

TRABAJO DE FIN DE GRADO

FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO,  
UNA REVISIÓN DE CASOS



---

**Universidad de Valladolid**

**Facultad de Medicina**

Presentado por: Ana Pujol Mendoza

Tutelado por: Marta González Rozas

Curso 2018/2019

## ÍNDICE

<b>1. Resumen .....</b>	<b>1</b>
<b>2. Introducción.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Marco teórico: Concepto y prevalencia.....</b>	<b>2</b>
2.1.1 Fiebre de origen desconocido clásica	
2.1.2 Fiebre de origen desconocido neutropénica	
2.1.3 Fiebre de origen desconocido nosocomial	
2.1.4 Fiebre de origen desconocido en pacientes con infección VIH	
<b>2.2 Etiología de la FOD clásica.....</b>	<b>3</b>
2.2.1 Infecciones	
2.2.2 Neoplasias	
2.2.3 Enfermedades inflamatorias	
2.2.4 Misceláneas	
2.2.5 Idiopática, la verdadera FOD	
<b>2.3 Diagnóstico de la FOD.....</b>	<b>6</b>
<b>2.4 Cambio en las causas de FOD.....</b>	<b>9</b>
<b>2.5 Pronóstico y tratamiento.....</b>	<b>9</b>
<b>3. Objetivos.....</b>	<b>10</b>
<b>4. Material y métodos.....</b>	<b>11</b>
<b>5. Resultados.....</b>	<b>12</b>
<b>6. Discusión.....</b>	<b>15</b>
<b>7. Conclusiones.....</b>	<b>17</b>
<b>8. Bibliografía .....</b>	<b>18</b>
<b>9. Anexos.....</b>	<b>20</b>

## **1.RESUMEN**

La fiebre de origen desconocido (FOD) ha sido y continúa siendo una de las patologías de más difícil diagnóstico, constituyendo, en muchas ocasiones, un auténtico reto en el campo de estudio de la Medicina Interna.

La FOD es una manifestación de entidades nosológicas tan diferentes como enfermedades reumatológicas/inflamatorias, infecciosas, neoplásicas o misceláneas. Se han descrito más de 200 enfermedades que pueden originar una FOD.

Por este motivo, es necesario un abordaje sistemático y un estudio minucioso del paciente y de su entorno. La historia clínica y la exploración física desempeñan un papel básico y fundamental para el diagnóstico, mientras que las nuevas pruebas de laboratorio, fundamentalmente microbiológicas y sobre todo, las técnicas de imagen han permitido determinar etiologías que, hace años, hubieran sido etiquetadas de idiopáticas o cuyo diagnóstico se hubiera prolongado en el tiempo hasta tener manifestaciones más floridas o graves. A pesar de estos avances, paradójicamente, según las diferentes series consultadas hasta en un 51% de los casos no se llega a un diagnóstico.

El objetivo de este trabajo es describir los casos diagnosticados de fiebre de origen desconocido en la unidad de diagnóstico rápido (UDR) del servicio de medicina interna del hospital general de Segovia y realizar una revisión bibliográfica.

**Métodos:** Se diseñó un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo durante el periodo de enero de 2015 a enero de 2016. La población accesible fue de 508 pacientes que acudieron a la Unidad de Diagnóstico Rápido y la muestra final fue de 8 pacientes que fueron derivados con el diagnóstico de fiebre de origen desconocido o fiebre prolongada. Se han analizado diferentes variables epidemiológicas, clínicas y analíticas.

### **Resultados:**

La muestra es de tan solo 8 pacientes, con una prevalencia de 1.58%. La mediana de edad de los pacientes es de 56 años. La mediana del tiempo de evolución de la fiebre fue de 40 días y una mediana de tiempo de diagnóstico de 27 días. Los pacientes con fiebre más prolongada presentan una mayor media de días de estudio.

En las variables analíticas la PCR parece más elevada en neoplasias, la VSG y el fibrinógeno más baja en infecciones y los leucocitos parecen estar más bajos en neoplasias y más altos en infecciones.

Las infecciones siguen siendo la causa más frecuente de FOD. En nuestro estudio el 50% de los pacientes fueron tratados con antibiótico previo al estudio en UDR pese a solo disponer de evidencia de enfermedad infecciosa en uno de ellos.

### **Conclusión:**

La prevalencia de la FOD sigue siendo muy baja y continua siendo una patología de difícil diagnóstico con una mediana de 27 días, donde parece haber más retraso diagnóstico en aquellos pacientes con fiebres más prolongadas. La PCR, VSG, leucocitos y fibrinógeno parecen ayudar al

diagnóstico etiológico de la FOD, siendo la anamnesis y exploración física de vital importancia. Las infecciones siguen siendo la causa más frecuente de FOD y se utiliza el tratamiento antibiótico empírico en muchos casos sin evidencia de infección.

Las unidades de diagnóstico rápido permiten un pronto y completo estudio de los pacientes evitando muchos ingresos hospitalarios.

## **2.INTRODUCCIÓN**

La fiebre es una de las manifestaciones clínicas más habituales en el adulto y supone una de las causas más frecuentes de consulta médica en atención primaria, atención especializada y el servicio de urgencias.

Los clínicos, frecuentemente, utilizan el término de fiebre de origen desconocido de forma imprecisa para referirse a una fiebre que no tiene un foco localizador y cuya etiología no es evidente en ese momento y que en muchos casos es autolimitada y no se llega a un diagnóstico. La FOD se refiere a un cuadro febril prolongado, cuya causa no ha podido ser identificada a pesar de una investigación apropiada y muchas veces exhaustiva para cada caso. A pesar de haber transcurrido más de 50 años, la definición realizada por Petersdorf y Beeson continúa siendo la definición de referencia clínica.

El diagnóstico de fiebre de origen desconocido persiste, hoy en día, como uno de los retos sin resolver de la medicina. Puede ser síntoma de más de 200 enfermedades y seguimos sin conocer con exactitud su prevalencia, aunque sabemos que es baja. Hay muy pocos estudios que determinen la prevalencia, Mourad<sup>1</sup> realizó una revisión sistemática de series de casos y estudios de cohortes estableciendo una prevalencia del 2,9%.

### **2.1 MARCO TEÓRICO: CONCEPTO y PREVALENCIA**

La fiebre de origen desconocido fue definida, por primera vez por **Petersdorf y Beeson (1961)**<sup>2</sup> como una elevación de la temperatura por encima de 38,3°C termometrada en, al menos, tres mediciones, con una duración de más de tres semanas y que no ha podido ser diagnosticado su origen tras una semana de hospitalización para estudio.

Posteriormente, **Durack y Street (1991)**<sup>3</sup> introdujeron dos modificaciones sobre la definición previa. Primero, propusieron disminuir el tiempo de estudio de una semana a tres días de estudio ingresado en el hospital o tres visitas extrahospitalarias por el mismo motivo. Estos días mínimos de ingreso se establecieron para dar tiempo a los cultivos de sangre y a las pruebas de tuberculosis cutánea, que necesitaban un par de días para ser analizadas.

La segunda modificación y más importante aún, fue la recomendación de clasificar la FOD en cuatro clases, dividiéndola en las siguientes categorías:

### **2.1.1 FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO CLÁSICA**

Temperatura de 38,3°C o superior, duración más de tres semanas, ausencia de diagnóstico tras tres días de estudio hospitalario o ambulatorio.

