



ARTÍCULO DE REVISIÓN

ABORDAJE DIAGNÓSTICO: FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO

Ramón Yefrin Maradiaga Montoya, Andrea María Sierra Barahona, Isabel Ramos Acevedo, Marco Vinicio Molina Cruz

Universidad Católica de Honduras Tegucigalpa

RESUMEN.

La fiebre de origen desconocido (FOD) representa un reto para el médico a pesar de nuevas tecnologías y herramientas diagnósticas. Se puede dividir en cuatro grupos: clásica, asociada a servicios de salud, asociada a VIH y en pacientes inmunodeprimidos. La FOD clásica se define como: Fiebre $>38.3^{\circ}\text{C}$ (101°F) al menos en dos ocasiones; duración ≥ 3 semanas de la enfermedad; sin compromiso inmunitario conocido; y diagnóstico que permanece incierto después de la anamnesis minuciosa exploración física y estudios complementarios. Las enfermedades causantes de FOD se pueden clasificar en infecciosas, malignas, enfermedades inflamatorias no infecciosas (NIID), misceláneas y no diagnosticadas, en países desarrollados las NIID ocupan un lugar importante, y en países en vías de desarrollo prevalecen las enfermedades infecciosas. Las pistas clínicas son elementos que nos orientan a que estudios realizar y posibles etiologías. Debe realizarse una minuciosa anamnesis y examen físico, que nos apoyen a realizar estudios diagnósticos. En los estudios tenemos de laboratorio (hemograma, función hepática, serologías, cultivos por bacterias, autoanticuerpos), de imagen (ultrasonidos, rayos x, tomografías), medicina nuclear (Tomografía con emisión de positrones), y estudios invasivos (biopsia medula osea, hepática). Al final el diagnóstico dependerá de la mezcla de elementos clínicos y de los diferentes estudios realizados

Autor correspondiente:

Ramon maridiaga
yefrin1@yahoo.com

Palabras clave:

Fiebre de Origen Desconocido,
diagnostico, etiologia

ABSTRACT

Background: Fever of unknown origin (FUO) represents a challenge for doctors despite new technologies and tools for diagnosing. It can be divided into four groups: classic, associated to health services, associated to AIDS, and FUO in patients with a compromised immune system. Classic FUO is defined as: fever $>38.3^{\circ}\text{C}$ (101°F) in at least two instances; a disease that lasts ≥ 3 weeks; without any known compromised immune system; and a diagnosis that remains unknown after a meticulous medical history, physical exploration and complementary studies. The diseases that cause FUO can be classified in infectious, malignant, noninfectious inflammatory diseases (NIID), miscellaneous and non diagnosed; NIID are common causes in developed countries, and infectious diseases prevail in undeveloped countries. Clinical tracks are elements that guide us to possible etiologies and to which tests must be accomplished. Some of the tests that can be carried out are: laboratory tests (blood test, liver function tests, serologies, bacteria cultures, autoantibodies), imaging techniques (ultrasounds, x ray, cat scan), nuclear medicine (positron emission tomography), and invasive studies (bone marrow and liver biopsy). At last, the diagnosis will depend of the combination of clinical elements with several test results.

Keywords:

Fever of Unknown Origin, diagnosis, etiology

INTRODUCCIÓN.

La fiebre representa uno de los signos más frecuentes en la práctica diaria, la podemos encontrar en enfermedades infecciosas, autoinmunes, neoplasias. Cuando no encontramos la causa de fiebre a pesar de múltiples estudios y una evaluación exhaustiva, tenemos fiebre de origen desconocido, que representa un reto para el médico clínico y debemos valernos del interrogatorio, examen físico y estudios complementarios para identificar la posible etiología.

La Fiebre de origen desconocido (FOD) se puede dividir en cuatro grupos: clásica, asociada a servicios de salud, asociada a VIH y en pacientes inmunodeprimidos. En esta revisión hablaremos sobre la FOD clásica. (1)

En la presente revisión abordaremos la etiología y que estudios podemos realizar con los pacientes que presentan este problema.

