

Fiebre de origen desconocido. Un enfoque para el Internista

Fever of unknown origin. An Internist's Approach

Melissa Lara-Viáfara ¹, Carlos Álzate-Berrio ², Fabián Carrera-Patiño ³

¹ Grupo interinstitucional medicina interna (GIMI1). Especialización Medicina Interna, Universidad Libre, Cali-Colombia

² Consorcio Clínica Nueva Rafael Uribe-Urbe, Cali, Colombia

³ Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de Mexico, Mexico

Correspondencia: : Melissa Lara-Viáfara.
Correo: melissaf-larav@unilibre.edu.co

Palabras clave: Fiebre de origen desconocido, Neoplasia maligna, infecciones, enfermedad autoinmune, adultos

Keywords: Fever of unknown origin, malignant neoplasms, infections, autoimmune disease, adults

Citación: Lara-Viáfara M, Álzate Berrio C, Carrera-Patiño F. Fiebre de origen desconocido. Un enfoque para el Internista. *ijEPH*. 2022; 5(2): e-9879. Doi: 10.18041/2665-427X/ijeph.2.9879.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés

Resumen

La fiebre de origen desconocido (FOD) representa un desafío diagnóstico para lo médicos, ya que existen múltiples diagnósticos diferenciales entorno a ello y su enfoque se basa en las características clínicas distintivas de cada patología. Estas pueden agruparse en enfermedades cuya etiología es de origen infeccioso, autoinflamatorias o autoinmunes, neoplasias malignas, e incluso en un gran porcentaje de los casos no se encuentra una causa aparente. Cada una de ellas está asociada con síntomas, signos clínicos y hallazgos de laboratorio característicos, que si bien no son específicos cuando se analiza de forma individual, pueden ser de utilidad para establecer un diagnóstico y así mismo elegir el tratamiento apropiado para el paciente. Las clasificaciones etiológicas siguen siendo las mismas desde 1991, sin embargo, la evaluación clínica inicial combinado con los avances tecnológicos actuales, han permitido tener un mejor rendimiento diagnóstico y un tratamiento oportuno. A continuación, revisaremos definiciones recientes, abordaje clínico guiado por fases, seguido de los nuevos avances en medicina nuclear y metagenómica, con sus respectivas ventajas y limitaciones.

Abstract

Fever of unknown origin (FUO) represents a diagnostic challenge for physicians, since there are multiple differential diagnoses around it and its approach is based on the distinctive clinical features of each pathology. These can be grouped into diseases whose etiology is of infectious origin, autoinflammatory or autoimmune, malignant neoplasms, and even in a large percentage of cases no apparent cause is found. Each of them is associated with characteristic symptoms, clinical signs and laboratory findings, which although not specific when analyzed individually, can be useful to establish a diagnosis and choose the appropriate treatment for the patient. The etiological classifications have remained the same since 1991, however, the initial clinical evaluation combined with current technological advances have allowed for better diagnostic performance and timely treatment. In the following, we will review recent definitions, phase-guided clinical approach, followed by new advances in nuclear medicine and metagenomics, with their respective advantages and limitations.

Introducción

La fiebre de origen desconocido hace referencia una enfermedad febril prolongada, sin una etiología clara a pesar de una evaluación intensiva y exhaustiva de su etiología. Puede asociarse a una gran variedad de diagnósticos diferenciales. Desde 1907 se caracterizó como aquella fiebre que se extendía hasta dos semanas o más y fue denominada “fiebre prologada” (1). Desde entonces ha recibido múltiples definiciones y clasificaciones debido a los avances en el conocimiento y la tecnología médica, que ha permitido lograr una mejor aproximación en el diagnóstico.

Las principales etiologías son infecciones, neoplasias y enfermedad autoinmunes o autoinflamatorias, por lo que una historia clínica detallada y un adecuado examen físico pueden orientar hacia un diagnóstico final (2).

La mortalidad varía entre el 12-35% según la etiología implicada (3), es por esto que se debe realizar un abordaje clínico adecuado, para iniciar un tratamiento oportuno. Recientemente con los avances en las ayudas diagnósticas como los estudios de medicina nuclear y metagenómica es posible lograr un diagnóstico final cuando no hay pistas en el diagnóstico. En este sentido, el objetivo de esta revisión fue brindar una aproximación del abordaje adecuado de la fiebre de origen desconocido.

