



Fiebre de Origen Desconocido en Paciente Inmunocompetente (FOD)

Camilo Perdomo

MFYC - Rafalafena

Tutora: Belen Persiva

18-Febrero-2015

Generalidades Sobre La Fiebre

Introducción

Normotermia y Fiebre

Fisiopatología de la Fiebre



Bases De La Fiebre De Origen Desconocido

Definición

Epidemiología

Etiología



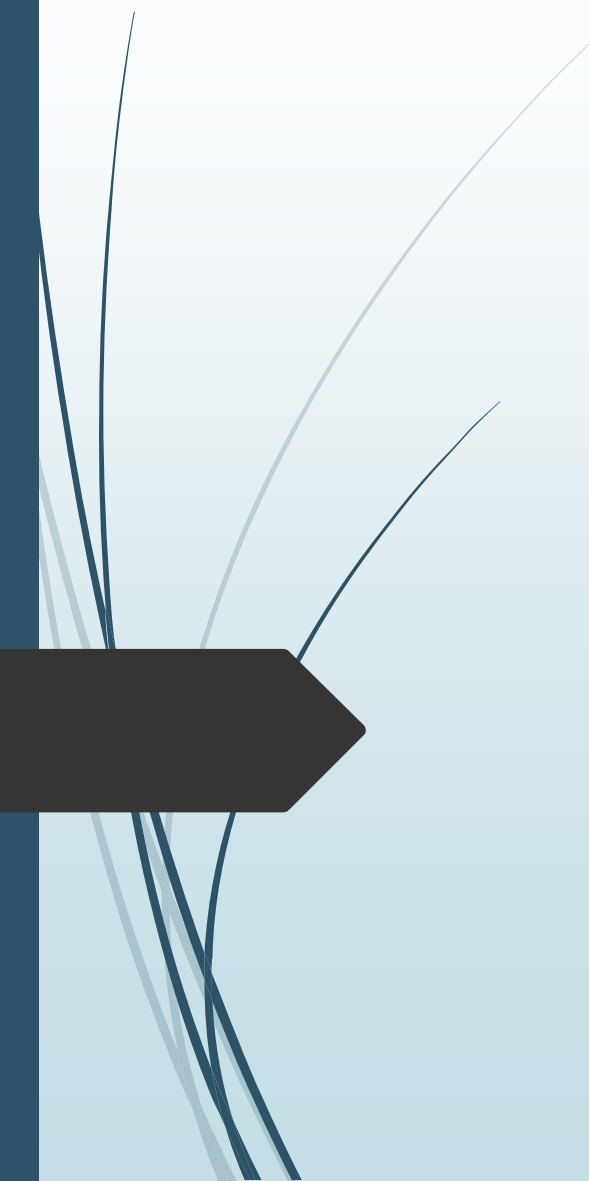
Fiebre de Origen Desconocido (FOD)

Dx y Algoritmo

Cuando Remitir y Tto

Análisis de las Pruebas

Conclusiones



Introducción y Generalidades Sobre La Fiebre



Introducción

- La revisión de literatura realizada hasta Enero de 2015.
- Existen estudios recientes, pero la mayoría son antiguos.
- Otros: Fiebre sin signos localizados (Inadecuado).
- La mayoría resuelve antes de un diagnóstico.
- Desarrollo clínico que orienta a una etiología.

Temperatura Corporal Normal

- Varía durante el día.
- Centro termorregulador:
 - Hipotálamo anterior.
- Control del calor de actividad metabólica:
 - Muscular.
 - Hepática.
- Disipa calor: Piel y pulmón.

Temperatura Corporal Normal

- Ambientes extremos (no control).
- 1992 - Estudio con 700 medidas por persona:
 - Oral: 35.6°C a 38.2°C ($36.8 \pm 0.4^\circ\text{C}$).
 - Mas bajo 6AM ($>37.2^\circ\text{C}$).
 - Mas alto 4 a 6 PM ($>37.7^\circ\text{C}$).
 - Rectal: + 0.6°C.
- Sexo femenino (ciclo).



Fiebre

- Elevación de la temperatura corporal por encima del promedio diario para un individuo.
- Es una característica de la mayoría de infecciones.
- Asociada a cuadros autoinmunes, inflamatorios, etc.
- Regulada por hipotálamo (Termostato).

A dark blue arrow points to the right from the top left. Several thin, curved lines in shades of blue and grey originate from the left side and sweep across the slide.

Fiebre

- Punto de ajuste (Set-point).
- Prostaglandina E2 (PGE2).
- Vasoconstricción.
- Termogénesis (Grasa, muscular y hepática).
- Temblor (Aumento rápido).



Hipertermia

- Termostato ajustado a normotermia.
- Aumento descontrolado ($T > 40.5^{\circ}\text{C}$).
- Sobrepasa la habilidad de pérdida calor (No diaforesis).
- Origen exógeno y endógeno.

- Efecto de fármacos, procesos metabólicos, golpe de calor.

A dark grey arrow points to the right from the top left. Several thin, curved lines in shades of blue and grey originate from the left side and sweep across the page towards the text.

Hiperpirexia

- ▶ Temperatura $>41.5^{\circ}\text{C}$.
- ▶ Infecciones severas.
- ▶ Hemorragia SNC.

- ▶ Medios Físicos + fármacos.
- ▶ Vasoconstricción reactiva.



Otros Conceptos

- Febrícula: Temperatura entre 37.0 y 38.0°C.
- Fiebre de corta duración: Procesos febriles de menos de una semana.
- Fiebre prolongada: Proceso febril de >2 semanas de duración.
- Fiebre facticia: Puede ser por manipulación de termómetros o inducida con medicamentos. No suele corresponder grado de fiebre con clínica del paciente.

A dark blue arrow points to the right at the top left. Below it, several thin, curved lines in shades of blue and grey sweep across the left side of the slide.

Pirógenos

- ▶ Cualquier sustancia que cause fiebre.
- ▶ Endógenos: Citoquinas.
- ▶ Exógenos:
 - ▶ Microorganismos o productos microbianos.
 - ▶ Lipopolisacarido (Gram -).
 - ▶ Endotoxinas (Ligandos de TLR en Macrofagos).
 - ▶ Toxina del síndrome de shock toxico (Gram +).
 - ▶ 2 a 3 ng/kg.



Citoquinas Pirogénicas

- ▶ Producidas por la activación de TLR.
 - ▶ Monocitos, neutrofilos y linfocitos.
 - ▶ 10 a 20000 Daltons.
- ▶ IL-1 y TNF (10 ng/kg).
- ▶ IL-6 inducida por IL-1 y TNF (microgram/kg).
- ▶ No IL-6 = No fiebre.
- ▶ IFN Alfa y el factor neurotrófico ciliar.