Definiciones

Fiebre: El American College of Critical Care of Medicine, la International Statistical Classification of Diseases y la Infectious Diseases Society of America la definen como la temperatura central $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$, es decir, justo por encima del límite superior de la temperatura humana normal, independientemente de la causa. (2)

La Fiebre de origen desconocido clásica se define como: Fiebre $>38.3^{\circ}\text{C}$ (101°F) al menos en dos ocasiones; duración ≥ 3 semanas de la enfermedad; sin compromiso inmunitario conocido; y diagnóstico que permanece incierto después de la anamnesis minuciosa exploración física y estudios complementarios. (2,3)

Para entender las diferentes causas de este problema es necesario repasar la fisiopatología de la fiebre, esta resulta de la exposición del cuerpo a agentes infecciosos, complejos inmunitarios, neoplasias, o situaciones que nos desencadenen respuesta inflamatoria. Estos agentes pueden ser pirógenos exógenos o endógenos, favorecen la producción de interleucinas (IL 1, IL 6 TNF] que llegan al órgano

vascular de la lámina terminal estimulando el endotelio vascular para a través de la ciclooxigenasa 3 sintetizar prostaglandina E2, que actúa en el núcleo preóptico del hipotálamo disminuyendo la velocidad del disparo de las neuronas sensibles al calor, cambiando el termostato hipotalámico, resultando en un aumento de la temperatura corporal. ^{1,4}

Etiología:

Las enfermedades causantes de FOD se pueden clasificar en las siguientes categorías: Infecciosas, malignas, enfermedades inflamatorias no infecciosas (NIID), misceláneas y no diagnosticadas. ^(5,6) **(Tabla 1)**

La etiología puede estar influenciada por factores como la edad y la ubicación geográfica del paciente. En los países en vías de desarrollo predominan las causas infecciosas y en los países desarrollados predominan causas neoplásicas y NIID. ^(7,5,8) En pacientes mayores predominan las causas de carácter neoplásico; el Hospital "Hermanos Ameijeiras" en Cuba entre los años 2000 al 2007 realizó un estudio en pacientes mayores de 60 años, donde la principal causa de FOD se atribuyó a neoplasias. ⁽⁹⁾

Se han publicado varios estudios de cohorte que revelan la frecuencia de cada categoría diagnóstica **(Ta-**

bla 2). La tabla indica que las categorías diagnósticas más frecuentes son en primer lugar las infecciosas, seguido de las NIID y malignas. Las investigaciones coinciden que dentro de las causas infecciosas más comunes están la endocarditis infecciosa, tuberculosis y abscesos. ^(5,8)

La tuberculosis sigue siendo un diagnóstico frecuente sobre todo en países en vías de desarrollo, siendo la extrapulmonar y enfermedad diseminada sin patrón miliar en la radiografía de tórax las más frecuentes. ¹⁰

Con el avance de los estudios serológicos se ha dado un incremento de NIID diagnosticadas, particularmente las enfermedades de tejido conectivo. ⁽¹¹⁾ Las documentadas como más frecuentes son la enfermedad de Still y LES (Lupus eritematoso sistémico) -regularmente en pacientes jóvenes-, y los síndromes vasculíticos como la polimialgia reumática y la arteritis temporal -diagnosticadas en pacientes mayores. ^(5,12,13)

La fiebre de origen medicamentoso se encuentra hasta en un 3% de pacientes con FOD. Entre estos medicamentos están los anticonvulsivos (barbitúricos, carbamazepinas), antihistamínicos (ranitidina), antibióticos (cefalosporinas, carbapenémicos, pe-

Tabla 1. Tabla 1: Etiología de FOD según estudios de cohorte.