Definiciones

La definición inicial de la fiebre de origen desconocido fue dada por Petersdorf y Beeson en 1961 a partir de un análisis prospectivo de 100 casos, la cual ha sido durante mucho tiempo el estándar clínico, caracterizada por: 1. Temperatura superior a 38.3 °C en varias mediciones; 2. Duración al menos tres semanas y 3. Falla para alcanzar un diagnóstico después de una semana de investigación hospitalaria (4). Se ha propuesto mejoras en la definición para evitar el gasto en la atención hospitalaria, para lo cual Durack y Street en 1991 incluyeron la evaluación ambulatoria como parte del diagnóstico y se categorizó en cuatro grupos (5): fiebre de origen desconocido clásica, nosocomial, neutropénica y asociado a VIH, las cuales se describen en la Tabla 1.

Posteriormente, se introdujo el estudio de imágenes como parte del abordaje diagnóstico, considerando la realización de los estudios en dos fases: la inicial y la avanzada (6).

Es importante destacar que la categoría más comúnmente utilizada en la fiebre de origen desconocido es la clásica. En esta categoría hay etiologías que se asocian con una mayor frecuencia a presentar fiebre, por ejemplo, las causas infecciosas (36%), de las cuales, la etiología bacteriana es la más predominante: en la cual se destacan los abscesos intraabdominales, pélvicos, retroperitoneales, endocarditis (grupo HACEK), y en nuestro medio sigue siendo muy prevalente la tuberculosis principalmente con manifestaciones extrapulmonares (pleural, ganglionar y urinaria); y por último, están las infecciones virales como: Virus Epstein Barr y el Citomegalovirus. Es importante mencionar que en nuestro país es mandatorio descartar infección por malaria, ya que es una enfermedad endémica en algunas regiones de nuestro país, por lo que es importante tenerla en cuenta (7,8).

Dentro de las causas asociadas a malignidad (19-28%), se encuentran las neoplasias hematológicas, de las cuales se destacan los linfomas (Hodgkin y No Hodgkin) y los trastornos mieloproliferativos y dentro de las neoplasias de órganos sólidos encontramos predominantemente el carcinoma de células renales, cáncer de colon, hepatocelular y del sistema nervioso central (7,8).

De las enfermedades reumatológicas y autoinflamatorias, (19%-34%), siendo las más representativas como causas de FOD, la enfermedad de Still del adulto, el lupus eritematoso sistémico, la polimialgia reumática, la enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis reumatoide y las vasculitis. Al final del algoritmo diagnóstico están las etiologías misceláneas como la cirrosis alcohólica, fiebre por fármacos, embolismo pulmonar crónico y la tiroiditis subaguda, las cuales hay que excluirlas siempre (7). Es importante anotar que hasta en un 30-50% de los pacientes pueden no llegar a un diagnóstico etiológico (8).

En un metaanálisis basado en 19 estudios prospectivos desde 1997-2021, se evaluó la variación de las enfermedades infecciosas por regiones, a pesar de que no se incluyeron estudios de África, ni de las Américas, encontraron que aproximadamente el 37% de la FOD tuvieron un proceso infeccioso asociado, la región con mayor proporción de infecciones fue la del Sureste asiático con un 47%, mediante agrupación de proporciones, siendo la tuberculosis la etiología más frecuente (9), lo anterior nos debe orientar a hacer siempre una búsqueda intencionada de esta patología infecciosa, que en nuestro medio es muy común.

Para el 2022 Wrihth et al. propone una nueva propuesta de definición (7,9), la cual debe incluir: 1. fiebre > 38 °C (100.4 °F) que persista o que recurra; 2. Duración de la fiebre > 3 semanas, 3. Paciente inmunocompetente (Excluye pacientes neutropénicos, VIH y uso de medicamentos inmunosupresores) 4. Que no logre un diagnóstico después de un protocolo mínimo estándar y dicho protocolo debe incluir:

Tabla 1. Categorías de FOU. Adaptado de Haidar et al. Fiebre de origen desconocido. (4)

| Categorías | Causas más frecuentes |
|----------------|--|
| Clásica | <ul style="list-style-type: none">• Malignidad• Infecciones• Enfermedades inflamatorias no infecciosas• Misceláneas• Enfermedad no diagnosticada |
| Nosocomial | <ul style="list-style-type: none">• Infecciones asociadas a los cuidados de salud• Complicaciones postoperatorias• Fiebre por fármacos |
| Neutropénica | <ul style="list-style-type: none">• Infecciones (bacterias, hongos, [candidiasis, aspergilosis], virus [herpes simple]) |
| Asociada a VIH | <ul style="list-style-type: none">• Síndrome retroviral agudo• Infecciones: Micobacterias, CMV, Toxoplasma, Criptococo.• Linfomas, SK• Síndrome de reconstitución inmune. |

Tabla 2. Fiebre inducida por medicamentos Adaptado de Vodovar D et al. (10). Velocidad de sedimentación (VSG) y Ferritina.

| |
|---|
| Fiebre inducida por medicamentos |
| Metoclopramida, cimetidina, fosfato de calcio, Sulfasalazina. |
| Warfarina, ácido fólico, albumina, Dalteparina, enoxaparina, fumarato ferroso. |
| Atenolol, bisoprolol, Captopril, Clonidina, dobutamina, diltiazem, fenofibrato, furosemida, alfametildopa, procainamida, quinidina. |
| Ciproterona, misoprostol, linestrenol. |
| Hidrocortisona, propiltiuracilo, levotiroxina. |
| Penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, glicopéptidos, quinolonas, antituberculosos, clotrimazol, metronidazol, anfotericina B, flucitossina, inmunoglobulinas polivalentes humanas, Abacavir, aciclovir. |
| Alopurinol, naproxeno, ibuprofeno. |
| Carbamazepina, clorpromacina, fluoxetina, haloperidol, Imipramina, Lorazepam, fenitoína, fenobarbital, ácido valproico, venlafaxina, quetiapina. |
| Adalimumab, azatioprina, bleomicina, carboplatino, clorambucil, cisplatino, ciclofosfamida, citarabina, doxorubicina, everolimus, interferón alfa, l-asparaginasa, micofenolato mofetilo, metotrexato, oxiplatino, rituximab, sirolimus, talidomida, vincristina. |
| Primaquina, piperazina, quinina, mebendazol. |
| Anfetaminas |

1. Estudios de Laboratorio: Hemograma completo, electrolitos, función hepática (Bilirrubinas totales, directa, indirecta, transaminasas, deshidrogenasa láctica), proteína c reactiva (PCR),

2. Estudios microbiológicos: Hemocultivos con espacio de 5 días, Uroanálisis (Urocultivo si hay lugar), pruebas de diagnóstico para TBC (PPD o Quantiferon).

3. Estudios de Imagen: Deberá incluir ultrasonografía abdominal, radiografía de tórax PA + lateral, tomografía de tórax/abdomen y pelvis.

Abordaje

El abordaje de la fiebre de origen desconocido está dado en dos fases, la primera encabezada por una adecuada historia clínica y examen físico exhaustivo, luego de esto, realizar estudios de laboratorios básicos, basados en un aborde clínico dirigido, descartando previamente medicamentos que produzcan fiebre (Tabla 2). Si no se encuentra la causa, se avanzará en la segunda fase, donde se categorizan por grupos la probable etiología (Figura 1).

En la primera fase es mandatorio realizar una adecuada historia clínica, considerando los antecedentes como el pilar del interrogatorio, ya que es necesario documentar si ha tenido infecciones previas, antecedente de transfusiones que nos oriente hacia una probable hepatitis viral, si se encuentra en tratamiento inmunosupresor, lo anterior relacionado con infecciones fúngicas invasivas, cirugías para descartar la presencia de cuerpos extraños.

