

FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO: UN RETO CLÍNICO

HOSPITALES DE SAN JOSÉ E INFANTIL UNIVERSITARIO DE SAN JOSÉ

José Ignacio Hernández Cruz MD*, Juan José Diaztagle Fernández MD** Bernardo Cañón Jerez MD***, Diego Galvis Roncancio MD***, Lázaro Galván Ruíz MD***, Nelson Giovanni León León MD****

Resumen

La fiebre de origen desconocido se ha convertido en una entidad de alto costo que requiere disponibilidad de varias pruebas diagnósticas. **Objetivo:** describir las características clínicas y etiológicas de los pacientes con fiebre de origen desconocido. **Materiales y métodos:** estudio descriptivo tipo serie de casos, retrospectivo, de hospitalizados en el servicio de medicina interna por fiebre de origen desconocido, entre junio 1 de 2009 y marzo 31 de 2012, en los Hospitales de San José y el Infantil Universitario de San José. **Resultados:** población total 36 pacientes, edad promedio 42.6 años (DE 19.4), 58.3% hombres, 25% estudiantes universitarios, 66% diagnosticados en el Hospital de San José. Las etiologías más frecuentes fueron: enfermedades infecciosas (30.5%), colagenosis (19.4%), neoplásicas (11.1%), miscelánea (2.7%), no se encontró la causa en 36%. **Conclusión:** en nuestro estudio los pacientes fueron jóvenes con pocos antecedentes médicos. La patología infecciosa fue la más frecuente, seguida de enfermedades inflamatorias y fue imposible el diagnóstico etiológico en 36%. En algunos casos no se solicitaron exámenes que se consideran útiles. Se hace necesario tener en cuenta esta información para mejorar el abordaje diagnóstico de estos pacientes.

Palabras clave: fiebre, fiebre de origen desconocido, endocarditis bacteriana, tuberculosis.

Abreviaturas: FOD, fiebre de origen desconocido.

FEVER OF UNKNOWN ORIGIN - A CLINICAL CHALLENGE - SAN JOSÉ AND INFANTIL UNIVERSITARIO DE SAN JOSÉ HOSPITALS

Abstract

Fever of unknown origin has become a high-cost condition which requires the availability of various diagnostic tests. **Objective:** to describe the clinical and etiological characteristics of patients with fever of unknown origin. **Materials and Methods:** retrospective descriptive case study of internal medicine inpatients presenting with fever of unknown

Fecha recibido: agosto 22 de 2013 - Fecha aceptado: noviembre 29 de 2013.

* Profesor Emérito Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Miembro de la Sociedad de Cirugía de Bogotá DC, Colombia.

** Especialista en Medicina interna y Epidemiología. Magíster en Fisiología. Instructor Asistente Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Profesor Asociado, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

*** Especialista en Medicina Interna, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José. Bogotá DC, Colombia.

**** Residente I de Medicina Interna, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José. Bogotá DC, Colombia.

origin, between June 1, 2009 and March 31, 2012, at San José and Infantil Universitario de San José hospitals. **Results:** total population: 36 patients, mean age: 42.6 years (SD 19.4), 58.3% men, 25% college students, 66% diagnosed at Hospital de San José. The most common etiologies were: infectious diseases (30.5%), collagenosis (19.4%), malignancies (11.1%), miscellaneous (2.7%), failure to reach a diagnosis: 36%. **Conclusion:** in our study patients were young people with a low rate of medical antecedents. Infectious etiology was the most common, followed by inflammatory disease and etiology was impossible to clarify in 36%. Exams which are considered useful were not requested in some cases. This data must necessarily be taken into account in order to improve the diagnostic approach to these patients.

Key words: fever, fever of unknown origin, bacterial endocarditis, tuberculosis.

Introducción

En 1961 Petersdorf y Beeson publicaron en la revista *Medicine* (Baltimore) una serie de 100 pacientes con fiebre de origen desconocido (FOD) en donde presentan las causas más frecuentes y los estudios diagnósticos realizados. Proponen los criterios diagnósticos para esta entidad: aumento de la temperatura $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ en algunas ocasiones durante un período de tres semanas, ante lo cual no se ha logrado ningún diagnóstico a pesar de una semana de investigación intrahospitalaria.¹ Esta se convirtió en la definición clásica de FOD y la publicación en uno de los pilares sobre el tema.