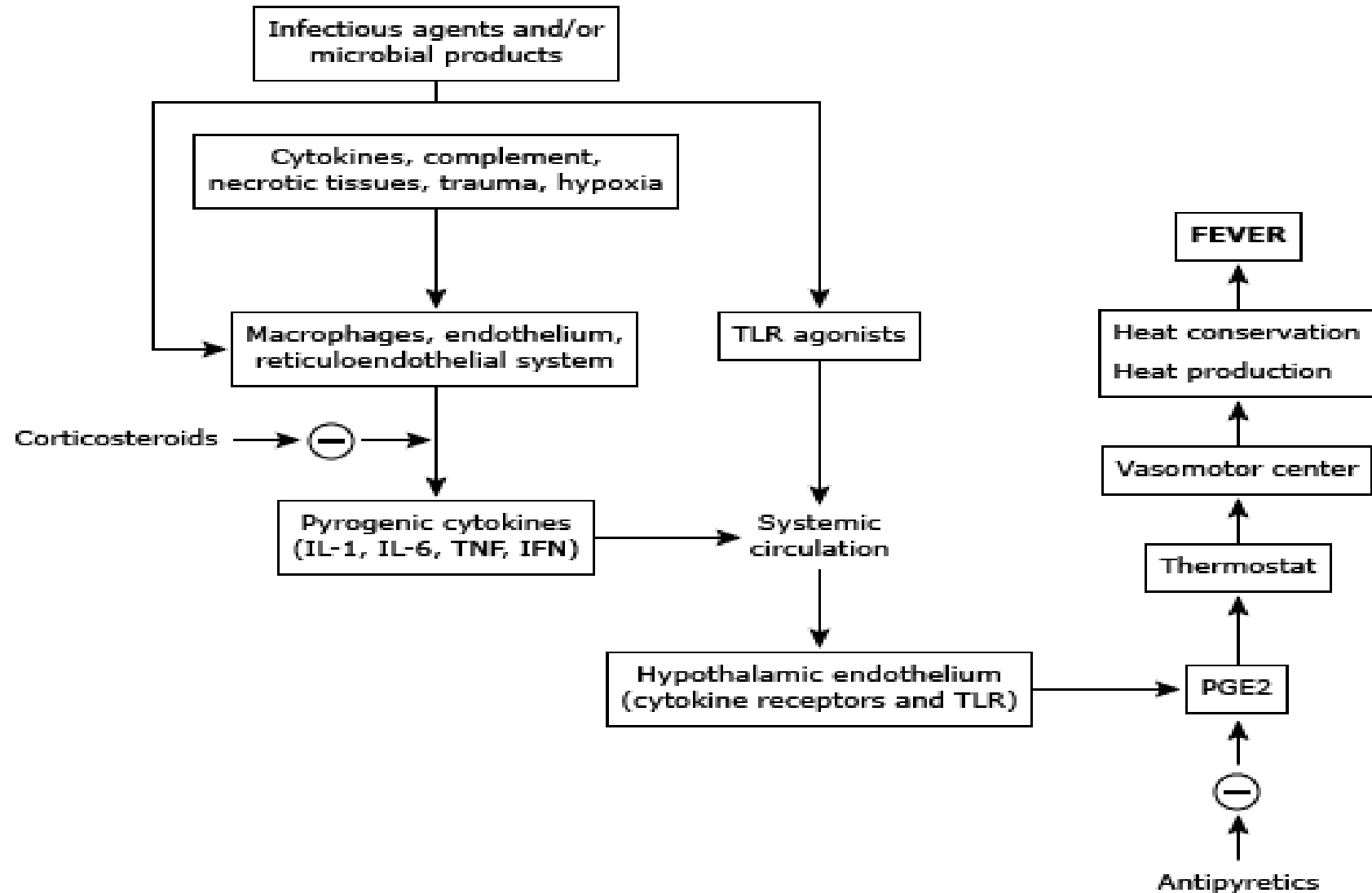
Citoquinas y Termostato

- ▶ Durante la fiebre:
 - ▶ Aumento PGE2 en hipotálamo.
 - ▶ Aumento PGE2 tercer ventrículo.
 - ▶ Niveles mas elevados: Órganos circunventriculares.

- ▶ Citoquinas en tejido cerebral??
- ▶ Endotelio.
- ▶ PGE2 activa Glia – AMPc.

Fisiopatología

Pathways of fever production





Otros tipos de Fiebre:

Saturday Night Fever

**(Fiebre de los Sabados
por la Noche)**

New York – 1977

Música Disco



Bases De La Fiebre De Origen Desconocido

Definición FOD

- ▶ Enfermedad febril sin una etiología inicial obvia.
- ▶ Clásica – (Petersdorf y Beeson -1961):
 - ▶ Temperatura $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ en varias ocasiones.
 - ▶ Al menos 3 semanas de duración.
 - ▶ No Dx después de 1 semana de estudio hospitalario.
- ▶ Nueva – (Durack y Street – 1991):
 - ▶ Adiciona no Dx en 3 visitas extrahospitalarias.
- ▶ Definición – Comparación.
- ▶ Eliminar estudio hospitalario?
- ▶ Nosocomial, neutropenicos y VIH?