En la historia social y costumbres, es muy importante preguntar por el país de origen, su estado de vacunación, condiciones de vida y trabajo, uso de drogas recreacionales, actividad sexual, exposición medioambiental (mascotas, insectos), animales no domésticos,

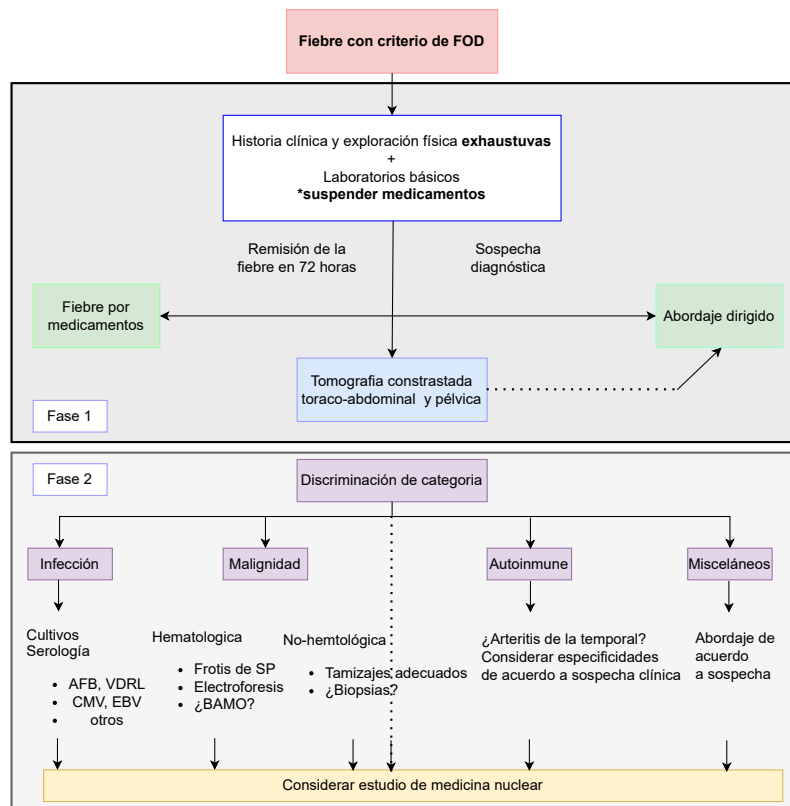


Figura 1. Flujograma para el abordaje diagnóstico de la fiebre de origen desconocido. Adaptado de Haidar et al (7).

consumo de alimentos poco usuales, hábitos dietéticos inusuales (carnes crudas, lácteos no pasteurizados, mariscos), actividades recreacionales (espeleología) y viajes recientes.

En el examen físico es importante realizar una revisión ordenada por órganos y sistemas, incluir fondo de ojo, palpación de senos paranasales, evaluar focos dentarios, auscultación pulmonar y de ruidos intestinales, valoración por genitales y área perianal, sistema linfático, tacto rectal, valoración extensa de la piel, articulaciones, pulsos periféricos. Incluso considerar exploración física repetitivas de ser necesario por otro médico (7).

En cuanto a las pruebas de laboratorio iniciales cuando se presenta la fiebre de origen desconocido estarán:

- Hemocultivos (2)
- Urocultivo (si lo requiere)
- Uroanálisis con sedimento
- Citometría hemática completa con diferencial
- Deshidrogenasa láctica (LDH), Bilirrubinas totales, directa e indirecta, Transaminasas
- Anticuerpos antinucleares (ANA) y factor reumatoide
- Anticuerpos con VIH
- Creatin Kinasa (CK), proteína C reactiva (PCR), Velocidad de sedimentación (VSG).
- Electroforesis de proteínas
- Sangre oculta en heces
- Pruebas de tuberculina y/o Quantiferón.

Si no hay evidencia objetiva de la causa de la fiebre con las pruebas de laboratorio anteriores, se deben realizar estudios de imagen como una tomografía contrastada toracoabdominal y pélvica, las cuales tienen una sensibilidad para la fiebre de origen desconocido del 75% y una especificidad del 71%, buscando: colecciones, abscesos, prostatitis u otras alteraciones como: nódulos en tórax, adenopatías hiliares o mediastinales, derrames, lesiones líticas, ascitis, organomegalias, hematomas, lesiones en el bazo o hígado, divertículos, masas o tumores, trastornos Linfoproliferativo, que nos puede orientar hacia una diagnóstico, ya que no es posible evidenciarlo a simple vista (11).