Características del Estudio			Resultados				
País y Año de Publicación	Años de Inclusión	Muestra	Infecciones (%)	NIID (%)	Malignas (%)	Misceláneas (%)	Sin Diagnostico (%)
Países Bajos 1997 ⁽¹⁵⁾	1992-1994	167	25.7	24	12.5	4.8	29.9
Costa Rica 2014 ⁽⁸⁾	2009-2012	36	30.5	19.4	11.1	2.7	36
Cuba 2015 ⁽²⁰⁾	2000-2010	52	71	6	16	-	4
Japón 2017 ⁽¹⁷⁾	2010-2012	42	16.7	42.9	11.9	7.5	21.4
China 2018 ⁽¹³⁾	2009-2010	215	42.3	32.1	6.5	10.7	8.4

Tabla 2: Causas comunes de FOD. (5,16,17,8,9,18,6)

Infecciones		NIID	
Bacterias	Endocarditis infecciosa Abscesos pélvicos, intraabdominales (renales, hepáticos), dentales	Enfermedades del tejido conectivo	Enfermedad de Still Artritis reumatoide Lupus eritematoso sistémico
1.	Tuberculosis pulmonar y extrapulmonar	1.	
2.	Infección urinaria (pielonefritis)	2.	
3.	Neumonía	3.	
4.	Brucelosis		
Virus	Citomegalovirus Virus Epstein-Barr	Enfermedades granulomatosas	Sarcoidosis Enfermedad de Crohn
1			
Parásitos	Paludismo	Síndromes vasculíticos	Polimialgia reumática/ Arteritis temporal Poliarteritis nodosa
1.	Leishmaniasis visceral		
2.	Toxoplasmosis	2.	
3.	Absceso amebiano		
4.			
Hongos	Histoplasmosis diseminada		
Neoplasias		Misceláneas	
	1.		
Linfomas (Hodgkin y No Hodgkin)	2.	Fiebre por medicamentos	
Leucemia	3.	Fiebre facticia	
Cáncer colorrectal, hepático, renal, pancreático, pulmonar y de próstata	4.	Trombosis venosa profunda	
		Embolia pulmonar	

nicilinas, sulfonamidas, eritrocimicina, isoniazida), medicamentos cardiovasculares (captopril, metildopa, hidroclorotiazida, nifedipina), y AINES (salicilatos, ibuprofeno). (6)

La cantidad de casos no diagnosticados ha ido incrementando. Las posibles explicaciones son la falta de recursos diagnósticos en muchos establecimientos y el diagnóstico rápido de muchas patologías que antes se consideraban causa de FOD. (8) Sin embargo, estudios han demostrado que generalmente estos pacientes tienen un buen pronóstico; en los Países Bajos entre los años 2003-2014, con una población de 131 pacientes, se reportó remisión espontánea en el 47.3% y mortalidad en solamente el 6.9%. (14)

Evaluación diagnóstica:

La evaluación clínica debe ser minuciosa, en ella podemos encontrar pistas clínicas que nos guiarán a posibles etiologías. Debe realizarse un interrogatorio completo buscando patrones de fiebre (horario, frecuencia, síntomas acompañantes), antecedentes familiares (fiebre del mediterráneo, enfermedad de still, neoplasias), nexos epidemiológicos (exposición a animales o sus productos; contactos con tuberculosis; exposición a metales pesados), viajes recientes del paciente, antecedentes de valvulopa-

tias, uso crónico de fármacos (18, 8).

Es importante evaluar el patrón de fiebre, la fiebre puede ser continua, que se define con variaciones menores de 1°C en 24 horas, ejemplos de esta son la fiebre por neumonía, meningitis, e infecciones urinarias. La fiebre remitente donde hay variaciones mayores a 1°C en 24 horas sin llegar a lo normal, la podemos ver en brucelosis, endocarditis y fiebre tifoidea. (16)

La fiebre intermitente durante el día tiene episodios febriles y regresa a lo normal, ejemplos son tuberculosis, malaria (fiebre terciaria y cuartana), artritis juvenil idiopática; recurrente (también llamada episódica) donde el paciente esta días febril y días sin fiebre, por ejemplo la fiebre de Pelb Epstein, presente en linfomas; la fiebre recurrente, es la más reportada en casos de FOD, y se relaciona con mayor dificultad diagnóstica. (16)

