



11227

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

“ESTUDIO DE PACIENTES CON FIEBRE DE
ORIGEN DESCONOCIDO: REVISIÓN DE 27
CASOS Y PISTAS POTENCIALMENTE
DIAGNÓSTICAS”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD DE:
MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A :
DRA. LEONOR ELIA ZAPATA ALTAMIRANO

ASESOR:
DR. HAIKO NELLEN HUMMEL

MÉXICO, D.F.

FEBRERO, 2005

m348003





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DRA. NORMA LETICIA JUÁREZ DIAZ

Dirección de Educación e Investigación en Salud

UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI

DR. JOSÉ HALABE CHEREM

Profesor titular del curso de Medicina Interna

UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

DR. HAIKO NELLEN HUMMEL

Asesor de Tesis

Jefe del Servicio de Medicina Interna

UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI

DRA. LETICIA MAGDALENA PÉREZ SALEME

Co-asesor de Tesis

Médico adscrito al Servicio de Infectología

UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI



AGRADECIMIENTOS

A mis padres:

Joaquín y Leonor, por todo el amor, la confianza y el apoyo que me han brindado todos estos años, son mi fuerza para seguir adelante.

A mis hermanos:

José (Sara, Nicolás, Santiago), Fernando, que con su ejemplo me han impulsado a ser mejor cada día.

A mis amigos y compañeros

Luis, Jorge A., Moisés, Jorge M., Iván, Arturo, Omar.

Fue maravilloso compartir estos 4 años, mucho éxito a todos.

A mis profesores

A cada uno de los pacientes

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Leonor Elis Zapata Altamirano

FECHA: 21-09-05

FIRMA: 

INDICE

Resumen	1
Introducción	2
Pacientes y métodos	5
Resultados	6
Discusión	11
Conclusiones	12
Bibliografía	13

RESUMEN

“ESTUDIO DE PACIENTES CON FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO: REVISIÓN DE 27 CASOS Y PISTAS POTENCIALMENTE DIAGNÓSTICAS”

Introducción: El concepto de fiebre de origen desconocido (FOD), se estableció desde 1961, definida como temperatura mayor de 38.3C en varias ocasiones, por más de 3 semanas de duración, sin un diagnóstico de certeza después de una semana de estudio en el hospital. Las infecciones continúan siendo la principal causa, seguido de neoplasias y enfermedades inmunológicas, existiendo siempre un porcentaje de paciente sin diagnóstico. En cada paciente el abordaje es diferente, y no hay recomendaciones para el protocolo de estudio, pero recientemente se han propuesto pistas potencialmente diagnósticas, que pueden llevar a establecer el diagnóstico definitivo. Debido a la frecuencia con la que seguimos encontrando casos de FOD en nuestro hospital, se realizó revisión de casos de 2001 a 2004.

Pacientes y métodos: Se identificaron los pacientes con diagnóstico de ingreso de FOD de 2001 a 2004, en el servicio de Medicina Interna del CMN Siglo XXI. Se investigó la presencia de pistas potencialmente diagnósticas durante el internamiento, se reportaron los diagnósticos finales, así como el método diagnóstico final. Se excluyeron los pacientes con inmunosupresión y menores de 17 años.

Resultados: Se revisaron 58 expedientes, identificándose finalmente 27 pacientes con el diagnóstico de FOD, 13 hombres (48.1%) y 14 mujeres (51.8%), con un rango de edad entre 17 y 81 años. El promedio de estancia hospitalaria se encontró entre 3 y 45 días. Se llegó a un diagnóstico definitivo en 23 pacientes (85.18%), siendo las infecciones la causa principal (48.1%), encabezadas por la Tuberculosis miliar; seguido de enfermedades inmunológicas (22.2%), en esta serie predominando la Enfermedad de Still; y finalmente las neoplasias (11.1%). En el 18.5% de los casos no se llegó a un diagnóstico. Los métodos diagnósticos principales fueron prueba terapéutica en 25.9%, seguidos de serología en 22.2% e histopatología en 18.5% de los casos.