### **2.1.2 FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO NEUTROPÉNICA**

Paciente que presenta <500 PMN/ul o en el que se prevé un descenso hasta ese nivel en el plazo de uno o dos días, temperatura de 38,3°C o superior, ausencia de diagnóstico tras tres días de estudio adecuado con una incubación de los cultivos no inferior a dos días.

### **2.1.3 FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO NOSOCOMIAL**

Paciente hospitalizado al menos 24 horas sin manifestación obvia de infección que pudiera estar presente antes del ingreso, temperatura de 38,3°C o superior, ausencia de diagnóstico tras tres días de estudio adecuado con una incubación de los cultivos no inferior a dos días.

### **2.1.4 FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO EN PACIENTES CON INFECCIÓN VIH**

Paciente con VIH conocido, temperatura de 38,3°C o superior, duración de más de cuatro semanas en un paciente ambulatorio y duración de más de tres días en un paciente hospitalizado, ausencia de diagnóstico tras tres días de estudio adecuado con una incubación de los cultivos no inferior a dos días.

**Knockaert y Vanderschueren<sup>4</sup> (2003)** proponen en una revisión de todos los estudios publicados en Pubmed durante la década de los '90, cambiar el criterio cuantitativo de tres días de estudio por un criterio cualitativo. Esto sería un período después del cual, tras haber seguido “una inteligente y apropiada línea de investigación”, no se llega a un diagnóstico o a una hipótesis diagnóstica razonable. Se realiza esta propuesta debido a la amplitud de recursos disponibles en la actualidad, tales como la proteína c reactiva (PCR), la resonancia magnética (RMN) o la tomografía axial computerizada (TAC).

## **2.2 ETIOLOGÍA DE LA FOD CLÁSICA**

Es fundamental tener en cuenta que la pertenencia a una u otra categoría, va a estar relacionada, en gran medida, con el escenario clínico, la edad, la presencia de factores de riesgo del paciente, factores microbiológicos, la geografía y los servicios sanitarios, entre otros muchos factores que nos ayudarán a orientar el diagnóstico.

### **2.2.1 INFECCIONES**

La etiología infecciosa ha sido durante muchos años, la causa más prevalente de FOD con un 15 a un 25% de porcentaje<sup>5</sup>. Le siguen las neoplasias con aproximadamente un 20%. Ambas causas han descendido con el paso de los años, a favor de las enfermedades

inflamatorias y fiebre idiopática, presentando, estas últimas, un porcentaje amplio que va desde el 9 hasta el 51%.

Muchos agentes infecciosos pueden producir una fiebre crónica de bajo grado, muchos de ellos se identifican fácilmente con el avance de las pruebas diagnósticas. Dentro de las causas bacterianas se puede establecer dos grupos<sup>6</sup>. El primero, son aquellos organismos que se pueden cultivar, responsables de una infección focal oculta (endocarditis, osteomielitis o absceso oculto). Pocos de estos patógenos perduran más de tres semanas sin resolverse espontáneamente u originando un deterioro que permita su detección en un estudio rutinario o mediante pruebas de imagen. El segundo grupo estaría compuesto por organismos intracelulares que no se pueden cultivar y que requieren de serología o pruebas de diagnóstico molecular y un alto índice de sospecha (Coxiella, Rickettsia o Bartonella). Entre ambos hay un grupo de bacterias de difícil pero no imposible cultivo (brucellosis, tuberculosis, yersiniosis).

La tuberculosis y los abscesos abdomino-pélvicos son las infecciones más frecuentes. En el estudio realizado por Petersdorf<sup>2</sup>, predominaban la tuberculosis, las infecciones de hígado y vías biliares y la endocarditis bacteriana. Veinte años más tarde en un estudio realizado por Larson<sup>7</sup>, la principal causa infecciosa eran los abscesos de la cavidad abdominal, seguidos por la tuberculosis y el citomegalovirus (CMV).

Actualmente, en los países más desarrollados, la tasa de infecciones se ha reducido considerablemente. No debemos olvidar la tuberculosis como opción diagnóstica ante casos de inmigración, viajes a zonas exóticas o ancianos, en los que aún prevalece la tuberculosis en nuestro país con mayor incidencia de la que estimamos.

La etiología fúngica es muy infrecuente y se objetiva, fundamentalmente, en pacientes inmunodeprimidos. Las infecciones parasitarias más frecuentes son la leishmaniosis visceral y la malaria, siendo muy infrecuente en los países desarrollados.

### **2.2.2 NEOPLASIAS**

Se desconoce cuál es el mecanismo exacto por el que las neoplasias inducen fiebre<sup>8</sup>.

Parece que las citoquinas producidas por el tumor y los macrófagos en respuesta a este tienen un papel importante. Las citoquinas inducen prostaglandina E que actúa en el hipotálamo originando un cambio en el termostato.

En los años 60 había una prevalencia de fiebre neoplásica de aproximadamente del 20% que ha caído hasta un 7% en la última década<sup>8</sup>.

Las neoplasias más comúnmente relacionadas con la fiebre son las neoplasias ocultas que afectan al sistema retículo endotelial como son el linfoma de Hodgkin y no Hodgkin y la leucemia, indicando un estadiaje más avanzado o un patrón histológico más agresivo.

También la FOD es frecuente en el carcinoma de células renales, hasta un 20%, y el carcinoma hepatocelular u otros tumores metastásicos hepáticos<sup>8</sup>.

En los pacientes oncológicos conocidos, la presencia de fiebre obliga a descartar en primer lugar una infección o bien una reacción transfusional, una reacción a fármacos, a quimioterapia o radioterapia. En algunos casos puede tratarse de un síndrome paraneoplásico producido por el tumor per se.

Dentro de los criterios de fiebre neoplásica, además de descartar infección mediante las pruebas pertinentes, así como otros mecanismos patogénicos, estaría la falta de respuesta a tratamiento antibiótico adecuado al menos durante 7 días y una defervescencia precoz con el test de naproxeno que tiene una alta sensibilidad y especificidad y un valor predictivo positivo cuando existe una alta sospecha clínica.

En un estudio<sup>9</sup> realizado sobre pacientes con cáncer, se halló fiebre de larga duración sin origen aparente en 47 (0.7%) de 6,880 pacientes ingresados en un hospital oncológico. Entre estos pacientes, 27 (57.4%) tenían leucemia o linfoma, como mencionábamos anteriormente. La fiebre se atribuyó al cáncer en sí mismo en 18 (38. 3%) pacientes y, sin embargo, la infección causó la fiebre en 27 (57.4%) pacientes, mayormente causada por bacterias gramnegativas.

### **2.2.3 ENFERMEDADES INFLAMATORIAS**

Las enfermedades inflamatorias representan aproximadamente un 15%. La enfermedad de Still y el lupus eritematoso sistémico son las causas más frecuentes de FOD en jóvenes y la arteritis de células gigantes y la polimialgia en los pacientes más mayores.

### **2.2.4 MISCELÁNEAS**

Dentro de esta categoría, y como su propio nombre indica, podemos encontrar enfermedades de diversa índole que pueden dar como síntoma fiebre de origen desconocido. Realmente se trata de un cajón desastre en el que se incluyen enfermedades relativamente comunes y otras con una incidencia muy baja. Podemos encontrar enfermedades granulomatosas como la sarcoidosis o la enfermedad de Crohn, fiebre por fármacos (compleja de diagnosticar ya que la eosinofilia y rash cutáneo aparecen solo en un 20% de los casos), enfermedades endocrinas, fundamentalmente tiroideas, hematomas, enfermedad tromboembólica y fiebre facticia.

