 a 82% de especificidad y sensibilidad, respectivamente. Los leucocitos marcados con In111 tienen especificidad de 78 a 86% y sensibilidad de 45 a 60%, el galio 67 sensibilidad de 54-67% y especificidad de 70-78%. La laparoscopia-laparotomía diagnóstica no se recomienda en la actualidad

porque se cuenta con estudios novedosos, como la tomografía y Medicina Nuclear, que sólo proporcionan mayor morbilidad y mortalidad.¹⁹

¿Por qué utilizar el FDG-PET?

El estudio de FDG-PET tiene una sensibilidad de 81 a 84% y especificidad de 86% para detectar la causa del cuadro febril y el estudio de ⁶⁷galio-citrato tiene una sensibilidad de 67% y especificidad de 78%; sin embargo, el marcador FDG contribuye hasta en 55% con el diagnóstico final de la fiebre de origen oscuro; además cualquier foco anormal evidenciado por el galio, que indudablemente será detectado por el FDG-PET.^{15,32}

Enfermedades del tejido conectivo y métodos de imagen

Las enfermedades del tejido conectivo y algunas vasculitis son parte de las causas de la fiebre de origen oscuro en la forma clásica. (Cuadro 2) La arteritis de células gigantes, acompañada o no de polimialgia reumática, representa 17% de los casos de fiebre de origen oscuro en pacientes de edad avanzada. En este grupo, pese a la edad, habrá que considerar que este tipo de enfermedades suele tener síntomas no clásicos, como la arteritis de Takayasu, motivo por el que a pesar de tener resultado positivo en el estudio de galio se busca la detección con FDG-PET, por lo que en la actualidad persiste como una causa de fiebre de origen desconocido, literalmente oculta y subdiagnosticada (puede tener falsos negativos en vasos menores de 4 mm). Con el FDG-PET puede monitorizarse la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.^{11,15} En estas enfermedades tiene una sensibilidad de 77 a 92% y alta especificidad de 89 a 100% en el diagnóstico, tratándose de las vasculitis de grandes vasos en pacientes sin tratamiento y con elevación de marcadores de fase aguda como causa de fiebre de origen oscuro, además de que es superior a la resonancia magnética en lo que respecta al estudio corporal total en el paciente con vasculitis de grandes vasos.¹⁵ En vasculitis de medianos y pequeños vasos como: el síndrome de Churg-Strauss, la enfermedad de Wegener y la poliarteritis nodosa, pueden detectarse siempre que un vaso grande se encuentre afectado o haya daño inflamatorio en el tejido circundante.¹⁵

Combinación de métodos de imagen

El híbrido de imágenes como PET/TAC y PET/resonancia magnética podrán tener mayor repercusión en el diagnós-

tico; el estudio híbrido con PET/TC logra establecer una localización preferencial en los abscesos de abdomen, bazo, hígado y cadera. Algunos de los diagnósticos encontrados con este método en pacientes con fiebre de origen oscuro son: neumonía, arteritis de vasos grandes y fiebre por medicamentos.³ Después de excluir alguna enfermedad sistémica por otros medios diagnósticos, y si el PET/CT es negativo, debe evitarse la realización de más estudios en su investigación.³ Keidar y su grupo proponen que el F-18 FDG PET/CT sea una modalidad no invasiva, utilizada como parte inicial en la investigación diagnóstica de pacientes con fiebre de origen oscuro; sin embargo, aún sin poder determinar su sensibilidad y especificidad.³⁰

Los padecimientos oncológicos son un tema que se ha descuidado y permanece oculto por un desarrollo y presentación multicolor a través de diversos mecanismos, como la infección oculta, inflamación, vasculitis y neutropenia. En el primer año de cursar con fiebre de origen oscuro los pacientes tienen alto riesgo de padecer enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, leucemia, mieloma múltiple, sarcomas, tumores de hígado, cerebro, riñón, colon y páncreas, seguido de cáncer de próstata, vejiga, ovario, vesícula, estómago y recto.

Las neoplasias hepáticas malignas de origen mesenquimatoso son raras y menores a 1% de las lesiones malignas primarias. El angiosarcoma hepático es el más común, hasta en 36%, además de encontrar sarcomas embrionarios, leiomiomas y sarcomas inespecíficos. Todos ellos se manifiestan con: cuadro febril, anemia, dolor, pérdida de peso, tumores abdominales y hemoperitoneo; el diagnóstico se establece con apoyo de imagen y biopsia.³⁹