El concepto se ha modificado teniendo en cuenta la práctica médica contemporánea, los cambios propios de la medicina y en la actualidad no se requiere la evaluación intrahospitalaria durante una semana. La definición implica una evaluación entre tres o más consultas ambulatorias o tres días de estancia hospitalaria.² Hace poco Durack y Street propusieron una clasificación para la FOD, organizada en cuatro grupos: clásica, nosocomial, neutropénica y asociada con HIV, de acuerdo con la condición de base.³ La definición mencionada antes aplica para la FOD clásica.

Las causas más comunes de FOD clásica se han dividido en infecciosas, malignas, inflamatorias y misceláneas.⁴⁻⁶ Aunque hay una amplia información en la literatura acerca de este tema, no hay acuerdo en la forma en que se deben utilizar los exámenes paraclínicos que permitan un adecuado enfoque diagnóstico. Se han propuesto diversos algoritmos para lograrlo, pero ninguno ha sido validado de modo amplio que permita su uso en forma rutinaria.⁷⁻⁹

A pesar de los avances tecnológicos actuales en los métodos diagnósticos, un porcentaje no despreciable de pacientes permanecen sin causa etiológica conocida luego de realizarse una gran cantidad de pruebas paraclínicas.^{8,9} El enfoque sigue dependiendo del cuadro clínico y de las características epidemiológicas propias de la región en donde se encuentre el paciente. Por tanto es fundamental conocer la epidemiología local. En el país se han informado algunas series de casos que aportan valiosa información acerca de este tema.^{10,11} El objetivo del presente estudio es describir una población de pacientes con diagnóstico de FOD clásico en dos hospitales universitarios en la ciudad de Bogotá.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, tipo serie de casos, en donde se estudiaron pacientes con FOD clásico, hospitalizados en el servicio de medicina interna de los Hospitales de San José e Infantil Universitario de San José, entre junio 1 de 2009 y marzo 31 de 2012.

Se incluyeron pacientes que cumplieran con la definición de FOD clásica propuesta por Durack y Street, la cual es: a) fiebre documentada $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ con una evolución mayor o igual a tres semanas, sin causa establecida en el ingreso, b) paciente febril hospitalizado sin diagnóstico etiológico después de tres días de estancia y c) fiebre sin diagnóstico en dos o más consultas ambulatorias. Se excluyeron del estudio aquellos con las siguientes condiciones: a) afección neoplásica conocida, diagnosticada y en tratamiento terapéutico o paliativo, b) enfermedad inflamatoria no infecciosa ya diagnosticada como lupus, artritis reumatoidea, esclerodermia, polimiositis, síndrome

de Sjögren, vasculitis y enfermedad mixta de tejido conectivo, c) pacientes con patología infecciosa en curso, d) embarazo, e) inmunodeficiencia conocida y f) ingesta de inmunosupresores en las últimas dos semanas.

Se identificaron los pacientes mediante una búsqueda en la base de datos del departamento de estadística de ambos hospitales teniendo en cuenta los siguientes diagnósticos al ingreso o egreso: CIE-10 R50 (fiebre de origen desconocido), R50.1 (fiebre persistente) y R50.9 (fiebre no especificada). La recolección de datos fue realizada de manera retrospectiva.

Para el presente estudio se diseñó un instrumento de recolección de datos estructurado con la información que se necesitaba para el análisis. Las variables cuantitativas se presentaron como promedios y desviaciones estándar, mientras que las variables cualitativas por medio de proporciones. Todos los datos fueron procesados en Microsoft Excel y el análisis estadístico se hizo con el software *Stata10*. El estudio fue aprobado por el Comité de Investigaciones y Ética de la Facultad

de Medicina de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud y el Hospital de San José de Bogotá. No requirió consentimiento informado.

Resultados

Al estudio ingresaron 59 pacientes que cumplieron los criterios de los cuales 23 se excluyeron por causas que se enumeran en la **Figura 1**. Se incluyeron 36 pacientes en el análisis final. Entre las características están la edad promedio de 42.6 años (17-77), 21 (58.3%) fueron hombres, la ocupación más frecuente fue estudiantes universitarios 9 (25%) y 7 (19.4%) pensionados. De la población total, 25 (69.5%) presentan comorbilidades, entre las cuales la hipertensión arterial y la diabetes mellitus fueron las más frecuentes (**Tabla 1**). Se documentó un caso de muerte en el que no se estableció la causa y tres pacientes (8.3%) requirieron estancia en la unidad de cuidados intensivos.