El examen físico se debe repetir en cada evaluación ante la posibilidad de hallazgos que pudieron pasar desapercibidos o nuevos que pueden aparecer durante la evolución de la causa subyacente, y que quizás aparezcan en episodios (ejemplo lesiones en piel, soplos, inflamación articular). Se debe hacer un examen físico ordenado y completo, evaluando con detalle cada órgano y sistema. (19)

Los hallazgos en la anamnesis y examen físico pueden variar según grupo etario y zona geográfica, en un estudio en la Universidad de Hiroshima, Japón, del 2010 al 2012 se evaluaron 42 pacientes, los hallazgos más relevantes y que ayudaron al diagnóstico fueron artritis, linfadenopatías cervicales, disnea, y síntomas oculares; y ayudaron a detectar enfermedades autoinmunes y neoplasias.¹⁷

En otra serie de casos en El hospital San José, en Colombia, entre el 2009 y el 2012, promedio de edad 42.6 años, se analizaron 36 casos, las manifestaciones clínicas predominantes fueron pérdida de peso, astenia, adinamia, palidez mucocutánea y adenopatías cervicales.⁸

En una serie de casos en La Habana, Cuba de 40 casos, recolectados del 2000 al 2007, en mayores de 60 años, en 75% de los casos se encontraron pistas clínicas que ayudaron al diagnóstico; de estas las más importantes fueron pérdida de peso, diaforesis nocturna, y adenopatías⁹

En base a las diferentes publicaciones consultadas y estudios de casos, se elaboró una tabla con parámetros en la anamnesis y el examen físico que nos pueden orientar a posibles etiologías y en base a ello encaminar rutas diagnósticas. (**Tabla 3**)

Tabla 3. Pistas clínicas en fiebre origen desconocido.

Pistas Clínicas	Etiologías Relacionadas
Fiebre continua	Neumonía, meningitis, abscesos ¹⁶
Fiebre episódica o remitente	SIDA, linfomas, Borrelia ¹⁶
Fiebre intermitente	Tuberculosis, malaria, linfomas ¹⁶
Artritis	Enfermedad de Still, artritis reumatoide, enfermedad Lyme ^{17,6}
Pérdida de peso, diaforesis nocturna	Neoplasias, tuberculosis ^{9,8}
Adenopatías	Enfermedad de Still, linfomas ^{17,9} Epstein Barr, citomegalovirus ⁹
Disnea	Tuberculosis miliar, neumonitis intersticial ¹⁷
Hepatoesplenomegalia	Carcinoma, citomegalovirus, leucemia, linfoma ⁶
Contacto animales/pájaros	Psitacosis (pájaros), leptospirosis (ratas), brucelosis (ovejas), toxoplasmosis (ardillas, gatos), bartonelosis (gatos), coxiella, mordedura de rata ^{18, 16, 6}
Historia de mordedura por Garrapata	Enfermedad de Lyme, enfermedad por Bartonella ¹⁸
Contacto previo pacientes	Tuberculosis ^{9,10}

Estudios de primera fase:

Al inicio como todo síndrome febril se considera como posible etiología causas infecciosas, conforme continúa el síndrome febril sin causa infecciosa evidente se consideran otras posibilidades como enfermedades autoinmunes o neoplasias. Se inicia con hemograma completo (buscado leucocitosis, leucopenia, linfopenia, anemia), velocidad de eritrosedimentación (VES), los cuales es frecuente estén alterados.²⁰

Estudios de laboratorio: En la mayoría de series casos y esquemas de evaluación primaria se incluye hemograma, creatinina, proteína c reactiva (PCR), general del orina, sangre oculta en heces, pruebas de función hepática (ALT, AST, GGT, fosfatasa alcalina); gota gruesa, serología por VIH, Epstein Barr, citomegalovirus; deshidrogenasa láctica (LDH) y creatinina fosfoquinasa (CPK); electrolitos séricos: sodio, potasio, calcio; y anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anticitoplasmáticos (ANCA), hemocultivos (idealmente 3) y urocultivos por bacterias, prueba de tuberculina.^{5,6,18}

