

FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO. ¿CÓMO ESTUDIARLA EN 2003?

Prof. Dr. ALCIDES A. GRECA

Prof. Titular de Medicina Interna (UNR)

Dirección Postal: Entre Ríos 190 - 7° B. 2000 - Rosario. E-mail: algreca@arnet.com.ar

La **fiebre** es un síndrome caracterizado por el aumento de la temperatura corporal por encima de 37.5° C, acompañado de síntomas de quebrantamiento general, artromialgias, hiporexia, en ocasiones náuseas y/o escalofríos. Debe diferenciarse de la **hipertermia** (a la que no nos referiremos en este trabajo), que es la elevación térmica vinculada con la excesiva producción de calor corporal, su deficiente disipación o alteraciones de la termorregulación central (hipotalámica).

En 1961, Petersdorf y Beeson definieron por convención la **fiebre de origen desconocido (FOD)** como “la elevación de la temperatura por encima de 38.3° C (101° F) en varias ocasiones durante un período de más de 3 semanas, sin llegarse a diagnóstico de causa luego de 1 semana de internación en el hospital.”¹

En las cuatro décadas transcurridas se han producido cambios significativos en la práctica clínica. Tales cambios son:

- Tendencia a la **evaluación y tratamiento ambulatorios** de procesos que antes requerían internación
- Desarrollo de nueva metodología de diagnóstico con **avanzada tecnología y elevado costo**
- Incremento del número de **pacientes inmunocomprometidos** como consecuencia de procedimientos terapéuticos complejos (protocolos oncológicos más agresivos, trasplantes de órganos, etc.). El ejemplo típico de esta situación es el paciente neutropénico
- La aparición de la **infección VIH / SIDA**
- **Nuevos agentes infecciosos** (hantavirus, virus Ebola y Marburg, etc).
- **Resurgimiento de antiguas infecciones** (en apariencia superadas) con **nuevas características clínicas** (tuberculosis multirresistente, mycobacteriosis atípica, etc.).

Ante este nuevo escenario, es necesario redefinir (nuevamente por convención) la FOD en cuatro categorías²:

FOD clásica: Más de 38° C, más de 3 semanas, más de 2 visitas al consultorio o más de 3 días de estudios en el hospital.

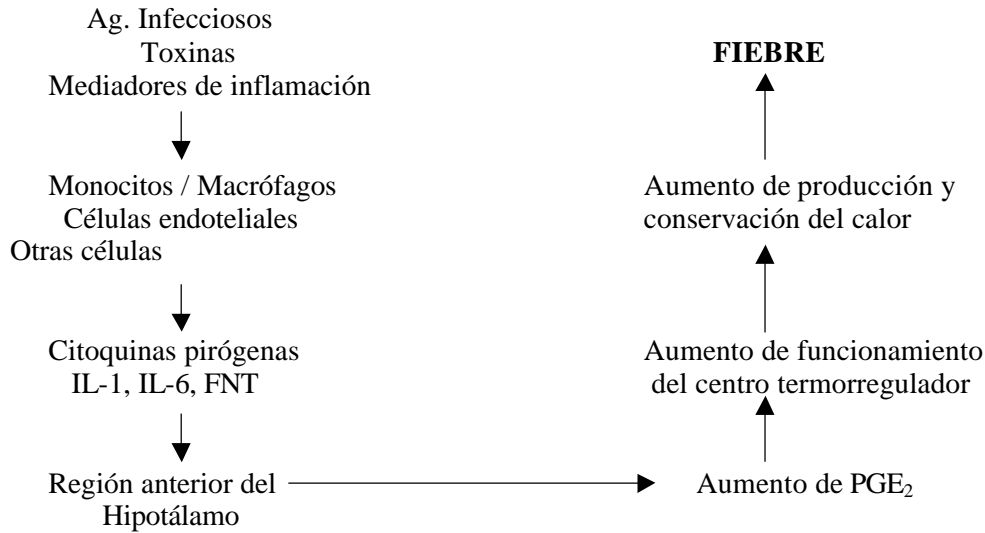
FOD nosocomial: Más de 38° C, más de 3 días, con fiebre no presente o en incubación al momento de la internación (fiebre que comienza luego de 24 hs. de internado).

FOD en el inmunocomprometido: Más de 38° C, más de 3 días, con cultivos negativos luego de 48 hs.