La segunda fase denominada avanzada o de categorías, estará

Tabla 3. Abordaje clínico inicial de FOD que oriente causas infecciosas. Adaptado de Wright et al. (12).

| | |
|------------------|---|
| Historia clínica | Antecedente de infecciones |
| | Exposición a animales |
| | Exposición a insectos, o garrapatas |
| | Procedimientos invasivos |
| | Transfusiones sanguíneas |
| Examen físico | Patrón de la fiebre, Rash morbiliforme. |
| | Incluir fondo de ojo, revisión testicular, tacto rectal, región perianal. |
| | Sensibilidad vertebral, lesiones cutáneas. |
| | Hepatoesplenomegalia |
| | Epidídimo-orquitis/nódulo epididimal |

encaminada a clasificar la posible causa de la fiebre en un grupo específico como las causas infecciosas, neoplasias solidas o hematológicas, causas autoinmunes o autoinflamatorias y las misceláneas.

Fiebre de origen desconocido infecciosa

El objetivo es realizar nuevamente un adecuado interrogatorio y un examen físico exhaustivo por órganos y sistemas (Tabla 3), posteriormente solicitar un panel de laboratorios dirigidos de acuerdo con la sospecha clínica, por ejemplo, solicitar VDRL y FTabs si se sospecha de sífilis o incluso si se sospecha de tuberculosis solicitar Gen-Xpert ultra, si los demás estudios han sido negativos. (9).

Fiebre de origen desconocido neoplásica

De la misma forma que en las causas infecciosas, se debe realizar un interrogatorio dirigido y un examen físico exhaustivo como se muestra en la Tabla 4. De relevancia hay que mencionar que esta clasificación tiene criterios diagnósticos propios, que aumentan la sospecha clínica y es importante tenerlo en consideración.

Criterios diagnósticos:

Temperatura > 37.8 °C por lo menos una vez al día

Duración >2 semanas

Ausencia de evidencia de infección en:

- Examen físico
- Exámenes de laboratorio
- Exámenes de imagen (cabeza, abdomen y pelvis)

Ausencia de mecanismo alérgico (fármacos, reacción transfusional y reacción a quimioterapia o radiación).

Ausencia de respuesta a antimicrobianos empíricos adecuados por lo menos durante 7 días (10).

Remisión rápida y completa de la fiebre con la prueba de naproxeno con temperatura normal y sostenida mientras reciba el medicamento, evidenciado por Chang and Gross et al. en 1984 con una sensibilidad del 85% y una especificidad del 80%.

Fiebre de origen desconocido de etiología inflamatoria/ Autoinmune

Al igual que en las otras causas, es importante hacer un interrogatorio y examen físico dirigido hacia enfermedades autoinmunes/autoinflamatorias como se muestra en la Tabla 5, encaminado a descartar alguna de las patologías que más frecuentemente producen fiebre como lo son: vasculitis, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Still, polimialgia reumática y la enfermedad inflamatoria intestinal (12).

Finalmente, las causas misceláneas de fiebre de origen desconocido, muchas de las siguiente como diagnósticos diferenciales cuando ya se han descartado otras causas, por ejemplo: fiebre por medicamentos, embolia pulmonar crónica, fiebre periódica genética, hipertiroidismo, hipoadrenalismo, linfocitosis hematofagocítica o fiebre facticia (autoinducida) (12).

Si al clasificar al paciente no se documenta un diagnóstico claro,

Tabla 4. Abordaje clínico inicial de FOD que oriente causas neoplásicas. Adaptado de Wright et al. (12).

| | |
|------------------|--|
| Historia clínica | Pérdida de peso significativa (1kg/semana) no intencionada. Prurito posterior a baño caliente Antecedentes de adenopatías Anorexia, saciedad temprana, sangrados intestinales, hematuria, Cambio en los hábitos intestinales |
| Examen físico | Fiebre hética Bradycardia relativa Soplo cardiaco Sensibilidad esternal Hepatomegalia aislada Adenopatías regionales |

es necesario considerar estudio de medicina nuclear como se determina a continuación (15):

- Leucocitos radiomarcados: En FOD tiene una alta sensibilidad y especificidad, sin embargo, los antimicrobianos pueden producir disminución del conteo de leucocitos. Es el estudio de elección en infecciones musculoesqueléticas, pero en Biofilms peri-protésicos y alta tasa de falsos negativos.

- Flúor-18-fluorodesoxiglucosa (FDG): es útil ante sospecha de procesos infecciosos óseos (Columna vertebral, osteomielitis, espondilodiscitis), es necesario suspender la metformina 2 días antes, ya que pueden producir captación difusa intensa en intestino delgado y grueso.