Conclusiones: En esta revisión de casos, las enfermedades infecciosas, especialmente la tuberculosis, fueron la causa principal de FOD. La Enfermedad de Still del adulto fue la causa principal de enfermedades inmunológicas. No se ha corroborado ninguna relación significativa entre pistas diagnósticas y diagnóstico final. Se deberá continuar con el seguimiento de pacientes de manera prospectiva para concluir si las pistas diagnósticas son de utilidad, así como para seguir registrando las características de nuestra población.

INTRODUCCIÓN

Desde 1961 se estableció el concepto de Fiebre de Origen Desconocido (FOD), por Petersdorf y Beeson, definido como una temperatura mayor de 38.3 C, en al menos tres ocasiones, de por lo menos 3 semanas de duración, sin un diagnóstico después de una semana de estudio intra hospitalario (1).

Siempre el estudio de pacientes con fiebre de origen desconocido, es un reto, y se llegan a encontrar con frecuencia en los servicios de Medicina Interna, llamando la atención que a pesar de la cantidad de estudios tanto de laboratorio y gabinete que existen en la actualidad muchos pacientes quedan sin diagnóstico o la conclusión diagnóstica no llega ser totalmente aceptada. El eje de estudio es la historia clínica, no olvidar que las enfermedades son evolutivas, entonces la exploración frecuente y el reinterrogatorio, pueden apuntar claves muy valiosas para el diagnóstico.

Se han realizado estudios retrospectivos (2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12) y algunos prospectivos(14,15,16,17) utilizando esta definición, y en estudios más recientes(20), se han excluido a pacientes inmunocomprometidos, ya que este tipo de pacientes presentan una variedad de enfermedades diferentes. Proponiendo una clasificación en cuatro grupos: FOD clásica, FOD nosocomial, FOD en neutropénicos y FOD en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana.

Hay más de 200 causas informadas de FOD. Hasta la fecha, no hay guías publicadas o recomendaciones basadas en evidencias, para el protocolo de estudio de la FOD. En las series reportadas, las infecciones continúan siendo la causa principal de FOD, seguidas de neoplasias y enfermedades reumatológicas. Comentándose también, que existe un porcentaje alto de pacientes sin diagnóstico.

En un estudio prospectivo holandés (18), se propone que existan una serie de exámenes obligatorios a realizar, que a continuación se enlistan: *velocidad de sedimentación globular, hemoglobina, VCM, plaquetas, leucocitos con diferencial, BUN, creatinina, sodio, potasio, proteínas, fosfatasa alcalina, aminotransferasas, DHL, CPK, ANA, factor reumatoide, examen general de orina, sangre oculta en heces, cultivos para aerobios y anaerobios (3), PPD, cultivos de orina, heces y expectoración cuando se requiera, radiografía de tórax y USG de abdomen.*

En este mismo estudio holandés, se dio importancia a las pistas potencialmente diagnósticas, definiéndolas como cualquier signo, síntoma, resultado de laboratorio o gabinete, que conduzcan hacia un diagnóstico de certeza. Concluyendo que las pistas, son una herramienta importante para llegar a un diagnóstico definitivo, encontrando que los pacientes que no tienen un

diagnóstico final, comparten ciertos parámetros: *velocidad de sedimentación globular elevada, hemoglobina anormal, sodio anormal, proteínas totales disminuidas, electroforesis de proteínas anormal, aspartato aminotransferasa anormal, proteinuria, diaforesis nocturna, fiebre periódica y días de hospitalización.*

Sugiriendo también, estudios a realizar en dos fases, de no contar con pistas potencialmente diagnósticas, que se enlistan a continuación:

Fase 1: *Corroborar que realmente exista fiebre; revisión de fondo de ojo por un oftalmólogo; calcio; fósforo; ácido úrico; amilasa; T4/TSH; inmunoelectroforesis en suero y en orina; proteína C reactiva; enzima convertidora de angiotensina; ANCA; anti-dsDNA; antiestreptolisinas; crioglobulinas; C3, C4, CH50; serologías para virus y bacterias; incubación de cultivos por más de una semana; cultivos para tuberculosis en sangre, orina y jugo gástrico; búsqueda en heces de parásitos; aspirado de médula ósea con cultivo para micobacterias, brucella, yersinia; radiografía de senos paranasales y dientes; ultrasonido de pelvis.*

Fase 2: *Serología para virus de hepatitis B; repetir radiografía de tórax; IgD en suero; biopsia hepática y cultivo para micobacterias, otras bacterias y hongos; ecocardiograma; TAC de abdomen y tórax; colon por enema; biopsia de la arteria temporal en pacientes mayores de 55 años*

En otras revisiones dirigidas a países en vías de desarrollo (28), se sugiere que aquellos en quienes a pesar de todos los estudios realizados no se llegue a un diagnóstico, debe evaluarse el estado general; de ser bueno, se puede continuar el estudio de forma ambulatoria. En aquellos que cursen con deterioro, se internarán nuevamente y se valorará la realización de laparotomía exploradora. Y puede valorarse también el inicio de tratamiento empírico de acuerdo a la sospecha diagnóstica.

En una serie previa realizada en nuestro hospital (19), donde se analizaron 59 pacientes de 1994 a 1999, encontrando como primera causa de FOD las infecciones(29%), seguidas de inmunológicas (24%) y neoplasias (19%). El porcentaje de pacientes sin diagnóstico final fue del 29%. En cuanto a las pistas diagnósticas, se encontró que los pacientes con diagnóstico final de tipo inmunológico, tenían menor frecuencia de anemia y alteraciones en la radiografía de tórax. En los pacientes con infecciones, se observó mayor frecuencia de alteraciones en el ecocardiograma. Y en los pacientes con neoplasias, se observó mayor frecuencia de anomalías en el aspirado de médula ósea y pérdida de peso.

Debido a la frecuencia con la cual seguimos encontrando casos de fiebre de origen desconocido en nuestro hospital, se continuó con la revisión de casos de 2001 a 2004, para conocer los diagnósticos finales, así como para determinar nuevas pistas que nos orienten al diagnóstico.

PACIENTES Y METODOS

Se realizó un estudio observacional, transversal, retrospectivo y descriptivo.

Se revisaron los expedientes disponibles en archivo con diagnóstico de fiebre de origen desconocido de julio de 2001 a diciembre de 2004 del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades de Centro Médico siglo XXI.

Se incluyeron pacientes mayores de 17 años, que cumplieron a su ingreso o durante su internamiento con los criterios de Fiebre de Origen Desconocido establecidos en 1961, sin estado de inmunosupresión de cualquier causa previamente.

No se incluyeron pacientes menores de 17 años, tampoco aquellos con diagnóstico de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, pacientes inmunocomprometidos (leucocitos totales menores de 1000 cel/L o neutrófilos totales menores de 500 cels/L) y los pacientes con tratamiento con más del equivalente a 10mg de prednisona en las 2 semanas previas a su ingreso.

La búsqueda de pacientes se realizó en la libreta de ingresos del Servicio de Medicina Interna, en la cual se anotan los diagnósticos iniciales.

Una vez identificados aquellos pacientes con diagnósticos de fiebre en estudio, se revisaron los expedientes, buscando que cumplieran los criterios previamente establecidos. Posteriormente se llenó la hoja de recolección de datos, que incluye nombre, edad, sexo, número de afiliación, diagnóstico de ingreso, fecha de ingreso y fecha de egreso, antecedentes positivos, datos relevantes a la exploración física y en los exámenes de laboratorio y gabinete, método por el que se realizó el diagnóstico y diagnóstico final.

Se puso especial atención a aquellos, con enfermedades granulomatosas, a los cuales se les realizó prueba terapéutica con antifímicos.

