



# **UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

## **UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

### **CARRERA DE MEDICINA**

**FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO EN ADULTOS, AVANCES  
DIAGNÓSTICOS Y RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: CRISTIAN ALEJANDRO GUAMÁN CASTILLO**

**DIRECTOR: DR. ÁLVARO FERNANDO GONZÁLEZ ORTEGA**

**CUENCA - ECUADOR**

**2020**

*Yo me gradué en  
los 50 años de La Cato!  
... y sostuve la Universidad*

## **1. DEDICATORIA**

En primer lugar, a Dios y mis padres por haberme brindado su apoyo incondicional y ser el pilar fundamental durante toda la vida y sobre todo durante mi carrera, mismo que ha hecho posible dar un paso muy importante en este largo camino.

Una mención especial a mis hermanos, familiares y amigos cercanos que me han ayudado en momentos difíciles durante este proceso y que gracias a su colaboración, deseos y buenos consejos han hecho de días complicados días mejores.

## **2. AGRADECIMIENTO**

A mis padres, por guiar siempre mi camino, por confiar diariamente en sus hijos, por enseñarnos que las cosas importantes se logran con esfuerzo, lucha y perseverancia, el agradecimiento es infinito ya que gracias a su sacrificio en este momento estoy desarrollándome profesionalmente.

A mis hermanos, gracias por sus deseos y por ofrecerme cotidianamente su apoyo y colaboración, por encontrarse involucrados en los instantes más importantes de mi vida y ser base fundamental para este logro.

A mis tíos, especialmente Jhon, Maydali, Ruth y todos en general quienes gracias a sus conocimientos y experiencias de vida me han ofrecido un hombro y los mejores consejos que me han ayudado a la consecución de esta meta.

A mis abuelitos paternos y maternos, agradecido totalmente con la vida por permitirme contar con ellos durante este camino lleno de obstáculos que lo he ido superando constantemente gracias a su sabiduría y amor.

A mis catedráticos, con mención especial a mi tutor de tesis Dr. Danilo Muñoz y a mi asesor Dr. Álvaro González, mismos que desde que inicié mi carrera me han brindado los mejores conocimientos y pautas con el objetivo de formar exitosamente profesionales calificados para el servicio con la comunidad.

### 3. RESUMEN

**Antecedentes:** La fiebre de origen desconocido (FOD) se define como tal a una temperatura superior de 38.3°C en varias ocasiones por más de 3 semanas y en pacientes inmunodeprimidos por más de 3 días, se han realizado varios estudios en los últimos 5 años en donde se busca valorar la efectividad de estudios diagnósticos sobre todo de imagen e histopatológicos, así mismo, la necesidad de establecer un tratamiento específico y de no ser el caso, una terapia empírica.

**Objetivos:** Determinar los avances diagnósticos y la terapéutica establecida para la fiebre de origen desconocido en adultos.

**Materiales y Métodos:** se efectuaron revisiones bibliográficas en bases científicas como Scopus, Scielo, PubMed, Elsevier, Redalyc y otras bases de datos en español e inglés, se tomó en cuenta publicaciones entre el año 2015 hasta el 2020 con la finalidad de determinar los estudios con mayor impacto acerca de los logros dentro del diagnóstico y tratamiento de la FOD. Se sintetizó como pruebas de interés dentro de nuestra revisión los mismos que cumplían el rendimiento requerido para dicha investigación y analizamos de forma descriptiva la evidencia sobre los mejores métodos diagnósticos y la pauta en el tratamiento propuesta para la FOD.

**Resultados:** la tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada con 18-fluoro-2-desoxi- D- glucosa (18 F-FDG PET/TC), la PET 18 F-FDG, la gammagrafía con Galio y la gammagrafía con leucocitos marcados han demostrado ser útiles, pero la 18 F-FDG PET/TC ha resultado tener mejor rendimiento diagnóstico > al 50%. El consenso de tratamiento es no instaurar terapia empírica, si no específica a excepción de casos especiales. La etiología es a expensas de la infecciosa, seguida de las no infecciosas.

**Limitaciones:** artículos actualizados sin acceso gratuito, necesidad de suscripción a revistas pagadas.

**Conclusiones:** la FOD continúa siendo un reto diagnóstico, sin embargo, los progresos en su diagnóstico son importantes, la enfermedad infecciosa sigue representando la primera causa. Las imágenes nucleares son prometedoras para ayudar en el diagnóstico; sin embargo, la anamnesis y el examen físico siguen siendo claves.

**Palabras claves:** *fiebre de origen desconocido, etiología, neoplasias, infecciosa, tomografía, diagnóstico.*

#### 4. ABSTRACT

**Background:** Fever of unknown origin (FUO) is defined as fever higher than 38.3 ° C on several occasions for more than 3 weeks and in immunosuppressed patients for more than 3 days, several studies have been carried out in the last 5 years in where it seeks to assess the effectiveness of diagnostic studies, especially imaging and histopathological, to find the etiology of FUO, likewise, the need to establish a specific treatment and, if not, an empirical therapy.

**Objectives:** To determine the diagnostic advances and the established therapy for fever of unknown origin in adults.

**Materials and Methods:** bibliographic reviews were carried out in scientific databases such as Scopus, Scielo, PubMed, Elsevier, Redalyc and other databases in Spanish and English, publications between 2015 and 2020 were taken into account in order to determine the studies with greater impact on the achievements within the diagnosis and treatment of FUO. Within our review, we synthesized the tests of interest that met the performance required for said research and we descriptively analyzed the evidence on the best diagnostic methods and the proposed treatment for FUO.

**Results:** positron emission tomography / computed tomography with 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose (18 F-FDG PET / CT), 18 F-FDG PET, Gallium scintigraphy and scintigraphy with labeled leukocytes have been shown to be useful, but 18 F-FDG PET / CT has been found to have a better diagnostic yield > 50%. The treatment consensus is not to establish empirical therapy, if not specified except in special cases. The etiology is at the expense of the infectious, followed by the non-infectious.

**Limitations:** updated articles without free presentation, need to subscribe to paid magazines.

**Conclusions:** FUO continues to be a diagnostic challenge, however, advances in its diagnosis are important, infectious disease continues to represent the first cause. Nuclear imaging shows promise to aid in diagnosis; however, the history and physical examination remain key.

**Key words:** fever of unknown origin, etiology, neoplasms, infectious, tomography, diagnostic.

## 5. ÍNDICE

1. DEDICATORIA.....	2
2. AGRADECIMIENTO .....	3
3. RESUMEN .....	4
4. ABSTRACT.....	5
5. ÍNDICE .....	6
6. INTRODUCCIÓN .....	8
6.1. Antecedentes.....	8
6.2. Planteamiento del problema .....	10
7. JUSTIFICACIÓN Y USO DE RESULTADOS.....	13
8. OBJETIVOS.....	14
8.1. OBJETIVO GENERAL:.....	14
8.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS:.....	14
9. FUNDAMENTO TEÓRICO.....	15
9.1. Definición: .....	15
9.2. Etiología: .....	15
9.3. Historia clínica y exploración física: .....	17
9.3.1 Historial clínico: .....	18
9.3.2 Examen físico:.....	19
9.4. Diagnóstico:.....	20
9.5. Tratamiento:.....	23
9.6. Pronóstico:.....	24
10. METODOLOGÍA .....	25
10.1. Criterios de inclusión:.....	25
10.2. Criterios de exclusión:.....	25
10.3. Estructuración del proceso de elegibilidad.....	27
11. RESULTADOS.....	28
11.1. Riesgo de sesgo .....	28
12. DISCUSIÓN .....	40
13. LIMITACIONES.....	41
14. CONCLUSIONES.....	41
15. FINANCIAMIENTO.....	42

16.	CONFLICTO DE INTERESES .....	42
17.	BIBLIOGRAFÍA.....	43
18.	ANEXOS.....	47
18.1.	Tabla 1 - REVISTAS Y SU CUARTIL.....	47
18.2.	Tabla 2 - ARTÍCULOS DE REVISION.....	48
18.3.	Tabla 3 - FASES DEL ABORDAJE DIAGNÓSTICO.....	50
19.	PERMISO DE AUTOR .....	51

## 6. INTRODUCCIÓN

### 6.1. Antecedentes

La FOD es una entidad ha venido siendo un reto para el personal clínico ya que su etiología es bastante heterogénea, se establece el diagnóstico de FOD a la fiebre > de 38.3°C medida en dos o más ocasiones en el lapso de tres semanas o si se presenta la falta de diagnóstico tres días posterior a la internación del paciente (1).

En Japón se realizó una revisión sistemática de bases de datos científicos, se incluyó 42 estudios con 2,058 pacientes. La evidencia indirecta aludió que FDG PET / TC fue de superior rendimiento diagnóstico entre las 4 pruebas de imagen, la sensibilidad fue de 0.86 (IC del 95%, 0.81-0.90), especificidad de 0.52 (IC del 95%, 0.36-0.67) y rendimiento diagnóstico de 0.58 (IC del 95%, 0.51-0.64), la utilidad diagnóstica fue más elevada en etiología neoplásica e infecciosa, las causas no neoplásicas, como la enfermedad de Still de estremo en el adulto y la polimialgia reumática, se encontraron limitadamente (1).

En Israel se llevó a cabo un estudio retrospectivo de 4 años en donde se sometió a 112 pacientes a tomografía por emisión de positrones (FDG-PET) / tomografía computarizada (TC) con 18-fluoro-2-desoxi- D- glucosa para la valoración de FOD. Se estableció un diagnóstico final en 83 pacientes (74%) de los cuales 49 pacientes (43%) con enfermedad infecciosa, 17 (16%) con enfermedad inflamatoria no infecciosa, 15 (14%) con neoplasias, otros diagnósticos en 2 pacientes (1,7%), la FOD se solucionó sin diagnóstico y sin certeza de enfermedad durante un periodo de 6 meses en 23 pacientes (20%), y fallecidos con FOD y sin diagnóstico en el 5% (2).

En un estudio prospectivo en Francia, se evaluó los resultados de la suspensión precoz de la antibioticoterapia en 123 pacientes con fiebre de origen desconocido (FOD), en 65 pacientes con FOD se aplicó el protocolo, alcanzando una reducción significativa en la duración de la antibioticoterapia (8.9 a 5.4 días, p =

0.0002) sin consecuencias clínicas. El 14.3% de los episodios de neutropenia febril se agravaron por la transferencia a unidad de cuidados intensivos (UCI) y sucedieron 13 decesos (3).