Clasificación FOD

► Durack y Street – 1991

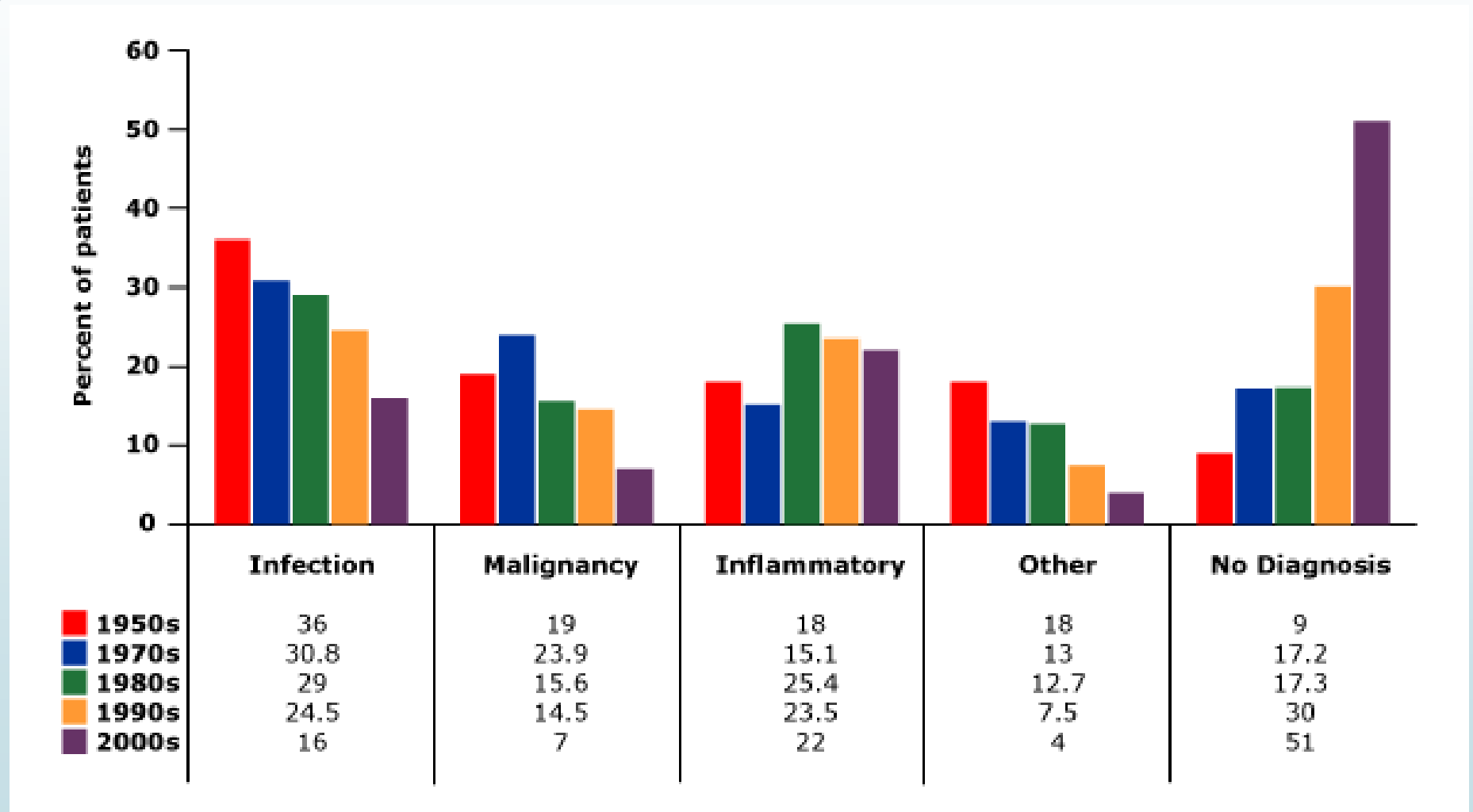
Categoría de FOD	Definición	Etiologías comunes
Clásica	Temperatura >38,3°C (100,9°F) Duración >3 semanas Evaluación de al menos 3 visitas ambulatorias o 3 días en el hospital	Infección, malignidad, enfermedad vascular del colágeno
Nosocomial	Temperatura >38,3°C Paciente hospitalizado >=24 horas pero no fiebre o incubación en la admisión Evaluación de al menos 3 días	Enterocolitis por <i>Clostridium difficile</i> , inducido por drogas, embolismo pulmonar, tromboflebitis séptica, sinusitis
Inmunodeficiente (neutropénico)	Temperatura >38,3°C Recuento de neutrófilos <=500 por mm ³ Evaluación de al menos 3 días	Infecciones bacterianas oportunistas, aspergilosis, candidiasis, herpes virus
Asociada a HIV	Temperatura >38,3°C Duración de >4 semanas para pacientes ambulatorios, >3 días para internados Infección por HIV confirmada	Citomegalovirus, <i>Mycobacterium avium-intracellulare complex</i> , neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i> , inducido por drogas, sarcoma de Kaposi, linfoma

A decorative graphic on the left side of the slide. It features a dark grey arrow pointing right at the top, with several thin, curved lines in shades of blue and grey extending downwards and outwards from its base.

Epidemiología

- Avances científicos han refinado los Dx diferenciales y el Tto de la FOD.
- Dx puede tardar (uso de AB).
- FOD sin diagnóstico:
 - 1930: > 75%
 - 1950: < 10%
 - 2007: 51%

Epidemiologia



Estudios de Casos de FOD

Author	Alt	Petersdorf	Vanderschueren	Miller	Knockaert	Bleeker-Rovers
Year	1913 to 1930	1952 to 1959	1990 to 1999	1989 to 1993	1980 to 1989	2003 to 2005
Locale	Boston	Seattle	Belgium	London	Belgium	Netherlands
Subpopulation	Adults	Adults	Adults	AIDS	Elderly	Adults◊
Case definition*	1	2	2	2	2	2
Number of cases	101	100	290	79	47	73
Diagnostic categoriesΔ						
Infections	11	36	20	80	25	16
Neoplasms	6	19	10	8	12	7
Multisystem•	0	17	24	1	31	22
Miscellaneous	6	21	13	2	20	4
No diagnosis	78	7	34	9	12	51



Epidemiología

- ▶ Estudio en 2003-2005 (Holanda):
 - ▶ Hospital universitario base con 950 camas y un total en la comunidad de 2800 camas.
 - ▶ Se excluyeron pacientes inmunocomprometidos.
 - ▶ Tejido Conectivo: 22%
 - ▶ Infección: 16%
 - ▶ Malignidad: 7%
 - ▶ Miscellaneous: 4%
 - ▶ No Dx: 51%



Etiología

- ▶ Mas de 200 Dx diferenciales.
- ▶ Categorías clásicas (Mayoría de casos):
 - ▶ Infecciones (disminuyen).
 - ▶ Malignidad.
 - ▶ Enfermedades del tejido conectivo.
- ▶ Prevalencia variable según estudio (9 a 51%).
- ▶ Varía según la ubicación geográfica.



Infecciones y FOD

► Causas mas comunes:

► TBC:

- La mas común.
- VIH – Rx normal.
- Prueba cutánea <50% positivo.
- Esputo 25%.
- Nuevas técnicas – PCR.

► Abscesos:

- Ocultos.
- Abdomen y pelvis.

Infecciones y FOD

- ▶ Osteomielitis:
 - ▶ Vertebral y maxilar.
- ▶ Endocarditis:
 - ▶ Cultivo negativo 2-5%: *Coxiella burnetii* y *Tropheryma whippelii*
- ▶ Cultivos especiales:
 - ▶ *Brucella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Histoplasma*, *Legionella*, y *Bartonella*.
- ▶ Cultivos hasta 21 días:
 - ▶ *Haemophilus* spp, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, y *Kingella*.



Tejido Conectivo y FOD

- ▶ Enfermedad de Still del adulto:
 - ▶ Fiebre diaria, artritis sin rash.
- ▶ Arteritis de células gigantes:
 - ▶ Fiebre, cefalea, polimialgia, VSG elevada.
- ▶ Otros:
 - ▶ Poliarteritis nodosa, Takayasu, Wegener, crioglobulinemia.



Malignidad y FOD

- Causas mas comunes:
 - Linfoma (NH) – Imágenes.
 - Leucemia – Biopsia.
 - Ca Renal – Análisis orina.
 - Ca. Hepatocelular.