FOD relacionada con VIH: Más de 38° C, más de 3 semanas para pacientes ambulatorios, más de 3 días para internados, con infección por VIH confirmada.

En la producción de la fiebre participan **diversos agentes** (infecciosos, toxinas, mediadores de inflamación, etc.). Actuando sobre **células endoteliales, monocitos y macrófagos**, tales agentes producen liberación de **citoquinas pirógenas** como interleukinas (IL) 1 y 6, factor de necrosis tumoral (FNT), etc., que generan en el hipotálamo anterior un aumento de **prostaglandina (PG) E₂**, lo cual determina el desencadenamiento del proceso febril.

En el siguiente gráfico se esquematiza el mecanismo de producción de la fiebre.

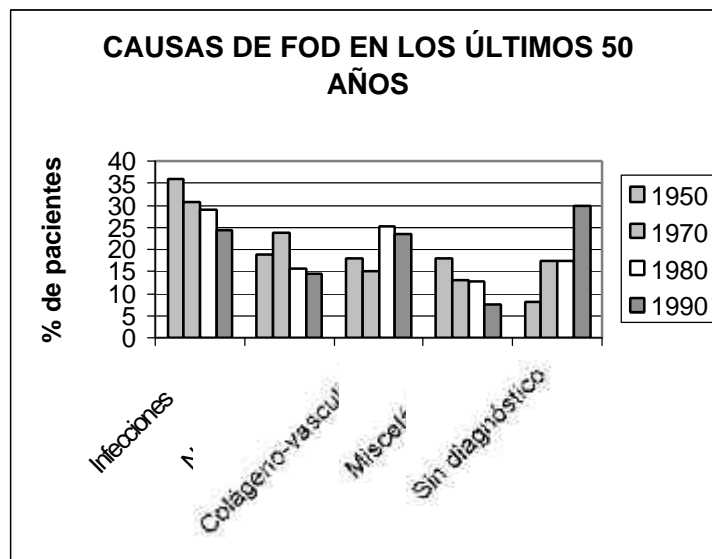


Las causas

Clásicamente se reconocen cinco grandes categorías de causas:

- **Infecciones**
- **Neoplasias**
- **Colágeno-vasculitis**
- **Misceláneas**
- **Sin diagnóstico**

La **relación porcentual** entre estas categorías varía de acuerdo a que se trate de **países desarrollados** (donde son menos frecuentes las infecciones y más las neoplasias y enfermedades sistémicas) o de **países subdesarrollados** donde la situación se invierte. A lo largo de las últimas décadas, las relaciones porcentuales de las distintas causas se han ido modificando tal como se observa en el siguiente gráfico (adaptado de Mourad O, et al.³).



Asimismo **la edad** de los pacientes tiene una decisiva influencia: En niños pequeños las infecciones son el grupo más importante, siendo las neoplasias relativamente raras. La **enfermedad de Kawasaki** es una entidad a considerar en este grupo etario así como la **enfermedad de Still** lo es en niños mayores, adolescentes y adultos jóvenes. El diagnóstico de esta última entidad se basa exclusivamente en elementos clínicos (fiebre en picos, artralgias / artritis, rash máculopapular transitorio, hepatoesplenomegalia con alteración de enzimas hepáticas, linfadenopatía, serositis y

dolor faríngeo). Es característica la leucocitosis marcada con factor reumatoideo y factores antinucleares negativos, a lo que se agrega la elevación de la ferritina sérica.

En mayores de 65 años las neoplasias adquieren jerarquía y en los países desarrollados, las colágeno-vasculitis superan en frecuencia a las infecciones. La **polimialgia reumática y la arteritis de la temporal** son frecuentes causas de fiebre en estos pacientes (16-17%).³ La eritrosedimentación elevada (> 50 mm.) es característica de estas entidades aunque en algunos casos puede permanecer normal. La existencia de nódulos en el trayecto de la arteria temporal o la ausencia de pulso puede no estar presente, por lo cual ante la sospecha de este diagnóstico, la biopsia de la arteria (extensa y bilateral) está indicada. La más temida complicación (la ceguera) puede prevenirse con el uso de dosis inmunosupresoras de corticoides.