Los síndromes autoinflamatorios sistémicos, clásicamente denominados fiebres periódicas, es probablemente uno de los grupos de más difícil diagnóstico; son enfermedades genéticas o adquiridas, extremadamente raras y cuya patogénesis no se conoce bien. Hay que tenerlas siempre en cuenta para evitar investigaciones invasivas desproporcionadas

### **2.2.5 IDIOPÁTICAS. LA VERDADERA FOD**

Tras un minucioso estudio, según la serie, desde un 9 hasta un 50% de los pacientes, aproximadamente, quedan sin diagnosticar, y muchos de ellos son enviados a centros especializados. Disponemos de pocos datos sobre la tasa de diagnóstico en dichos centros, pero un estudio<sup>10</sup> llevado a cabo entre el 2005 y el 2014 en el departamento de medicina interna del hospital de la universidad Radboud concluyó que no había diferencias significativas entre la tasa de pacientes con diagnóstico final en pacientes derivados desde otro hospital o pacientes que acudían a su centro como primera visita.

**Tabla 1<sup>11</sup>:** Causas de fiebre de origen desconocido según diferentes estudios realizados

### **2.3 DIAGNÓSTICO DE LA FOD**

Lo primero que hay que hacer es comprobar si la fiebre cumple con los criterios establecidos por Petersdorfen y Beeson. En la literatura<sup>12</sup> se recogen métodos de diagnóstico muy similares, pero no hay un protocolo establecido.

La **anamnesis** y el examen físico son fundamentales para intentar determinar la categoría y realizar un diagnóstico final, debiendo ser lo más detallados posible. Hay que determinar las características de la fiebre, incluida la duración, los síntomas acompañantes, la periodicidad y patrón horario, entre otros.

Además de interrogar sobre los síntomas actuales del paciente, es preciso analizar metódicamente sus antecedentes para detectar inmunosupresión, como el uso prolongado de esteroides, además de cirugías y material protésico.

En cuanto a los antecedentes sociales es preciso incluir factores de riesgo para las infecciones como uso de drogas inyectables, transfusiones de sangre, prácticas sexuales de alto riesgo, contacto con animales, picaduras de mosquitos y viajes. Debemos preguntar por las fechas de viaje, los países visitados y las actividades realizadas, así como el uso de medicamentos profilácticos y las vacunas administradas.

Los antecedentes familiares de neoplasias malignas y fiebres pueden ser relevantes, y también se debe tener en cuenta el país de nacimiento y el origen étnico de los pacientes.

Hay que recoger los nuevos tratamientos médicos o cambios en su tratamiento habitual, ya que las fiebres causadas por los medicamentos son una causa común y fácilmente abordable de la FOD. Algunos de los fármacos más comúnmente asociados con la FOD incluyen antibióticos, fundamentalmente, penicilinas y cefalosporinas, anticonvulsivos, antiinflamatorios no esteroideos, tratamiento para las enfermedades tiroideas, alopurinol, heparina, quimioterápicos y algunos antihipertensivos.

La historia ocupacional también es fundamental ya que ciertas ocupaciones están predispuestas a ciertas infecciones, por ejemplo, los trabajadores de matadero pueden tener fiebre Q o los veterinarios pueden padecer diferentes zoonosis.

En la **exploración física**, debemos registrar la apariencia general, especialmente, la presencia de caquexia, ictericia y palidez. Es fundamental inspeccionar metódicamente la piel en busca de eritemas o erupciones, así como de signos patognomónicos de enfermedades sistémicas.

Al examinar el cuerpo completo debemos palpar en búsqueda de zonas de aumento de sensibilidad, organomegalias o adenopatías, incluyendo tactos pélvico y rectal.

Se considera fundamental realizar exámenes físicos de repetición, ya que muchas veces es un signo muy sutil el que puede darnos la clave para el diagnóstico.

Los síntomas y signos acompañantes a menudo serán la clave para la orientarnos hacia el diagnóstico.

Tras la correcta historia y anamnesis, es frecuente encontrar alguno de los siguientes escenarios:

-Descubrimiento de nuevos signos y síntomas que podemos investigar correctamente hasta llegar al diagnóstico.

-Detección de hallazgos inespecíficos que pueden aparecer en muchas causas de FOD, pero con una historia clínica que nos orienta hacia posible diagnóstico de sospecha

-Detección de hallazgos inespecíficos e historia clínica sin factores de riesgo o patrones reseñables que puedan darnos alguna señal de hacia dónde orientar nuestro diagnóstico. En este caso procederemos a un abordaje secuencial de estudios para limitar posibilidades diagnósticas.

En cuanto a las **pruebas complementarias**, clásicamente se dividieron en tres líneas. En la **primera línea** se realizaban un estudio general básico con hemograma, bioquímica, velocidad de sedimentación globular (VSG), despistaje de tuberculosis, cultivos y radiografía de tórax. Con estas pruebas se podían descartar varias de las enfermedades más frecuentes o bien orientar mejor la etiología a la hora de continuar realizando pruebas. La **segunda línea** incluye serologías y más pruebas de imagen y la **tercera línea** son pruebas más específicas y progresivamente más invasivas, como biopsia hepática o de médula ósea o exploraciones quirúrgicas.

No hay un algoritmo de estudio uniforme. En los últimos años se han propuesto diferentes algoritmos de actuación diferentes, no validados por estudios. La mayoría de ellos varían en las pruebas recomendadas de segunda o tercera línea y su orden de realización. Todos ellos inciden en la necesidad de individualizar según el paciente, para lo que es fundamental la anamnesis y exploración, ya que no se debe someter a un paciente a la realización de todas las pruebas. Si hay un diagnóstico de sospecha, obviamente, se deben realizar las pruebas dirigidas para su diagnóstico.

En el momento actual, se recomienda una evolución inicial mínima que incluya: hemograma completo, bioquímica con lactato deshidrogenasa sérica (LDH), enzimas hepáticas, creatin kinasa (CK), iones, VSG, PCR, despistaje de tuberculosis (ensayo de liberación de interferón gamma IGRA/quantiferon y pruebas cutáneas de tuberculosis) análisis de orina y cultivo y hemocultivos. También una radiografía de tórax y una ecografía abdominal. Según algoritmos revisados algunos

también incluyen en primera línea test serológicos como: virus de inmunodeficiencia humano (VIH), CMV y virus Epstein Barr; también estudio de inmunidad básico con anticuerpos antinucleares (ANA) y factor reumatoide (FR), electroforesis y TAC toraco-abdominal. Con estos test la tasa de falsos positivos que podía llevar a pruebas innecesarias era similar a la tasa de resultados exitosos<sup>13</sup>

Es realmente importante someter a cultivo toda muestra disponible. Las pruebas específicas para microorganismos o las pruebas serológicas solamente se realizan si responden a una sospecha clínica.

