

Rodríguez Alvarez, Ana Paula*; Naval Calviño, Genoveva*; Mouronte Sánchez, María del Camino*; Cid Lamas, Ana**; Fernández Rodríguez, Ricardo*

***Servicio de Medicina Interna**

****Servicio de Microbiología**

TEMPERATURA CORPORAL. La temperatura corporal normal basal es de 37°C en axila, 37.5°C en boca y 38°C en recto. Es variable entre los individuos: 36 - 37,7°C, y sigue un ritmo circadiano que varía entre las primeras horas del día y la tarde (sobre las 16-18h, se observa un incremento de 0.6°C). En adultos jóvenes o mujeres en la 2ª fase del ciclo ovárico puede ser de hasta 37.8°C. La temperatura corporal se mantiene dentro de unos límites estrechos (37°C +/- 0,5), marcados por un centro termorregulador situado en el núcleo preóptico del hipotálamo anterior. Regula el equilibrio entre producción y pérdida de calor. Los mecanismos de pérdida de calor son: vasodilatación cutánea y sudoración, mientras que vasoconstricción, supresión del sudor, estimulación muscular para la producción de escalofríos y estimulación hormonal (catecolaminas , tiroxina) son los mecanismos para la producción de calor. Se consideran límites letales: 26°C, 43°C.

FIEBRE. Llamamos fiebre a una Tª corporal >38°C; febrícula cuando está entre 37-38°C.El mecanismo fisiopatológico fundamental es el ajuste del mecanismo hipotalámico de regulación de la temperatura a un nivel más elevado de lo normal, debido a algún proceso patológico, infeccioso o no, conservándose el ritmo circadiano.El factor desencadenante podría ser la liberación de prostaglandinas (en especial las de clase "E") por las células endoteliales de los microvasos cerebrales próximos al área hipotalámica reguladora. Este mecanismo es estimulado por dos tipos de sustancias circulantes: pirógenos exógenos y pirógenos endógenos. Los pirógenos exógenos (bacterias y sus endotoxinas, virus, hongos, otros agentes infecciosos, reacciones inmunológicas, mediadores de la inflamación, fármacos ...) desencadenan la liberación de pirógenos endógenos por los macrófagos y otras células: interleucina IL1, IL 6, caquectina o factor de necrosis tumoral , interferón ■... Por tanto la fiebre se da en enfermedades infecciosas pero también en neoplasias, enfermedades inmunológicas, endocrinológicas, metabólicas, traumatismos.. y a menudo se relaciona con fármacos.

La fiebre puede presentarse con diversos patrones : continua, remitente, intermitente, recurrente (fiebre de Pel Ebsstein asociada a linfomas)...etc. Cuando existe una disparidad entre Tª y frecuencia cardíaca se debe pensar en una fiebre facticia aunque también puede darse en infecciones (brucelosis, fiebre tifoidea, viriasis...) y con el uso de fármacos. La bradicardia puede indicar afectación cardíaca (miocarditis, endocarditis, fiebre reumática)

HIPERTERMIA. Acumulación de calor orgánico como consecuencia de un fallo termorregulador, como ocurre al elevarse excesivamente la temperatura ambiental (golpe de calor), cuando se genera más calor endógeno (síndrome neuroléptico maligno) o bien si existe una dificultad para eliminarlo (disautonomía). Otras causas son: ejercicio exhaustivo, consumo de cocaína y anfetaminas, anestésicos (hipertermia maligna), exceso de catecolaminas (tirotoxicosis,feocromocitoma). Es más frecuente en edades extremas de la vida o en enfermedades debilitantes. La temperatura corporal se eleva de forma incontrolada, los antipiréticos no son eficaces y son necesarias medidas físicas para disminuirla. Clínicamente los enfermos presentan fluctuación del nivel de conciencia y labilidad del sistema autónomo con hipermetabolismo y rabdomiolisis. Es imperativa la actuación inmediata con medidas físicas, en casos extremos hemodiálisis o circulación extracorpórea .En la hipertermia maligna y síndrome neuroléptico puede estar indicado el uso de Dantroleno sódico (0.8-3 mg/kg/6h iv; con un máximo de 10 mg/kg/d).