Entre las **infecciones** más comunes a considerar en todos los grupos etarios se encuentran **los abscesos, la endocarditis infecciosa, la tuberculosis y las infecciones virales** y entre los **cánceres** se encuentran en primer lugar los hematológicos (**leucemias y linfomas**) y luego los tumores sólidos. Las enfermedades sistémicas que más comúnmente causan FOD son **el lupus eritematoso sistémico, las artritis, las vasculitis y la sarcoidosis**.

Algunas entidades (como la enfermedad de Crohn) predisponen para la existencia de abscesos intraperitoneales o retroperitoneales. Asimismo, la endocarditis infecciosa, la patología infecciosa de la vía biliar y la pancreatitis pueden asociarse con abscesos en el bazo, el hígado y el páncreas respectivamente.⁴

La **endocarditis infecciosa** que sigue siendo una importante causa de FOD es la que tiene **hemocultivos negativos**. Esta situación ha sido comunicada en porcentajes variables (2.5 a 31%)⁵, aunque en general, si los hemocultivos son tomados antes de la administración de antibióticos, la negatividad de los mismos no suele superar el 5%. Si el diagnóstico parece probable, luego de 5 a 7 días de negatividad de los cultivos, el repique en medios sólidos puede facilitar la identificación de agentes con requerimientos nutricionales especiales (grupo HACEK, Brucella, Francisella, Bartonella, etc.). Los medios hipertónicos para identificación de formas L bacterianas (con pared deficiente) no están indicados actualmente porque ya no se considera a estos agentes como causantes de endocarditis con hemocultivos negativos. En pacientes que utilizan drogas endovenosas o que tienen prótesis valvulares cardíacas debe sospecharse la endocarditis micótica y en esos casos el método de cultivo de centrifugación-lisis es de utilidad.

Los **criterios diagnósticos de Duke** tienen una muy elevada especificidad (99%) e incluyen elementos ecocardiográficos. Es por ello que resulta razonable incluir la ultrasonografía en la metodología diagnóstica de la FOD. La sensibilidad y especificidad del ecocardiograma transtorácico para la detección de vegetaciones valvulares son 63% y 98% respectivamente, mientras que el transesofágico tiene valores del 100% y 98%. En caso de hemocultivos negativos y probabilidad de endocarditis como causa de FOD, este último método es de elección.³

Las **granulomatosis diseminadas** (tuberculosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis y sarcoidosis) suelen ser causas de FOD, y pueden presentarse como sutiles infiltrados pulmonares que persisten o se incrementan con el tiempo, eritrosedimentación acelerada y anemia. El test cutáneo de tuberculina suele ser negativo en el 50% de los pacientes y la detección de bacilos ácido-alcohol resistentes en el esputo es infructuosa en más del 75% de los casos. Las biopsias de hígado y pulmón detectan granulomas en el 80 al 90% de los pacientes y la de médula ósea en el 50%, a menos que haya anemia, leucopenia o monocitosis, en cuyo caso la positividad alcanza el 80%. El lavado broncoalveolar es en general negativo para la detección microscópica del agente causal pero suele dar cultivo positivo. La reacción en cadena de polimerasa (PCR) es un método útil para el diagnóstico temprano de tuberculosis.⁴

Las neoplasias hematológicas (en particular **los linfomas**) son frecuentes causas de FOD y se han postulado varios mecanismos patogénicos. La necrosis inflamatoria del tejido neoplásico así como la producción por el mismo, de citoquinas pirogénicas (FNT- α , IL-1) suelen estar involucradas en la producción del cuadro febril.⁶

La **enfermedad tromboembólica** (trombosis venosa de miembros inferiores y embolismo pulmonar recurrente) aún asintomática, puede ser causa de hasta un 6% de los casos de FOD.⁷

La **fiebre por drogas** debe siempre tenerse presente, recordando que cualquier fármaco es capaz de producirla (en especial los antibióticos). La duración del tratamiento no tiene relación con su capacidad de producir el cuadro, por lo cual no es razonable descartar el diagnóstico porque el paciente haya consumido el agente por largo tiempo. No existe demostración de relación entre fiebre por drogas y lupus eritematoso, atopía, sexo femenino o edad avanzada.⁸

En la siguiente tabla (adaptada de Durack DT²) se presentan causas misceláneas de FOD.