Centrándonos a las técnicas de imagen, se evaluarán las zonas en las que el paciente refiera molestias (RMN de cadera, TC abdominal...), pero también para el abordaje de los pacientes sobre los que no tenemos indicios. Por ejemplo, un TC de todo el cuerpo será útil para buscar posibles adenopatías o lesiones no sintomáticas, y una RMN craneal puede orientarnos en la patología del SNC. En sospechas de enfermedad cardíaca, podemos realizar ecocardiograma. En las últimas décadas, el desarrollo de técnicas como la tomografía por emisión de positrones con 2-(18F)-fluoro-2-desoxi-D-glucosa (FDG-PET)<sup>14</sup> y la disposición de forma rutinaria de muchos análisis bioquímicos y serológicos se han convertido en herramientas fundamentales para el diagnóstico de pacientes con fiebre prolongada.

La F-fluorodesoxiglucosa (FDG) se acumula en las células neoplásicas y en las células con inflamación activa. Puede detectar el foco de la FOD hasta en un 69% de los casos. Su sensibilidad y especificidad en procesos infecciosos agudos o crónicos son peores que la gammagrafía con leucocitos marcados. La gammagrafía con galio sí marca tejidos neoplásicos a diferencia de la de leucocitos. Ambas siguen teniendo un papel en la FOD siendo la gammagrafía con galio una alternativa si no hay disponibilidad de PET. En un estudio realizado de 2003 a 2005 con 70 pacientes, se concluyó que la FDG-PET es una técnica de imagen muy valorada como parte del protocolo diagnóstico en pacientes con FOD y elevada PCR y VSG.

La elevada sensibilidad y la limitada especificidad de la 18F-FDG para los procesos inflamatorios, infecciosos y neoplásicos, junto a la sinergia en la información anatómica y metabólica mediante la tecnología PET/TC hacen que sea un trazador ideal en el diagnóstico de la FOD. Además, su elevado valor predictivo negativo de la 18F-FDG PET/TC permite evitar otras pruebas diagnósticas, incluso invasivas, y la terapia con corticoides.

La **tercera y última línea de estudio** incluye las endoscopias, biopsias, laparoscopias o laparotomías diagnósticas. En el caso de ser necesarias biopsias, estas deben ser evaluadas por anatomía patológica, además de sometidas a cultivos o estudios mediante reacción en cadena de la polimerasa o PCR.

## **2.4 CAMBIOS EN LAS CAUSAS DE FOD**

Los cambios en la etiología de la FOD se deben a 4 factores:

1. Utilización de nuevas técnicas de imagen. A día de hoy, en cualquier hospital disponemos de técnicas de imagen avanzadas, como pueden ser un TAC o una RM, y posibilidad de realizar pruebas de tercer nivel o intervencionistas en tan solo unas horas o en pocos días. La aparición de nuevas técnicas como el estudio anteriormente mencionado con FDG-PET, nos permiten continuar ampliando el estudio siempre que necesitemos.
2. Utilización de antibióticos de amplio espectro y aplicados de forma más dirigida.
3. Avances y mayor utilización de estudios microbiológicos y serológicos. Como hemos visto, los criterios de FOD han ido cambiando a lo largo de los años, esto es principalmente al avance en técnicas de laboratorio, que ha permitido tener los resultados de serologías o hemocultivos en menos de 48 horas, agilizando, de este modo, el proceso de diagnóstico.
4. Cambio de estudio en hospitales a consultas externas. A día de hoy, la existencia de unidades de medicina interna dedicadas al estudio rápido y extrahospitalario de casos prioritarios permite al paciente continuar con su vida mientras se le realiza el estudio, sin necesidad de mantener a los pacientes ingresados, a menos que sea necesario por el estado clínico del paciente.

## **2.5 PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO**

Solamente podemos hablar en este caso de la FOD sin filiar, la idiopática, que, tras los estudios necesarios, continúa sin diagnóstico durante meses o años.

El resto de las patologías que debutan como FOD, tendrán un tratamiento y un pronóstico en relación al diagnóstico al que finalmente se llegue con el estudio clínico.

Teniendo en cuenta que la prevalencia de la FOD es baja y que, dependiendo de la serie, puede no llegar a diagnosticarse desde un 10% hasta un 50%, no hay muchos datos acerca del pronóstico de estos pacientes. En este estudio<sup>14</sup>, se hizo un seguimiento durante una media de 60 meses en 168 pacientes, objetivándose que la mortalidad en pacientes con FOD no diagnosticados era baja, y en mayor parte no relacionada con el proceso febril. La resolución espontánea de la fiebre ocurrió aproximadamente en la mitad de los pacientes no diagnosticados y no tratados.

En cuanto al tratamiento empírico, pese a haber poca bibliografía al respecto<sup>15</sup>, la mayoría sostiene que continuar observando mientras se prosigue con la búsqueda de la causa, es siempre mejor estrategia que el tratamiento empírico.

Muchos médicos, comienzan un tratamiento empírico, por la presión de “hacer algo ya”, desde la primera visita médica, y en muchas ocasiones por la presión de los pacientes y familiares ante el miedo infundado a la fiebre tras el fracaso de los antitérmicos. Como consecuencia, muchos

pacientes con FOD aún sin diagnosticar, son tratados empíricamente con antibióticos, corticoides u otros tratamientos antiinflamatorios.

Los efectos de estos tratamientos no se conocen prácticamente, pero es probable que influyan en el tiempo de diagnóstico y por lo tanto, en el pronóstico de los pacientes. Además, tanto los corticoides como otras medicaciones inmunosupresoras, frecuentemente conllevan serios problemas infecciosos y metabólicos. Se han realizado muy pocos estudios al respecto, quizá el Naproxeno sea uno de los medicamentos más estudiados, ya que es bastante común utilizarlo como prueba para diferenciar la FOD infecciosa de la FOD de origen maligno. Si durante los 3 días de la prueba con Naproxeno las temperaturas disminuyen marcadamente, es posible que se trate de una FOD de origen maligno/neoplásico (prueba del Naproxeno positiva). Pero, si la fiebre se mantiene elevada o solo disminuye ligeramente, la etiología probable es la infecciosa (prueba del Naproxeno negativa). Aun así, dicho test no ha demostrado una significación estadística, como se demuestra en varios estudios realizados<sup>16</sup>.

Larson<sup>17</sup> y colegas concluyeron que los fármacos antiinflamatorios tuvieron un éxito transitorio, en todo caso, en aquellos pacientes cuyas fiebres se resolvieron espontáneamente y sin diagnóstico. Sin embargo, también describieron los casos de dos pacientes con FOD de 7 años o más, que, sin embargo, desencadenaron en una forma de hepatitis focal sensible a los esteroides.

Tan solo un pequeño número de artículos publicados sugieren un papel limitado de los corticosteroides y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) para el tratamiento sintomático de la FOD.

Cunha<sup>18</sup> en 1996 recomendó la terapia empírica en la FOD solamente para cuatro situaciones. Estas eran, tratamiento antibiótico para endocarditis con cultivos negativos, corticoides a dosis bajas para supuestas arteritis de la temporal, medicación antituberculosa para sospecha de tuberculosis miliar en pacientes mayores, o naproxeno en caso de sospecha de fiebre neoplásica.

La terapia empírica debería ser utilizada con mucha cautela y tan solo en determinadas circunstancias, con el consentimiento informado del paciente, y con el compromiso del médico de continuar buscando la etiología del problema

### **3.OBJETIVOS**

- Realizar una revisión actualizada del concepto de fiebre de origen desconocido.
- Analizar los casos de FOD diagnosticados por la UDR del hospital general de Segovia, describiendo los diagnósticos finales, las variables analíticas, el tiempo de evolución de la fiebre y las pruebas diagnósticas realizadas.
- Determinar la prevalencia de esta patología en la población de Segovia.