En Alemania una investigación prospectiva evaluó a 240 pacientes, 72 con FOD, 142 con inflamación de origen desconocido (IOD) y 26 tenían FOD o IOD anteriormente. Se instauró un diagnóstico en 190 pacientes (79,2%). La etiología principal fue la enfermedad de Still de inicio en adultos (15,3%) en el grupo FOD, vasculitis de vasos grandes (21,1%) y polimialgia reumática (18,3%) en el grupo IOD y enfermedad ligada a IgG (15.4%) en IOD y en previos de FOD. En 56,7% de todos los pacientes y 71,6% de los pacientes diagnosticados, FDG-PET / TC fue rentable para establecer el diagnóstico. Las variables predictores para un diagnóstico de FDG-PET / TC fueron > 50 años ( $p = 0.019$ ), elevación de proteína C reactiva >30 mg / L ( $p = 0.002$ ) y falta de fiebre ( $p = 0.001$ ) (4).

En España un estudio incluyó 87 pacientes de los cuales un 17,3% ostentaron criterios de IOD, dentro de estos el 21,8% por enfermedades inflamatorias no infecciosas, 17,2% por enfermedades infecciosas, 16,1% miscelánea, 15% enfermedades neoplásicas y falta de diagnóstico en 29,9%. En el 17,6% de los pacientes se encontró pistas de orientación diagnóstica. Los casos con falta de diagnóstico tuvieron carencia de pistas de orientación diagnóstica ( $5,9 \pm 3,3$  vs.  $8,7 \pm 3,4$ ;  $p = 0,000$ ). La mortalidad encontrada fue de un 6,8% (5).

En Francia el Centro Nacional de Referencia estima una incidencia al año del 2,5 por cada 100,000 habitantes de casos de fiebre Q causante de FOD (6).

En Norteamérica de todos los pacientes con FOD se ha demostrado que el 30% de casos se debe a enfermedades reumatológicas, entre estas autoinmunes, granulomatosas o vasculitis (7).

En Cuba una investigación descriptiva en 52 pacientes con FOD concluyó que la etiología de la FOD fue de causa infecciosa en un 71%, causa neoplásica en un 17 %, 6% de los casos por inflamación no infecciosa y un 4% con ausencia de diagnóstico (8).

Pérez R, Peláez R y colaboradores llevaron a cabo una investigación retrospectiva, con un total de 1610 casos diagnosticados con FOD, de forma aleatoria se seleccionó cuarenta y cinco casos, de los cuales la etiología de la FOD fue infecciosa en un 64,1 %, enfermedades malignas en 17,6 % y enfermedades del tejido conectivo en un 4,4 % y en un 13,3% no se llegó a establecer diagnóstico (9).

Álvarez K y Tamargo T realizaron una investigación descriptiva constituida por 48 pacientes, la edad promedio se estableció en 41,3 años, predominó el sexo masculino en un 62,5%, la persistencia febril fue de 497 días y las pistas de orientación diagnóstica más relevantes fueron los ganglios linfáticos en un 43,8% y la hepatomegalia en un 22,9%. Los casos sin diagnóstico fueron del 45,8% (10).

En Paraguay, Delor R y colaboradores estudiaron 57 casos con FOD persistente, misma que resultó ser más incidente en el sexo masculino en un 70,18%, con edad promedio entre 16-79 años. La pista de orientación diagnóstica significativa fue la visceromegalia con un 36.6%, seguidos de adenopatías y signos neurológicos con un 9%. De la amplia etiología de la FOD prolongada la leishmaniasis visceral predominó con un 29,7%, la leucemia linfoblástica aguda con 8,6% al igual que la tuberculosis y la endocarditis bacteriana con 6,4% igual que los abscesos y linfoma no Hodgkin. En un 17,5% no se estableció diagnóstico definitivo (11).

## **6.2. Planteamiento del problema**

La fiebre de origen desconocido (FOD) continúa presentándose como uno de los desafíos diagnósticos de más complejidad que enfrentan a diario los especialistas clínicos y de otras ramas. Mayoritariamente la FOD se debe a etiologías habituales y en ciertos casos a causas de difícil diagnóstico, la importancia diagnóstica oportuna radica en la instauración de un tratamiento adecuado para evitar complicaciones y reducir la morbimortalidad que se puede llegar a presentar en este tipo de pacientes. El reto para lograr identificar el origen de la FOD es complicado por su etiología bastante diversa, se han reportado aproximadamente doscientas patologías que pueden ocasionar dicho síndrome y a esto se le suma

diariamente nuevas enfermedades que los estudios diagnósticos de mayor complejidad demuestran, gracias a esto, llegar a establecer la causa se torna un conflicto para el personal médico y una angustia para el paciente y su familia (12).

La FOD establecida como tal por Peterdorsf y Besson en el año 1952 y 1957, mismos que establecieron los criterios diagnósticos para dicha patología y la etiología frecuentemente más encontrada, a pesar de esto, la FOD ya había sido descrita anteriormente por el año 1930 como una serie de casos que tenían en común la fiebre prolongada como signo clínicamente significativo, dichos pacientes eran ingresados sin diagnóstico etiológico, se publicaron varios estudios en donde se observó que tenían en común el aproximamiento etiológico para la FOD, estando en primer lugar las enfermedades infecciosas, seguidas de enfermedades reumatológicas, enfermedades malignas y una gran miscelánea. Cerca del siglo XX se agregan a la FOD conocida hasta entonces como clásica 3 categorías nuevas de FOD, la conseguida a nivel nosocomial, la que se presenta en casos neutropénicos y en pacientes con VIH - SIDA (12) (9).

El advenimiento progresivo de la investigación imagenológica tuvo gran impacto para el estudio etiológico de la FOD encontrándose estrechamente relacionada con la etiología neoplásica, las linfadenopatías, los abscesos, la organomegalia y otros descubrimientos que guiaban a la probable causa del síndrome febril, los logros farmacológicos también generaron cambios en la etiología de la FOD debido a que los tratamientos antifímicos disminuyeron los casos de tuberculosis que en ese entonces se situaba como la primera causa de los procesos infecciosos que provocaban FOD (12).

Pese a la evolución de métodos diagnósticos la FOD en un sin número de investigaciones a nivel mundial muestra un porcentaje alrededor del 10% de los pacientes que quedan sin llegar a su causa, la mortalidad a la que se puede llegar con tal patología dependerá de varios factores como la complejidad diagnóstica con la que cuentan los centros hospitalarios, el personal calificado para su estudio, las opciones terapéuticas, entre otras (12).

La investigación se llevará a cabo mediante la revisión bibliográfica en bases de datos científicas y calificadas con el objetivo de encontrar datos actualizados y de interés profesional y así establecer nuevos conocimientos y hallazgos acerca de esta patología que como ya se ha mencionado anteriormente muestra un gran reto en la mayoría de los casos (12).

## **7. JUSTIFICACIÓN Y USO DE RESULTADOS**

La FOD desde hace mucho tiempo atrás viene siendo estudiada debido a su gran diversidad de causas, a la falta de diagnóstico en ciertos casos y a la mortalidad a la que puede llegar, si bien un gran número de patologías se expresan clínicamente con fiebre es importante hacer un análisis clínico en busca de pistas de orientación diagnóstica con el fin de realizar estudios complementarios dirigidos a la sospecha diagnóstica, cosa que en algunos casos no es posible por la ausencia de tales pistas, debido a esto, la necesidad del establecimiento de protocolos diagnósticos y si el caso amerita la implementación de tratamientos empíricos debidos a que la instauración de una causa específica puede durar un tiempo o en algunos pacientes nunca poder determinarse.

La revisión de la literatura acerca de la patología a estudiar muestra claramente ser un tema amplio, por tal razón, la mayor parte de investigadores optan por estudiar de forma individual las etiologías de la FOD y no holísticamente, la evidencia bibliográfica a nivel nacional y local es escasa y con falta de actualización, debido a esto hemos creído importante investigar evidencia actual sobre los avances en la FOD mediante revisión bibliográfica.

La presente revisión contribuirá a los profesionales de la medicina con datos actualizados y relevantes sobre los desafíos diagnósticos y terapéuticos que hagan cambiar la perspectiva y el razonamiento clínico de los profesionales, asimismo, la información recopilada en esta investigación permitirá tener acceso a bases teóricas acerca de la FOD.

## **8. OBJETIVOS**

### **8.1. OBJETIVO GENERAL:**

- Determinar y analizar los avances diagnósticos y la terapéutica establecida para la fiebre de origen desconocido en adultos.

### **8.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

- Establecer una definición y la etiología para la FOD.
- Identificar estudios actualizados sobre los protocolos diagnósticos para FOD.
- Investigar acerca de las recomendaciones terapéuticas en pacientes con FOD.

## **9. FUNDAMENTO TEÓRICO**

### **9.1. Definición:**

Se define como un curso de enfermedad febril por más de tres semanas, con una temperatura corporal superior a 38,3°C en varias tomas y diagnóstico dudoso tras una semana de investigación hospitalaria. Uno de los objetivos es excluir las enfermedades infecciosas autolimitadas y la "hipertermia habitual", así como permitir la ejecución del largo trabajo diagnóstico (13,14).

Durack y Street propusieron dos modificaciones significativas en la definición original. Primero, recomendaron clasificar en cuatro categorías a la FOD: FOD clásica establecida originalmente por Petersdorf y Beeson, FOD nosocomial, FOD en casos con neutropenia y FOD asociada a VIH. Esta clasificación de la enfermedad relacionada con pacientes VIH de otras causas de fiebre es estimable ya que su tratamiento es notoriamente más crítico en cuanto al tiempo. Posteriormente se propuso una evaluación diagnóstica mínima de tres inspecciones ambulatorias o tres días de estudio hospitalario, antes de clasificar un caso como FOD (13,14).

Gracias a los métodos de diagnóstico modernos, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la tomografía computarizada (TC), Knockaert y Vanderschueren reestablecieron una vez más la definición de FOD. Plantearon cambiar el criterio cuantitativo del estudio de 3 días después de los cuales no se ha logrado diagnóstico a uno cualitativo, al solicitar una "herramienta diagnóstica moderna apropiada para pacientes hospitalizados o ambulatorios". (13,14).