DEFINICIÓN DE FOD.

Petersdorf y Beeson, en 1961, la definían como enfermedad febril de más de 3 semanas de duración que persistía sin diagnóstico a pesar de una semana de ingreso hospitalario para su estudio. Durack y Street , en 1991, concretaron 3 criterios: Tª> 38°C en varias ocasiones, durante más de 3 semanas, en ausencia de diagnóstico tras 1 semana de estudio ambulatorio "inteligente", o durante 3 visitas ambulatorias o 3 días hospitalizado. También definieron cuatro tipos de FOD adaptándose a los nuevos tiempos en los que existen más enfermos inmunodeprimidos .

- Clásica (es la definida por Petersdorf y Beeson pero sin precisar el ingreso hospitalario)
- Nosocomial.
- FOD neutropénica .
- FOD asociada al VIH .

CAUSAS DE FOD CLASICA (TABLA 1) : suelen ser enfermedades comunes con presentación atípica. Las causas son, por orden de frecuencia: patología infecciosa (25-50%), neoplásica (20-30%), vasculitis-conectivopatías (10-20%) y miscelánea (15-20%).En un 10% de los casos no se llega al diagnóstico.

Es importante descartar siempre **fiebre por fármacos:** antimicrobianos, antineoplásicos, fármacos cardiovasculares o con acción sobre SNC .Debemos sospecharla sobre todo cuando aparece en los primeros 10 días del uso del fármaco, en pacientes con buen estado general, sin infección localizada. Con la retirada del fármaco, la temperatura disminuye en menos de 1 semana .

Entre las infecciones responsables de FOD clásica destacan los abscesos, la endocarditis, la tuberculosis y las infecciones complicadas del tracto urinario.

Entre las enfermedades del tejido conjuntivo predomina la enfermedad de Still y el LES en los jóvenes. En mayores de 65 años la arteritis de la temporal y la polimialgia reumática son la primera causa de FOD.

La frecuencia relativa de las causas de FOD varía con el tiempo y el país origen de las series publicadas. En los países desarrollados siguen siendo frecuentes las infecciones y neoplasias pero ha aumentado el número de causas misceláneas y enfermedades no diagnosticadas.

Si la fiebre tiene más de 6 meses de evolución, hay que pensar en conectivopatía, enfermedad granulomatosa o fiebre simulada.

TABLA 1. PRINCIPALES CAUSAS DE LA FOD

<p>A- INFECCIONES</p> <p>Bacterias: endocarditis bacteriana, brucelosis, salmonelosis, abscesos intra-abdominales, infecciones del tracto biliar, infecciones renales, abscesos dentales, sinusitis, osteomielitis, gonococemia, meningococemia crónica, fiebre Q, fiebre recurrente, enfermedad de Lyme, psitacosis.</p> <p>Tuberculosis</p> <p>Virus: CMV, mononucleosis infecciosa, VIH</p> <p>Protozoos: toxoplasmosis, amebiasis, paludismo, leishmaniasis (Kala-azar), parasitosis intestinales</p> <p>Hongos: candidiasis, criptococosis</p>
<p>B- NEOPLASIAS</p> <p>Hematológicas: linfomas, leucemias, sd. mielodisplásico, mieloma múltiple</p> <p>Tumores sólidos: riñón, colon, hígado, pulmón, páncreas, melanoma, sarcoma y mixoma auricular. Carcinomatosis diseminada</p>
<p>C- ENFERMEDADES DEL COLÁGENO-VASCULARES</p> <p>Vasculitis: arteritis de la temporal, panarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener, crioglobulinemia mixta, arteritis de Takayasu</p> <p>Enfermedades del colágeno: lupus eritematoso, artritis reumatoide, fiebre reumática, enfermedad de Still del adulto</p>
<p>D- MISCELÁNEA</p> <p>Fiebre medicamentosa (frecuente).Fiebre facticia. E. Crohn, C.ulcerosa , E. de Whipple. Hepatitis granulomatosa.</p> <p>Tromboflebitis,hematomas,TEP.Sarcoidosis.</p> <p>Pericarditis.Tiroiditis subaguda, hipertiroidismo , insuficiencia suprarrenal.</p> <p>Síndromes Hereditarios (fiebre mediterránea familiar, hiper IgD).</p> <p>Síndrome de fatiga crónica. Alcoholismo.</p>

VALORACIÓN CLÍNICA DE LA FOD.