- Examinar tendencias de las variables de estudio que permita justificar estudios analíticos para probar hipótesis específicas.

#### **4.MATERIAL Y MÉTODOS**

##### **Diseño de estudio**

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo donde se recogieron datos clínicos y de laboratorio de los pacientes estudiados en la unidad de diagnóstico rápido del hospital general de Segovia, durante el periodo de enero de 2015 a enero de 2016.

##### **Pacientes incluidos en el estudio**

La población accesible estuvo formada por pacientes, mayores de 18 años, que acudieron a la unidad de diagnóstico rápido para estudio de forma rápida de síntomas o signos de diversa índole, cuyo diagnóstico inicial de sospecha, bien por presumible gravedad o etiología, requería de un diagnóstico precoz

Se consideraron candidatos a aquellos pacientes que cumplían los criterios especificados en el marco teórico de este trabajo. Esto es, fiebre mayor de 38,3°C durante una duración superior a tres semanas y sin diagnóstico tras tres visitas a centros de salud (atención primaria, urgencias, medicina interna, UDR), o tras tres días de ingreso para estudio. Usamos el criterio de Durack y Street que se adecúa más a la dinámica de estudio actual, que comienza desde Primaria.

Se excluyeron aquellos casos de fiebre prolongada que no cumplían estrictamente los criterios, ya fuera por una fiebre de menor duración o temperaturas inferiores a las dispuestas en los criterios de FOD.

##### **Variables analizadas**

Se recogieron variables epidemiológicas, clínicas y analíticas. Estos datos fueron recogidos de las historias clínicas informatizadas y en papel a través del programa interno de historias clínicas y del servicio de registro del hospital general de Segovia, respectivamente.

Las variables analizadas y el método de medición de cada una de ellas, fueron las siguientes:

- Variables epidemiológicas: número de historia clínica del paciente, sexo y edad.
- Variables clínicas: datos de temperatura, tratamientos en cada visita de cada paciente desde el comienzo del proceso febril hasta el diagnóstico; esto incluye visitas a atención primaria, a urgencias, al servicio de medicina interna y a la unidad de diagnóstico rápido del hospital general de Segovia, tiempo de evolución de la fiebre en cada paciente, así como el tiempo de diagnóstico desde la primera consulta médica realizada en la unidad de diagnóstico rápido, el diagnóstico final y si falleció.
- Variables analíticas: leucocitos, fibrinógeno, PCR y VSG.

- Variables de pruebas diagnósticas.

### **Consentimiento informado**

La aprobación tanto científica como ética del estudio se obtuvo del Comité Ético para Investigación Clínica del hospital general de Segovia, así como del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del área de Valladolid. Se mantuvo la identificación de los pacientes en el anonimato y no se obtuvo el consentimiento informado debido a la naturaleza observacional del estudio.

### **Análisis estadístico**

Las variables categóricas se han descrito mediante frecuencias y porcentajes. Las cuantitativas, como es habitual con estadísticos de centralidad (media y mediana) y estadísticos de variabilidad (rango total y desviación estándar o DE).

Para la prevalencia se ha calculado el IC al 95% de confianza y se ha expresado en casos/10mil y en casos/100mil habitantes.

Para el cruce de variables cuantitativas con el factor diagnóstico se ha usado el Test no paramétrico H de Kruskal-Wallis. Para variables cuantitativas, se ha empleado el Test Chi-cuadrado, a pesar de que el tamaño de la muestra o N es escasa para lograr suficiente potencia estadística con ambos.

Para la correlación ente tiempos se ha realizado un diagrama de dispersión, probando en él, el grado de ajuste de los tipos: lineal, cuadrático y cúbico.

### **Revisión bibliográfica**

La revisión bibliográfica ha sido realizada a través de la página de Internet PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>), un servicio de acceso libre a la Base de datos Medline proporcionado por la National Library of Medicine (NLM). Para la búsqueda inicial se han empleado términos libres y vocabulario controlado: unknown fever origin y un largo etcétera. Los términos de búsqueda se relacionaron mediante operadores lógicos e implementaron mediante truncadores, sin limitación de año, dos idiomas (castellano e inglés), investigación en humanos y artículos con abstract. Se seleccionaron los artículos más relevantes según criterio personal. Asimismo, se usaron revistas, libros de texto, monografías y manuales actualizados de especial importancia para nuestro estudio.

## **5.RESULTADOS**

### **Variables epidemiológicas**

La muestra final fue de 8 pacientes: 7 hombres (87.5%) y 1 mujer (12.5%) con edades comprendidas entre los 40 y los 84 años, con una mediana en 56 años. La edad media de casi 59 años.

### **Variables clínicas**

El tiempo de evolución de la fiebre desde el primer día que lo detectó paciente fue un rango de valores: de 21 a 103 días con mediana 40 días. El tiempo medio fue de 50.1 días (DE.: 30.8 días).

La temperatura máxima registrada tenía un rango de valores: 38.5 – 39.2°C, con mediana en 38.85°C. La temperatura media de 38.80°C (DE.: 0.25°C).

En cuanto al periodo de fiebre fue continuado en 4 (50%) pacientes y discontinuo en otros 4 (50%).

Respecto a los tratamientos con AINES previo al estudio de UDR los resultados fueron: 4 (50%) recibieron AINES y 4 (50%) no. Recibieron tratamiento con antibiótico previo al estudio en UDR 4 (50%) pacientes y 4 (50%) no.

El tiempo de diagnóstico desde que empezó el estudio en la unidad de diagnóstico rápido tuvo un rango de 4 a 34 días, con mediana en 27 días. El tiempo medio de 23.75 días (DE.: 11.17 días).

El diagnóstico final por categorías fue el siguiente: Infecciones: 4 (50%) pacientes, Enfermedades inflamatorias: 2 (25%) pacientes y Neoplasias: 2 (50%) pacientes.

Solo ha fallecido un paciente (12,5%) desde el momento del ingreso hasta la actualidad (4 años).

### **Variables analíticas**

PCR. (N=8). Rango de valores: 0.7 – 18.0 con mediana en 5.90 mg/dl. Media de 7.22 mg/dl (DE.: 6.87 mg/dl). Solo 2 casos (25.0%) con niveles normales (0-1 mg/dl). El resto con valores >1 (6 casos; 75.0%).

Fibrinógeno. (N=7). Rango de valores: 205 – 916, con mediana en 592 mg/dl. Media de 537.29 mg/dl (DE.: 236.75). Solo 2 casos (25.0%) con niveles normales (180-350 mg/dl). El resto con valores >350 (6 casos; 75.0%).

VSG. (N=7). Rango de valores: 5 – 64 con mediana en 37 mm/h. Media de 28.71 mm/h (DE.: 21.41). Tres pacientes (42.9%) en el rango normal (0-20). El resto con valores >20 (4 casos; 57.1%).

Leucocitos. (N=8). Rango de valores: 4.66 – 10.61, con mediana en 7.41 x 10<sup>3</sup> /μL. Con media de 7.62 x 10<sup>3</sup> /μL (DE.: 2.12). Todos los pacientes (100%) con valores dentro de la normal (4.5 – 11.5)

### **Variables pruebas complementarias**

Se realizó TAC a 4 (50%) pacientes y no se realizó a los otros 4 (50%). En cuanto a pruebas invasivas, fundamentalmente endoscopias y biopsias se hicieron a 2 (25%) pacientes y no se hicieron a 6 (75%).