CAUSAS RARAS DE FIEBRE

Hepatitis alcohólica	Linfadenopatía inmunoblástica
Alveolitis alérgica	Enfermedad inflamatoria intestinal
Aortitis	Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto
Diseccción aórtica	Granulomatosis linfomatoide
Mixoma atrial	Síndromes mieloproliferativos
Síndrome de Behçet	Pancreatitis
Enfermedad de Castleman	Hemoglobinurias paroxísticas
Meningitis crónica	Pericarditis
Cirrosis	Fiebre periódica
Carcinomatosis meníngea	Feocromocitoma
Neutropenia cíclica	Embolismo pulmonar
Drogas e hipersensibilidad	Síndrome post-pericardiotomía
Eritema multiforme	Fibrosis retroperitoneal
Enfermedad de Fabry	Enfermedad del suero
Fiebre Mediterránea Familiar	Síndrome de Sjögren
Hepatitis granulomatosa	Linfadenitis necrotizante subaguda
Peritonitis granulomatosa	Púrpura trombocitopénica trombótica
Hemoglobinopatías	Tiroiditis y Tirotoxicosis
Anemias hemolíticas	Enfermedad veno-oclusiva
Histiocitosis X	Granulomatosis de Wegener
Síndrome hipereosinofílico	Enfermedad de Whipple

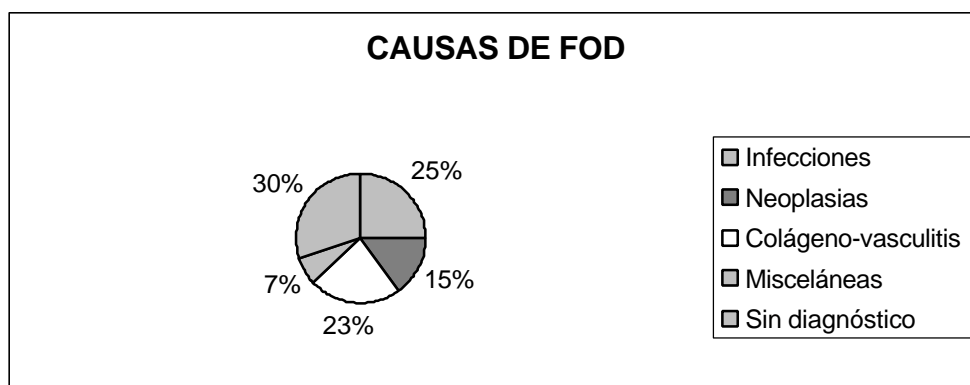
Sin embargo, es importante recordar que

La mayor parte de los diagnósticos difíciles son manifestaciones inusuales de enfermedades comunes, más que formas típicas de enfermedades raras.

En la evaluación de un cuadro de FOD, toda medicación debe ser, en la medida de lo posible, suspendida y si la fiebre persiste 72 horas después de haber hecho esto, la fiebre por drogas puede ser descartada.³

La **fiebre facticia** reconoce dos variedades: la **autoprovocada** y la **fraudulenta**. La primera es una fiebre genuina producida por la inyección o ingestión de material pirógeno, mientras que la fraudulenta implica la manipulación del termómetro y el uso de fuentes externas de calor. En general se trata de mujeres jóvenes, con algún contacto con la profesión médica (enfermeras o cuidadoras de enfermos). **La fiebre fraudulenta suele caracterizarse por aspecto saludable del paciente, bradicardia durante los episodios “febriles”, falta de respuesta a antipiréticos y normalidad de los tests de laboratorio. La autoprovocada, en cambio, se presenta como abscesos polimicrobianos o bacteriemias sin causa aparente.** El manejo de estos pacientes requiere tratamiento médico y apoyo psicológico-psiquiátrico en la mayoría de los casos.⁹

En general se acepta que la distribución general actual de las causas de FOD es aproximadamente como se observa en el siguiente gráfico:



Las causas en situaciones especiales

- **FOD nosocomial**

Existen escasas series publicadas en relación con este tipo de FOD. En su evaluación es necesario tener en cuenta factores como **procedimientos quirúrgicos, instrumentaciones del tracto urinario y/o respiratorio, catéteres intravasculares, inmovilización y drogas administradas**. En este contexto corresponde considerar causas como **tromboflebitis séptica, embolismo pulmonar recurrente, colitis por clostridium difficile y fiebre por drogas**. En pacientes con intubación nasotraqueal o nasogástrica, la **sinusitis** es una causa de fiebre a tener en cuenta.^{10,11}