Es imprescindible una historia clínica completa para seguir una correcta aproximación diagnóstica y evitar pruebas superfluas o errores.

ANAMNESIS: determina la elección de las pruebas diagnósticas iniciales.

Antecedentes familiares, con búsqueda de enfermedades hereditarias y posibles contagios en el entorno.

Antecedentes epidemiológicos: profesión, lugar de residencia y viajes , posibles contactos con tuberculosis, picaduras de insectos, contacto con animales, uso de medicamentos, hábitos tóxicos (alcohol, tabaco, drogas UDVP), prácticas sexuales sin protección (VIH).

Antecedentes personales: causas de inmunosupresión, procedimientos invasivos, dispositivos intravasculares-prótesis, anomalías en vías urinarias. Intervenciones quirúrgicas previas.

Establecer duración y patrón de la fiebre.

Síntomas acompañantes: artralgias, mialgias, síndrome constitucional. En una anamnesis por aparatos se debe buscar cualquier síntoma que nos pueda orientar a una focalidad.

EXPLORACIÓN: cuidadosa, buscando signos que sugieran focalidad:

- Pulso y Tª, en presencia de personal sanitario si se sospecha fiebre facticia.

- piel: estigmas de endocarditis, datos de vasculitis, o cualquier lesión que se pueda biopsiar

- cabeza y cuello: oro-faringe (úlceras) y senos paranasales, fondo de ojo (manchas de Roth, tubérculos coroideos...), palpación de arterias temporales y celda tiroidea (tiroiditis)
- Búsqueda exhaustiva de adenopatías en todos los territorios.
- auscultación cardíaca: soplos (endocarditis, mixoma auricular) y roces
- abdomen: hepatomegalia, esplenomegalia, masa palpable o zona dolorosa (absceso, tumor),
- recto y genitales: supuración o úlceras, nódulo testicular-epididimario, fluctuación perirectal, dolor prostático
- articulaciones-huesos : fenómenos inflamatorios y puntos dolorosos
- sistema nervioso central y periférico: datos de focalidad
- Valoración del peso 2-3 veces a la semana.

En muchos casos de FOD las anomalías sólo se detectan después de exploraciones repetidas.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS (TABLA 2)

Para orientar la elección y secuencia de las pruebas se debe partir de una historia clínica completa y de una buena exploración recordando que la causa de la FOD suele ser una enfermedad común que se manifiesta de una forma atípica más que una enfermedad rara que se presenta de una forma típica.

1-PRUEBAS INICIALES:

A-Datos de laboratorio: Hemograma y extensión de sangre periférica: Leucocitosis con neutrofilia: infecciones bacterianas. Leucopenia con linfomonocitosis: infecciones por virus, mycobacterias, brucelosis ,F. tifoidea, rickettsias, Leishmania... Leucopenia: conectivopatías, hemopatías malignas (blastos), sepsis, inmunodeprimidos. Eosinofilia: parasitosis, tumores, vasculitis. Búsqueda de plasmodios en viajeros de zona endémica. Hemofagocitosis (Sd. hemofagocítico).

Estudios de coagulación: coagulopatía de consumo en la sepsis.

Bioquímica general . Marcadores tumorales. Hormonas tiroideas. Estudio del Fe. Ca++. B12 .Enzimas musculares. Ac antinucleares.

Proteinograma: aumento de alfa 2-globulinas (reactante de fase aguda) . Si

hay banda monoclonal, realizar cuantificación de Igbs e inmunoelectroforesis en sangre y orina (Mieloma).