### **9.2. Etiología:**

La FOD originalmente puede ser un signo de alrededor de 200 causas descritas. La evidencia existente propone una clasificación de las causas de la FOD clásica en 4 etiológicas primordiales: infecciones, neoplasias, enfermedades inflamatorias no infecciosas (enfermedades reumatológicas, vasculitis) y

afecciones diversas. Ciertos autores consideran la FOD idiopática o no diagnosticada como otra categoría sumada a las 4 anteriores, que constituye alrededor del 10 al 50% de los casos. Realmente, esta quinta categoría es la considerada como auténtica FOD (13).

En países subdesarrollados, la etiología infecciosa es la principal causa de FOD, a diferencia de los países desarrollados en donde las enfermedades inflamatorias no infecciosas (EINI) significan la mayoría de los casos. En diversos estudios recientes la etiología de la FOD no se encontró en un elevado número de casos, menor incidencia de infecciones específicas, como la tuberculosis (TB) y la brucelosis, y las discrepancias en la disponibilidad de herramientas diagnósticas innovadoras, como la TC, la RM y la FDG-PET / TC, factores que pueden, entre otros, producir estos contrastes (15).

En una serie de investigaciones publicadas las enfermedades infecciosas fueron la causa primordial de FOD clásica, simbolizando cerca de 1/3 de todos los casos, enfermedades como procesos abscesados, la endocarditis, la TB y las infecciones complejas de las vías urinarias sobresalen en el grupo de FOD asociada con infecciones, sin importar la edad de los pacientes. A diferencia de esto, en la categoría de las EINI están constituidas en gran parte por enfermedades poco usuales, como la enfermedad de Still y el lupus eritematoso sistémico (LES) como la etiología más usual observada en pacientes más jóvenes, y la arteritis temporal y polimialgia reumática en pacientes más añosos. En este último grupo, las EINI, a pesar de ser no muy comunes, son origen de la FOD incluso más las infecciones. Entre los pacientes con enfermedades malignas, la FOD puede estar conexas con el tumor en sí (alrededor de 1/3 de los casos, un ejemplo es el linfoma) o, infecciones subyacentes que representan el 2/3 de los pacientes (13).

Pese a la mejora de las opciones de diagnóstico, fundamentalmente las modalidades de imagen, varias investigaciones siguen mostrando un elevado porcentaje de FOD con falta de diagnóstico (13).

La documentación de causas de la FOD se amplifica cada vez más y se han reportado varios casos de entidades no tan frecuentes o que se presentan

atípicamente de inicio como esta patología, casos como la aortitis que se asocia con cursos inflamatorios o infecciosos, debido a esto los pacientes pueden manifestar fiebre o FOD (16).

Casos como la enfermedad de Still que refiere ciertos casos de pacientes que inician con fiebre y otros síntomas y leucocitos con neutrofilia, muchas de las veces son sometidos a varios estudios diagnósticos y terapias antes de su establecimiento (17,18).

Existen enfermedades que por su agente microbiológico se vuelven de difícil diagnóstico como la brucelosis, siendo el caso de una bacteria gram (-) que simula una serie de patologías a nivel de varios sistemas y producir una amplia clínica y muchas de las veces tratamientos inefectivos (19).

Es importante tener en cuenta la región de estancia con respecto a etiologías endémicas como la leishmaniasis que se debe sospechar ante casos FOD y pancitopenia (20).

Patologías con etiología idiopática también son descritas como la paniculitis mesentérica que es relacionada con afecciones neoplásicas y autoinmunes con presentación clínica de dolor abdominal, variaciones del peristaltismo intestinal, síndrome constitucional, la fiebre y otros síntomas que nos orientan hacia diagnósticos diferenciales (21).

Las patologías neoplásicas muchas de las veces producen su expresión clínica de forma tardía por lo que es importante tenerlas en cuenta como etiología de la FOD y sobre todo para dirigir los estudios diagnósticos sobre la presunción de una neoplasia primaria desconocida (22).

### **9.3. Historia clínica y exploración física:**

Se aconseja pautas básicas para el abordaje de estudio de los pacientes con FOD, como por ejemplo: certificar de que efectivamente exista fiebre, examen

clínico sistematizado, eliminación de etiologías graves y tratables, suponer la hipótesis de fiebre medicamentosa, descartar la inmunodepresión subyacente, piense una agrupación de patologías y establecer una relación médico-paciente de calidad (14).

### **9.3.1 Historial clínico:**

La anamnesis minuciosa es una importante herramienta para el estudio de un paciente con indicios de FOD, misma que debe contener historial de viajes, desempeño laboral, entorno del hogar y residencia, medicación y drogas usadas, relación con animales y enfermos. Siempre es positivo investigar sobre los síntomas o signos que pueden considerarse poco significativos, como tinte icterico, disminución de peso, tos crónica y alteraciones en el hábito defecatorio, subyacentes a la fiebre. Antecedentes propios y del grupo familiar de enfermedades anteriores también pueden proporcionar pistas sobre etiologías específicas. Cerca de un tercio de los pacientes que regresan de viaje describen fiebre como primer síntoma en las consultas médicas. Las causas importantes en estos casos, característicamente en los que han visitado países tropicales, suelen ser: paludismo (más frecuente), salmonelosis, leptospirosis, rickettsiosis, dengue, parasitosis (amebiasis y esquistosomiasis). Las patologías endémicas siempre deben ser tomadas en cuenta en la indagación clínica. Todas las categorías de la FOD ostentan datos específicos que se recalcan en la historia clínica: (14)

- Infecciones: indagar sobre procedimientos y cirugías invasivas previas, buscar historiales de infecciones anteriores. La relación con animales debe estimar sospecha de toxoplasmosis, brucelosis, enfermedad por arañazo de gato, paludismo, piroplasmosis, leptospirosis. Los individuos suelen mostrar fiebre sumada a escalofríos. Los medicamentos inmunodepresores acrecientan el riesgo de TB e infecciones virales (14).
- Neoplasias: las enfermedades malignas suelen asociarse a hiporexia o anorexia prematura y disminución de peso creciente.

- Enfermedades reumatológicas: los dolores articulares y musculares insinúan etiologías reumáticas. Antecedentes de ulceraciones bucales puede sugerir LES o enfermedad de Behcet. El historial familiar suele revelar detalles importantes (14).
- Varios: un antecedente de linfadenopatía puede sugerir la enfermedad de Rosai-Dorfman o Kikuchi. El dolor a nivel del cuello puede ser un indicio valioso para tiroiditis.

### **9.3.2 Examen físico:**

Centrarse en lesiones de tejidos blandos (piel), alteraciones de la orofaringe, dientes (abscesos dentales), visceromegalias, adenopatías, tumoraciones a nivel pélvico y abdominal o soplos cardíacos. La fundoscopia y la anoscopia deben efectuarse siempre que sean posibles. La obtención de la curva térmica debe realizarse adecuadamente con el objetivo de relacionarla con algunos patrones conocidos (paludismo, tuberculosis, entre otros) (14).

- Infecciones: FOD con picos matinales puede orientar hacia fiebre tifoidea o enfermedad de Whipple. El signo de Faget insinúa causas como la fiebre amarilla o la fiebre tifoidea. Dos picos febriles diarios se suelen observar en paludismo, tuberculosis miliar o leishmaniasis visceral (que también puede mostrar un pico febril único vespertino). Las manchas de Roth visualizadas durante la fundoscopia deben levantar la sospecha diagnóstica de endocarditis infecciosa. La fiebre Q es una causa de hepatomegalia aislada (14).
- Neoplasias: las malignidades del sistema nervioso central o los linfomas pueden provocar bradicardia. Los sangrados retinianos pueden sugerir pre-leucemia. La hepatomegalia aislada puede ser indicativa de tumores hepáticos o a nivel renal, o neoplasias debidas a metástasis (14).

- Enfermedades reumáticas: los picos febriles matutinos vigorizan la suposición de una poliarteritis nodosa. Dos picos febriles cada día elevan indicios de enfermedad de Still. Las discrepancias entre los pulsos y la presión arterial entre miembros son descubrimientos significativos en la sospecha de arteritis de Takayasu. La existencia de ulceraciones bucales alude LES o enfermedad de Behcet. Las adenopatías son una manifestación que puede encontrarse en él LES, la sarcoidosis o la artritis reumatoide. La endocarditis de Libman-Sacks debe ser tomada en cuenta en casos de LES y soplos cardíacos recientes (14).
- Varios: el individuo muestra escasos signos clínicos además de la fiebre. Las causas de esta categoría obedecen a una buena historia clínica que al examen físico (14).

#### **9.4. Diagnóstico:**

Esta patología simboliza uno de los abordajes diagnósticos más arduos y sistematizados en medicina. Debido a que la FOD puede ser producida por más de doscientos trastornos malignos, infecciosos, reumáticos o inflamatorios y diversos, los clínicos frecuentemente hacen uso de pruebas de imagen y pruebas específicas como inicio del abordaje diagnóstico, que suelen ser ineficaces. El historial clínico y las manifestaciones de la exploración física, junto con las alteraciones inespecíficas claves de la prueba, son fundamentales en el abordaje inicial para un diagnóstico de FOD dirigido a pistas (23–26).

Antes de cualquier exploración adicional, es necesario descartar la manipulación del termómetro. La valoración de la causa de la FOD empieza con la identificación de posibles pistas de orientación diagnóstica (POD). Las POD se definen como todos los signos, síntomas y alteraciones que respaldan un posible diagnóstico (15).

Las POD se encuentran luego de efectuar una historia clínica completa y repetida. Los antecedentes de importancia deben estar dirigidos a la consulta de

enfermedades personales, familiares, fármacos y drogas, historial de viajes, hábitos sexuales, exposición inusual debida al quehacer o pasatiempos y relaciones con animales (15).

Deben descartarse la fiebre medicamentosa y la fiebre facticia. Usualmente la mayoría de medicamentos pueden originar fiebre, inclusive posteriormente a un uso extendido. Dado que pueden ocultar las POD, se debe suspender la administración de todos los antibióticos y antiinflamatorios en esta etapa (15).