La distribución de etiologías encontradas en los pacientes con FOD se muestran en la **Figura 2**. Las más frecuentes fueron las infecciosas, seguidas de las

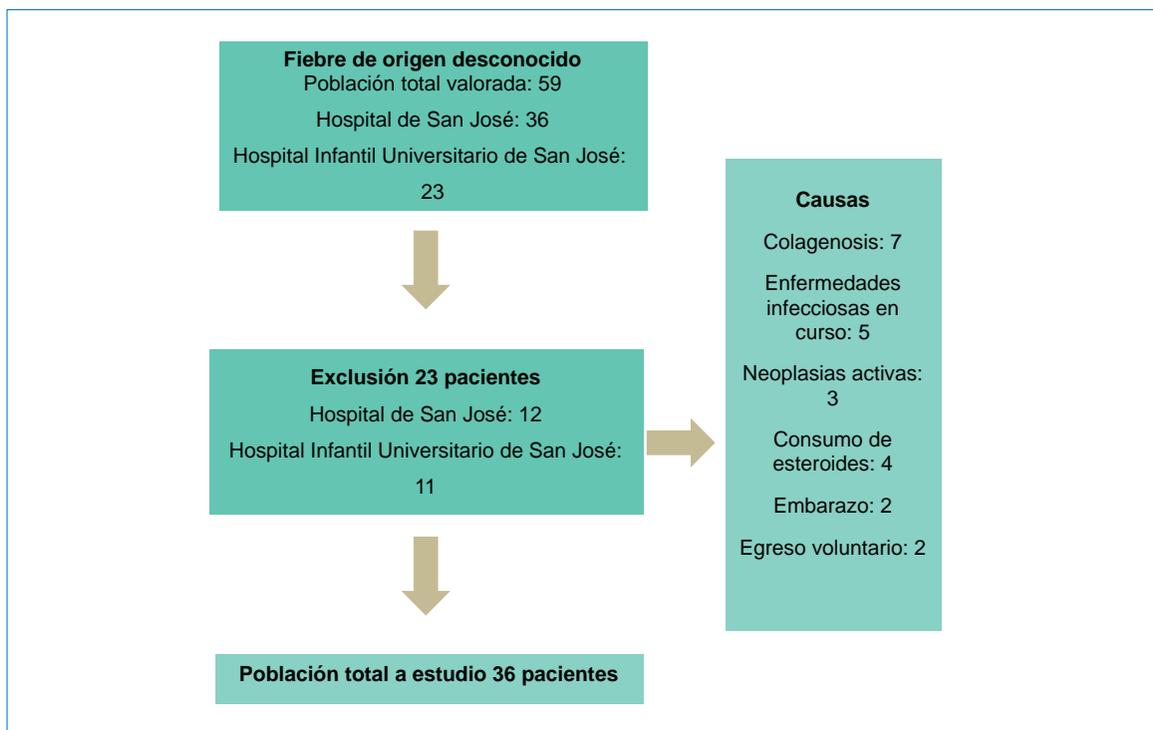


Figura 1. Población total valorada en el Hospital de San José y el Hospital Infantil Universitario de San José.

Tabla 1. Características generales de la población		
Características demográficas	n=36	(%)
Edad promedio	42.6	(19.4)
Sexo		
masculino	21	(58.3)
Ubicación		
Hospital de San José	24	(66.6)
Hospital Infantil Universitario de San José	12	(33.4)
Ocupaciones		
estudiantes	9	(25.0)
pensionados	7	(19.4)
empleadores de oficina	6	(16.6)
profesionales	5	(13.8)
hogar	3	(8.3)
técnicos	2	(5.5)
trabajadores	2	(5.5)
agricultores	1	(2.7)
operarios y artesanos mecánicos	1	(2.7)
Comorbilidades		
sin antecedentes	25	(69.4)
hipertensión arterial	6	(16.6)
diabetes mellitus	5	(13.8)
hipotiroidismo	3	(8.3)
EPOC	2	(5.5)
enfermedad renal crónica	2	(5.5)
valvulopatía	1	(2.7)

neoplásicas. Cabe resaltar que en 36% no se pudo identificar la causa. En la **Tabla 2** se describen cada una de las etiologías con sus respectivas causas. Entre los pacientes con neoplasias se reportaron dos casos de leucemia (una mieloide aguda y otra linfocítica crónica), uno de tumor sólido (adenocarcinoma gástrico) y otro de enfermedad metastásica (adenocarcinoma metastásico pobremente diferenciado).