Otras causas de FOD

- ▶ Puede aparecer horas a semanas (incluso años).
- ▶ Medicamentos:
 - ▶ AB (sulfonamidas, penicilinas, nitrofurantoina, vancomicina, antimalaricos).
 - ▶ AINE, anti H1 y anti H2.
 - ▶ Antiepilepticos (barbituricos y fenitoina).
 - ▶ Yodo y antitiroideos.
 - ▶ Anti HTA (hidralazina, metildopa) y Antiarrítmicos (procainamida).
- ▶ Recreacionales: Cocaína o heroína (contienen quinina).

Causas menos comunes de FOD

Less common diagnoses of fever of unknown origin

Infections	Malignancies	Systemic diseases	Miscellaneous
Amebic liver abscess	Atrial myxoma	Allergic granulomatous angiitis	Behcet's disease
Brucellosis	Aleukemic leukemia	Antiphospholipid syndrome	Chronic fatigue syndrome
Chronic active hepatitis	Colon carcinoma	Granulomatous hepatitis	Disorders of temperature regulation (neurologic and dermatologic)
Cytomegalovirus	Kaposi's sarcoma	Hypersensitivity vasculitis	Drug fever
Dental abscesses	Lung cancer	Inflammatory bowel disease	Environmental (metal and polymer fume fevers)
Diskitis	Multiple myeloma	Panaortitis	Factitious fever
Epididymitis	Sarcoma	Reactive arthritis (formerly Reiter's syndrome)	Familial
Fascioliasis		Sarcoidosis	Mediterranean fever
Gonococcal arthritis			Neuroleptic malignant syndrome
Herpes simplex encephalitis			Periodic fever
Infectious mononucleosis			Pulmonary emboli
Kala azar			Retroperitoneal hematomas
Filariasis			Thyroiditis
Kikuchi's disease			
Lyme disease			
Babesiosis			
Anaplasmosis/ehrlichiosis			
Prostatitis			
Pyelonephritis			
Pyometria			
Rheumatic fever			
Sinusitis			
Typhoid fever			
Whipple's disease			



FOD!!! ¿Qué hacer?



Fiebre de Origen Desconocido (FOD)

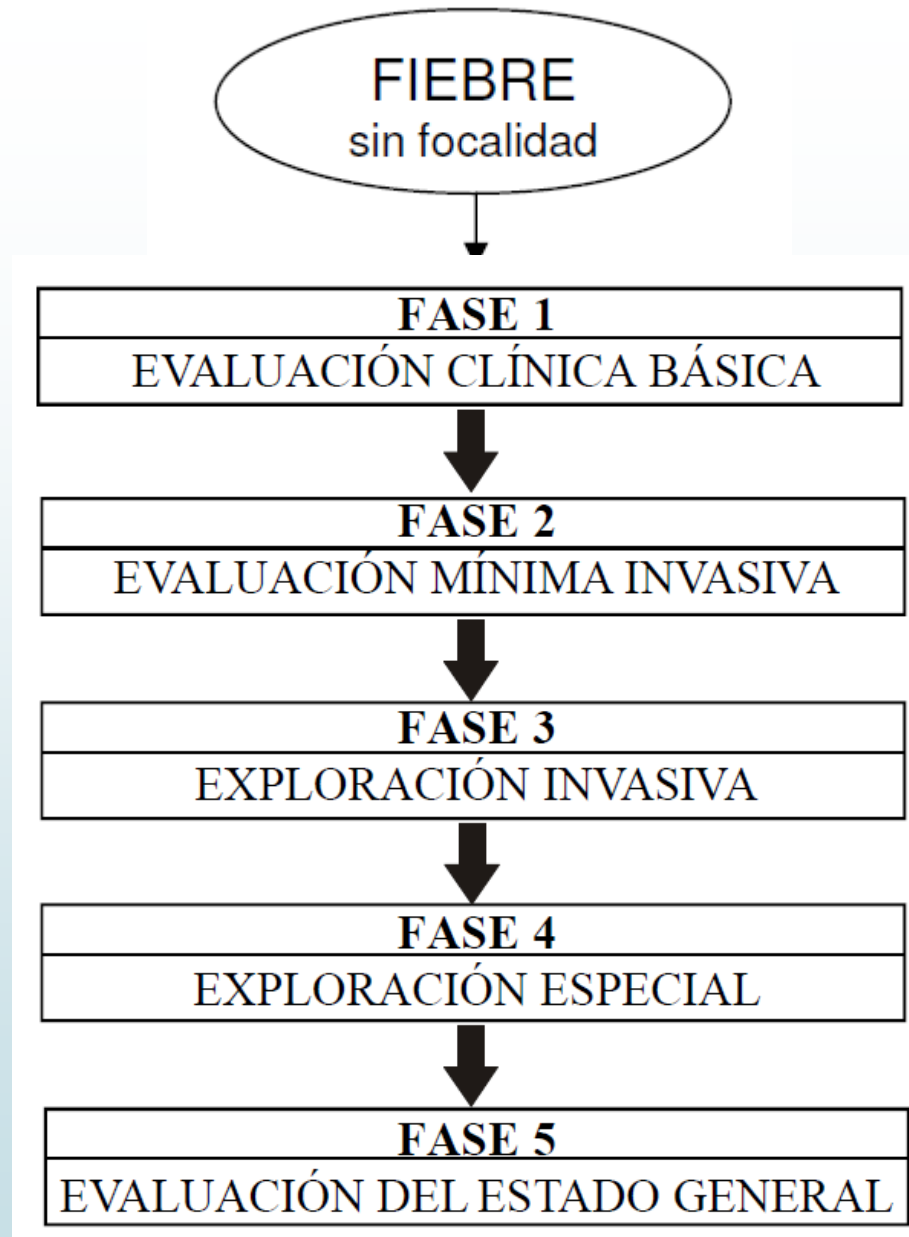
Diagnostico, Algoritmo y Tratamiento



Establecer una FOD

- ▶ Grado y duración no son los únicos criterios.
- ▶ Lo mas importante es la H.C y revalorar frecuentemente.
- ▶ Serie Holandesa:
 - ▶ 10.5 pistas diagnosticas en HC y EF.
 - ▶ 3 pistas en LAB.
 - ▶ 81% de las pistas fueron erróneas.