La anemia es un dato frecuente, Roca et Al, en 40 pacientes con FOD en el 82% de casos encontraron anemia⁹ y Albin et al de 52 pacientes el 65.4% tenían

alteraciones hemograma, sin embargo es un hallazgo inespecífico, que lo podemos encontrar en NIID, neoplasias e infecciones crónicas, su mecanismo usualmente es debido a anemia de enfermedades crónicas, siendo normocítica-normocromica.²⁰

La Velocidad de eritrosedimentación (VES) y PCR son reactantes de fase aguda, inespecíficos pero de gran ayuda, se elevan en procesos infecciosos como abscesos abdominales o pélvicos, endocarditis, y osteomielitis.⁶ VES y PCR también están presentes en enfermedades reumatológicas: LES, artritis reumatoide, enfermedad de Still, vasculitis. Un VES normal nos puede descartar arteritis temporal. El PCR y ferritina elevada con ANA negativos se puede encontrar en pacientes con enfermedad de Still^{12,18,16} La ferritina elevada se puede encontrar en NIIS como LES, arteritis temporal; y también en enfermedades mieloproliferativas.^{6,11}

Estudios de imagen: en la primera fase se sugiere realizar radiografía de tórax, para buscar tuberculosis miliar, abscesos pulmonares; de senos paranasales buscando sinusitis crónica; ultrasonido abdominal y pélvico, para buscar abscesos, tumores, visceromegalias; y ecocardiograma torácico si hay soplos, esto ayuda a descartar endocarditis.^{18,19}

Estudios complementarios:

Una vez que se ha hecho pruebas en la primera etapa y aún no hay posible etiología, se realizan nuevos estudios de imagen y estudios más invasivos, estos se harán según la sospecha clínica o pistas de exámenes iniciales.

Estudios de imagen: Se realizan estudios de imagen más específicos como tomografía de tórax y abdomen, las cuales tienen la desventaja que no pueden detectar cambios en órganos sin inflamación, entre las patologías que nos permite detectar tenemos neoplasias de próstata, páncreas, suprarrenales, linfomas; abscesos intraabdominales; la resonancia magnética y la angiotomografía se recomiendan si se sospecha vasculitis^{9,6}

Medicina nuclear: El 2-(18F) fluoro-2-deoxy-D-glucosa (FDG) con tomografía por emisión de positrones (PET) es una de las herramientas más recientes y útiles para investigar FOD, su principio de base consiste en que el FDG se aplica vía intravenosa,

y es captada por las células que tienen la glicólisis aumentada, como los leucocitos (granulocitos, monocitos y linfocitos) aumentados; se ve elevado en tejidos con inflamación aguda y crónica, y procesos infecciosos. En 17 estudios publicados entre el 2008 y 2017, con muestra de 881 pacientes, entre el 45% y 75% de los casos ayudo a identificar la etiología, lo que la convierte en una herramienta útil, con la limitante de disponibilidad y costos.^{9,7,21}

Estudios invasivos: tenemos la endoscopia digestiva alta y baja, indicada en pacientes con sintomatología digestiva, donde se pueden encontrar neoplasias gástricas o en intestino grueso y delgado, enfermedad inflamatoria intestinal. Se puede tomar biopsia de medula ósea, hepática, bazo y ganglios linfáticos.^{19,18}

En la biopsia de medula ósea podemos considerar la toma de mielocultivos, entre las pistas clínicas nos orientan a este estudio tenemos adenopatías, esplenomegalia, anemia, alteraciones en FDG-PET/TC. Es útil para identificar patologías como tuberculosis miliar, linfomas, síndromes mieloproliferativos; es más útil en pacientes con VIH con tasas más altas de diagnóstico.^{7,9,18}

La biopsia hepática se puede indicar cuando hay alteraciones en fosfatasa alcalina, hepatomegalia y esplenomegalia; se puede realizar de forma percutánea o con laparatomía, nos ayuda a identificar patologías como hepatocarcinoma, nódulos metastásicos. Su utilidad es mayor en pacientes con VIH.^{9,18}