Los pacientes con FOD de etiología infecciosa se caracterizaron por presentar fiebre al momento de la consulta de quince días a tres meses de evolución la cual era de predominio nocturno, sudoración, pérdida de peso, astenia, adinamia, hiporexia, náuseas, vómito, cefalea y mialgias. Los hallazgos al examen físico fueron variables, normal en un caso de TBC meningea; caquexia, palidez mucocutánea, disminución del murmullo vesicular en base pulmonar izquierda, ascitis y dolor abdominal en uno de TBC pleural y peritoneal; esplenomegalia en un caso de salmonelosis; soplo sistólico en endocarditis; y adenopatías cervicales, inguinales, placas blanquecinas en mucosa oral y exantema en tronco en los casos de VIH.

Los pacientes con etiología inflamatoria se caracterizaron en la clínica por fiebre al momento de la consulta de quince días a dos meses de duración de predominio nocturno, mialgias, artralgias, astenia, adinamia, malestar general, palidez mucocutánea, le-

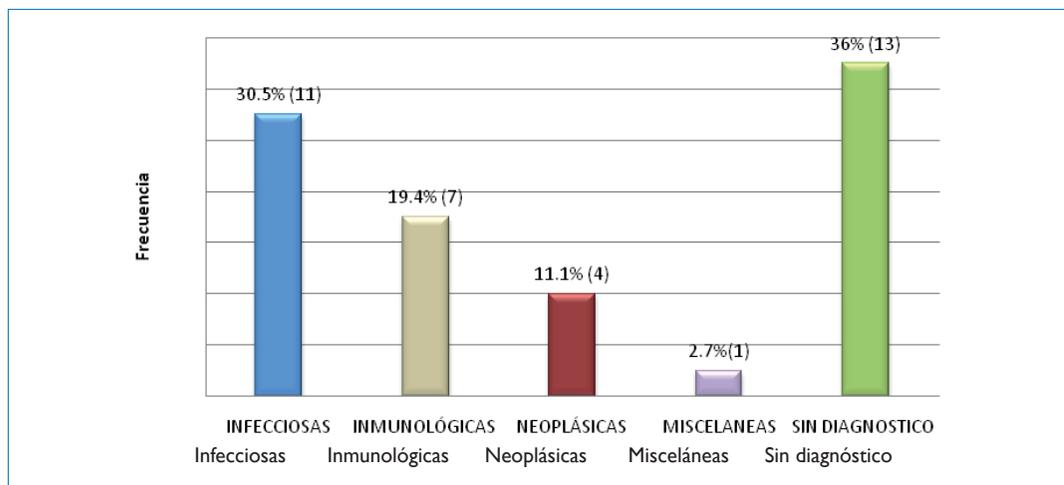


Figura 2. Distribución de etiologías en los pacientes con fiebre de origen desconocido.

Tabla 2. Causas de fiebre de origen desconocido

Infeciosas	n= 36	(%)
endocarditis	3	(8.3)
VIH	3	(8.3)
tuberculosis pulmonar	1	(2.7)
sinusitis	1	(2.7)
absceso intraabdominal	1	(2.7)
meningitis tuberculosa	1	(2.7)
salmonelosis	1	(2.7)
Neoplásicas		
leucemia	2	(5.5)
tumor sólido	1	(2.7)
metástasis	1	(2.7)
Inmunológicas		
LES	4	(11.1)
artritis reumatoidea	1	(2.7)
enfermedad de Still	1	(2.7)
eritema nodoso	1	(2.7)
Miscelánea		
cuerpo extraño (cavidad gástrica)	1	(2.7)

siones en piel en región malar y en los pulpejos de los dedos de las manos y los miembros inferiores. Al examen físico los hallazgos fueron eritema malar, úlceras orales, lesiones eritematosas dolorosas en pulpejos de las manos y serositis en los casos de lupus eritematoso sistémico; palidez mucocutánea, adenopatías cervicales, exantema en tronco y extremidades en un caso de enfermedad de Still; lesiones eritematosas en piernas de predominio en región pretibial y adenopatías cervicales e inguinales en un caso de eritema nodoso. Dolor y edema en articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, codos y tobillos en un caso de artritis reumatoidea.