- **FOD en en el inmunocomprometido**

En este grupo de enfermos, **la infección es responsable de más del 60% de los casos de fiebre**.¹² Las **bacterias piógenas** son la causa más común durante los episodios de **neutropenia**, mientras que en los pacientes con **deficiencia de la inmunidad celular**, las **infecciones virales (herpes, varicela y citomegalovirus)** cobran jerarquía, aunque también deben tenerse en cuenta **las neoplasias, la fiebre por drogas y la insuficiencia adrenal**.¹³

- **FOD asociada a VIH**

En la **primera fase** de la infección es frecuente un cuadro inespecífico **símil-mononucleosis**, en que la fiebre es un elemento importante, que habitualmente precede a la seroconversión. En **etapas más avanzadas**, la presencia de fiebre sostenida suele representar **enfermedades sobreagregadas**, si bien leves elevaciones transitorias de la temperatura puede ser debidas a la persistente infección retroviral. En la siguiente tabla (adaptada de Mayo J, et al.¹⁴) se observan datos de 594 episodios febriles.

Causa	Porcentaje
Tuberculosis	35.5
Mycobacterium Avium Complex (MAC)	11.5
Leishmaniasis visceral	9.9
Neumonía por Peumocystis Carinii	5.6
Otras mycobacterias	4.5
Linfomas no Hodgkin	4.2
Infecciones bacterianas	3.9
Citomegalovirus	2.5
Toxoplasmosis	2.4
Criptococosis	1.5
Fiebre por VIH	1.3
Histoplasmosis	0.5
Fiebre por drogas	0.5
Otras causas	2.2
Desconocida	6.7
No especificada	7.2

Dada la alta frecuencia de **infección tuberculosa y por otras mycobacterias**, se ha propuesto la investigación rutinaria por **cultivo y biopsia de la médula ósea** y la utilización del **método de centrifugación-lisis en los hemocultivos**.

LA METODOLOGÍA DE ESTUDIO

- **La historia clínica**

La **verificación** de la existencia de fiebre es un elemento esencial, que a menudo es pasado por alto, y que puede poner sobre la pista de la fiebre facticia.

La intensidad de la fiebre tiene relación con algunas causas en grandes series de pacientes, pero debe ser considerada con cuidado en casos individuales. Por lo general, se acepta que las bacteriemias determinan fiebre de mayor magnitud que causas no infecciosas como fiebre por drogas y enfermedad tromboembólica.

Los patrones febriles (fiebre sostenida, cotidiana, hética, remitente, intermitente, etc.) carecen de suficiente sensibilidad y especificidad para sugerir un diagnóstico etiológico. Tal vez solamente sean de utilidad en este sentido, las fiebres tercianas y cuartanas de la malaria. Se han descrito algunas características especiales que solamente tienen valor anecdótico, como la inversión de la patente diurna normal en la tuberculosis diseminada o la disociación entre frecuencia de pulso y temperatura en la fiebre tifoidea.¹⁵

No debe dejarse de obtener datos fundamentales de la anamnesis como:

- **Viajes recientes**
- **Contacto con animales (mascotas y otros)**
- **Ambiente laboral**
- **Contacto con personas con síntomas similares**
- **Historia familiar de casos de FOD (causas hereditarias, p. ej.: Fiebre Mediterránea Familiar)**
- **Enfermedades previas con posible reactivación (Lupus Sistémico, Linfomas)**
- **Lista completa de drogas consumidas**

El **examen físico** debe ser cuidadoso y detallado, pero sobre todo, debe ser **reiterado**. Numerosas causas de FOD muestran datos claves en el examen físico que no resaltan evidentes en las primeras evaluaciones y sí en las sucesivas. En la siguiente tabla se esquematizan algunos elementos orientadores.