En casos especiales se puede realizar biopsia de arteria temporal si sospechamos arteritis de células gigantes, punción lumbar para estudios de líquido cefalorraquídeo pensando en neuroinfección; electromiografía y biopsia de músculo si sospechamos enfermedades autoinmunes como polimiositis o dermatomiositis.^{20,19}

Estos estudios por si solos no nos darán la posible etiología, debemos utilizar las pistas clínicas, datos epidemiológicos y hallazgos al examen físico para junto a los estudios no invasivos e invasivos identificar la posible etiología. En vista de la dificultad que representa elaborar algoritmos para el estudio de FOD, ya que estos dependerán de la epidemiología local y la disponibilidad de recursos, por lo cual se realizó uno con los diferentes tipos de estudio a solicitar. (**Tabla 4**)

Tabla 4. Estudios en paciente con fiebre de origen desconocido.

Estudios Realizados en el Paciente con FOD	
Estudios Iniciales	Hemograma, creatinina, PCR, general de orina, sangre oculta en heces, ALT, AST, GGT, fosfatasa alcalina, gota gruesa; serología por VIH, Epstein Barr, citomegalovirus; LDH, CPK; prueba de tuberculina; sodio, potasio, y calcio sérico; y ANA, ANCA, hemocultivos y urocultivos por bacterias
Estudios de Imagen	Rayos x de tórax y senos paranasales, TAC de tórax y abdomen, ultrasonido de abdomen y pelvis, ecocardiograma
Pruebas Especiales y Estudios Invasivos	Endoscopía digestiva alta, colonoscopia, biopsia de medula ósea, biopsia hepática, punción lumbar, electromiografía, FDG-PET/TC

CONCLUSIONES.

La fiebre de origen desconocido representa un reto en el campo de la medicina actual. A pesar de contar con una amplia gama de estudios laboratoriales, determinar la causa de la fiebre sigue siendo un conflicto que se presenta en la práctica clínica diaria. Cabe resaltar que la manera adecuada de abordar un caso de FOD, es realizando una completa anamnesis y un examen físico repetido en cada evaluación, ya que éste será el principal guía a los estudios complementarios por realizar. Es necesario saber correlacionar las características clínicas que se encuentren con las patologías más frecuentes y a la vez apoyarse en esquemas diagnósticos que faciliten la orientación clínica; y, en caso de no encontrar el origen causante de la fiebre, replantear la situación desde otro punto de vista clínico, utilizando los exámenes que ya se disponen.

Conflicto de interés:

Los autores declaran no tener conflictos de interés

Financiamiento:

Autofinanciado

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Walter E, Hanna-Jumma S, Carraretto M, Forni L. The pathophysiological basis and consequences of fever. *Crit Care*. 2016; 20(1):200. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4944485/?report=reader>
2. Mackowiak P, Durack D. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Vol. 1. Edición 7., EEUU: Elsevier; 2010. capítulo 51, p779-788
3. Dinarello A, Reuven P. Alteraciones en la temperatura corporal: fiebre. *Harrison Principios de Medicina Interna*. Vol. 2 Edición 19, México: McGraw Hill; 2016. capítulo 26, p 123-126
4. Álpizar L, Medina E. Fisiopatología de la Fiebre. *Rev Cubana Med Milit* 1999;28(1):49-54 Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65571999000100008&lng=es.
5. Unger M, Karanikas G, Kerschbaumer A, Winkler S. Fever of unknown origin (FUO) *Wiener klinische Wochenschrift*. 2016; (128): 796–801. .Disponible en: <https://www.deepdyve.com/lp/springer-journals/fever-of-unknown-origin-fuo-revised-MxOjzIM90k>.
6. Elizabeth C, Robert C. Prolonged Febrile Illness and Fever of Unknown Origin in Adults. *Am Fam Physician*. 2014; 90(2):91-96. Disponible en: <https://www.aafp.org/afp/2014/0715/p91.html>.
7. Mulders C, Simon A, Rovers C. Fever of unknown origin. *Clinical Medicine*. 2015; 15 (3): 280–284. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Catharina_Mulders-Manders/publication/277601323_Fever_of_unknown_origin/links/55d4492408ae0a34172282cf/Fever-of-unknown-origin.pdf.
8. Hernández J, Diaztagle U, Cañón B, Galvis D, Galván L, León