El análisis se llevó a cabo mediante estadística descriptiva utilizando el programa de cómputo SPSS versión 12.0. Utilizando la prueba estadística de Kruskal Wallis y análisis de varianza ANOVA.

RESULTADOS

Se encontraron 111 casos en la libreta, algunos expedientes no se encontraron en el archivo, se revisaron 58 expedientes, documentándose finalmente 27 casos que cumplieron con los criterios de fiebre de origen desconocido, 13 hombres (48.1%) y 14 mujeres (51.8%), con un rango de edad entre 17 y 81 años (media 40.3 años), con estancias hospitalarias entre 3 y 50 días (media 17 días), aunque algunos continuaron con protocolo de estudio en forma ambulatoria. Veinticuatro (88.8%) fueron referidos de Hospitales Generales de Zona, y tres (11.1%) se estudiaron por primera vez.

Se llegó a un diagnóstico definitivo en 23 (85.18%) pacientes, siendo las infecciones la causa principal, seguidos de enfermedades inmunológicas y finalmente las neoplasias (ver tabla 1). Cuatro pacientes continúan sin diagnóstico, tres aún con seguimiento en la consulta externa de Medicina Interna.

Tabla 1. Grupos diagnósticos en pacientes con FOD

Diagnóstico	Número	Porcentaje
Infecciones	13	48.1%
Inmunológico	6	22.2%
Neoplasia	3	11.1%
Sin diagnóstico	5	18.5%

El diagnóstico más frecuente en enfermedades infecciosas, fue la tuberculosis miliar (18.5%), en cuando a las enfermedades inmunológicas, la Enfermedad de Still del adulto fue la principal causa (14.8%) y en cuanto a las neoplasias, la más común fue el linfoma no Hodgkin (7.4%). (Tabla 2).

Tabla 2. Diagnósticos finales

Diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje
Tuberculosis miliar	5	18.5
Enfermedad de Still	4	14.8
Linfoma no Hodking	2	7.4
Infección por VEB	2	7.4
Lupus eritematoso	2	7.4
Cáncer de próstata	1	3.7
Neumonía	1	3.7
Endocarditis	1	3.7
Absceso pancreático	1	3.7
Fiebre reumática	1	3.7
Leptospirosis	1	3.7
Enfermedad de Lyme	1	3.7
Sin diagnóstico	5	18.5
Total	27	100

En 5 (18.5%) pacientes el método diagnóstico fue mediante histopatología de muestras obtenidas mediante LAPE con biopsias de hígado, ganglios mesentéricos y suprarrenal, documentándose 4 casos de TB miliar (aunque en dos de ellos, la tinción de Ziel Nielsen fue negativa y los granulomas no mostraban necrosis caseosa) y un linfoma no Hodgkin. Un caso de cáncer de próstata documentado mediante biopsia transrectal. Y una biopsia de ganglio axilar documentado linfoma no Hodgkin.

En el paciente con absceso pancreático, el diagnóstico se confirmó mediante LAPE y cultivo de colecciones peripancreáticas.

En 6 (22.2%) pacientes, el diagnóstico se realizó mediante serología, por determinación de anticuerpos y antígenos específicos (Leptospirosis, CMV-VEB, enfermedad de Lyme) y títulos elevados de anticuerpos antinucleares (Lupus Eritematoso Sistémico).

En 7 (25.9%) casos el diagnóstico se realizó mediante prueba terapéutica; los cuatro casos reportados de enfermedad de Still, el diagnóstico se basó en la respuesta positiva a la prueba con ácido acetil salicílico, todos referían historia de poliartralgias y exantema. Al igual que en 3 casos de tuberculosis miliar, que la tinción de Ziel Nielsen fue negativa y los granulomas no mostraban necrosis caseosa.