Algoritmo



Algoritmo



FASE 1. EVALUACIÓN CLÍNICA BÁSICA

Anamnesis

Ficha de identidad

Motivo de consulta / padecimiento actual

Estado actual de aparatos y sistemas

Antecedentes personales patológicos

Antecedentes personales no patológicos

Antecedentes heredofamiliares

Exploración física completa

Piel y faneras en general

Cabeza: cráneo, órganos de los sentidos, ojos, oídos, nariz, bucofaringe

Tórax: cardiorespiratorio

Abdomen y pelvis

Miembros superiores e inferiores, vascular periférico y columna vertebral

Genitales y perineo

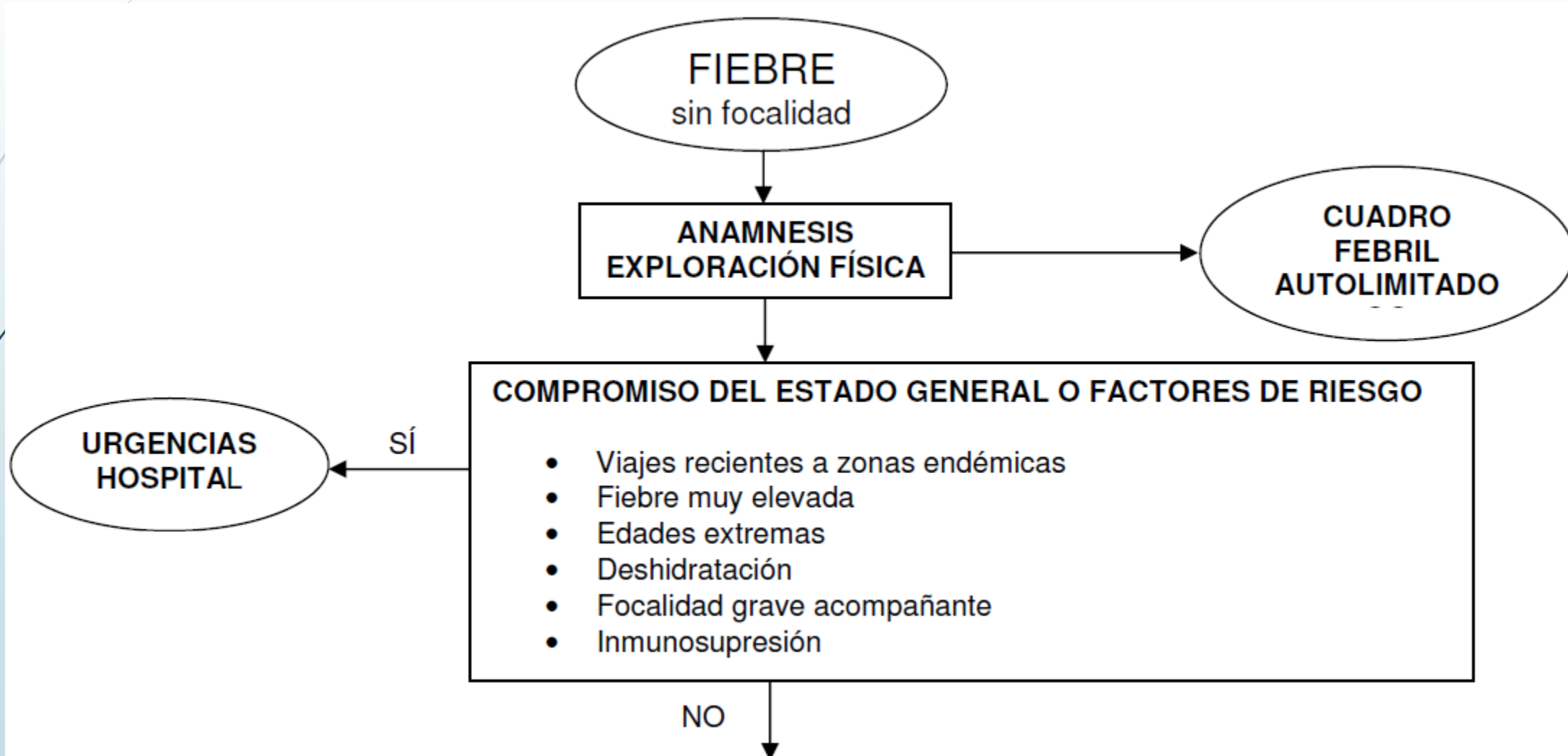


Historia Clínica



- Historial de viajes.
- Contacto con animales.
- Inmunosupresión.
- Historial de tóxicos y drogas.
- Historial de medicamentos.
- Síntomas localizados.
- Cambios de comportamiento.
- Curva térmica y naturaleza: No orienta el DX.
- Fiebre puede ser tenue en pacientes de edad avanzada.
- Fiebre puede moderarse con el uso de AINE y Corticoides.

Algoritmo



Algoritmo

COMPROMISO DEL ESTADO GENERAL O FACTORES DE RIESGO

NO

Estudios de laboratorio en general

Básicos: biometría hemática, VSG, bioquímica sanguínea y de orina, PCR, proteinograma, sedimento urinario, hemocultivos y pruebas de función hepática

Serologías: para bacterias como Salmonella y Shigella, viral como CMV, Epstein-Barr y lúes