El paciente puede llegar a tener: sarcomas, cáncer bucal, esofágico, gástrico, de colon, recto, hígado, vesícula y páncreas, seguido de cáncer pulmonar, mamario, cervicouterino, ovario, próstata, testículo, riñón, vejiga, ojo, cerebro, tiroides y procesos hematológicos posterior al año y en los siguientes 18 años (los de mayor frecuencia con pronóstico desfavorable si se diagnostica en el primer año de la fiebre de origen desconocido), posterior al año de cursar con fiebre de origen oscuro y tener la sospecha de patología neoplásica, es frecuente encontrar procesos hematológicos. La metástasis no varía, dependiendo del tiempo establecido para encontrar la procedencia del cáncer. Existen escasas revisiones que documenten la fiebre de origen oscuro asociada con neoplasia. Toft y su grupo estudiaron la población danesa de los años 1977 a

1997 y encontraron a la población mayor de 60 años más susceptible a padecer ambas afecciones juntas. Además, observaron una disminución significativa en la frecuencia de las enfermedades malignas, que fue incluso de 30% en el decenio de 1970, hasta 9% en la década de 1990, con demostración del apoyo de los métodos diagnósticos actuales, como la tomografía y la resonancia magnética.^{8,14, 15,19}

CONCLUSIONES

El concepto de fiebre de origen desconocido (fiebre de origen oscuro) ha asumido diversas denominaciones a través de los años, sin que esto permita dejar considerar a la fiebre *per se* como un signo clave de algún padecimiento que aún no se ha identificado; por lo que en muchos casos se convierte en uno de los protocolos de estudio más amplios y extenuantes en el área de la Medicina Interna. Este protocolo requiriere, frecuentemente, valoraciones multidisciplinarias y no puede limitarse a las enfermedades infecciosas, porque existen padecimientos inmunológicos, inflamatorios y neoplásicos.

La fiebre de origen oscuro se divide en cuatro categorías: 1) Clásica: en pacientes inmunocompetentes, 2) nosocomial, 3) en pacientes neutropénicos y 4) asociada con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Este protocolo es diferente en cada paciente (individualizado); comprende diferentes fases, empleando en cada una de ellas la experiencia clínica de los internistas, los antecedentes clínicos de la presentación del padecimiento, la exploración física minuciosa y repetida. Además, debe apoyarse con los estudios de laboratorio y de gabinete basados en los elementos más sencillos, hasta orientar la indicación de los nuevos biomarcadores e incorporar la utilidad de conocer la medicina molecular del genoma humano, hasta los estudios invasivos y de imagen más recientemente incorporados en el estudio de muchas enfermedades, gracias a los avances de la tecnología. Puede y debe partirse de los elementos diagnósticos con los que se disponga en el sitio donde se estudie al paciente.

En la actualidad, aún no existe un algoritmo estipulado que se aplique indiscriminadamente a todos los pacientes y no creemos que pueda disponerse de él en algún momento de la evolución de la Medicina, por eso los especialistas en Medicina Interna son y serán los responsables de actualizarse y conocer los avances de la tecnología para llevar a

cabo este actualizado y enriquecido protocolo de estudio que sigue siendo todo un reto en la medicina moderna.

REFERENCIAS

1. Hot A, Jaisson I, Girard C, French M, et al. Yield of bone marrow examination in diagnosing the source of fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 2009; 169(21):2018-2023.
2. Lozano F, León E, Gómez-Mateos J, et al. Fiebre de origen desconocido. Actitudes diagnósticas. *En: Medicina* 1998; 3558-3566.
3. García-Ordóñez M, Colmenero MJ, Jiménez-Oñate F, Martos F, et al. Diagnostic Usefulness of Percutaneous Liver Biopsy in HIV-Infected patients with Fever of Unknown Origin. *Journal of Infection* 1999;38:94-98.
4. Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, et al. *Harrison's. Principles of Internal Medicine*. 16a ed. New York: McGraw-Hill, 2005;108-121.
5. Cuello C, Támez L, Valdéz J. Leucocitos en sangre, eritrosedimentación y proteína C reactiva en pacientes de 0 a 90 días de edad con fiebre sin focalización. *An Pediatr (Barc)* 2008;68(2):103-109.
6. Ruiz S, García A, Rodado S, De la Torre M, y col. Diagnóstico de las complicaciones infecciosas de la diálisis peritoneal continua ambulatoria mediante leucocitos marcados con 99mTc-HMPAO. *Rev Esp Med Nucl* 2004;23(6):403-413.
7. Forsvoll J, Oymar K. C-reactive protein in the periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Acta Paediatrica* 2007;96:1670-1673.
8. Williams J, Bellamy R. Fever of unknown origin. *Clinical Medicine* 2008;8:526-530.
9. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, Caruso S, et al. A prospective study on the Epidemiology of Febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. *Clinical Infectious Diseases* 2007;45:1296-1304.
10. Firmansyah I, Jong J, Nainggolan L. Liver tuberculosis as an etiology in fever of unknown origin. *J Intern Med* 2005;37:91-93.
11. Holtz T, Moseley R, Scheiman J. Liver biopsy in fever of unknown origin. *J Clin Gastroenterol* 1993;17(1):29-32.
12. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, Caruso S, et al. A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. *Clinical Infectious Diseases* 2007;45:1296-1304.
13. Gungor F, Karayalcin B, Gultekin M, Paksoy N, et al. Comparison of Tc-99m HIG and Ga-67 citrate in the evaluation of bacterial abscess in a rat model. *Annals of Nuclear Medicine* 1996;10(1):79-83.
14. Toft, H, Mellekjær L, Vinther M, Johnsen S, et al. Fever of unknown origin and cancer: a population-based study. *Lancet Oncol* 2005;6:851-855.
15. Cunha B. Fever of unknown origin: clinical overview of classic and current concepts. *Infect Dis Clin N Am* 2007;21:867-915.
16. Romo J, Muñoz J. Protocolo diagnóstico en fiebre de origen desconocido para países en vías de desarrollo. *Anales de la Facultad de Medicina* 2004;65(2): 127-132.