El diagnóstico de endocarditis, se realizó mediante los criterios de Duke, se observó en el ecocardiograma transesofágico vegetación subvalvular tricuspídea y en el hemocultivo se

corroboró la presencia de *S. viridans*. En el paciente en el que se concluyó fiebre reumática, en el hemocultivo se aisló estreptococo beta hemolítico, remitió el cuadro febril con la administración de penicilina. En el paciente con diagnóstico final de neumonía, en el hospital donde había sido valorado previamente no se había llegado a un diagnóstico, pero finalmente en la tomografía de tórax se observó imagen compatible con foco neumónico, se dio tratamiento antimicrobiano y remitió la fiebre. (Tabla 3)

Tabla 3. Métodos diagnósticos

Método diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje
Prueba terapéutica	7	25.9
Serología	6	22.2
Histopatología	5	18.5
Ecocardiograma	1	3.7
LAPE	1	3.7
Hemocultivo	1	3.7
TAC tórax	1	3.7

En el análisis multivariado, en el grupo de infecciones, los hallazgos más frecuentes fueron velocidad de sedimentación globular aumentada (VSG), estudio tomográfico con anormalidad, fosfatasa alcalina elevada (FA) y proteína C reactiva elevada (PCR). Predominando en este grupo las mujeres (61.5%). En el grupo de padecimientos inmunológicos, predominó la VSG aumentada, anormalidades en la tomografía, albúmina disminuida, aspartato aminotransferasa elevada (AST) y proteínas totales disminuidas (PT); resaltando que el 100% de los pacientes fueron mujeres. En el grupo de neoplasias, los datos más importantes fueron anormalidades en la tomografía, AST elevada, VSG elevada, FA elevada, anemia y albúmina disminuida; en este grupo predominaron los hombres con 66.6%. Finalmente en los pacientes sin diagnóstico, los datos anormales fueron tomografía anormal, VSG aumentada, FA elevada, PCR elevada, anemia y alteraciones en la radiografía de tórax; siendo más frecuente los hombres en este grupo (80%), así como más días de estancia hospitalaria. En el análisis entre grupos, no se encontró diferencia significativa en ninguna variable. (Tabla 4)

Tabla 4. Análisis multivariado de las variables asociadas a FOD, de acuerdo a grupos diagnósticos.

Variable	#	Infecciones 13 pacientes	Inmunológico 6 pacientes	Neoplasia 3 pacientes	Sin diagnóstico 5 pacientes	P*
Edad años		37.31	39.83	52	42	
Hombres %		38.46%	0 %	66.66%	80%	
Mujeres %		61.54%	100%	33.34 %	20%	
Días de estancia		17.9	13.6	14.3	20.2	
PCR anormal %	17	57.1%	80%	50%	75%	0.50
FA anormal %	20	75%	40%	100%	75%	0.35
Albúmina anormal%	25	50%	60%	66.6%	80%	0.74
Leucocitosis %	27	38.4%	50%	0%	60%	0.41
Anemia %	27	61%	66%	100%	60%	0.66
VSG elevada %	19	100%	100%	100%	100%	1.0
FR positivo %	22	20%	16%	0%	0%	0.76
PT disminuidas %	21	25%	66.6%	0%	50%	0.38
AST anormal %	27	38.4%	66.6%	100%	40%	0.23
Proteinuria en EGO %	26	0%	33.3%	0%	0%	0.06
USG abdominal anormal %	26	50%	50%	66.6%	40%	0.92
TAC anormal %	23	92.3%	75%	100%	75%	0.69
Rx tórax anormal %	26	46.1%	20%	33.3%	60%	0.64
ECO anormal %	13	12.5%	25%	0%	0%	0.81
AMO anormal %	17	37.5%	25%	0-3 0%	0%	0.56

Número de pacientes a los cuales se les realizó la prueba

* Prueba estadística de Kruskal Wallis

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

DISCUSIÓN

En esta serie, nuevamente las infecciones continúan siendo la causa principal de Fiebre de Origen Desconocido, en primer lugar la tuberculosis miliar, sin embargo el diagnóstico se realizó mediante histopatología y prueba terapéutica, ya que no fue posible aislar la micobacteria en cultivos, pero finalmente los pacientes mostraron buena respuesta a manejo con antifímicos. El diagnóstico es difícil, debido a la ausencia del patrón característico en la radiografía de tórax y a la ausencia de lesiones localizadas con claridad. Otras causas de infecciones documentadas fueron infecciones virales, leptospirosis, enfermedad de Lyme, neumonía y endocarditis.