### **Prevalencia**

Cumplen criterios FOD, 8 de 508 pacientes = 1.58%.

Prevalencia al 95% de confianza: 0.68% - 3.08%.

Equivalente a: (1) entre 68 y 308 casos / 10mil y (2) entre 682 y 3079 casos /100mil.

### **Correlaciones con el diagnóstico**

El tamaño de la muestra es muy bajo para poder encontrar significaciones estadísticas. Y más cuando los grupos por diagnóstico son de: 4; 2 y 2 pacientes.

Solo se pueden usar test no-paramétricos para tratar de hacer un acercamiento a la posible relación. En concreto el Test H de Kruskal-Wallis para el contraste de valores promedio en las variables analíticas cuantitativas y complementarlo con el Test Chi-cuadrado, según los cortes realizados en estas variables.

Los resultados (tabla 1) obviamente, no logran probar la significación estadística ( $p > .05$ ).

De forma descriptiva, podríamos decir que:

- La PCR parece ser más elevada en las neoplasias.
- El fibrinógeno parecer estar más bajo en las infecciones.
- El VSG también parece más bajo en las infecciones.
- Los leucocitos parecen estar más bajos en las neoplasias y más altos en las infecciones.

**Tabla 2:** Análisis inferencial correlacional. Asociación entre variables analíticas y el Diagnóstico. (N=8)

### **Correlación entre tiempo evolución de la fiebre y tiempo de diagnóstico**

Se ha trazado un diagrama de dispersión (ver tabla 1) lineal. El grado de ajuste fue del 52.5% que es satisfactorio. Según esto el coeficiente de Pearson es de .725 (muy elevado).

**Tabla 3:** Correlación entre tiempo de evolución de la fiebre y tiempo de diagnóstico.

Pero un estudio de la situación de los puntos hace pensar en la posible existencia de una relación curvilínea. Probando esta posibilidad (tabla 3) se obtiene un ajuste de nada menos que un 93.4%. Por tanto, este resultado confirma muy sólidamente la existencia de una relación curva según la cual el tiempo de diagnóstico depende del tiempo de evolución de la fiebre, siendo el punto de

inflexión de la curva aproximadamente en 75 días de fiebre. A partir de ese plazo, el tiempo de diagnóstico no se sigue incrementando.

**Tabla 4:** Correlación entre tiempo de evolución de la fiebre y tiempo de diagnóstico.

## **6.DISCUSIÓN**

La prevalencia de la fiebre de origen desconocido es del 1,58%. La cifra es baja, tal y como describe Mourad<sup>1</sup> en su estudio.

Todos los pacientes comenzaron su estudio antes de llegar a una consulta de atención especializada, bien desde Atención Primaria o desde Urgencias, algunos con múltiples visitas a esta última. En ambos niveles se realizaron una analítica básica de sangre y orina, hemocultivos y urocultivos y una radiografía de tórax. En un caso, desde la urgencia se solicitó una ecografía abdominal y en otro caso, también desde la urgencia se realizó un TAC por sospecha de TEP.

Una vez que los pacientes eran derivados a la UDR, lo cual ocurría en todos los casos en menos de 5 días, se completaba el estudio con serologías, VSG, PCR si no tenían previamente y valoración de pruebas de segundo y tercer nivel, indicándose la TAC un 50% de los pacientes. En un 25% de los pacientes necesitaron una prueba invasiva (colonoscopia y gastroscopia).

Realizamos en el 100% de los casos un hemograma completa, VSG y PCR al igual que en otros estudios. Nosotros realizamos Rx de tórax y hemocultivos en el 100% de los casos a diferencia de otras series como Kabapy<sup>20</sup> que lo hizo en un 63% y un 50,5% respectivamente. Llama la atención que a pesar de estar incluidos en un primer nivel, no se han realizado, mostrando la falta de homogeneidad en los algoritmos tal y como describimos.

Algunos de los parámetros que incluimos en el estudio, fueron ciertos reactantes de fase aguda (PCR, VSG, fibrinógeno y leucocitos), para ver si había alguna correlación entre dichos parámetros y los diagnósticos finales. Al disponer de tan pocos datos, no obtuvimos un resultado estadísticamente significativo, pero gracias a un análisis de variables no paramétricas, observamos las siguientes relaciones a modo descriptivo:

La PCR parece ser más elevado en las neoplasias. La PCR alcanza un pico en 48 horas y una vez que el estímulo desaparece sus niveles disminuyen, permaneciendo elevada en procesos inflamatorios crónicos y neoplasias extensas.

El fibrinógeno parecer estar más bajo en las infecciones. Este aumenta de 2 a 5 veces con la inflamación y se correlaciona con la VSG.

La VSG también parece más bajo en las infecciones. Esta se eleva 48 horas tras iniciarse el proceso inflamatorio y se normaliza 10 días después de haberse terminado. La VSG se encuentra elevada en diversas enfermedades reumáticas, por lo general en relación con la actividad de la

enfermedad. En nuestra serie de casos tanto la VSG como el fibrinógeno parecen estar más bajos en las infecciones.

Por último, los leucocitos, que estaban dentro del rango normal, parecen estar más bajos en las neoplasias y más altos en las infecciones.

Dada la escasa muestra y el tipo de estudio, solo podemos observar determinadas tendencias. En nuestro caso todos nuestros pacientes tenían valores de leucocitos normales, a diferencia de otros estudios como el de Naito<sup>21</sup>. En este, todos los pacientes con VSG por encima de 40 mm/h tenían neoplasias. Nosotros tenemos dos, uno con VSG por encima de 60 y otro de 7 mm/h. La PCR es un marcador conocido para detectar infecciones, sobre todo bacterianas. En nuestro caso 3 (75%) de los pacientes con infecciones tenían PCR elevada, sin embargo, el valor más elevado se detectó en un paciente con neoplasia. Se necesitarían más estudios para valorar estas relaciones, así como su sensibilidad y especificidad y punto de corte.

No hay casi estudios que nos permitan comparar el porcentaje en la realización de pruebas de imagen, en la cohorte de Kabapy se realizó TAC o RMN en 2,3 % y nosotros al 50% de nuestros pacientes. Habría que valorar los diagnósticos finales en cada caso y si para ello eran necesarias estas pruebas de imagen.

Además de los datos obtenidos de las pruebas complementarias solicitadas, evaluamos parámetros incluidos en la historia clínica del paciente, como la toma de medicaciones previa al estudio. Antes del estudio, los 8 pacientes fueron tratados con paracetamol, bien por prescripción desde atención primaria o por automedicación. Una vez atendidos en urgencias o en la consulta de AP, la mitad de ellos recibieron tratamiento con AINEs, y también el 50% recibió tratamiento antibiótico. En uno de los pacientes se hallaron evidencias de posible infección urinaria, motivo por el que se pautó tratamiento en pauta corta con Monurol. En otro caso se administró antibiótico en urgencias tras objetivarse en la placa un ligero derrame pleural izquierdo y un mínimo derrame pericárdico. En los otros dos casos, no sabemos porqué se comenzó el tratamiento antibiótico, ya que en las pruebas realizadas en atención primaria y urgencias no se objetivaba ningún dato de infección bacteriana. La paciente fallecida, ya en el ingreso posterior a la UDR recibió tratamiento antibiótico en el contexto de una infección urinaria.