Los pacientes de etiología neoplásica se caracterizaron por fiebre al momento de la consulta de 18 días a dos meses, de predominio nocturno con sudoración, pérdida de peso, astenia, adinamia, hiporexia y disnea. Los hallazgos al examen físico fueron palidez mucocutánea, adenopatías cervicales, abdomen doloroso con hepatomegalia y esplenomegalia en los casos de leucemia; abdomen doloroso y distendido en un caso de cáncer gástrico.

En cuanto al tiempo de hospitalización, el promedio fue de quince días (DE 10.9). Se hizo el diagnóstico en promedio a los siete días de estancia (DE 5.2). Los

paraclínicos solicitados con mayor frecuencia y sus resultados generales se muestran en la **Tabla 3**. La mayoría de los casos fueron estudiados en el Hospital de San José (24) y doce en el Hospital Infantil Universitario de San José. La presentación por año fue de tres casos en 2009, 18 en 2010, 14 en 2011 y uno en 2012.

Discusión

Cuando un paciente presenta FOD nos encontramos frente a un reto clínico en el campo de estudio de la medicina interna. Incluye realizar un proceso diagnóstico adecuado utilizando los recursos paraclínicos disponibles en forma racional, para llegar a la causa del proceso febril e instaurar el tratamiento lo más pronto posible. Esta es una presentación demasiado simple frente a la compleja realidad de la práctica clínica.

El primer desafío es llegar a un diagnóstico etiológico del síndrome febril. Esto no es posible en todos los casos. En nuestro estudio se pudo determinar en 64% de los casos. Aunque parece bajo comparado con otras series^{12,13}, muchas revisiones muestran que el porcentaje de pacientes con FOD que quedan sin diagnóstico ha aumentado con el pasar de los años.^{2,7,9} Una publicación reciente muestra como hay series de casos en las que en 51 y 53% fue imposible establecer la causa. Esto puede parecer paradójico si se tiene en cuenta que ahora contamos con avances tecnológicos que permiten identificar causas con mayor facilidad que en años anteriores; sin embargo, también es claro que el acceso a algunos recursos es imposible en todos los casos y que patologías que antes hacían parte de este síndrome ahora se diagnostican con mayor rapidez de tal forma que ya no son causas de FOD.

En cuanto a la etiología general, los datos obtenidos del estudio concuerdan con publicaciones como la de Colpan y col.¹² quienes reportaron las enfermedades infecciosas como la causa más frecuente (45.1%), seguida de las inmunológicas (26.8%) y la neoplásicas (14.1%). Aunque la mayoría muestra que las causas infecciosas ocupen el primer lugar, no siempre es el caso.¹⁴⁻¹⁶ La distribución de la etiología en realidad depende de varios factores como la edad, la región geográfica y los criterios diagnósticos utilizados.^{7,9,13}

Tabla 3. Laboratorios en fiebre de origen desconocido

Séricos complementarios	n=36	(%)
hemograma	36	(100)
transaminasas	24	(66.6)
LDH	22	(61.1)
frotis de sangre periférico	19	(52.7)
tiempos de coagulación	19	(52.7)
proteína C reactiva	17	(47.2)
Estudios infecciosos		
hemocultivos	28	(77.7)
urocultivos	24	(68.5)
baciloscopia	9	(25)
LCR	6	(16.6)
Perfil viral		
VIH	28	(77.7)
hepatitis B	22	(61.1)
hepatitis C	22	(61.1)
CMV	11	(30.5)
Epstein Barr	10	(27.7)
Estudios inmunológicos		
VRDL	18	(50)
ANAS	15	(41.7)
ANTIDNA	10	(41.6)
C3 Y C4	7	(19.4)
ENAS	6	(16.6)
Estudios imagenológicos		
rayos X de tórax	33	(91.6)
ecografías	27	(75.0)
tomografías	25	(69.4)
ecocardiogramas	22	(61.1)
Estudios endoscópicos		
esófago - gastroduodenoscopia	8	(22.2)
colonoscopia total	5	(13.8)
fibrobroncoscopia	1	(2.7)
Biopsias		
biopsia medula ósea	9	(25)
biopsia ganglionar	6	(16.6)
biopsia hepática	3	(8.3)
laparoscopia diagnóstica	1	(2.7)

Cuando se describen series de casos de pacientes jóvenes la causa infecciosa domina, pero si se trata de mayores de 65 años, las neoplasias son más importantes.⁸ Las evaluaciones realizadas en nuestro país muestran la patología infecciosa como la principal

causa. En estos estudios 13.1 y 27% de los pacientes quedaron sin diagnóstico al egreso hospitalario.^{10,11}