Otros: sangre oculta en heces, prueba de Mantoux

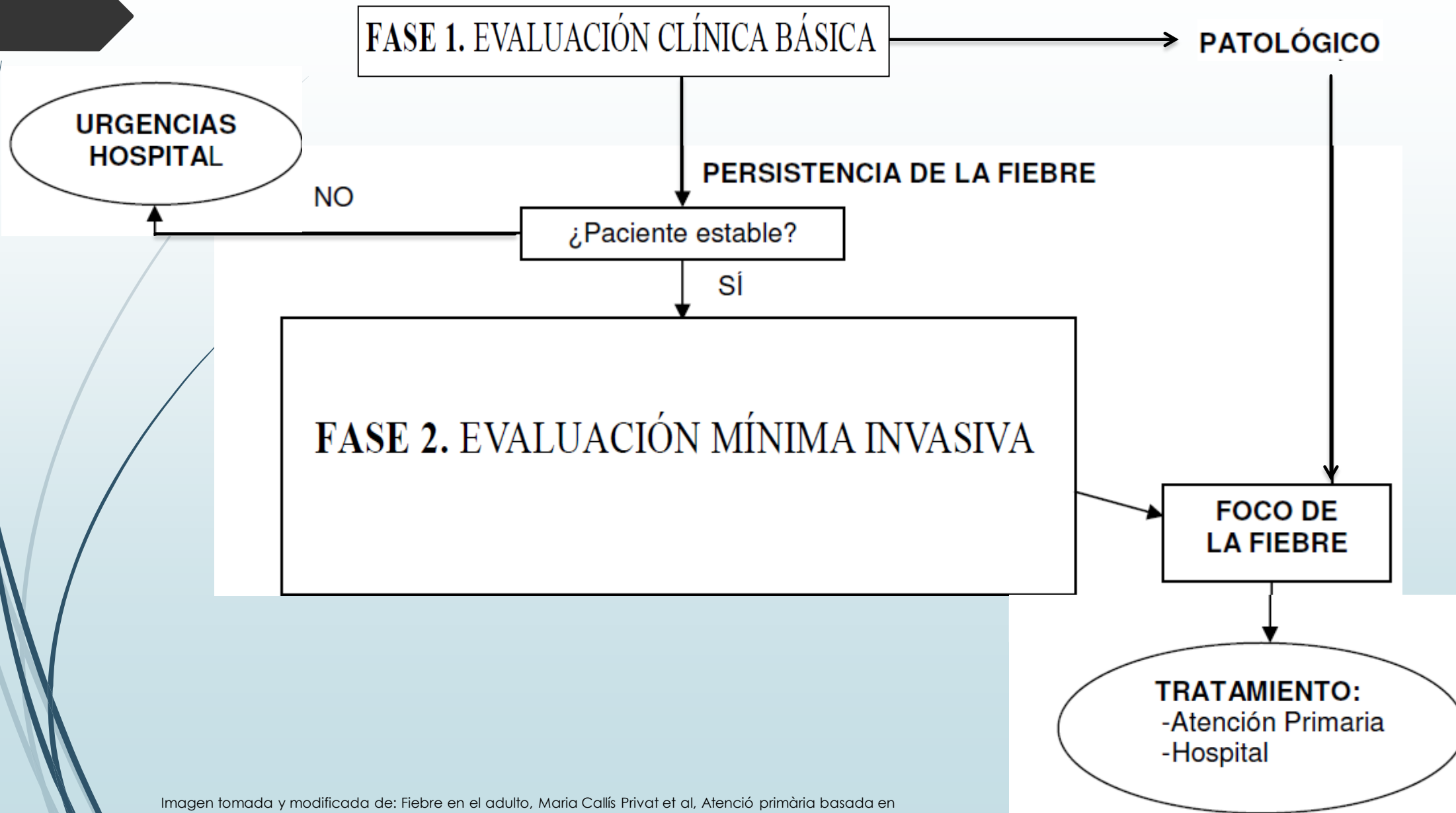


Serología hepatitis
Ac VIH
Toxoplasma



EKG
Rx de tórax
Rx simple de abdomen

Algoritmo



Algoritmo

FASE 2. EVALUACIÓN MÍNIMA INVASIVA

Rutinario

Exploración física minuciosa, según sospecha clínica

Repetir Rx de tórax y simple de abdomen

Repetir exámenes de laboratorio general

Serologías



Sin Dx

Restricciones

Suspender fármacos temporalmente



Sin Dx

Exámenes de laboratorio especiales

ANA, factor reumatoide, anti-DNA, ANC, anti-ENA

Micobacterias en sangre y orina

Perfiles endocrinológicos en especial las de función tiroidea

Parasitología

Pruebas de función respiratoria

Algoritmo

Exámenes de laboratorio especiales



Sin Dx

Estudios de imagen

Tránsito intestinal, enema baritado de colon

Tomografía computarizada toracoabdominal y cráneo

Resonancia magnética

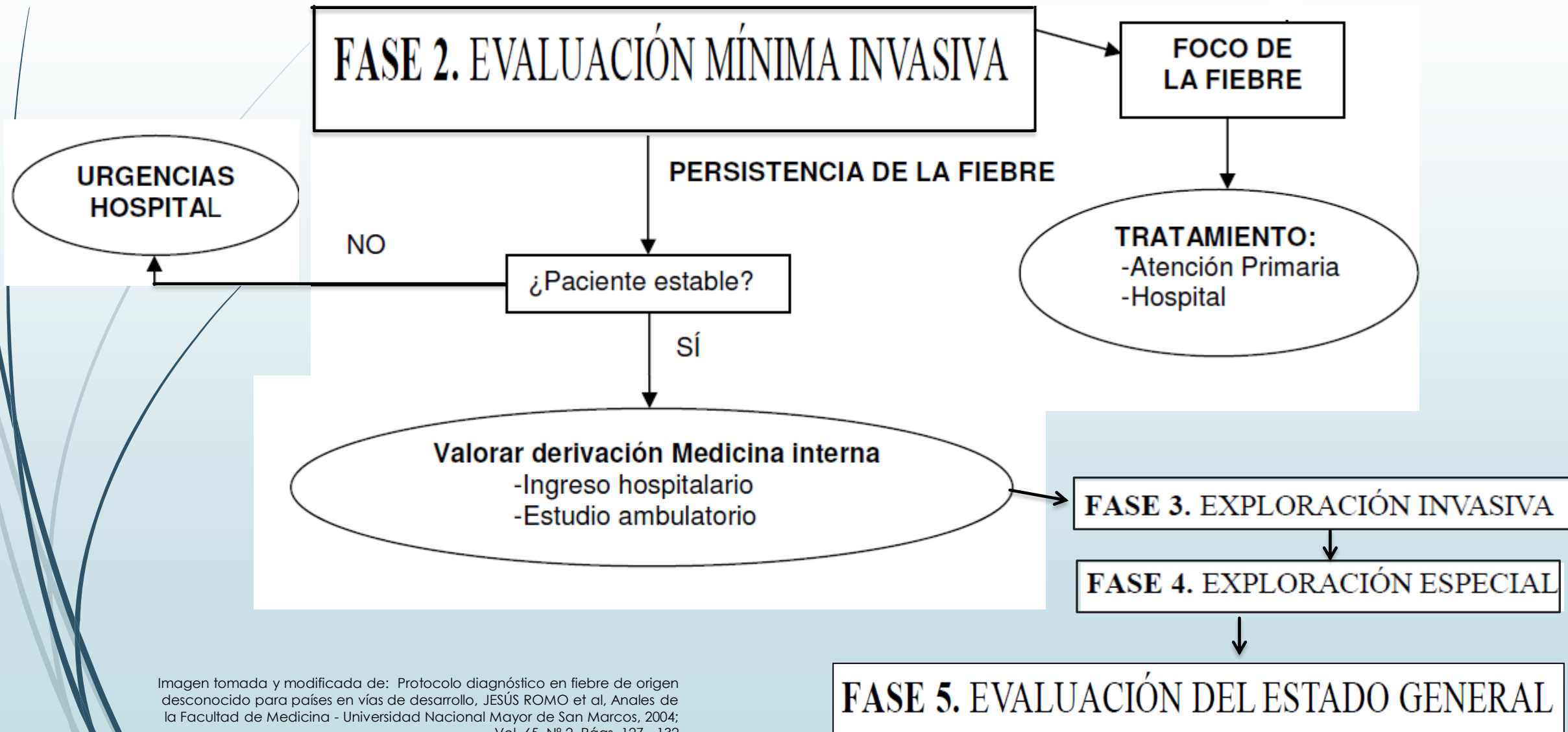
Ultrasonido en abdomen y pelvis

Ecocardiografía

Rx de senos paranasales y sacroiliacas

Mamografía

Algoritmo





Algoritmo

- Cuando remitir a medicina interna:
 - Según la accesibilidad a las exploraciones complementarias.
 - Mas de 3-4 semanas sin diagnóstico y el paciente continúe con fiebre.
 - Si se requieren pruebas que se deban realizar en un centro hospitalario (EJ: biopsias, laparotomía exploradora, etc).