Reactantes de fase aguda: Proteína C reactiva, Procalcitonina .VSG muy elevada : polimialgia reumática-arteritis de la temporal, artritis reumatoide , tuberculosis, linfoma y sepsis .

Examen elemental y sedimento de orina. Valorar estudios de orina de 24 h y citología (piuria ácida sin bacteriuria orienta a tuberculosis renal)

B- Estudios microbiológicos: Se deben realizar **Hemocultivos seriados y prolongados** (hasta 6 en 48 horas) para aerobios y anaerobios, a poder ser en el momento de la tiritona (escalofrío que coincide con pico febril). Se deben tomar muestras para **Urocultivo y Coprocultivo** (con parásitos x3, si procede). **Punción lumbar** si se sospecha enfermedad neurológica, con muestras de LCR para bioquímica -ADA, cultivo, PCR de virus y bacterias, y citología.

En nuestro país se debe prestar especial atención a **Mycobacterium tuberculosis**: prueba de Mantoux (su negatividad no descarta infección tuberculosa activa) , tinciones rápidas (Ziehl-Neelsen, Auramina) o PCR de las diferentes muestras y cultivo de Lowenstein .

Estudios serológicos: VHA, VHB, VHC, VEB, CMV, VIH, lúes, salmonella, brucelosis, rickettsiosis, *Coxiella burnetti* (fiebre Q), clamydias(*Pneumoniae* y *Psittaci.*) , *Mycoplasma pneumoniae*, toxoplasmosis, *Borrelia burgdorferi*, *Legionella pneumophila*, Plasmodium sp...)

C) Estudios de imagen: radiología de tórax (incluso repetidas), abdomen.

D) Electrocardiograma: bloqueo AV (fiebre reumática), alteraciones de la repolarización (pericarditis), arritmias (miocarditis), S1-Q 3-T III (TEP)

2-AMPLIACIÓN DE ESTUDIOS -2ª FASE-

En cualquier momento de la evaluación, pueden surgir datos que orienten el estudio en una u otra dirección (**TABLA 2 , FIG 1**) para llegar al diagnóstico.

A) Estudios microbiológicos: Comprobar la posibilidad de seroconversión en una 2ª muestra (a las 3 semanas) . La detección de ácidos nucleicos con técnicas de amplificación (PCR) podrá utilizarse para diagnóstico (sangre, LCR, orina...) valorando la clínica y la rentabilidad diagnóstica en cada muestra.

B) Estudios inmunológicos: FR y antipéptido citrulinado (A. reumatoide). Los ANA son positivos en el 20% de individuos sanos. Si son positivos, deben determinarse Anti-DNA y ENA (LES) . Anticuerpos anti-mitocondriales y anti LKM-1 si sospechamos hepatitis autoinmune. ANCA. Crioglobulinas. Ac antitiroideos. Enzima convertora de la angiotensina (sarcoidosis) .

C) Estudios de imagen: **La ecografía abdominal** es de elección para el estudio de vesícula y vías biliares, muy útil en la detección de lesiones hepáticas y en el estudio del espacio subfrénico. **TAC tóraco-abdomino-pélvico:** de elección para visualizar mediastino , retroperitoneo, y para detectar abscesos subfrénicos, abdominales y pélvicos. **La resonancia magnética nuclear** en el estudio de huesos, espacio articular, médula espinal-SNC, órganos pélvicos y vasos torácicos de gran tamaño. Un **ecocardiograma** puede orientar el diagnóstico de endocarditis, pericarditis o mixoma **La gammagrafía con radioisótopos** (Tc 99m ,Galio 67, leucocitos marcados con Indio 111) permite el rastreo corporal total para detectar áreas inflamatorias (sarcoidosis, E. de Crohn...) o tumorales. La tomografía por emisión de positrones **PET**, a menudo asociada a TAC es de gran utilidad en la localización de lesiones tumorales , vasculitis.