Por otra parte el tema de los criterios diagnósticos es importante, teniendo en cuenta que la definición de FOD exige que se haya realizado un número mínimo de exámenes y que aun así no se identifica la causa. El problema radica en que no hay un consenso de cuáles son esos mínimos exámenes requeridos para que el paciente clasifique como FOD.⁸ Esto afecta la distribución de las causas.^{9,17} En nuestro caso se evaluó una población joven, con pocos antecedentes clínicos, lo cual concuerda con la presencia mayoritaria de enfermedades infecciosas e inmunológicas.

También es importante analizar las etiologías de cada grupo. Así, entre las causas infecciosas algunas series reportan en primer lugar la tuberculosis.^{18,19} Sin embargo, en nuestro estudio la principal causa fue la endocarditis bacteriana. En el grupo de enfermedades inmunológicas el LES fue la primera causa, en contraste con otros reportes como el de Roca Campañá y col. en el cual las más frecuentes fueron vasculitis, arteritis de la temporal y polimialgia reumática.¹⁹ No hay variaciones significativas en las patologías neoplásicas entre los estudios, salvo la mayor incidencia de las de tipo hematológico como leucemias y linfomas.¹⁹

En cuanto al proceso diagnóstico utilizado, en nuestra institución no se cuenta con un algoritmo específico para el abordaje de estos pacientes. En términos generales, se utiliza un enfoque guiado por claves diagnósticas encontradas en la historia clínica. Sin embargo, se hace evidente en los resultados que es posible una subutilización de algunos recursos paraclínicos. Exámenes que son considerados incluso necesarios para clasificar como diagnóstico de FOD^{8,9} no se practicaron en todas las situaciones, tal es el caso de los hemocultivos y la prueba de ELISA para VIH los cuales fueron realizados en 77.7% de los casos. Lo mismo ocurrió con el TAC de abdomen, el cual aunque ha demostrado su utilidad en cuanto al desempeño diagnóstico⁹, no se realizó en todos los casos.

Un tema particular son las imágenes por radionúclidos, las cuales hacen parte de varios algoritmos diagnósticos recientes. Su utilidad y costo-efectividad se han

estudiado en los últimos años y en varias instituciones se incluyen dentro de sus algoritmos diagnósticos.^{2,20-22} Si bien es cierto que en nuestros hospitales carecemos de estudios tipo tomografías con emisión de positrones, tampoco fue considerado en ninguno de los casos revisados. Esto nos obliga a realizar una revisión del abordaje diagnóstico que estamos efectuando para optimizar la realización de estos exámenes.

Vale la pena mencionar que en muchos eventos se documentaron en la historia clínica claves diagnósticas que orientaron el mismo. Esto resalta la importancia de la evaluación clínica en esta patología. El estudio presenta algunas debilidades metodológicas. La principal es su carácter retrospectivo. Dadas estas características, es imposible posible garantizar que se haya documentado el total de datos relevantes en la historia clínica. Además, no se especificó el número de paraclínicos mínimos que se deben tomar antes de realizar el diagnóstico de FOD, tal como sugieren algunos autores. Es posible que algunos incluidos en la serie no hayan cumplido con los criterios propuestos en estas revisiones. Sin embargo, también es cierto que no se conoce el número mínimo de exámenes que se deben solicitar para que sean aceptados en forma universal.

El presente estudio es importante para nuestro medio, teniendo en cuenta que la caracterización de la población de pacientes atendidos con esta patología permite tener una base para la realización de estudios a mayor escala y proponer algoritmos generales que permitan el enfoque diagnóstico de pacientes con FOD en nuestro medio. El estudio indica que se debe hacer un uso racional de las herramientas diagnósticas que disponemos en nuestras instituciones hospitalarias y resalta la importancia de las características clínicas presentes en estos pacientes. Una vez más nos da el mensaje de que una adecuada historia clínica nos permite orientarnos en la mayor parte de los casos.

Conclusiones

En nuestro estudio los pacientes con FOD fueron jóvenes con pocos antecedentes médicos. La patología infecciosa fue la más frecuente seguida de las enfermedades inflamatorias y no fue posible realizar

un diagnóstico etiológico en el 36% de los pacientes. En algunos casos, no se solicitaron exámenes que se consideran útiles para la orientación diagnóstica. Se hace necesario tener en cuenta esta información para mejorar el abordaje diagnóstico de estos pacientes.