Algoritmo

FASE 3. EXPLORACIÓN INVASIVA

Gamagrafía



Sin Dx

Biopsia

Arteria temporal (Mayores de 50 años)

Médula ósea

Hepática



Sin Dx

Endoscopia

Gastroscopia

Colonoscopia

Fibrobroncoscopia

Algoritmo

FASE 4. EXPLORACIÓN ESPECIAL

EMG, EEG

TC de contraste y RM

Angiografía

Biopsia

Punción lumbar

Laparoscopia

Algoritmo

FASE 5. EVALUACIÓN DEL ESTADO GENERAL

Estado general conservado

Vigilancia ambulatoria

Hospitalizar (opcional)



Sin Dx

Control evolutivo

Deterioro progresivo

Laparoscopia exploradora



Sin Dx

Sospecha en:

Infeccion por organismo susceptible

Tuberculosis

Neoplasias

Arteritis temporal



Sin Dx

Tratamiento empírico:

Salicilatos

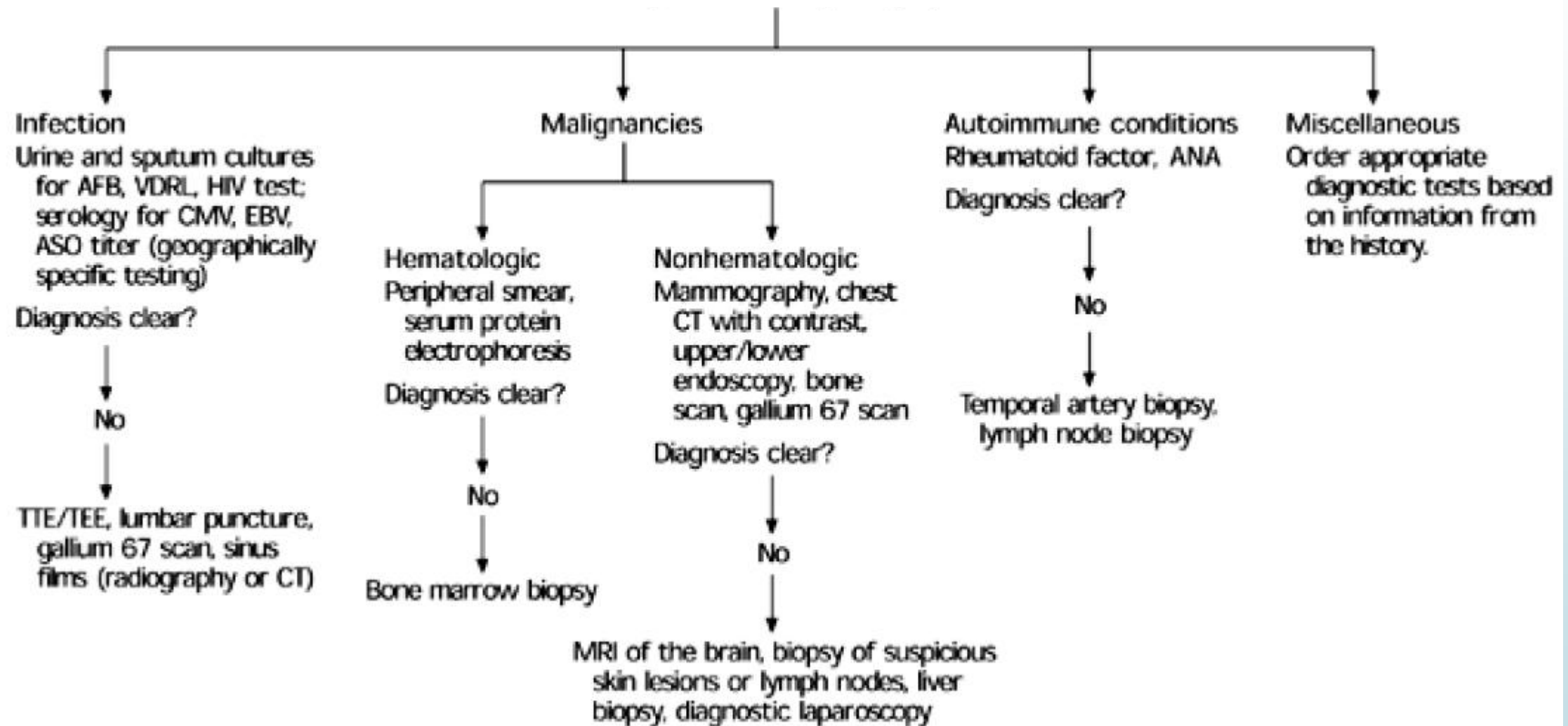
Antibióticos

Corticoides

Anticancerosos

Algoritmo Alternativo en Fases 3, 4 y 5

Asignar a la categoría mas probable



Cuando Remitir a Urgencias

- $T > 41^{\circ}\text{C}$.
- Afectación del estado general.
- Disnea (FR > 24).
- Shock, hipotensión arterial.
- Alteración del nivel de conciencia, meningismo y/o convulsiones.
- Oligoanúria.
- Coagulopatía.

Cuando Remitir a Urgencias

- Alteración de la función hepática y/o ictericia franca.
- Trastornos hidroelectrolíticos.
- Función renal alterada.
- Signos de irritación peritoneal.
- Diátesis hemorrágica.
- Existe riesgo de descompensación y/o complicaciones por enfermedades de base.



Tratamiento En FOD



Ensayos Terapéuticos

- Difícilmente establece un Dx.
- Enmascara infecciones.
- Rifampicina – TBC – Osteomielitis – Endocarditis.
- Biopsia en patología inflamatoria en Tto con Corticoides.

Tratamiento

- Especifico para la etiología encontrada.
- No se recomienda el tratamiento sistemático de la fiebre.
- Cuando tratar:
 - $T \geq 41^{\circ}\text{C}$.
 - Convulsiones.
 - Alteración conciencia.
- Malestar general importante.
- Fiebre con insuficiencia cardíaca, respiratoria y/o renal
- Edades extremas de la vida
- Pacientes desnutridos o deshidratados
- Embarazo
- Cuando la fiebre pueda empeorar una enfermedad concomitante



Tratamiento

- ▶ No Farmacológico:
 - ▶ Hidratación.
 - ▶ Reposo.
 - ▶ No abrigarse en exceso.
 - ▶ Mantener la habitación a unos 20°C.
 - ▶ Ducha en agua tibia.
 - ▶ Mojar la frente y el cuerpo con compresas de agua tibia.
 - ▶ No se deberían hacer friegas con alcohol.