No hay estudios sobre tratamiento antimicrobiano empírico en FOD, salvo en pacientes neutropénicos. Este dato es muy importante de recalcar, ya que, tal y como hemos comentado arriba, la fiebre es un síntoma que incomoda y genera miedo en el paciente, que tiene muchas veces una concepción sobre el uso de antimicrobianos errónea y que a su vez presiona al médico, que también tiene miedo, sobre todo ante fiebres prolongadas y con reactantes de fase aguda, que no esté diagnosticando una infección grave. Este hecho es de sumo interés, dado la cada vez más extendida multirresistencia de las bacterias, que se estima, en no poco tiempo, serán una de las causas más frecuentes de muerte.

Tras el estudio, que tenía una mediana de 27 días, se concluyeron los siguientes diagnósticos:

- Cuadro vírico.
- Pericarditis subaguda de origen autoinmune.
- Vasculitis aguda no necrotizante resuelta, probablemente medicamentosa.
- Adenocarcinoma de colon estenosante de ángulo hepático.
- Colección suprapúbica sugerente de absceso en paciente prostactemizado recientemente..
- Síndrome mononucleósido secundario a CMV/Parvovirus previo.
- Artritis postinfecciosa secundaria a infección por Chlamydia Trachomatis.
- Alta sospecha de neoplasia maligna abdominal avanzada. Infección urinaria e Infección respiratoria por Haemophilus Influenzae posterior. Éxito.

Tras clasificar los diagnósticos finales dentro de las categorías etiológicas de FOD anteriormente descritas, nos quedarían agrupados de la siguiente forma: enfermedades infecciosas 4 (50%), enfermedades inflamatorias 2 (25%) y neoplasias: 2 (50%), siendo las infecciones las patologías más prevalentes. Aunque es muestra pequeña, las enfermedades infecciosas siguen siendo la causa más frecuente.

La mediana de días de fiebre es de 40 días, contando con pacientes que se encontraban en el límite inferior necesario para ser catalogados de FOD, esto es 21 días, hasta un paciente que permaneció 103 días hasta conseguir una remisión de la fiebre. En nuestro estudio parece el tiempo de diagnóstico depende del tiempo de evolución de la fiebre, dato muy interesante, cuya causa habría que determinar si esta en relación con patologías menos prevalente y por tanto más difícil de pensar en ellas o porque es más difícil su diagnóstico o bien porque hay que realizar pruebas con más demora.

Todos los casos se resolvieron con un diagnóstico y un tratamiento etiológico correcto, y fueron seguidos posteriormente en consultas, menos una paciente, que falleció tras ser ingresada en medicina interna para proseguir el estudio, dado su mal estado general.

## **7.CONCLUSIONES**

El tamaño de la muestra del estudio es muy bajo para poder encontrar significaciones estadísticas, además de ser un estudio observacional es descriptivo pero si nos permite observar tendencias de las variables de estudio que nos orienta hacia posibles relaciones y nos permite sacar ciertas conclusiones interesantes.

La prevalencia de la enfermedad es baja coincidiendo con los pocos estudios existentes de prevalencia. A día de hoy, la FOD continúa siendo quizás la patología de más difícil diagnóstico, con una mediana de 27 días en nuestro estudio. No hay un algoritmo homogéneo de estudio y siempre viene determinado por los datos encontrados en la anamnesis y exploración física, de ahí su importancia vital para evitar pruebas innecesarias y llegar a un diagnóstico temprano.

Pese a ser un estudio pequeño, parece que el tiempo de diagnóstico pudiera depender del tiempo de evolución de la fiebre.

Los parámetros analíticos nos podrían orientar a la etiología de la FOD en algunas de sus cuatro categorías. La PCR parece más elevada en neoplasias, la VSG y el fibrinógeno más baja en infecciones y los leucocitos parecen estar más bajos en neoplasias y más altos en infecciones. Se requieren más estudios para analizar esto. Parece que la combinación de todos ellos potencia su ayuda diagnóstica y nos permite hacer una idea de su extensión en el caso de neoplasias.

Las infecciones continúan siendo las causas más frecuentes, coincidiendo con todos los estudios realizados.

Los resultados nos indican también que, en muchos casos, se trata la fiebre con antiinflamatorios y lo que más preocupa, con antibióticos, sin evidencia clara de inflamación, infección ni del posible origen de la fiebre. En nuestra muestra se trató empíricamente con antibiótico a 4 pacientes, el 50% de la muestra, cuando solo uno de ellos tenía datos que sugerían una etiología infecciosa.

La existencia de las unidades de diagnóstico rápido, nos permiten una valoración temprana integral y holística tras la derivación desde atención primaria o urgencias, permitiendo un estudio exhaustivo prácticamente desde el comienzo de la patología, evitando muchas hospitalizaciones.

Como Larson\* y sus colegas dijeron, “no hay sustituto para la observación del paciente, hablar con él, y pensar en él. El diagnóstico de FOD es un proceso que implica volver una y otra vez sobre el paciente, repetir la historia y la exploración física, revisar los datos, discutir el caso con los compañeros para obtener nuevas ideas, y dedicar tiempo a la contemplación del enigma clínico”

## **8.BIBLIOGRAFÍA**

1. Mourad O, Palda V, Detsky AS. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Arch Intern Med.* 2003;163:545–551. doi: 10.1001/archinte.163.5.545.
2. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1961;40:1–30. doi: 10.1097/00005792-196102000-00001
3. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin – reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis.* 1991;11:35–51.
4. Knockaert DC, Vanderschueren S, Blockmans D. Fever of unknown origin in adults: 40 years on. *J Intern Med.* 2003;253(3):263–275. doi: 10.1046/j.1365-2796.2003.01120.x.