3- PRUEBAS POSTERIORES- 3ª FASE-

Estudios anátomo-patológicos: pueden realizarse ya inicialmente si la clínica lo aconseja. Si a pesar de los estudios realizados, no se ha llegado a un diagnóstico y el enfermo continúa con fiebre y deterioro clínico, plantear

- **Biopsia- aspirado de médula ósea:** útil en el diagnóstico de neoplasias (linfoma, mieloma, carcinoma metastásico), infecciones (tuberculosis, brucelosis), parasitosis (leishmania), síndrome hemofagocítico. Si hay alteraciones del hemograma-frotis debe ya realizarse inicialmente y tiene mayor rentabilidad diagnóstica.

- **Biopsia hepática:** en presencia de hepatomegalia , LOE s ,ante la sospecha de hepatitis granulomatosa incluso con enzimas hepáticas normales.

- **Biopsia pleural o abdominal:** dirigidas por Eco-TC, para estudios microbiológicos y anátomo-patológicos de masas o líquidos.

- **Biopsia de ganglios linfáticos:** para enfermedad neoplásica o granulomatosa.

- **Biopsia de nódulos o exantemas:** para enfermedad metastásica o vasculitis.

- **Biopsia de la arteria temporal:** en presencia de VSG elevada , incluso un muestreo a ciegas puede ser diagnóstico, más aún en pacientes > de 50 años.

La **laparotomía exploradora**, presente en el último escalón del estudio de la FOD, ha sido sustituida en los casos necesarios por las biopsias dirigidas por las nuevas técnicas de imagen y por la cirugía laparoscópica.

FOD NOSOCOMIAL.

La FOD nosocomial se manifiesta asociada a factores de riesgo del entorno asistencial : operaciones quirúrgicas, manipulaciones del tracto urinario y respiratorio, dispositivos intravasculares y prótesis, inmovilización, fármacos .

La fiebre postoperatoria puede ser un componente normal de la respuesta inflamatoria tras la cirugía. En los pacientes operados es importante distinguir la infección de herida quirúrgica de hematomas o seromas, que también pueden presentar fenómenos inflamatorios locales. Se debe descartar la infección de partes blandas, la presencia de cuerpos extraños y los abscesos postquirúrgicos. Las técnicas de imagen (Eco-TAC-RMN) y la toma de cultivos de la herida y/o de la punción-drenaje de las lesiones localizadas pueden dar el diagnóstico.

Las infecciones de la herida quirúrgica junto a las infecciones respiratorias, urinarias, las infecciones de catéter y las bacteriemias son las infecciones nosocomiales más frecuentes y no son objeto de este capítulo. Sí que conviene recordar que pueden ser causa de FOD infecciones ocultas como la sinusitis postintubación o la prostatitis-absceso prostático en el paciente sondado..

La colitis por *Clostridium difficile* puede manifestarse con fiebre y leucocitosis previamente a la diarrea .

Otras causas infecciosas de FOD nosocomial: Infección de Injertos vasculares y prótesis valvulares, úlceras de decúbito infectadas, meningitis (en especial postquirúrgicas)...

Entre las causas **no infecciosas** de FOD nosocomial destacamos:

- **Fiebre medicamentosa.**

- reacciones transfusionales. Rechazo de injerto-trasplante

- Síndrome de abstinencia de alcohol y otras drogas
- Insuficiencia suprarrenal, tiroiditis, pancreatitis. Gota, pseudogota
- Trombosis venosas profundas y tromboembolismo pulmonar.
- Enfermedades vasculocerebrales ,encefalitis, tumores(en especial del tronco cerebral)... ,que afecten al centro termorregulador. La fiebre es elevada, con pérdida del ritmo circadiano, sin respuesta a antipiréticos .

FOD NEUTROPÉNICA.