Se han publicado varios enfoques con un protocolo de diagnóstico por etapas. Se recomienda particularizar los algoritmos, ya que obviamente es improbable realizar todas las pruebas en todos los casos. También existe consenso generalizado en que un historial escrupuloso y un correcto examen físico son decisivos en pacientes que demuestran una enfermedad febril oscura. Ha existido discusión sobre el registro de patrones específicos de fiebre que suministra información sobre la etiología, sin embargo, los patrones característicos, como el tipo Pel-Ebstein en pacientes con enfermedad de Hodgkin, han alcanzado valor diagnóstico. Caso contrario, a excepción posiblemente de los patrones tercianos y cuartanos del paludismo, dichos patrones febriles no cuentan con sensibilidad y especificidad aceptable como para ser apreciados diagnósticos de patología alguna (13).

Continuando este abordaje de diagnóstico básico, existe una polémica sobre la siguiente etapa de estudio. Esto envuelve debates sobre qué exámenes de laboratorio son precisos para anular afecciones comunes, qué exploraciones imagenológicas son adecuadas, cuando se argumenta la utilización de herramientas diagnósticas más invasivas, entre otras. Gran parte de los autores certifican un panel suficientemente vasto de pruebas generalizadas, que contienen varias pruebas de sangre, uroanálisis, examen de heces, pruebas cutáneas, ciertos cultivos, Rx de tórax y ultrasonografía abdominal superior. Si no se consigue el diagnóstico, se plantea ejecutar otra serie de exámenes: serología de hepatitis B, prueba de anergia, IgD en suero, biopsia hepática, cultivo para micobacterias, otras bacterias y hongos, biopsia de médula

ósea, ecocardiografía, TC de abdomen y tórax, Rx de colon y biopsia de arteria temporal en casos superiores de 55 años (13,27,28).

Con el advenimiento de la 18 FDG-PET en la evaluación clínica rutinaria, la investigación diagnóstica de la FOD se ha desarrollado aún más, admitiendo la confección de imágenes de afecciones inflamatorias agudas y crónicas por medio de la captación de FDG en todos los leucocitos activados, granulocitos, monocitos y linfocitos. Fundamentalmente en asociación con TC, la 18 FDG-PET / TC consiguiente suministra la resolución espacial requerida y puede favorecer trascendentalmente a localizar el origen de la FOD (29). Normalmente que debido al rendimiento de la 18 FDG-PET / TC parece ser necesaria su introducción en el estudio de rutina de los casos con FOD, pero por su precio económico y el sometimiento a radiación, la inclusión en un protocolo de diagnóstico todavía debe comprobarse (13,30,31).

La gammagrafía con leucocitos marcados o la misma con Galio se pueden llevar a cabo como segunda línea cuando no se cuenta con FDG-PET / TC, aunque ha sido demostrado su menor rendimiento diagnóstico (15,32–35).

La resonancia magnética y la angiotomografía se recomiendan en caso de sospecha de vasculitis (36).

La prueba con naproxeno puede resultar de utilidad en el diagnóstico diferencial de la FOD, aunque hay debate entre varios autores. Dicha prueba se fundamenta en la respuesta a la terapia empírica con naproxeno en casos de fiebre prolongada (por al menos 7 días). Se sospecha de etiología infecciosa en casos sin respuesta a la administración, al existir respuesta dentro de un día se debe pensar en enfermedad neoplásica como el origen de la FOD (14).

Ocasionalmente el clínico puede hallarse ante un “estancamiento diagnóstico” (posterior a las 3 etapas llevadas a cabo adecuadamente) y/o ante la necesidad de establecer terapia de urgencia (caso que se agrava). En aquellos pacientes, se debe pensar en ejecutar una prueba terapéutica. Es decir, ante la elevada sospecha de TB (paciente añoso, procedente de región endémica, potencial infección, etc.), se planteará terapia antifimica de prueba, inclusive con falta de

datos microbiológicos. Se emplea la misma lógica para gérmenes intracelulares con terapia basada en tetraciclinas y para las endocarditis con hemocultivos negativos en casos con afecciones valvulares como antecedente. Al descartar etiología infecciosa mediante investigaciones microbiológicas adecuadas y existir una gran sospecha de vasculitis, enfermedad de Still de comienzo en el adulto, inclusive granulomatosis no infecciosa sarcoidósica (inicio extraño de FOD), se puede instaurar terapia de periodo corto con corticoides (37).

Como última fase de estudio la laparotomía o laparoscopia exploratoria aún se refieren en la bibliografía como parte de la investigación de la FOD en pacientes que no ha resultado las etapas anteriores. Al momento de realizar la exploración se deberá recoger biopsias de hígado, bazo, ganglios mesentéricos, retroperitoneales, mesenterio, grasa, músculos siguiendo las manecillas del reloj y efectuar inclusive apendicectomía (38).

Al llevar a cabo todo el protocolo correctamente y no conseguir el diagnóstico se podrá realizar más estudios al confirmarse deterioro del paciente o en caso de identificar nuevas POD por medio de anamnesis y exploración física repetidas (15).

#### **9.5. Tratamiento:**

No se recomienda el tratamiento empírico (excepto en ciertos pacientes) en casos con fiebre prolongada, debido a que existe el riesgo de ocultar y retardar el diagnóstico y la conducta para instaurar tratamiento para la etiología específica (39).

Existen solo unas pocas excepciones en donde se recomienda establecer terapia, debe iniciarse exclusivamente sobre la base de una sospecha diagnóstica primaria: antibioticoterapia para la endocarditis con cultivo negativo sospechado, antituberculosos en sospecha de TB activa y corticoterapia en caso de sospecha de arteritis temporal con peligro de pérdida de visión. En pacientes con sospecha autoinmunitaria, se puede intentar la terapia con un antagonista del

receptor de interleucina-1, anakinra. Se estima la reducción de los síntomas en los 2 primeros días. Si anakinra es infructuoso luego de 14 días de tratamiento, se recomienda suspender la administración debido a un resultado no conveniente (13,15).

La utilización de antitérmicos para aliviar los síntomas puede ser necesario si los pacientes no son capaces de soportar la fiebre o los picos febriles. Es significativo destacar que la curva febril es importante para el diagnóstico de la etiología de la FOD y que los antitérmicos pueden encubrir ese descubrimiento (14).

#### **9.6. Pronóstico:**

Generalmente el pronóstico de la FOD está definido por la patología subyacente. En casos en los que no se logra instaurar la etiología de la FOD, el pronóstico es habitualmente bueno y la mortalidad es baja. Se estima que alrededor del 75% de los casos logran una remisión espontánea de la fiebre, a pesar del largo periodo hasta lograr esto. La terapia con AINE o corticoterapia acrecienta aún más esta proporción, la tasa de mortalidad dependerá del estudio llevado a cabo, no obstante, se la ha determinado del 12 al 35% en algunas publicaciones (15,39).

## **10.METODOLOGÍA**

Con la finalidad de lograr los objetivos planteados se llevó a cabo una revisión sistemática mediante el análisis de bibliografía actualizada (5 años previos), misma que se realizó a través de bases de datos científicas indexadas como Pubmed, Scopus, Scielo, Redalyc, Elsevier, entre otras, gracias a estas bases de datos se logró encontrar varias investigaciones de interés que permitieron alcanzar los objetivos.

Los artículos científicos seleccionados debieron pertenecer a revistas científicas existentes en la Scientific Journal Rankings – Scimago, mismos artículos con sus respectivos cuartiles (entre Q1 a Q4), haciendo énfasis para nuestro análisis los artículos pertenecientes a los cuartiles 1 y 2, los artículos pueden encontrarse en cualquier idioma.

### **10.1. Criterios de inclusión:**

- Investigaciones publicadas desde el 2015.
- Investigaciones pertenecientes a revistas indexadas.
- Revistas encontradas en el ranking de la Scientific Journal Rankings – Scimago.
- Artículos que hagan referencia al diagnóstico, tratamiento, etiología y definición de la FOD.
- Artículos de tipo cuantitativos o cualitativos.