Localización	Hallazgo	Diagnóstico
Senos faciales	Dolor a la presión	Sinusitis
Arterias temporales	Nódulos, pulso débil	Arteritis
Orofaringe	Úlceras	Histoplasmosis, LES
Boca	Dolor dental	Absceso apical
Fondo de ojo / Conjuntiva	Tubérculo coroideo	Granulomatosis
	Petequias, manchas de Roth	Endocarditis
Tiroides	Bocio doloroso	Tiroiditis
Corazón	Soplo	Endocarditis
Abdomen	Esplenomegalia	Linfoma, Endocarditis, Granulomatosis
Recto	Dolor, fluctuación	Absceso
Próstata	Dolor, fluctuación	Absceso
Genitales	Nódulo testicular	Panarteritis Nodosa
	Nódulo epididimario	Granulomatosis
Extremidades	Dolor venoso profundo	Tromboflebitis
Piel y faneras	Petequias, nódulos subcutáneos	Vasculitis Endocarditis

▪ **El laboratorio**

En aproximadamente el 25% de las causas de FOD, se podrá obtener el diagnóstico sin más elementos que el laboratorio no invasivo.¹⁶ Los estudios serológicos para agentes infecciosos y enfermedades sistémicas del tipo de las colágeno-vasculitis son de gran utilidad. Tales estudios deben ser solicitados de acuerdo a los datos de la historia clínica y el examen físico.

El laboratorio básico (clínico y bacteriológico) a solicitar en todos los pacientes y en casos seleccionados se esquematiza en el siguiente cuadro.

LABORATORIO BÁSICO EN FOD

Hemograma
Eritrosedimentación
Examen de orina y sedimento
Enzimas hepáticas
Bilirrubina
Lacticodehidrogenasa (LDH)
Anticuerpos anti VIH
Monotest (menores de 30 años)
Factores antinucleares (FAN)
Factor reumatoideo
Líquidos orgánicos
(pleural, pericárdico, peritoneal,
articular, cefalorraquídeo)
PPD
Urocultivo
Hemocultivos
Cultivos de líquidos

● **Las imágenes**

La **radiografía de tórax** y el **ecocardiograma transtorácico bidimensional**, son de alto rédito diagnóstico y deben realizarse en todos los pacientes con FOD. En aquéllos con elevada sospecha de endocarditis infecciosa y con estudio ultrasónico transtorácico negativo, debe indicarse el **ecocardiograma transesofágico** cuya sensibilidad y especificidad para la detección de vegetaciones valvulares son significativamente mayores.

Para la evaluación de **coleciones intracavitarias** (subfrénicas, interasas, pericolónicas o peripancreáticas, perirrenales y retroperitoneales en general) y de **masas tumorales o ganglionares**, la **tomografía axial computada (TAC) de abdomen y pelvis** es el método de elección. Sin embargo, se han descrito falsos negativos con este estudio, aun en casos de abscesos de órganos sólidos, debido a alteraciones de la anatomía normal, pequeño tamaño de los abscesos o a la imposibilidad de utilizar medios de contraste orales o endovenosos.^{16, 17, 18}

ESTUDIOS DE IMÁGENES ESPECIALES

Resonancia Magnética por Imágenes (RMI)

Stroke
Abscesos y tumores encefálicos
Masas intracardíacas

Medicina Nuclear

Leucocitos marcados con Galio 67 o Indio 111
Spect con ciprofloxacina Tecnecio 99

La sensibilidad y especificidad de la **RMI** para el diagnóstico de causa de FOD no han sido establecidas, pero se la reserva para la detección de lesiones vasculares, abscesos y tumores del encéfalo y de masas intracardíacas. Los **estudios de medicina nuclear con leucocitos marcados** son útiles para la detección de causas infecciosas (abscesos) y neoplásicas de FOD.¹⁷ El Tc 99^m, es un trazador altamente específico (93-94%) aunque relativamente poco sensible (40-75%) para la detección de abscesos ocultos. El In 111 tiene una sensibilidad del 45-82% y especificidad del 69-86%. El Ga 67 ha sido relativamente menos estudiado, por lo cual se considera que el Tc 99 debería ser el trazador de elección.³

Se han utilizado asimismo, inmunoglobulinas policlonales humanas (Ig G) marcadas, sobre la base de que se una la porción Fc de la molécula de Ig G a los receptores Fc en los sitios de inflamación, y también nuevos trazadores del tipo de la Fluodesoxiglucosa F 18. Este tipo de estudios no han demostrado hasta el momento ser superiores al de leucocitos marcados con Tc 99 o con In 111.³

El **doppler venoso** para el diagnóstico de tromboflebitis en miembros inferiores como causa de FOD ha demostrado ser un método de valor limitado, pero puede ser útil por carecer de riesgos y ser capaz de detectar una causa tratable.