Los episodios de fiebre son frecuentes en los pacientes con neutropenia y son objeto de estudio en otro capítulo A menudo son breves pues se instaure con prontitud antibioterapia empírica. Si persiste la fiebre se debe pensar en :

- Infecciones micóticas (*Candida* , *Aspergillus*) .
- infecciones bacterianas resistentes o bien con focos sépticos.
- infecciones virales: especial atención a virus del herpes simple y CMV.
- toxoplasmosis, infecciones por micobacterias o patógenos exigentes (mycoplasma, bartonella...).
- enfermedad del injerto contra el huésped después de un trasplante de células hematopoyéticas.
- fármacos, efectos tóxicos de la quimioterapia.

FOD ASOCIADA AL VIH

La infección aguda por el VIH en el 50%-70% de los casos cursa con un síndrome mononucleósico en el que destaca la fiebre; aparece a los 5-28 días del contagio y suele autolimitarse en 2 semanas .Es difícil de diagnosticar si no se valoran los factores de riesgo para esta infección considerando que el período de seroconversión puede ser de > 3 meses. Puede ser causa de FOD y su diagnóstico precoz evitará severas complicaciones posteriores.

La propia infección “crónica” por el VIH puede ser también causa de FOD que es menos frecuente en los pacientes que reciben tratamiento antirretroviral.

La causa más común son infecciones oportunistas (80%) : destaca en nuestro medio la tuberculosis, pulmonar y/o extrapulmonar. Hoy en día ha disminuido la prevalencia de infecciones por otras micobacterias, la infección por CMV, y la criptococosis . La Gammagrafía con Ga puede ayudar a localizar una infección por *Pneumocystis Jiroveci*. Entre las neoplasias oportunistas los linfomas son sin duda la primera causa de FOD en estos pacientes.

TRATAMIENTO EN LA FOD CLASICA. (FIG 1)

Si tras un estudio razonable no hay diagnóstico tenemos dos opciones:

A-TRATAMIENTO EMPÍRICO. En general tiene escasa utilidad y puede impedir alcanzar un diagnóstico etiológico. Sólo está indicado cuando existe deterioro clínico del paciente . Ante la sospecha de tuberculosis miliar, se tratará por lo menos durante 6 semanas y si no hay respuesta, se buscarán otras posibles etiologías. Si pensamos en arteritis de la temporal, a pesar de biopsia negativa (daño segmentario), iniciaremos tratamiento con corticoides. Si se sospecha enfermedad de Still del adulto o fiebre reumática , está indicado tratar con antiinflamatorios no esteroideos.

Los **corticoides** pueden enmascarar la fiebre, y facilitar la diseminación de una infección .Debemos evitar su uso antes de descartar toda causa infecciosa, y emplearlos sólo en caso de enfermedad inflamatoria debilitante y peligrosa.