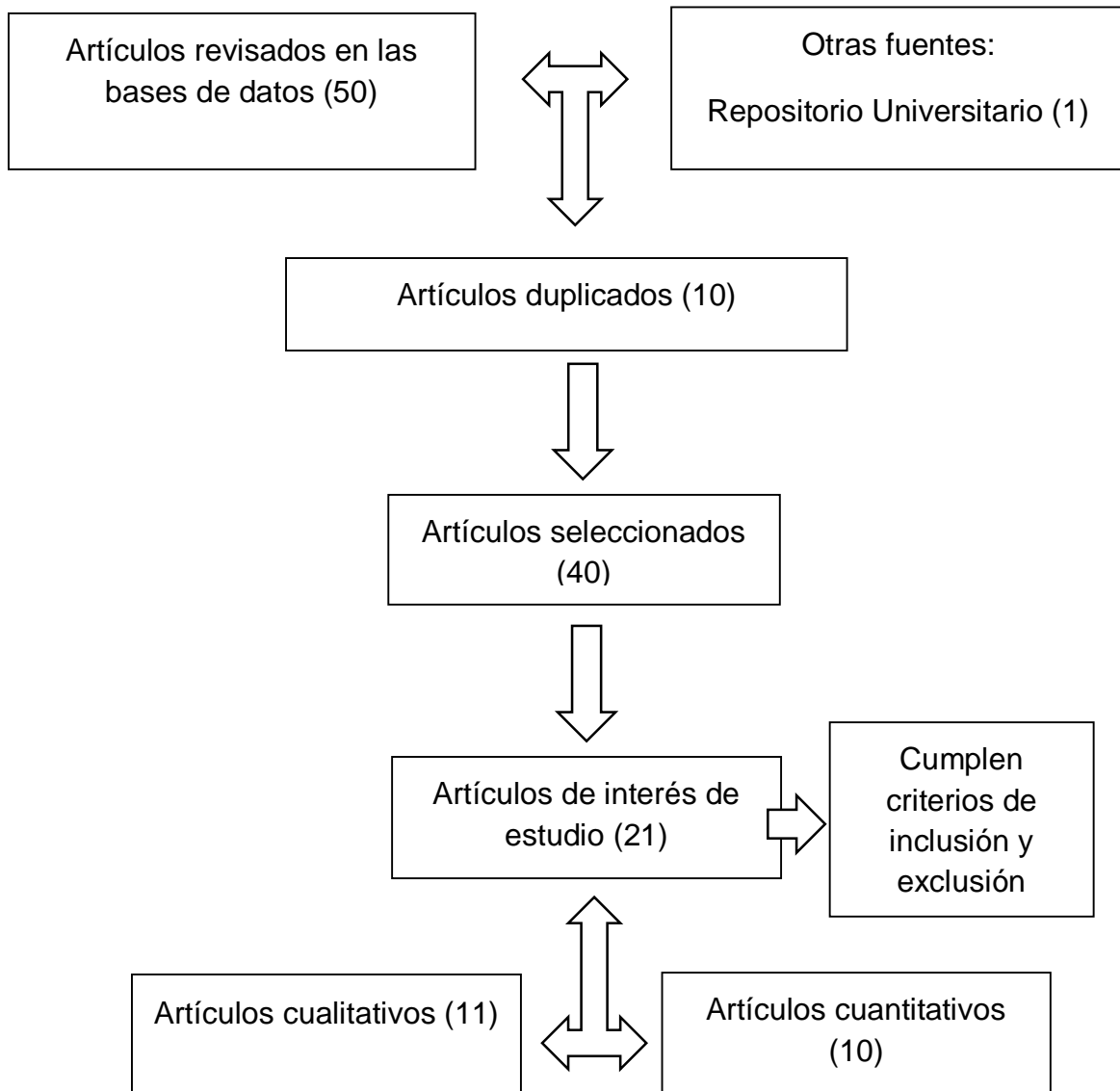
### **10.2. Criterios de exclusión:**

- Artículos que no permitan el acceso a sus resultados.

- Estudios con datos incompletos o en ejecución.
- Artículos que analicen la FOD en población pediátrica.

Una vez seleccionados los artículos científicos que cumplían dichos criterios se procesó la información mediante tablas para la posterior discusión y análisis de los mismos de forma independiente por el autor y asesorado por sus tutores.

### 10.3. Estructuración del proceso de elegibilidad



## **11.RESULTADOS**

### **11.1. Riesgo de sesgo**

La investigación llevada a cabo por Lan Hu y colaboradores en donde se realiza una revisión sistemática y metanálisis para la valoración diagnóstica de la procalcitonina (PCT) y la proteína C reactiva (PCR) para la detección de infecciones bacterianas graves en pacientes con fiebre de origen desconocido se realizaron análisis de sensibilidad y sesgo para evaluar la calidad de los artículos. Además, se utilizó un gráfico en embudo y una prueba de Egger para evaluar el posible sesgo de publicación. De un total de 17 artículos que cumplieron los criterios de inclusión. Las concentraciones de PCT y PCR fueron más altas en el grupo de infecciones bacterianas que en el grupo de infección no bacteriana. La sensibilidad para diferenciar las infecciones bacterianas de las no bacterianas fue mayor para la PCT en comparación con la PCR, mientras que no hubo diferencias significativas en la especificidad (27).

La investigación realizada por Motoki Takeuchi y colaboradores que tenía por objetivo realizar un metanálisis acerca de las imágenes nucleares como diagnóstico de FOD, en la misma un par de revisores independientes evaluaron el riesgo de sesgo y la aplicabilidad de cada estudio elegido utilizando elementos basados en la herramienta QUADAS-2. Se evaluó el riesgo de sesgo de verificación diferencial. Las discrepancias se resolvieron por consenso (1).

### Resultados encontrados según el estudio

ARTÍCULOS	TEMAS DE INTERÉS	RESULTADOS
The value of 18 F-FDG-PET/CT in identifying the cause of fever of unknown origin (FUO) and inflammation of unknown origin (IUO): data from a prospective study.	Diagnóstico.	Se estudió 240 pacientes, el diagnóstico se estableció en 190 pacientes (79,2%). En 136 pacientes (56,7% de todos los casos y 71,6% de los casos con diagnóstico), la 18 F-FDG-PET / TC fue efectiva y útil para encontrar el diagnóstico.
Nuclear Medicine Imaging in Fever of Unknown Origin: The New Paradigm.	Diagnóstico	Los avances con radionúclidos se han considerados como una herramienta de segunda línea. El citrato de galio 67, captado en infecciones, inflamación y neoformaciones, estuvo varios años como el examen de elección. En gran parte de pacientes, dicho examen no ha resultado ser rentable para descubrir el origen de la FOD. La captación de flúor-18-fluorodesoxiglucosa (FDG) se muestra en cuantiosas alteraciones hipermetabólicas, que incluyen neoplasias, infecciones e inflamación no infecciosa. La tomografía por emisión de positrones (PET) FDG y la PET / tomografía computarizada

		(TC) se han adjudicado velozmente un papel de suma importancia en el estudio de la FOD.
18 F-FDG PET/CT in fever of unknown origin and inflammation of unknown origin: a Chinese multi-center study.	Diagnóstico y etiología.	En 376 pacientes estudiados, la etiología fue: enfermedades infecciosas (33,0%), enfermedades reumatológicas (32,4%), las neoplasias (19,1%), miscelánea (6,6%) y la causa desconocida (8,8%). Sin embargo, la distribución etiológica entre los centros fue diferente. En los exámenes PET / TC, el 95,2% de los pacientes tuvieron un descubrimiento positivo.
Diagnostic yield of FDG-PET/CT in fever of unknown origin: a systematic review, meta-analysis, and Delphi exercise.	Diagnóstico	El rendimiento diagnóstico con la combinación de la FDG-PET / TC en FOD fue del 56% (IC del 95%: 50-61%), $I^2 = 61\%$ . No existe ensayos suficientes para resguardar el valor de la FDG-PET / TC en los protocolos de diagnóstico.
18 F - FDG-PET/CT for the diagnosis of patients with fever of	Diagnóstico y etiología.	Se estudió 112 pacientes que se sometieron a FDG-PET / TC para la exploración de la FOD. Se estableció un diagnóstico final en 83 pacientes (74%) e incluyó: enfermedad infecciosa (43%), enfermedad inflamatoria no

unknown origin.		infecciosa (16%), neoplasias (14%), otros diagnósticos (1,7%). En 74 estudios FDG-PET / TC (66%) se determinó como clínicamente logrados y contribuyentes al diagnóstico. La PET / TC tuvo una sensibilidad del 72,2%, una especificidad del 57,5%, un valor predictivo positivo (VPP) de 74. 2% y un valor predictivo negativo (VPN) del 53,5%.
Nuclear Imaging for Classic Fever of Unknown Origin: Meta-Analysis.	Diagnóstico.	Se incluyeron 42 estudios con 2.058 pacientes. La evidencia indirecta indicó que la 18 PET / TC con F-FDG poseyó el mejor rendimiento de prueba y rendimiento diagnóstico entre las 4 pruebas de imagen; la sensibilidad resumida fue 0,86 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,81–0,90), la especificidad 0,52 (IC del 95%, 0,36–0,67) y el rendimiento diagnóstico 0,58 (IC del 95%, 0,51–0,64). Los estudios de la PET con 18 F-FDG informaron rendimiento diagnóstico varió entre los estudios, con una estimación resumida de 0,44 (IC del 95%, 0,31–0,58). El rendimiento de la prueba de gammagrafía con galio fue heterogéneo con rendimiento diagnóstico resumido, 0,35 (IC del 95%, 0,25-0,46). Los estudios de gammagrafía de leucocitos informaron estimaciones de especificidad bastante homogéneas con rendimiento diagnóstico resumido, 0,20 (IC del 95%, 0,14 –0,28).
Diagnostic utility of <sup>18</sup> F-FDG PET/CT in fever of	Diagnóstico y etiología.	La PET / TC con flúor-18-FDG fue ventajosa para determinar la causa de la FOD en 22 de 46 pacientes (47,83%). La infección fue la causa de la fiebre

<p>unknown origin among patients with end-stage renal disease treated with renal replacement therapy.</p>		<p>en todos estos 22 pacientes. Los niveles de proteína C reactiva (PCR) (<math>P = 0,003</math>) y procalcitonina (<math>P = 0,021</math>) fueron más altos en pacientes con 18 F-FDG PET / CT positiva.</p>
<p>67-Gallium SPECT/CT in febrile syndromes of unknown origin.</p>	<p>Diagnóstico y etiología.</p>	<p>Los diagnósticos encontrados fueron: infección (47%), enfermedad inflamatoria (26%), neoplasia (1,75%) y pacientes sin diagnóstico (24%). Los valores estadísticos de 67 Ga-SPECT / TC fueron: sensibilidad (67%), especificidad (93%), VPP (97%) y VPN (48%), los cuales fueron levemente inferiores a los encontrados para la 18 F-FDG PET / TC sensibilidad (86%), especificidad (52%), VPP (70%) y VPN (92%). El rendimiento diagnóstico fue del 73% que aumentó al 80% en los pacientes que carecían de tratamiento empírico.</p>
<p>Diagnostic Value of PCT and CRP for Detecting Serious Bacterial Infections in Patients With Fever of</p>	<p>Diagnóstico.</p>	<p>Un total de 17 artículos cumplieron los criterios de inclusión. Las concentraciones de PCT y PCR fueron más altas en el grupo de infecciones bacterianas que en el grupo de infección no bacteriana. La sensibilidad para diferenciar las infecciones bacterianas de las no bacterianas fue mayor para la PCT en comparación con la PCR, mientras que no hubo diferencias</p>