- Flúor-18-fluorodesoxiglucosa combinada con tomografía por emisión de positrones (FDG-PET): tiene una Sensibilidad del 80-84%, Especificidad del 87% y un valor predictivo negativo (VPN) del 100 %, es útil para guiar procesos diagnósticos invasivos, tiene captación difusa en médula ósea, ayuda a marcar procesos patológicos (Inflamatorio – infeccioso), si hay captación difusa en el bazo es importante descartar proliferación extramedular de células.

En cuanto a los estudios híbridos, en la revisión sistemática realizada por Kouijzer et al. con estudios retrospectivo mostraron una utilidad del 42-75% (16):

- FDG-PET/CT: Flúor-18-fluorodesoxiglucosa/tomografía por emisión de positrones combinado con tomografía, es superior a otros métodos de imagen nuclear para estudio de FOD, con una sensibilidad del 86-98%, especificidad: 75 al 85 %, valor predictivo positivo (VPP) 93% y valor predictivo negativo (VPN): 100 %, lo cual incrementa la rentabilidad diagnóstica hasta en un 30 % más en comparación a los estudios individuales (PET FDG o CT). Los resultados negativos aumentan probabilidad de remisión espontánea de la fiebre y la realización de estos dependerá disponibilidad multicéntrica, costos, hospitales de mayor complejidad.

Estudios moleculares contemporáneos como la metagenómica,

Tabla 5. Abordaje clínico inicial de FOD que oriente enfermedades autoinmunes o autoinflamatorias. Adaptado de Wright et al. (12).

| | |
|------------------|---|
| Historia clínica | Artralgias o mialgias Tos seca Ulceras orales Involutro multiorgánico Colecistitis acalculosa Historia familiar. |
| Examen físico | Picos febriles matutinos Ojo, boca y mucosas secas Pulsos asimétricos Alteraciones oculares, articulares Ulceras orales, lesiones cutáneas Soplos cardiacos Hepato-esplenomegalia |

son herramientas que incrementan la precisión diagnóstica, con estudios de próxima generación con secuenciación genómica mediante análisis de DNA o RNA (16S o 18S ribosomal mediante PCR), que pueden servir como biomarcadores específicos en procesos virales, bacterianos o fúngicos. Con ciertas limitaciones como los costos, lo que limita su acceso. Estas herramientas serán el futuro tecnológico que incluye transcriptómica, proteómica, y metabolómica para la aproximación diagnóstico en FOD (17).

Tratamiento

Es importante evitar iniciar el tratamiento empírico, por lo que este debe ser dirigido a la causa específica. Solo está indicado iniciar tratamiento antibiótico empírico en caso de pacientes: Neutropénicos, severamente inmunocomprometidos, deterioro clínico importante que ponga en riesgo la vida, reducir la resistencia microbiológica. Individualizar por juicio clínico a quien iniciarle manejo médico basado en los resultados de laboratorio o la alta sospecha diagnóstica (9,12).

Pronóstico y desenlaces

El diagnóstico puede alcanzarse en 62% de los pacientes, sin embargo, en un porcentaje no despreciable es posible no encontrar una causa clara de la misma de un 48-60% en algunos estudios retrospectivos. Su mortalidad puede alcanzar hasta un 13%. La fiebre de origen desconocido sin diagnóstico tiene un pronóstico favorable con recuperación espontánea hasta del 51-100%. En caso de que sea recurrencia, la probabilidad de que sea neoplásico o infecciosa es baja (8).

Conclusiones

- La fiebre de origen desconocido sigue siendo un reto para los clínicos debido a la variabilidad en su presentación, la sobreposición con otras condiciones y su asociación con enfermedades sistémicas graves.

- Las infecciones siguen siendo una de las principales causas de La fiebre de origen desconocido, se debe hacer una evaluación

individualizada, con historia clínica y examen físico exhaustivos para orientar el abordaje diagnóstico temprano y dar manejo a causa subyacente.

- Los estudios solicitados como abordaje inicial y avanzados deben ser normados bajo la sospecha diagnóstico y los resultados de los laboratorios iniciales.