17. Cummings S, Lally K, Pineiro-Carrero V, Beck D. Colonic leiomyoma. An unusual cause of gastrointestinal hemorrhage in childhood: Report of a case. *Dis Colon Rectum* 1990;33:511-514.
18. Lee N. Case records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 2002;347(3):200-206.
19. Mourad O, Palda V, Detsky A. A Comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Arch Inter Med* 2003;163:545-551.
20. Guyton A, Hall J. *Tratado de Fisiología Médica*. 9ª. México: McGraw-Hill Interamericana, 1998:993-1006.
21. Kjaer A, Lebech A. *Journal of Nuclear Medicine* 2002;43:140-144.
22. Ramiro HM, Lifshitz A, Halabe J, Frati MA. *El Internista. Medicina Interna para Internistas*. 3ª ed. México: Nieto editores, 2009;1217-1221, 1292-1306.
23. Andreola B, Bressan S, Callegaro S, Liverani A, et al. Procalcitonin and C-Reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infection in febrile infants and children in the Emergency Department. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:672-677.
24. Meller J, Sahlmann C, Gurocak O, Liersch T, Meller B. FDG-PET in patients with fever of unknown origin: the importance of diagnosing large vessel vasculitis. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2009;53:51-63.
25. Alonso J. Estado actual de los estudios de medicina nuclear en procesos infecciosos e inflamatorios en España. *Rev Esp Med Nuclear* 2001;20(5):353-357.
26. Ortega M, Fuster D, Setoain X, Fuertes S, y col. Absceso del psoas como causa de dolor lumbar detectado mediante gammagrafía con galio en un paciente con sospecha de espondiloliscitis. *Rev Esp Med Nucl* 2004;23(4):282-283.
27. Balink H, Collins J, Bruyn G, Gemmel F. F-18 FDG PET/ CT in diagnosis of fever of unknown origin. *Clinical Nuclear Medicine* 2009;34:862-868.
28. Bodey G. Fever and neutropenia: the early years. *J Antimicrob Chem* 2009;63 (Suppl 1):i3-i13.
29. Babu C, McQuillan O, Kingsto, M. Management of pyrexia of unknown origin in HIV-positive patients. *Int J STD & AIDS* 2009;20:369-372.
30. Bleeker C, Vos F de Kleijn, Mudde E, Dofferhoff A, Richter T, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin. The Yield of a Structured Diagnostic Protocol. *Medicine* 2007;86:26-38.
31. *Enciclopedia Hispánica*. Londres: Encyclopedia Britannica Publishers 1991;394-395.
32. Lifshitz A. Fiebre y otras formas de elevación térmica. *Revista de Investigación Clínica* 2007;59(2):130-138.
33. Arnaud H, Schmulewitz L, Viard J, Northolary O. Fever of Unknown Origin in HIV/AIDS Patients. *Infect Dis Clin N Am* 2007;21:1013-1032.
34. Klustersky J. Why empirical therapy? *J Antimicrobial Chemother* 2009;63(Suppl): i14-i15.
35. Pizzo P. Where do we go from here? *J Antimicrobial Chemother* 2009;63(Suppl 1): i16-i17.
36. Williams K. Why monotherapy? *J Antimicrob Chemother* 2009;63(Suppl 1): i18-i20.
37. Bustamante C. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Actualización en *Infectología* 2003;1(6):39-46.
38. Belloso W. Virus de la inmunodeficiencia humana y síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (1a parte). *Evid Actual Pract Ambul* 2005;8:21-23.
39. Molina E, Hernandez A. Clinical manifestations of primary hepatic angiosarcoma. *Digestive Diseases and Sciences* 2003;48(4):677-682.