- **Los estudios invasivos**

BIOPSIAS

Médula ósea

(TBC, micosis, leucemias, etc.)

Hígado

(Hepatitis granulomatosas: TBC, sarcoidosis
Masas ocupantes)

Ganglios

Arterias temporales

Masas y abscesos guiados por imágenes

Serosas

(Pleura, peritoneo, pericardio)

Los **procedimientos invasivos** son requeridos en aproximadamente la mitad de los pacientes con FOD. Las **biopsias** por punción deben ser realizadas con **guía de imágenes** (especialmente TAC), ya que su rendimiento diagnóstico es muy superior al de las biopsias a ciegas, con la única excepción de la biopsia de arterias temporales para la detección de arteritis en personas ancianas con FOD y eritrosedimentación mayor de 50 mm. Este procedimiento tiene raras complicaciones (daño del nervio facial con caída del párpado, necrosis cutánea)^{3, 17}

La **biopsia hepática** en pacientes con anormalidades enzimáticas, debe realizarse bajo visión laparoscópica. Su rédito diagnóstico alcanza al 14-17%, con una morbilidad del 0.06-0.32% y una mortalidad del 0.009-0.12%.³ Es un procedimiento de indudable utilidad dados sus mínimos riesgos.

En cuanto a la **biopsia y cultivo de médula ósea**, se considera muy útil en el paciente inmunocomprometido pero de muy bajo rendimiento en el inmunocompetente (0-2%) por lo cual su utilización en esos casos no debe ser sistemática.

La **laparotomía exploradora** es un método prácticamente abandonado en la actualidad, debido a que suele hacerse innecesaria ante la precisión de los estudios imagenológicos modernos.¹⁷

Las pruebas terapéuticas

El uso de distintos **esquemas terapéuticos empíricos**, supuestamente útiles para el diagnóstico diferencial de la FOD fue común en el pasado. Así, la administración de antibióticos, tuberculostáticos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o corticoides se indican a veces como una manera de verificar si se trata de una fiebre de origen infeccioso bacteriano, de una tuberculosis, de una colágeno-vasculitis o de una neoplasia.

PRUEBAS TERAPÉUTICAS

Antibióticos de amplio espectro

AINE

Corticoides

Tuberculostáticos

POR LO GENERAL, NO ESTÁN INDICADAS

Se ha sugerido que la fiebre neoplásica tiene más probabilidad de responder al naproxeno que la fiebre infecciosa.¹⁹ La utilidad de esta “prueba del naproxeno” nunca pudo ser demostrada, y en general, puede decirse que **no deben indicarse pruebas terapéuticas** ya que son capaces de **enmascarar un cuadro** y en esa forma demorar o dificultar un diagnóstico. Además pueden agregar una causa iatrogénica: la **fiebre por drogas**.

Sólo está justificada la utilización empírica de **antibióticos** en pacientes que por su gravedad, parezcan no estar en condiciones de esperar resultados de estudios diagnósticos. Es el caso de los **enfermos neutropénicos** o los que presentan **fiebre de origen nosocomial con una enfermedad de base grave o en los que se sospecha la existencia de sepsis**.

El pronóstico

La **edad** y la existencia de **neoplasias** afecta adversamente el pronóstico. Lo mismo ocurre con el **tiempo transcurrido hasta llegar al diagnóstico**, en el caso de abscesos intraabdominales, tuberculosis miliar, micosis sistémicas y embolismo pulmonar recurrente.⁴ Sin embargo, en los casos en que **tras una exhaustiva investigación, la fiebre permanece sin diagnóstico**, el pronóstico es claramente **favorable**. Por lo general son fiebres que se autolimitan **sin necesitar de tratamiento alguno**. La mortalidad a cinco años de estas fiebres que permanecen de origen indeterminado, no ha superado en distintas series el 4%. Algunas de ellas han necesitado transitoriamente tratamiento sintomático con AINE o esteroides.²⁰

CONCLUSIÓN

No existen en el momento actual guías ni recomendaciones basadas en la evidencia en relación con la evaluación y manejo de los pacientes con FOD. La literatura existente se basa en series de casos y estudios de cohortes. La metodología diagnóstica es compleja y su adecuada utilización debe **basarse necesariamente en los datos de una cuidadosa historia clínica y un adecuado criterio**. El laboratorio básico (relativamente circunscripto) debe ser complementado con **métodos avalados por la evidencia**. Estos métodos son: **los criterios de Duke para el diagnóstico de endocarditis infecciosa, la tomografía computada para la detección de abscesos y masas intraperitoneales y retroperitoneales, los estudios de medicina nuclear con Tc 99 y la biopsia hepática para la detección de granulomatosis y neoplasias. La biopsia de arterias temporales y de médula ósea deben reservarse para poblaciones especiales (ancianos e inmunocomprometidos, respectivamente)**.