En esta revisión las enfermedades inmunológicas, fueron la segunda causa de FOD, notando que la frecuencia de Enfermedad de Still del adulto ha incrementado, considerando que el diagnóstico se realiza por exclusión, y los pacientes de esta serie fueron ampliamente estudiados, antes de concluir el diagnóstico de enfermedad de Still. En una revisión previa realizada en Turquía, se documentó lo mismo (21). El Lupus Eritematoso Sistémico, ocupó el segundo lugar en cuanto a las causas inmunológicas, pero ha disminuido paulatinamente debido a la identificación rápida de anticuerpos antinucleares específicos.

En tercer lugar, se encontraron las neoplasias, se documentaron dos casos de linfoma no Hodgkin. El diagnóstico llega a ser difícil ya que en los casos atípicos no se encuentran adenopatías, y de existir son aparentemente benignas y de poca utilidad para el diagnóstico, hasta el punto de realizarse biopsias, detectándose únicamente adenitis inespecífica. Actualmente el uso de estudios de imagen como la tomografía y la resonancia, han permitido que los tumores sean más fácilmente encontrados en las últimas décadas.

El hallazgo de hepatomegalia en los pacientes con FOD es muy frecuente, de ahí la importancia de realizar ultrasonido y determinar enzimas hepáticas.

Los estudios imagenológicos tuvieron gran importancia, pues orientaron hacia donde dirigir el estudio, ante el hallazgo de visceromegalias, adenopatías, imágenes tumorales, etc.

El pronóstico de los paciente con fiebre de origen desconocido, depende de la enfermedad que finalmente se diagnostique, en la serie reportada, no se ha documentado ninguna defunción hasta el momento.

La asociación entre pistas diagnósticas y el diagnóstico final, no fue significativa.

CONCLUSIONES

La fiebre de origen desconocido no es producida por enfermedades exóticas, si no que se trata de manifestaciones raras de enfermedades comunes.

En el estudio de cada paciente, se deben realizar una evaluación clínica básica, y realizarse los exámenes obligatorios iniciales, ya mencionados en series previas. De no evidenciarse una posible causa, se debe recurrir a exploración más invasiva.

La prueba terapéutica tendría que considerarse más como un argumento para corroborar un diagnóstico, que como uno para formularlo, pues siempre parte de una hipótesis que puede estar más o menos sustentada.

En cuanto a la laparotomía, históricamente ha tenido un rendimiento diagnóstico adicional, cuando ya se han agotado otros recursos, pero actualmente debemos tener en mente el apoyo de cirugía laparoscópica.

La fiebre de origen desconocido ha sido tradicionalmente un campo de estudio para el internista, dado que constituye una manifestación inespecífica de una serie de enfermedades de distinta naturaleza y localización.

No se ha corroborado ninguna relación significativa entre alguna pista diagnóstica y el diagnóstico definitivo.

Se realizó un estudio retrospectivo, pero será importante contar con una base de datos en nuestro hospital, para realizar un estudio prospectivo más adelante.

La tuberculosis miliar, continúa siendo la causa más frecuente de FOD en nuestro hospital.