Tratamiento

- Farmacológico:
 - Paracetamol (inhibidor débil) – Forma oxidada.
 - AINE pueden usarse. (No altera termostato).
 - Metamizol.
 - ASA.
- Otros antipiréticos SIN recomendación en FOD:
 - COX-1 o COX-2 son potentes antipiréticos.
 - Corticoides:
 - Reducen síntesis de PGE2.
 - Bloquean transcripción del RNAm de citoquinas.

FOD Sin Diagnostico - Desenlace

- Estudio 199 pacientes, 1996, Bélgica:
 - 61 (30%) Alta sin Dx.
 - 12 (6%) Dx definitivo (2 meses pos-alta)
 - 31 (16%) Asintomáticos en hospital y pos-alta reciente.
 - 4 (2%) Tratados con corticoides.
 - 6 (3%) Tratados con AINE.
- 18 (9%) Fiebre persistente o recurrente por meses y años.
 - 10 (5%) de estos considerados en curación.
- 6 (3%) Fallecieron (Solo 2 (1%) considerados por FOD).

A dark blue arrow points to the right from the left edge of the slide. Several thin, curved lines in shades of blue and grey originate from the left side and sweep across the slide towards the text.

FOD Sin Diagnostico - Desenlace

- ▶ Estudio Holandés resultados similares.
- ▶ La tasa de FOD sin DX muy variable (9-51%).
- ▶ La mayoría tiene un buen desenlace.
- ▶ Depende de comorbilidades.

Parque Tayrona

Sierra Nevada de Santa Marta





Test Diagnósticos

- Ac VIH + carga viral (paciente alto riesgo).
- Hemocultivos:
 - 3 muestras.
 - Sitios diferentes.
 - Espaciados en tiempo.

Eficacia de las pruebas

- La tasa de falsos positivos es similar a la tasa de verdaderos positivos.
- Rx Tórax: 73 pacientes, 6 VP, 8 FP (8 y 11%).
- TAC Tórax: 46 pacientes, 9 VP, 8 FP (20 y 17%).
- TAC Abdomen: 60 pacientes, 12 VP, 17 FP (20 y 28%).
- PET TAC: 70 pacientes, 23 VP, 10 FP (33 y 14%).



Reactantes de Fase Aguda

- ▶ A pesar de su poca especificidad se continua su uso
- ▶ VSG > 100mm/H Asocia proceso grave (Malignidad).
- ▶ Podrían estar elevados en FOD por medicamentos, en ERC, hipersensibilidad, etc.
- ▶ VSG o PCR normal sugiere un proceso de menor gravedad (con excepciones).



TAC en FOD

- ▶ Reemplaza inicialmente la laparotomía en FOD.
- ▶ Abscesos ocultos o hematomas.
- ▶ Detecta linfadenopatías abdominales (Linfoma).
- ▶ Nódulos pulmonares (Hongos vs. Ca.)
- ▶ Adenopatías torácicas (Linfoma, histoplasmosis, sarcoidosis).



Medicina Nuclear

- ▶ Mucha controversia.
- ▶ No específicos.
- ▶ Estudio de 145 pacientes:
 - ▶ 29% Dx con Gallium-67.
 - ▶ 6% Dx con ECO.
 - ▶ 14% Dx con TAC.
- ▶ TAC por emisión de positrones:
 - ▶ Muy sensible en inflamación o malignidad.
 - ▶ Mas estudios se necesitan.



Conclusiones

- ▶ FOD: $T > 38.3^{\circ}\text{C}$, > 3 semanas, Sin etiología clara.
- ▶ La mayoría de FOD son infecciones, malignidad y enfermedades del tejido conectivo.
- ▶ La incidencia de una etiología en específico varía según la población y la época estudiada.
- ▶ Lo más importante en la FOD es hacer una HC y un EF cuidadoso y detallado.



Conclusiones

- La mayoría de los estudios de FOD son antiguos.
- Las series iniciales tenían pocos pacientes con enfermedades del tejido conectivo.
- TBC extra pulmonar, tumores sólidos y abscesos son ahora causas menos comunes dado al Dx Temprano.
- Endocarditis era una causa común, pero ahora dado el avance en tipos de cultivos y tto oportuno.



Conclusiones

- Se deben revalorar los casos de FOD frecuentemente.
- El estudio debe incluir análisis completos siguiendo una secuencia lógica (Lab, Rx, etc).
- El lugar de estudio depende del estado general del paciente.
- Es posible orientar y hacer el estudio desde atención primaria.
- En algunos casos puede necesitar pruebas complejas como biopsias, EEG, EMG, PL, etc.



Conclusiones

- La tasa de FOD sin DX muy variable (9-51%).
- No se debe iniciar Tto AB en FOD solo con la intención de tratar la fiebre.
- El Tto mas usual es AINE o Corticoides.
- La mayoría tiene un buen desenlace.
- La fiebre puede durar meses o años, aun con certeza de curación.
- Pronostico depende de comorbilidades.

Bibliografía

- A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol, Bleeker-Rovers CP et al, *Medicine (Baltimore)*. 2007;86(1):26.
- Approach to the Adult Patient with Fever of Unknown Origin, ALAN R. ROTH et al, *Am Fam Physician*. 2003 Dec 1;68(11):2223-2229.
- Approach to the adult with fever of unknown origin, David H Bor et al, *UptoDate*, Dec 2014. (Jan 13, 2014).
- Clinical value of gallium-67 scintigraphy in evaluation of fever of unknown origin, Knockaert DC et al, *Clin Infect Dis*, 1994;18(4):601
- Etiologies of fever of unknown origin in adults, David H Bor et al, *UptoDate*, Jan 2015. (Jul 31, 2013).
- Fever of unexplained origin: report on 100 cases, Petersdorf RG & Beeson PB, *Medicine (Baltimore)*, 1961;40:1.
- Fever of unknown origin--reexamined and redefined, Durack DT et al, *Curr Clin Top Infect Dis*. 1991;11:35-51.
- Fiebre en el adulto, Maria Callís Privat et al, *Atenció primària basada en l'evidència – Institut Català de la Salut*, Enero de 2014.
- Long-term follow-up of patients with undiagnosed fever of unknown origin, Knockaert DC et al, *Arch Intern Med*, 1996;156(6):618.
- Pathophysiology and treatment of fever in adults, Reuven Porat et al, *UptoDate*, Jan 2015 (Oct 21, 2014).
- Prolonged febrile illness and fever of unknown origin in adults, Hersch EC et al, *Am Fam Physician*. 2014 Jul 15;90(2):91-6.
- Protocolo diagnóstico en fiebre de origen desconocido para países en vías de desarrollo, Jesús Romo et al, *Anales de la Facultad de Medicina - Universidad Nacional Mayor de San Marcos*, 2004; Vol. 65, N° 2, Págs. 127 – 132.



GRACIAS!!!