Referencias

- Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1961;40:1-30. Epub 1961/02/01.
- Hayakawa K, Ramasamy B, Chandrasekar P. Fever of Unknown origin: An evidence-based review. *Am J Med Sci* 2012; 344(4):307-316.
- Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin--reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis*. 1991;11:35-51. Epub 1991/01/01.
- Palafox Castelán G, Del Campo Hurtado JPM. Fiebre de origen desconocido. El reto de la Medicina Interna. (Spanish). *Medicina Interna de México*. 2011;27(6):573-85.
- Cunha BA. Fever of unknown origin: clinical overview of classic and current concepts. *Infect Dis Clin North Am*. 2007;21(4):867-915, vii. Epub 2007/12/07.
- Cunha BA. Fever of unknown origin: focused diagnostic approach based on clinical clues from the history, physical examination, and laboratory tests. *Infect Dis Clin North Am*. 2007;21(4):1137-87, xi. Epub 2007/12/07.
- Horowitz H. Fever of unknown origin or fever of too many origins? *NEJ* 368(3): 197-199.
- Williams J, Bellamy R. Fever of unknown origin. *Clin Med*. 2008;8(5):526-30. Epub 2008/11/04.
- Mourad O, Palda V, Detsky AS. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Arch Intern Med*. 2003;163(5):545-51. Epub 2003/03/08.
- Betancur C, Ferro S, Obregón J, Torres H. Síndrome febril de difícil diagnóstico. *Acta Med Col* 1990; 15(4):194-203.
- Mejía A, Gallego D, Betancourt J et al. Etiología del síndrome febril prolongado. *Acta Med Col* 1986; 11: 104-108.
- Colpan A, Onguru P, Erbay A, Akinci E, Cevik MA, Eren SS, et al. Fever of unknown origin: analysis of 71 consecutive cases. *Am J Med Sci*. 2007;334(2):92-6. Epub 2007/08/19.
- Kucukardali Y, Oncul O, Cavuslu S, Danaci M, Calangu S, Erdem H, et al. The spectrum of diseases causing fever of unknown origin in Turkey: a multicenter study. *Int J Infect Dis*. 2008;12(1):71-9. Epub 2007/07/17.
- Iikuni Y, Okada J, Kondo H, Kashiwazaki S. Current fever of unknown origin 1982-1992. *Intern Med*. 1994;33(2):67-73. Epub 1994/02/01.
- Tal S, Guller V, Gurevich A. Fever of unknown origin in older adults. *Clin Geriatr Med*. 2007;23(3):649-68, viii. Epub 2007/07/17.
- Tal S, Guller V, Gurevich A, Levi S. Fever of unknown origin in the elderly. *J Intern Med*. 2002;252(4):295-304. Epub 2002/10/09.
- Arnou P, Flaherty JP. Fever of unknown origin. *Lancet* 1997; 350: 575-580.
- Ma XJ, Wang AX, Deng GH, Sheng RI. [A clinical review of 449 cases with fever of unknown origin]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2004;43(9):682-5. Epub 2004/10/27.
- Roca Campañá V, Senra Armas L, Rodríguez Silva H, Jiménez Paneque R, Cepero Rosales B. Fiebre de origen desconocido en pacientes mayores de 60 años. Reporte de 40 casos. (Spanish). *Fever of unknown origin in elderly patients Review of 40 cases (English)*. *Rev cubana med* 2009;48(1):1-17.
- Pedersen TI, Roed C, Knudsen LS, et al. Fever of unknown origin: a retrospective study of 52 cases with evaluation of the diagnostic utility of FDG-PET/CT. *Scand J Infect Dis* 2012;44:18-23.
- Crouzet J, Boudousq V, Lechiche C, Pouget J, Kotzki P, Collombier L et al. Place of 18F-FDG-PET with computed tomography in the diagnostic algorithm of patients with fever of unknown origin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31:1727-1733.
- Becerra EM, García AM, Soriano AM, Mendoza JA, Talavera MP, Poblete VM, Cordero JM. Análisis de costo-efectividad en el diagnóstico de fiebre de origen desconocido y el papel de la 18F-FDG PET-TC: propuesta de algoritmo diagnóstico. *Rev Esp Med Nuc Imagen Mol* 2012; 31(4): 178-186.