- Se requiere más ensayos clínicos aleatorizados que busquen homogenizar definiciones y abordaje en FOD teniendo en cuenta los avances en la medicina diagnóstica, imagenológico y molecular para agilizar el diagnóstico y tratamiento.

Referencias

1. Cabot RC. The three long-continued fevers of New England. *Boston Med Surg J*. 1907; 157: 281-285.

2. Santana LFE, Rodrigues MS, Silva MPA, Brito RJVC, Nicacio JM, Duarte RMSC, et al. Fever of unknown origin - a literature review. *Rev Associacao Medica Brasileira*. 1992; 65(8): 1109-1115. doi: 10.1590/1806-9282.65.8.1109

3. Unger M, Karanikas G, Kerschbaumer A, Winkler S, Aletaha D. Fiebre de origen desconocido (FUO) revisada. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2016; 128(21-22): 796-801. doi: 10.1007/s00508-016-1083-9

4. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1961; 40: 1-30. doi: 10.1097/00005792-196102000-00001.

5. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin--reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis*. 1991; 11: 35-51.

6. De Kleijn EM, Vandenbroucke JP, van der Meer JW. Fever of unknown origin (FUO). I A. prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. The Netherlands FUO Study Group. *Medicine (Baltimore)*. 1997; 76(6): 392-400. doi: 10.1097/00005792-199711000-00002.

7. Haidar G, Singh N. Fever of Unknown Origin. *N Engl J Med*. 2022; 386(5): 463-477. doi: 10.1056/NEJMra2111003. PMID: 35108471.

8. Cunha BA, Lortholary O, Cunha CB. Fever of unknown origin: a clinical approach. *Am J Med*. 2015; 128(10): 1138.e1-1138.e15. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.06.001.

9. Wright WF, Yenokyan G, Simner PJ, Carroll KC, Auwaerter PG. Geographic variation of infectious disease diagnoses among patients with fever of unknown origin: a systematic review and meta-analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2022; 9(5): ofac151. doi: 10.1093/ofid/ofac151.

10. Vodovar D, Le Beller C, Lillo-Le-Louet A, Hanslik T, Megarbane B. Fièvre médicamenteuse: un diagnostic à ne pas oublier. *Rev Med Interne*. 2014; 35(3): 183-8. doi: 10.1016/j.revmed.2013.02.023.

11. Hayakawa K, Ramasamy B, Chandrasekar PH. Fever of unknown origin: an evidence-based review. *Am J Med Sci*. 2012; 344(4): 307-16. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31824ae504.

12. Wright WF, Auwaerter PG. Fever and fever of unknown origin: review, recent advances, and lingering dogma. *Open Forum Infect Dis*. 2020; 7(5): ofaa132. doi: 10.1093/ofid/ofaa132.

13. Foggo V, Cavenagh J. Malignant causes of fever of unknown origin. *Clinical Medicine (Lond)*. 2015; 15(3): 292-294; DOI: 10.7861/clinmedicine.15-3-292

14. Chang JC, Gross HM. Utility of naproxen in the differential diagnosis of fever of undetermined origin in patients with cancer. *Am J Med*. 1984; 76(4): 597-603. doi: 10.1016/0002-9343(84)90283-3.

15. Tsuzuki S, Watanabe A, Iwata M, Toyama H, Terasawa T. Predictors of diagnostic contributions and spontaneous remission of symptoms associated with positron emission tomography with fluorine-18-fluorodeoxy glucose combined with computed tomography in classic fever or inflammation of unknown origin: a retrospective study. *J Korean Med Sci*. 2021; 36(22): e150. doi: 10.3346/jkms.2021.36.e150.

16. Kouijzer IJE, Mulders-Manders CM, Bleeker-Rovers CP, Oyen WJG. Fever of unknown origin: the value of FDG-PET/CT. *Semin Nucl Med*. 2018; 48(2): 100-107. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2017.11.004.

17. Fu Z-F, Zhang H-C, Zhang Y, Cui P, Zhou Y, Wang H-Y, et al. Evaluations of clinical utilization of metagenomic next-generation sequencing in adults with fever of unknown origin. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 11: 745156. doi: 10.3389/fcimb.2021.745156.

©Universidad Libre 2022. Licence Creative Commons CCBYNC-ND-4.0. <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