Las pruebas terapéuticas no son recomendadas con la excepción de los antibióticos empíricos en pacientes neutropénicos o ante la sospecha de sepsis en pacientes gravemente enfermos.

El pronóstico depende de la enfermedad de base y **en los casos en que no se llega a diagnóstico luego de una evaluación exhaustiva, la evolución suele ser benigna con necesidad a veces de alivio sintomático con AINE o esteroides y una mortalidad que no supera el 4%**.

Bibliografia:

1. Petersdorf RG, Beeson PB: Fever of unexplained origin: Report on 100 cases. *Medicine*. 1961; 40: 1-30.
2. Durack DT: Fever of unknown origin. En: Mackowiak PA, ed. *Fever. Basic Mechanisms and Management*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997: 237-249.
3. Mourad O, Palda V, Detsky A: A Comprehensive Evidence-Based Approach to Fever of Unknown Origin. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 545-551
4. Arnow PM, Flaherty JP: Fever of unknown origin. *Lancet* 1997; 350: 575-580.
5. Cannady PB Jr, Sanford JP: Negative blood cultures in infective endocarditis: A review. *South. Med. J.* 1976; 69: 1420-1424.
6. Bodel P, Ralph P, Wenc K, Long JC: Endogenous pyrogen production by Hodgkin's disease and human histiocytic lymphoma cell lines in vitro. *J. Clin. Invest.* 1980; 65: 514-518.
7. AbuRahma AF, Saiedy S, Robinson PA et al.: Role of venous duplex imaging of lower extremities in patients with fever of unknown origin. *Surgery* 1997; 121: 366-371.
8. Mackowiak PA, LeMaistre CF: Drug fever: A critical appraisal of conventional concepts. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106: 728-733.
9. Reich D, Gottfried LA: Factitious disorders in a teaching hospital. *Ann. Intern. Med.* 1983; 99: 240-247.
10. Konecny P, Davidson RN: Pyrexia of unknown origin in the 1990s: Time to redefine. *Br. J. Hosp. Med.* 1996; 56: 21-24.
11. Kountakis SE, Burke L, Rafie JJ et al.: Sinusitis in the intensive care unit patient. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1997; 117: 362-366.
12. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al.: Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *J. Infect. Dis.* 1990; 161: 381-396.
13. Chang FY, Singh N, Gayowski T, et al.: Fever in liver transplant recipients: Changing spectrum of etiologic agents. *Clin. Infect. Dis.* 1998; 26: 59-65.
14. Mayo J, Collazos J, Martínez E: Fever of unknown origin in the HIV-infected patient: New scenario for an old problem. *Scand. J. Infect. Dis.* 1997; 29: 327-336.
15. Woodward TE: The fever pattern as diagnostic aid. En: Mackowiak PA, ed. *Fever: Basic Mechanisms and Management*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997; 215-235.
16. Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ: Fever of unknown origin in elderly patients. *J. Am. Geriatric Soc.* 1993; 41: 1187-1192.
17. Peters AM: Localizing the cause of undiagnosed fever. *Eur. J. Nucl. Med.* 1996; 23: 239-242.
18. Quinn MJ, Sheedy PF II, Stephen DH, Hattery RR: Computed tomography of the abdomen in the evaluation of patients with fever of unknown origin. *Radiology* 1980; 136: 407-411.
19. Chang JC, Hawley BH: Neutropenic fever of undetermined origin (N-FUO): Why not use the naproxen test? *Cancer Invest.* 1995; 13: 448-450.
20. Knockaert DC, Dujardin KS, Bobbaers HJ: Long-term follow-up of patients with undiagnosed fever of unknown origin. *Arch. Intern. Med.* 1996; 156: 618-620.