BIBLIOGRAFÍA

1. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: Report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 40:1-30, 1961.
2. Barbado FJ, Vázquez JJ, Pena JM, et al. Fever of unknown origin: A survey on 133 patients. *J Med* 15:185-92, 1984.
3. Deal WB. Fever of unknown origin. Analysis of 34 patients. *Postgrad Med* 56:182-88,1971.
4. De Kleijn EMHA, van der Meer JWM. Fever of unknown origin. Report of 53 patients in a Dutch university hospital. *Neth J Med* 47:54-60,1995.
5. Eyckmans L, Wouters R, Vandenbroucke J. Unexplained fever: Seven year experience. *Acta Clin Belg* 28; 232-37,1973.
6. Fukuhara H, Tamaki K, Nakamura H, et al. A retrospective study of hospitalized patients with fever of unknown origin past six years. *Kansenshogaku Zasshi* 64: 335-41,1990.
7. Hassan A, Farid Z. Fever of undetermined origin in Cairo. *N Engl J Med* 290: 807,1974.
8. Kazanjian PH. Fever of unknown origin: Review of 86 patients treated in community hospitals. *Clin Infect Dis* 15: 968-73,1992.
9. Murray MF, Tomford JW, Rehm SJ, McHenry MC, et al. The changing spectrum of fever of unknown origin: A review of 106 cases at referral hospital. Abstract of the 1993 IDSA Annual Meeting. Abstract 238,p570,1993.
10. Ponce de León Rosales S, Molina Gamboa J, Rivera Morales I. The changing spectrum of fever of unknown origin in México. *Clin Infect Dis* 19:353,1994.
11. Smith JW. Southwestern internal medicine conference: Fever of undetermined origin: Not what it used to be. *Am J Med Sci* 292:56-64,1986.
12. Wanvaries S, Tanphaichitra D, Limsuwan A. Fever of unknown origin. A review of 25 cases in Ramathibody Hospital. *J Med Ass Thailand* 64: 155-58,1981.
13. Aduan RP, Fauci AS, Dale DC, Wolff SM. Prolonged Fever of unknown origin: A prospective study of 347 patients. *Clin Res* 26:558A,1978.
14. Gleckman R, Crowley M, Esposito A. Fever of unknown origin: A vies form the community hospital. *Am J Med Sci* 274:21-25,1977.
15. Howard P, Hahn HH, Palmer RL, Hardin WJ. Fever of unknown origin: A prospective study of 100 patients. *Texas Med* 73:56-59,1977.
16. Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ. Fever of unknown origin en the 1980s. An update of the diagnostic spectrum. *Arch Intern Med* 152:51-55,1992.
17. Larson EB, Featherstone HJ, Petersdorf RG. Fever of undetermined origin: Diagnosis and follow up of 105 cases, 1970-1980. *Medicine (Baltimore)* 61:269-92, 1982.

18. de Kleijn E, Vandebroucke J, Van der Meer J. Fever of Unknown Origin: I. A prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. *Rev Med Virol* 76(6):392-400,1997.
19. Zepeda S. Tesis: Estudio de pacientes con fiebre de origen desconocido y pistas potencialmente diagnósticas. 2001.
20. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin-reexamined and redefined. In: Remington JS, Swartz MN, eds. *Curr Clin Top Infect Dis*, 11:35-51,1991.
21. Saltoglu N, Tasova Y, Midikli D, et al. Fever of unknown origin in Turkey: evaluation of 87 cases during a nine year period of study. *J of Infect* 48:81-85,2004.
22. Mourad O, Palda V, Detsky A. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Arch Intern Med*. 2003;163:545-551.
23. Knockaert D, Vanderschueren S, Blockmans D. Fever of unknown origin in adults: 40 years on. *J of Intern Med* 2003;253:263-275.
24. Tal S, Guller V, Gurevich A, Levi S. Fever of unknown origin in the elderly. *J of Intern Med* 2002;252:295-304.
25. Vanderschueren S, Knockaert D, Adriaenssens T, et al. From prolonged febrile illness to fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 2003;163:1033-1041.
26. Liu K, Sheng W, Chen Y, et al. Fever of unknown origin: a retrospective study of 78 adult patients in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2003;36:243-247.
27. Cruz L, Rodríguez H, Pérez D. Fiebre de origen desconocido: revisión de 105 pacientes. *Rev Cub Med* 1995;34(3).
28. Romo J, Muñoz J. Protocolo diagnóstico en fiebre de origen desconocido para países en vías de desarrollo. *An Fac Med* 2004;65:127-132.