- N. Fiebre de origen desconocido: un reto clínico hospitales de san José e infantil universitario de san José. *Repert.med. cir.* 2014; 23(1): 56-62. Disponible en: <https://www.fucsalud.edu.co/sites/default/files/201701/FIEBRE%20DE%20ORIGEN%20DESCONOCIDO.pdf>.
9. Roca V, Senra L, Rodríguez Hé, Jiménez R, Cepero B. Fiebre de origen desconocido en pacientes mayores de 60 años: Reporte de 40 casos. *Rev cubana med [Internet]*. 2009 ; 48(1): 11-14. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232009000100004&lng=es.
10. Vidal A, Noda A, Bouza Denis I, Delgado M, Sánchez Ca, Montell O, et al . Fiebre de origen desconocido, una forma de presentarse la tuberculosis. *Revista Cubana de Pediatría*. 2012 ; 4(2):426-432 . Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312012000400013&lng=es.
11. Guzmán R, Mejía M, Cadavid V, Barrera M. Síndrome febril prolongado de origen reumatológico. Reporte de tres casos. *Revista Cuarzo* 2018; 24 (1) 46-49. Disponible en: <https://revistas.juanncorpas.edu.co/index.php/cuarzo/article/view/323/336>.
12. Jiménez B, Domínguez B. Enfermedad de Still de inicio en el adulto como causa de fiebre de origen desconocido. *Med Int Méx*. 2016 ene;32(1):118-128. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2016/mim161o.pdf>.
13. Yong Z, Xin C, Xin L, Zhi-qiang Z, Hong-ju X, Gang L. Clinical analysis of 215 consecutive cases with fever of unknown origin A cohort study. *Medicine*. 2018 Jun; 97(24): e10986. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6024658/pdf/medi-97-e10986.pdf>.
14. Mulders C, Engwerda C, Simon A, Van der Meer J, Bleeker C. 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*. 2018; 97(25):e11241. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6024966/>.
15. Klejin E, Vandembroucke J, Van Der Meer J, and The Netherlands FUO Study Group. Fever of Unknown Origin (FUO) I. A prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria, *Medicine*. 1997;76th ed.(6):392-400. Disponible en: <https://repository.ubn.ru.nl/bitstream/handle/2066/15133/5018.pdf?sequence=1>
16. Attard L, Tadolini M, De Rose D, Cattalini M. Overview of fever of unknown origin in adult and paediatric patients, *Clin Exp Rheumatol*. 2018; 36 Suppl 110(1):10-24. Disponible en: <https://www.clinexprheumatol.org/article.asp?a=12467>
17. Takeda R, Mizooka M, Kobayashi T, et al. Key diagnostic features of fever of unknown origin: Medical history and physical findings. *J Gen Fam Med*. 2017; 18 (3) : 131-134. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/journal/21897948>
18. Palafox G, Martín del Campo J. Fiebre de origen desconocido. El reto de la Medicina Interna. *Med Int Mex* 2011; 27(6):573-585 .Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2011/mim116i.pdf>.
19. Romo Jesús, Muñoz Julián. Protocolo diagnóstico en fiebre de origen desconocido para países en vías de desarrollo. *An. Fac. med. [Internet]*. 2004; 65(2): 127-132. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832004000200007&lng=es.
20. Albín R, Pérez W, Morales F, Cabrera J, Quesada A, Rivero L. Fiebre de origen desconocido. Estudio de 52 casos. *Medisur* . 2015 ; 13(3): 391-405. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2015000300009&lng=es.
21. Kouijzer I, Mulders-Manders C, Bleeker-Rovers C, Oyen W. Fever of Unknown Origin: the Value of FDG-PET/CT, *Semin Nucl Med*. 2018; 48(2):100-107.. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001299817301101>,