Tabla 2. PRUEBAS DIRIGIDAS EN LA FOD

Prueba indicada	Sospecha clínica
-----------------	------------------

Laboratorio:	
0-Cuantificación de Igs e IEF en sangre y orina de 24 h.	- Gammapatía monoclonal. Mieloma
1- Anti-DNA y Anti-ENA	- Colagenosis
2- Marcadores tumorales	- Neoplasias
3- Hormonas tiroideas, cortisol y catecolaminas	- Endocrinopatías. Neoplasias.
4- Fosfatasa alcalina ósea.	- Lesión ósea
Cultivos y serologías:	
5-Secreciones: esputo, exudado vaginal y cervical, orina, etc.)	
6- Líquido pleural, ascítico, LCR, articular...	- Infecciones
7- Cultivo del material de biopsia	
8- Serologías específicas.	
Métodos de imagen:	
9- Rx de senos, tórax	
10- Serie ósea radiológica.	Sinutisis, neumonía, empiema, derrame pleural, abscesos, tumores. Infecciones y neoplasias óseas.
11- Ecocardiograma	Endocarditis, pericarditis, mixoma auricular.
12- Transito gastroduodenal y enema	Enf. de Crohn, neoplasia de colon, divertículos.
13- Pielografías	Neoplasia, abscesos, quistes renales
14- Ecografía abdominal.	Enf. de vesícula, vía biliar, hígado o espacio subfrénico
15- TAC	Enf. del mediastino, retroperitoneo, abscesos toracoabdominales, pélvicos y cerebrales.
16- RMN	Enf. ósea, medula espinal, pelvis y grandes vasos torácicos
17- Gammagrafía tiroidea	Tiroiditis y neoplasia.
18- Gammagrafía ósea	Neoplasia ósea y osteomielitis
19- Gammagrafía pulmonar	TEP
20- Gammagrafía hepatoesplénica	Alteraciones en hígado y/o bazo.
21- Gammagrafía con Galio	Rastreo corporal: enf. infecciosas o tumorales.
22- PET / TC	Tumores
Exploraciones endoscópicas:	
23- Esofagogastroscofia	Enf de Crohn, Whipple, esofagitis, neoplasias Colitis ulcerosa, neo de colon, diverticulitis
24- Rectosigmoidoscopia	
25- Colonoscopia	
26- Broncoscopia	Lesión pulmonar.
Estudios anatomopatológicos:	
Biopsias:	
- Arteria temporal	Arteritis de la temporal
- Piel	Lesión cutánea
- Ganglio linfático	Adenopatía accesible
- Hígado	Alteración perfil hepático
- Medula ósea	Linfoma, TBC, Leishmania, Brucella
- Transbronquial.	Lesión pulmonar
Citología:	
LCR	
Líquido pleural	- Infecciones y/o neoplasias.
Líquido ascítico	

FIG 1. ALGORITMO DEL SEGUIMIENTO Y DIAGNÓSTICO DE LA FOD CLÁSICA

Los **antibióticos** a menudo disminuyen el rendimiento diagnóstico de hemocultivos y cultivos de biopsias, y pueden atenuar, pero no curar, la gravedad de un posible proceso infeccioso. En caso de inestabilidad de signos vitales, neutropenia, cirrosis, asplenia, fármacos inmunosupresores, sospecha de TB miliar o diseminada, criterios de endocarditis por gérmenes con cultivo negativo... está indicado su uso de forma empírica.

B- SEGUIMIENTO. En pacientes estables y a la espera de nuevos datos es mejor no realizar tratamientos específicos. La FOD prolongada (> 6 meses) tienen mejor pronóstico, sobre todo en ausencia de pérdida de peso. Es fundamental realizar de forma metódica una exploración física completa y repetir la anamnesis en búsqueda de nuevos síntomas y signos que puedan orientar la realización de nuevos estudios complementarios

BIBLIOGRAFIA

- Mackowiack PhA, Durack DT. Fiebre de Origen desconocido . En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds .Principles and practice of Infectious Diseases . 7th edition (Ed. española). Philadelphia:Elsevier Churchill Livingstone ; 2010. p. 788-79
- Díaz Menéndez M ,Barbado Hernández FJ, Gómez Cerezo J, Fabra Cadenas S, Zamora Vargas FX, López Diéguez M et al. Fiebre de origen desconocido :diferencias entre dos series clínicas distintas en un hospital universitario. Rev Clin Esp. 2007;207:13-5
- Norman DC, Wong MB, Yoshikawa TT. Fever of unknow origin in older persons .Infect Dis Clin of North Am 2007;21:937-46
- Gómez Gómez J, Hernández Torres A, Fernández-Rufete Cerezo A. Estudio del síndrome febril de origen desconocido. En: Gómez Gómez J, Gobernado M, eds. Enfoque clínico de los grandes síndromes infecciosos. 5ª edición. Madrid: Ergon ;2013. p.625-32
- Bord DH . Approach to the adult with fever of unknow origin .[Monografía en internet] Walthman (MA) UpToDate; 2011. [acceso 21 de diciembre de 2011] . Disponible en <http://www.uptodate.com/>.
- Horowitz HW. Fever of unknown origin or fever of too many origins? N Engl J Med. 2013 ;368(3):197-9
- Vanghese GM,Trowbridge P,Doherty T. Investigating and managing piexia of unknown origin in adults. BMJ.2010;341:c5470.