5. Hirschmann JV. Fever of unknown origin in adults. *Clin Infect Dis*. 1997;24(3):291–300. doi: 10.1093/clinids/24.3.291
6. McGregor, David A Moore. Infectious causes of fever of unknown origin. June 2015. 15:285-287
7. Larson EB, Featherstone HJ, Petersdorf RG. Fever of undetermined origin: diagnosis and follow-up of 105 cases, 1970–1980. *Medicine (Baltimore)* 1982;61(5):269–292. doi: 10.1097/00005792-198209000-00001
8. Foggo V, Cavenagh J. Malignant causes of fever of unknown origin. *ClinMed*. 2015;15:292–4
9. Klastersky J, et al. Fever of unexplained origin in patients with cancer. *Eur J Cancer*. 1973;9(9):649–656. doi: 10.1016/0014-2964(73)90007-8.
10. Mulders-Manders C, Pietersz G, Simon A, et al. Referral of patients with fever of unknown origin to an expertise center has high diagnostic and therapeutic value. *QJM* 2014;110:793–801.
11. *Wien Klin Wochenschr*. 2016 Nov;128(21-22):796-801. Epub 2016 Sep 26. Fever of unknown origin (FUO) revised. Unger M1, Karanikas G2, Kerschbaumer A3, Winkler S4, Aletaha D3.
12. Romo Jesús, Muñoz Julián. Protocolo diagnóstico en fiebre de origen desconocido para países en vías de desarrollo. *An. Fac. Med.* [Internet]. 2004 Jun [citado 2019 Abr 22];65( 2 ): 127-132.
13. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, Mudde AH, Dofferhoff ASM, de Geus-Oei LF, Rijnders AJ, 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;34:694–703.
14. Mulders-Manders, Engwerda, Simon, van der Meer, Bleeker-Rovers. Long-term prognosis, treatment, and outcome of patients with fever of unknown origin in whom no diagnosis was made despite extensive investigation: A questionnaire based study. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jun; 97(25):e11241.
15. Bryan CS, Ahuja D. Fever of unknown origin: is there a role for empiric therapy? *Infect Dis Clin North Am*. 2007;21(4):1213–1220.
16. Vanderschueren S, et al. Lack of value of the naproxen test in the differential diagnosis of prolonged febrile illnesses. *Am J Med*. 2003;115(7):572–575.
17. Larson EB, Featherstone HJ, Petersdorf FG. Fever of undetermined origin: diagnosis and follow-up of 105 cases, 1970–1980. *Medicine (Baltimore)* 1982;61:269–92.
18. Cunha BA. Fever of unknown origin. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10:111-27.
19. Kabapy AF1, Kotkat AM, Shatat HZ, Abd El Wahab EW. Clinico-epidemiological profile of fever of unknown origin in an Egyptian setting: A hospital-based study (2009-2010). *J Infect Dev Ctries*. 2016 Jan 31;10(1):30-42.
20. Naito T, Torikai K, Mizooka M, Mitsumoto F, Kanazawa K et al. Relationships between Causes of Fever of Unknown Origin and Inflammatory Markers: A Multicenter Collaborative Retrospective Study. *Intern Med*. 2015;54(16):1989-94.

## 9. ANEXOS

**Tabla 1<sup>11</sup>:** Causas de FOD según diferentes estudios realizado

<b>Autor (año de publicación)</b>	<b>Infección (%)</b>	<b>Neoplasia (%)</b>	<b>NIID1* (%)</b>	<b>Misc. (%)</b>	<b>Idiopática (%)</b>
Petersdorf (1961) <sup>3</sup>	36	19	19	19	7
Larson (1982)	30	31	16	11	12
Knockaert (1992)	22.5	7	23	21.5	26
De Kleijn (1997)	26	12	25	8	30
Bleeker-Rovers (2007)	16	7	22	4	51

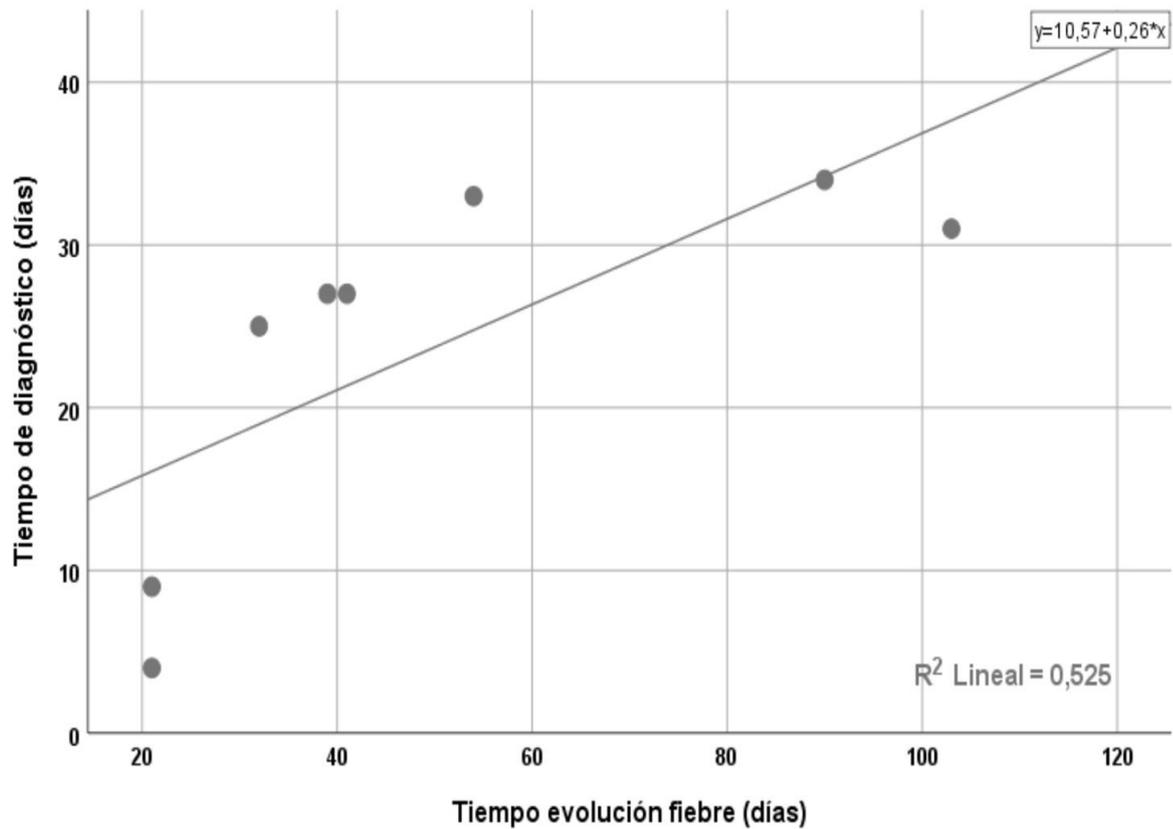
\*1NIID, Enfermedad inflamatoria no infecciosa

**Tabla 2:** *Análisis inferencial correlacional.* Asociación entre variables analíticas y el Diagnóstico. (N=8)

<b>Variables</b>	<b>INFECC. (n=4)</b>	<b>INFLAM. (n=2)</b>	<b>NEOPL. (n=2)</b>	<i>Test de contraste</i>	
				<b>Valor</b>	<b>P-Sig</b>
<b>PCR</b>	6.70 (6.82)	5.45 (6.43)	10.05 (11.24)	1.00 <sup>NS</sup>	.607
<b>PCR – Cat.</b>				1.73 <sup>NS</sup>	.422
<b>Normal</b>	1	1	0		
<b>Alto</b>	3	1	2		
<b>FRIBRINOGENO</b>	478.25 (316.99)	601.00 (0.00)	623.50 (44.55)	1.12 <sup>NS</sup>	.570
<b>FRIBRINOGENO – Cat.</b>				2.83 <sup>NS</sup>	.243
<b>Normal</b>	2	0	0		
<b>Alto</b>	2	1	2		
<b>VSG – Cat.</b>	18.33 (16.65)	37.50 (0.71)	35.50 (40.30)	1.68 <sup>NS</sup>	.431
<b>Normal</b>	2	0	1	2.97 <sup>NS</sup>	.227
<b>Alto</b>	1	2	1		
<b>LEUCOCITOS</b>	8.36 (2.58)	7.40 (0.34)	6.38 (2.43)	0.79 <sup>NS</sup>	.673
<b>LEUCOCITOS - Cat</b>				1.60 <sup>NS</sup>	.322
<b>4000 – 8000</b>	2	2	1		
<b>&gt;8000</b>	2	0	1		

N.S. = NO significativo (P>.05)

**Tabla 3:** Correlación entre tiempo de evolución de la fiebre y tiempo diagnóstico



**Tabla 4:** Correlación entre tiempo de evolución de la fiebre y tiempo de diagnóstico.