Unknown Origin: A Systematic Review and Meta-analysis		significativas en la especificidad.
Diagnostic approach for patients with unidentified fever according to the classical criteria of fever of unknown origin in the field of autoimmune disorders.	Diagnóstico y etiología.	En los casos que cumplieron los criterios de FOD clásica, inspección de imágenes (41,7%) y análisis de sangre (33,3%) para infecciones, criterios de diagnóstico (76,7%) para enfermedades inflamatorias no infecciosas y los exámenes patológicos (50,0%) y las inspecciones de imágenes (50,0%) para las neoplasias fueron las herramientas de diagnóstico más útiles. Las categorías diagnósticas de los 105 pacientes que cumplieron los criterios de FOD clásica fueron infección (11,4%), inflamación no infecciosa (57,1%), neoplasia (5,7%), otras (12,4%) y no identificado (13,3%).
Abordaje diagnóstico: fiebre de origen desconocido	Diagnóstico.	Lo fundamental en el abordaje de la FOD siempre va a ser la historia clínica y el examen físico. Se propone un estudio de la FOD por fases en donde inicialmente se realiza hemograma, función hepática, EMO, función renal, serología viral, tuberculina, electrolitos, cultivos de orina y de sangre, VSG, PCR, anticuerpos, sangre oculta en heces, Rx de tórax, senos paranasales, ecografía abdominal y pélvica y ecocardiograma. Como segunda línea se recomienda exámenes más invasivos como TC, resonancia, medicina nuclear, estudios endoscópicos, biopsias, punción lumbar y

		electromiografía.
Fever of unknown origin	Tratamiento	En casos no complicados sin diagnóstico, se pueden utilizar como antitérmicos AINE. Cuando no se llega al origen de la FOD y el paciente se complica a pesar de una exploración profunda, se debe considerar un ensayo farmacológico. La corticoterapia es una opción, pero no tempranamente, ya que las pistas de diagnóstico significativas pueden verse alteradas o inclusive esfumarse, retardando así el diagnóstico y el tratamiento específico dirigido.
Fever of unknown origin (FUO) revised	Tratamiento.	No se recomienda la terapéutica empírica en casos con fiebre prolongada, ya que puede ocultar y, por tanto, demorar el diagnóstico y, consecutivamente, entorpecer la correcta toma de decisiones de tratamiento. Excepciones como antibióticos para la endocarditis con cultivo negativo sospechado, antifímicos en sospecha de TB activa y corticoides en pacientes con indicios de arteritis temporal con compromiso de la visión.
Fever of unknown origin – a literature review	Tratamiento.	La prueba del naproxeno puede servir en el diagnóstico diferencial de la FOD, aunque existe polémica entre investigadores. La prueba se sustenta en la respuesta a la terapia empírica con naproxeno en casos con fiebre prolongada. Se debe sospechar una etiología infecciosa en pacientes sin respuesta al tratamiento empírico, en cambio que al existir respuesta a la

		prueba en 24 horas se debe sospechar una tumoración como causa.
Pyrexia of unknown origin	Tratamiento.	No terapia empírica. Tres ocasiones en las que el tratamiento empírico es apropiado: terapia antituberculosa para la sospecha de TB miliar o del SNC, antibióticos para casos con sospecha de endocarditis infecciosa y signos de sepsis, y corticoterapia para una posible arteritis temporal.
Fever of unknown origin in special groups	Etiología.	Se habla de más de 200 causas probables de FOD; los principales son infecciones, neoplasias y enfermedades de tejido conectivo. A pesar de todas las herramientas clínicas, de laboratorio e imagen, el 7-50% de los casos pueden ser idiopáticos. Algunos casos requieren un abordaje especial debido a que muestran un perfil de FOD con particularidades específicas en relación con el patrón clásico. Son neutropénicos, hospitalizados (FOD nosocomial), VIH positivos, ancianos y niños.
Pyrexia of unknown origin: causes, investigation and management.	Diagnóstico y tratamiento.	En la mayoría de los pacientes, no se debe instaurar un tratamiento que no sea la atención de apoyo hasta que se logre un diagnóstico. Debido a la amplia gama de diferenciales, no se recomiendan los ensayos terapéuticos. El diagnóstico por fases de estudio es recomendado desde lo no invasivo a lo invasivo.
Classic fever of	Etiología y	De 87 pacientes incluidos el 17,3% mostraron criterios de FOD. Los

unknown origin: analysis of a cohort of 87 patients according to the definition with qualitative study criterion	diagnóstico.	diagnósticos fueron: enfermedades inflamatorias (21,8%), infecciosas (17,2%), causa varias (16,1%), neoplasias (15%) y falta de diagnóstico (29,9%). Se estableció pistas de orientación diagnóstica (POD) en el 17,6%. La 18 F-FDG PET / TC resultó de utilidad en el 37% de los casos.
Characterizing patients with recurrent fever of unknown origin	Etiología.	En 48 pacientes estudiados con FOD recurrente, 45,8% no obtuvieron un diagnóstico definitivo, los demás se dividieron en enfermedades malignas (25%), inflamatorias no infecciosas (12.5%), infecciosas (10.4%) y miscelánea (6.3%)
Fever of unknown origin (FUO): which are the factors influencing the final diagnosis? A 2005–2015 systematic review	Etiología.	Se incluyeron 18 series de casos, incluidos 3164 pacientes. Se diagnosticó enfermedad infecciosa (37,8%), enfermedad inflamatoria no infecciosa (20,9%) y neoplasia (11,6%), FOD no diagnosticada (23,2%). Las enfermedades inflamatorias no infecciosas se acrecentaron elocuentemente con el tiempo. Existe una asociación entre el nivel económico del país de estudio y la enfermedad infecciosa (más prevalente en países en vías de desarrollo).
A Diagnostic Tool for Identification of	Diagnóstico.	En el presente estudio se evaluaron 18 variables, entre las que constan edad, sexo, datos del hemograma (leucocitos, porcentaje de neutrófilos),

Etiologies of Fever of Unknown Origin in Adult Patients		reactantes de fase aguda (VSG, ferritina, PCR, procalcitonina), anticuerpos, datos del examen físico (hepatomegalia, adenomegalia, etc). Para etiología infecciosa un OR >1 y para no infecciosa <1. La herramienta propuesta podría discriminar las causas infecciosas y no infecciosas de FOD con un área bajo la curva característica operativa del receptor de 0,83, sensibilidad de 0,80 y especificidad de 0,75.
---------------------------------------------------------	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Centrándonos en nuestros objetivos planteados analizaremos cada uno de forma individual, uno de nuestros objetivos fue analizar los avances y recomendaciones en el diagnóstico de estudios actualizados para la FOD.

Podemos llegar a un consenso con respecto a los estudios cualitativos en donde prácticamente todos recomiendan abordar diagnósticamente a la FOD por fases, como primera instancia la correcta práctica de una historia clínica detallada y de un examen físico exhaustivo que nos conducirán a encontrar las pistas de orientación diagnóstica que a su vez guiarán la toma de decisiones con respecto a exámenes de laboratorio e imagenológicos. Generalmente se recomiendan como primera línea, exámenes no invasivos o poco invasivos y al no encontrar diagnóstico realizar pruebas más invasivas como segunda y tercera línea del abordaje diagnóstico dependiendo de la capacidad de resolución del centro (ver tabla 3 en anexos).

Los verdaderos avances en el diagnóstico encontrados son las imágenes por medicina nuclear mismos que ya son mencionados en los estudios cualitativos como herramientas de diagnóstico de FOD validas pero que aún no son incluidas dentro de todos los algoritmos diagnósticos. El análisis de los estudios nucleares se centra en cuatro tipos de estudios como son la 18 F-FDG PET/TC, la PET 18 F-FDG, la gammagrafía con Galio y la gammagrafía con leucocitos marcados. De todos estos estudios en varias investigaciones se ha demostrado que la 18 F-FDG PET/TC ha resultado tener mejor rendimiento diagnóstico llegando al consenso que tiene un rendimiento diagnóstico superior al 50% con sensibilidad del 86%, especificidad del 52%, un VPP del 70% y un VPN del 92%. La mayoría de investigaciones hablan de la 18 F-FDG PET/TC como el estudio prometedor y útil para el difícil diagnóstico de la FOD cuando las demás pruebas hayan resultado no concluyentes.

Otro tipo de estudios han demostrado la utilidad de la procalcitonina y proteína C reactiva cuando la etiología de la FOD es de origen infeccioso pero bacteriano.

La prueba del naproxeno puede ser útil en el diagnóstico diferencial de la FOD, aunque existe controversia entre algunos autores. La prueba se basa en la

respuesta a la terapia empírica con naproxeno en pacientes con fiebre prolongada.

Un avance dentro del diagnóstico fue la creación de una herramienta que sea capaz de dividir a la FOD en dos etiologías, la infecciosa y la no infecciosa mediante la aplicación de una serie de variables que resultan tener buena sensibilidad y especificidad para aplicarla en pacientes con dicho diagnóstico (40).

Nuestro otro objetivo principal fue identificar las recomendaciones terapéuticas para la FOD, todas las publicaciones mantienen que no se debe utilizar terapia empírica debido a que puede retardar o entorpecer el diagnóstico específico de la FOD y así mismo una instauración de tratamiento dirigido al mismo. Así mismo, se menciona ciertos casos que hacen excepción a esta regla, básicamente 3 en las que se puede considerar establecer un tratamiento empírico, entre estas encontramos: la terapia con fármacos antituberculosos para la sospecha de TB miliar o del sistema nervioso central, antibióticos para pacientes con sospecha fuerte de endocarditis infecciosa y signos en pacientes sépticos, y corticoterapia para pacientes con sospecha de una posible arteritis temporal.

La etiología de la FOD resulta heterogénea dependiendo del sitio de investigación en países subdesarrollados la causa etiológica más frecuente son las infecciosas, seguidas de las inflamatorias no infecciosas, las enfermedades malignas y la miscelánea, lo que se menciona es un incremento de la etiología inflamatoria no infecciosa y neoplásica en países desarrollados, lo que llama la atención es que dependiendo del estudio se habla de un amplia brecha de pacientes sin diagnóstico que va del 7 al 50% dependiendo de la investigación.

## 12. DISCUSIÓN

La FOD es una entidad definida hace más de 50 años por primera vez, misma definición que ha venido sufriendo modificaciones con el fin de lograr un consenso en la mayoría de autores, inicialmente se la definió como una temperatura oral mayor a 38,3 ° C en al menos tres ocasiones diferentes, durante un mínimo de tres semanas, en ausencia de hipótesis diagnósticas que pudieran explicar la fiebre después de una semana de investigación. Actualmente, uno de los conceptos más admitidos de la FOD clásica engloba la temperatura axilar mayor o igual a 37,8 ° C en varias ocasiones, durante un período mayor o igual a tres semanas, sin diagnóstico tras tres días de investigación hospitalaria o tres consultas externas. Esta definición no se aplica en pacientes neutropénicos, y con VIH/SIDA, en este momento podríamos decir que existe una definición aceptable y reproducible para la mayoría de casos.

Lo intrigante de la FOD radica en su gran amplitud de etiología, reportándose más de doscientas causas y que cada día se suman más a su lista. Gran parte de los estudios revisados en esta investigación concuerdan que como principal causa de la FOD se encuentra las enfermedades infecciosas, seguida de las reumatológicas, neoplásicas y una miscelánea, vale recalcar que las causas infecciosas son más porcentuales en países en vías de desarrollo en comparación con los desarrollados que muestran alza en la etiología reumatológica y neoplásica, dichos resultados son esperados debido a factores asociados a esto como la insalubridad, los sistemas de salud deficientes, entre otros. A pesar de todos los recursos clínicos, de laboratorio y de imagen, el 7-50% de los casos pueden permanecer con falta de un diagnóstico definitivo y por ende con falta de instauración de terapia específica, debido a esto se sigue considerando a la FOD como un verdadero desafío diagnóstico en la práctica clínica.

Los avances en el diagnóstico de la FOD sugieren la adición de la medicina nuclear a los protocolos diagnósticos de forma precoz, pero tal cosa resulta casi imposible para países en vías de desarrollo debido a su costo, en países desarrollados su implementación ha resultado exitosa según los estudios

revisados, en especial para la 18 F-FDG-PET / TC que mostró mejor rendimiento diagnóstico que las otras técnicas.

Los protocolos de abordaje diagnóstico constan de fases de estudio que van aumentando su complejidad progresivamente, algo positivo es que la mayoría de causas son diagnosticadas con estudios accesibles en nuestro medio y que ciertos casos requieren estudios más invasivos. El consenso del plan de diagnóstico para la FOD es claro y aceptable por gran parte de los estudios analizados.

Con el desarrollo de mejores técnicas de diagnóstico, la causa de la fiebre a menudo se encuentra antes de las tres semanas de enfermedad y, por lo tanto, solo los casos más difíciles de diagnosticar cumplen la definición de FOD. La última incorporación al protocolo de diagnóstico es la 18 F-FDG-PET / TC temprana, que tiene un alto rendimiento diagnóstico.

Con relación a los avances terapéuticos no se encontró mayor logro como se había pensado inicialmente con la instauración de nuevos fármacos empíricos, la recomendación universal de las investigaciones analizadas en nuestro estudio es no instaurar terapias empíricas a excepción de casos específicos mencionados anteriormente.

### **13.LIMITACIONES**

Las limitaciones de nuestra investigación radicarón en la falta de accesibilidad a artículos actualizados que sean gratuitos, la necesidad de suscripción a algunas revistas y artículos de difícil traducción por su idioma originario.

### **14.CONCLUSIONES**

- A pesar de las mejoras en el diagnóstico, la FOD continúa expresándose como un desafío, y la etiología infecciosa sigue constituyendo la primera causa de la FOD. Los elementos importantes que intervienen en la

naturaleza del diagnóstico son la economía y la ubicación geográfica del país investigado.

- Nuevos avances, como la 18 FDG - PET / TC, se muestran alentadoras para contribuir en el diagnóstico de la FOD, no obstante, el historial clínico y el examen físico minuciosos continúan siendo las bases más importantes para alcanzar un diagnóstico para el paciente y forjar una investigación adicional específica y adecuada.
- A pesar de los dominantes resultados de la 18 FDG - PET / TC, la SPECT / TC con Galio 67 se mostró como una herramienta rentable en el estudio de la FOD en caso de no contar con la primera.
- No se recomienda el establecer terapias empíricas antes de cumplir con un diagnóstico específico, excepto que se sospeche que el paciente tenga una TB miliar, TB del sistema nervioso central, una arteritis temporal o endocarditis infecciosa con sepsis severa.
- Las causas de la FOD siguen prevaleciendo a expensas de las enfermedades infecciosas, seguidas de las enfermedades inflamatorias no infecciosas, las enfermedades malignas y una variada miscelánea.
- Los casos con ausencia de diagnóstico dependerán del sitio de investigación y de la capacidad resolutoria del centro.

## **15.FINANCIAMIENTO**

Este estudio de investigación fue financiado por su autor.

## **16.CONFLICTO DE INTERESES**

Su autor declara no tener conflicto de intereses.

## 17. BIBLIOGRAFÍA

1. Takeuchi M, Dahabreh IJ, Nihashi T, Iwata M, Varghese GM, Terasawa T. Nuclear Imaging for Classic Fever of Unknown Origin: Meta-Analysis. *J Nucl Med*. 12 de enero de 2016;57(12):1913-9.
2. Gafter-Gvili A, Raibman S, Grossman A, Avni T, Paul M, Leibovici L, et al. [18F]FDG-PET/CT for the diagnosis of patients with fever of unknown origin. *QJM Int J Med*. 1 de abril de 2015;108(4):289-98.
3. Clech LL. Arrêt précoce des antibiotiques dans la neutropénie fébrile en hématologie : étude observationnelle prospective d'évaluation des pratiques (ANTIBIOSTOP). 29 de marzo de 2016;85.
4. Schönau V, Vogel K, Englbrecht M, Wacker J, Schmidt D, Manger B, et al. The value of 18F-FDG-PET/CT in identifying the cause of fever of unknown origin (FUO) and inflammation of unknown origin (IUO): data from a prospective study. *Ann Rheum Dis*. 1 de enero de 2018;77(1):70-7.
5. Torné Cachot J, Baucells Azcona JM, Blanch Falp J, Camell Ilari H. Fiebre de origen desconocido clásica: análisis de una cohorte de 87 pacientes según la definición con criterio de estudio cualitativo. *Med Clínica [Internet]*. 24 de junio de 2020 [citado 11 de agosto de 2020]; Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775320303225>
6. Boarbi S, Fretin D, Mori M. Coxiella burnetii, agent de la fièvre Q. *Can J Microbiol*. 5 de noviembre de 2015;62(2):102-22.
7. Mulders-Manders CM, Simon A, Bleeker-Rovers CP. Rheumatologic diseases as the cause of fever of unknown origin. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 1 de octubre de 2016;30(5):789-801.
8. Albín Cano R, Pérez Fernández W, Morales Rodríguez F, Cabrera Hernández J, Quesada Yaque A, Rivero Fernández de Alaiza L. Fiebre de origen desconocido. Estudio de 52 casos. *MediSur*. junio de 2015;13(3):391-405.
9. Pérez RP, Peláez RP, Rodríguez CG, Pérez LV. Fiebre de origen desconocido. *Arch Méd Camagüey [Internet]*. 11 de febrero de 2015 [citado 11 de agosto de 2020];6(7). Disponible en: <http://www.revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/3243>
10. Alvarez KV, Barbeito TOT. Caracterización de pacientes con fiebre recurrente de origen desconocido. *Rev Cuba Med [Internet]*. 28 de abril de 2020 [citado 11 de agosto de 2020];58(4). Disponible en: <http://www.revmedicina.sld.cu/index.php/med/article/view/1318>
11. Real Delor R, Fridman D'Alessandro V. ABORDAJE CLÍNICO DE ADULTOS CON FIEBRE PROLONGADA. *Rev Médica Paz*. 2016;22(2):18-28.

12. Rodríguez Silva HM, Roca Campaña V, Valdés K, Pérez Caballero MD. Experiencia de 25 años con la fiebre de origen desconocido en el Hospital Clínico Quirúrgico «Hermanos Ameijeiras». Rev Cuba Med. marzo de 2018;57(1):5-11.
13. Unger M, Karanikas G, Kerschbaumer A, Winkler S, Aletaha D. Fever of unknown origin (FUO) revised. Wien Klin Wochenschr. 2016;128(21):796-801.
14. Santana LFE, Rodrigues M de S, Silva MP de A, Brito RJVC de, Nicacio JM, Duarte RMS de C, et al. Fever of unknown origin - a literature review. Rev Assoc Medica Bras 1992. 12 de septiembre de 2019;65(8):1109-15.
15. Mulders-Manders C, Simon A, Bleeker-Rovers C. Fever of unknown origin. Clin Med. junio de 2015;15(3):280-4.
16. Yuan S-M, Lin H. Aortitis Presenting as Fever of Unknown Origin. Ann Thorac Cardiovasc Surg Off J Assoc Thorac Cardiovasc Surg Asia. 20 de diciembre de 2018;24(6):279-87.
17. Attard L, Tadolini M, De Rose DU, Cattalini M. Overview of fever of unknown origin in adult and paediatric patients. Clin Exp Rheumatol. febrero de 2018;36 Suppl 110(1):10-24.
18. Jiménez-Sánchez JA, Becerra AB-, Domínguez-Borgúa A. Enfermedad de Still de inicio en el adulto como causa de fiebre de origen desconocido. Med Interna México. 15 de marzo de 2016;32(1):118-28.
19. Bernal MAP, Quiñones JCG. Síndrome Febril Desconocido, Alta Probabilidad de Brucelosis, Reporte de Caso. Rev Cuarzo. 7 de noviembre de 2017;23(1):39-44.
20. Barraón E, Khouri C, Sánchez J, Escibano Tórtola JJ, Barraón E, Khouri C, et al. Fiebre... ¿puerperal? Rev Chil Obstet Ginecol. octubre de 2019;84(5):399-402.
21. Sarmiento HC, Faxas EB, Valdés FF, Amador LR, López AC. Paniculitis mesentérica asociada a enfermedad relacionada con IgG4 como causa de fiebre de origen desconocido. Rev Cuba Med. 28 de diciembre de 2015;54(4):355-62.
22. Rebolledo-García D, Contreras S, Granados-Moreno DL. Abordaje diagnóstico de tumor primario desconocido: la fiebre de origen oscuro de las neoplasias. Med Interna México. 6 de febrero de 2019;34(6):896-909.
23. Cunha BA, Lortholary O, Cunha CB. Fever of unknown origin: a clinical approach. Am J Med. octubre de 2015;128(10):1138.e1-1138.e15.

24. Fusco FM, Pisapia R, Nardiello S, Cicala SD, Gaeta GB, Brancaccio G. Fever of unknown origin (FUO): which are the factors influencing the final diagnosis? A 2005–2015 systematic review. *BMC Infect Dis* [Internet]. 22 de julio de 2019 [citado 5 de septiembre de 2020];19. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6647059/>
25. Fernandez C, Beeching NJ. Pyrexia of unknown origin. *Clin Med*. abril de 2018;18(2):170-4.
26. Beresford RW, Gosbell IB. Pyrexia of unknown origin: causes, investigation and management. *Intern Med J*. 2016;46(9):1011-6.
27. Hu L, Shi Q, Shi M, Liu R, Wang C. Diagnostic Value of PCT and CRP for Detecting Serious Bacterial Infections in Patients With Fever of Unknown Origin: A Systematic Review and Meta-analysis. *Appl Immunohistochem Mol Morphol AIMM*. 2017;25(8):e61-9.
28. Watanabe R, Sakuraba H, Hiraga H, Kishida D, Ota S, Hasui K, et al. Diagnostic approach for patients with unidentified fever according to the classical criteria of fever of unknown origin in the field of autoimmune disorders. *Immunol Med*. 2 de octubre de 2019;42(4):176-84.
29. Lawal IO, Popoola GO, Lengana T, Ankrah AO, Ebenhan T, Sathekge MM. Diagnostic utility of 18F-FDG PET/CT in fever of unknown origin among patients with end-stage renal disease treated with renal replacement therapy. *Hell J Nucl Med*. abril de 2019;22(1):70-5.
30. Kouijzer IJE, Mulders-Manders CM, Bleeker-Rovers CP, Oyen WJG. Fever of Unknown Origin: the Value of FDG-PET/CT. *Semin Nucl Med*. 1 de marzo de 2018;48(2):100-7.
31. Heinz WJ, Buchheidt D, Christopeit M, von Lilienfeld-Toal M, Cornely OA, Einsele H, et al. Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 1 de noviembre de 2017;96(11):1775-92.
32. Palestro CJ, Love C. Nuclear Medicine Imaging in Fever of Unknown Origin: The New Paradigm. *Curr Pharm Des*. 2018;24(7):814-20.
33. Wang Q, Li Y-M, Li Y, Hua F-C, Wang Q-S, Zhang X-L, et al. 18F-FDGPET/CT in fever of unknown origin and inflammation of unknown origin: a Chinese multi-center study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(1):159-65.
34. Bharucha T, Rutherford A, Skeoch S, Alavi A, Brown M, Galloway J, et al. Diagnostic yield of FDG-PET/CT in fever of unknown origin: a systematic review, meta-analysis, and Delphi exercise. *Clin Radiol*. septiembre de 2017;72(9):764-71.

35. Serrano Vicente J, Parras Castañera E, Infante Torre JR, Rayo Madrid JI, García Bernardo L, Caballero Moreno M, et al. 67-Gallium SPECT/CT in febrile syndromes of unknown origin. *Rev Espanola Med Nucl E Imagen Mol.* diciembre de 2018;37(6):354-8.
36. Montoya RYM, Barahona AMS, Acevedo IR, Cruz MVM. ABORDAJE DIAGNÓSTICO: FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO. *Discov Med.* 18 de septiembre de 2019;3(1):47-54.
37. Partouche L, Guilpain P. Fiebres prolongadas de origen desconocido. *EMC - Tratado Med.* 1 de diciembre de 2015;19(4):1-6.
38. Fornaris Roncallo C de J, Zapateiro Orellano MC. Caracterización de la fiebre de origen desconocido en una institución de cuarto nivel de complejidad en la ciudad de Barranquilla. *InstnameUniversidad Libre [Internet].* 2017 [citado 23 de agosto de 2020]; Disponible en: <http://repository.unilibre.edu.co/handle/10901/10701>
39. Santana LFE, Rodrigues M de S, Silva MP de A, Brito RJVC de, Nicacio JM, Duarte RMS de C, et al. Fever of unknown origin in special groups. *Rev Assoc Medica Bras* 1992. 2019;65(10):1308-13.
40. Zhao M-Z, Ruan Q-R, Xing M-Y, Wei S, Xu D, Wu Z-H, et al. A Diagnostic Tool for Identification of Etiologies of Fever of Unknown Origin in Adult Patients. *Curr Med Sci.* agosto de 2019;39(4):589-96.

## 18. ANEXOS

### 18.1. Tabla 1 - REVISTAS Y SU CUARTIL

NOMBRE DE LA REVISTA	CUARTIL
J Nucl Med	Q1
QJM: An International Journal of Medicine	Q3
Annals of the Rheumatic Diseases	Q1
Medicina Clínica	Q3
Canadian Journal of Microbiology	Q2
Best Practice & Research Clinical Rheumatology	Q1
Revista Cubana de Medicina	Q4
Wiener Klinische Wochenschrift	Q3
Revista da Associação Médica Brasileira	Q3
Clin Med (Lond)	Q2
Ann Thorac Cardiovasc Surg	Q3
Clinical and Experimental Rheumatology	Q2
Current Medical Science	Q3
The American Journal of Medicine	Q1
Seminars in Nuclear Medicine	Q1
Annals of Hematology	Q1
Discover Medicine	Q2
European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging	Q1
Revista Espanola De Medicina Nuclear E Imagen Molecular	Q4
Immunological Medicine	Q4
AIMM	Q1
Clinical Radiology	Q2
BMC Infectious Diseases	Q1
Current Pharmaceutical Design	Q2
Internal Medicine Journal	Q2
Hellenic Journal of Nuclear Medicine	Q3

**18.2. Tabla 2 - ARTÍCULOS DE REVISION**

ARTÍCULOS		CUARTIL
1	Nuclear Imaging for Classic Fever of Unknown Origin: Meta-Analysis.	Q1
2	[18F]FDG-PET/CT for the diagnosis of patients with fever of unknown origin.	Q3
3	The value of 18F-FDG-PET/CT in identifying the cause of fever of unknown origin (FUO) and inflammation of unknown origin (IUO): data from a prospective study.	Q1
4	Fiebre de origen desconocido clásica: análisis de una cohorte de 87 pacientes según la definición con criterio de estudio cualitativo.	Q3
5	Caracterización de pacientes con fiebre recurrente de origen desconocido.	Q4
6	Fever of unknown origin (FUO) revised.	Q3
7	Fever of unknown origin - a literature review.	Q3
8	Fever of unknown origin.	Q2
9	ABORDAJE DIAGNÓSTICO: FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO.	Q2
10	Fever of unknown origin in special groups.	Q3
11	Fever of unknown origin (FUO): which are the factors influencing the final diagnosis? A 2005–2015 systematic review	Q1
12	Pyrexia of unknown origin	Q2
13	Diagnostic Value of PCT and CRP for Detecting Serious Bacterial Infections in Patients With Fever of Unknown Origin: A Systematic Review and Meta-analysis	Q1
14	Diagnostic utility of 18 F-FDG PET/CT in fever of unknown origin among patients with end-stage renal disease treated with renal replacement therapy	Q3
15	Pyrexia of unknown origin: causes, investigation and management	Q2
16	Nuclear Medicine Imaging in Fever of Unknown Origin: The New Paradigm	Q2
17	18 F-FDGPET/CT in fever of unknown origin and inflammation of unknown origin: a Chinese multi-center	Q1

	study	
18	Diagnostic yield of FDG-PET/CT in fever of unknown origin: a systematic review, meta-analysis, and Delphi exercise	Q2
19	Diagnostic approach for patients with unidentified fever according to the classical criteria of fever of unknown origin in the field of autoimmune disorders	Q4
20	<sup>67</sup> Gallium SPECT/CT in febrile syndromes of unknown origin	Q4
21	A Diagnostic Tool for Identification of Etiologies of Fever of Unknown Origin in Adult Patients	Q3

**18.3. Tabla 3 - FASES DEL ABORDAJE DIAGNÓSTICO**, tomado de:  
 Partouche L, Guilpain P. Fiebres prolongadas de origen desconocido. EMC  
 - Tratado Med. 1 de diciembre de 2015;19(4):1-6

<b>PRIMERA FASE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Biometría hemática, proteína C reactiva.</li> <li>✓ Electrolitos, función renal.</li> <li>✓ Función hepática (TGO, TGP, GGT, FA, BILIRRUBINAS)</li> <li>✓ Creatinin kinasa, LDH, ferritina</li> <li>✓ TSH</li> <li>✓ Electroforesis de proteínas.</li> <li>✓ Hemocultivos, EMO, urocultivo y coprocultivo.</li> <li>✓ Serología viral.</li> <li>✓ Rx de tórax.</li> <li>✓ Intradermorreacción.</li> <li>✓ TC torácica, abdomen y pelvis.</li> </ul>
<b>SEGUNDA FASE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Ecocardiograma transtorácico o transesofágico</li> <li>✓ Biopsia de la arteria temporal en &gt; 55 años</li> <li>✓ Baciloscopia de esputos, aspirado gástrico</li> <li>✓ ANAS, ANCAS, FR, crioglobulina, complemento C3, C4</li> <li>✓ Determinación ponderal de las inmunoglobulinas</li> <li>✓ Serologías: hepatitis, intracelulares (Coxiella, Borrelia, Rickettsia, Yersinia, Salmonella, brucelosis, sífilis), parvovirus B19</li> <li>✓ Sospecha: punción lumbar, punción de ascitis, biopsia cutánea, consulta ginecológica, RM pélvica, TC senos paranasales, ferritina glucosilada, PCR ARN 16S/18S.</li> <li>✓ Consulta de oftalmología, otorrinolaringología, ginecología.</li> </ul>
<b>TERCERA FASE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ PET, biopsias dirigidas.</li> <li>✓ Ecocardiograma transesofágica.</li> <li>✓ Endoscopias digestivas, bronquiales.</li> <li>✓ Biopsia medula ósea.</li> <li>✓ Biopsia de hígado.</li> <li>✓ Arteriografía mesentérica laparoscópica.</li> <li>✓ Prueba terapéutica.</li> <li>✓ Genética, determinación de las IgD ante cuadro de fiebre recidivante.</li> </ul>

## 19. PERMISO DE AUTOR



### AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Yo, **CRISTIAN ALEJANDRO GUAMÁN CASTILLO**, portador de la cédula de ciudadanía No. **1105332769**. En calidad de autor y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación "**FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO EN ADULTOS, AVANCES DIAGNÓSTICOS Y RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS**" de conformidad a lo establecido en el artículo 114 del Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos. Así mismo, autorizo a la Universidad para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 16 de Octubre del 2020

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Cristian Alejandro Guamán Castillo'.

**Cristian Alejandro Guamán Castillo**  
**C.I. 1105332769**