

Fiebre de duración intermedia

Antonio Rivero^a, José Luis Zambrana^b y Jerónimo Pachón^c

^aSección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. ^bLínea de Procesos Generales del Adulto. Hospital Alto Guadalquivir. Andújar. Jaén. ^cServicio de Enfermedades Infecciosas. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla. España.

La fiebre de duración intermedia (FDI) se define como la fiebre no focalizada de aparición en la comunidad, de 1 a 4 semanas de duración, que tras evaluación clínica y complementaria elemental permanece sin orientación diagnóstica. Esta evaluación debe incluir la realización de historia clínica y exploración física minuciosas, hemograma, creatinina sérica, elemental de orina y radiografía de tórax. La etiología de la FDI es poco conocida. En nuestro ámbito geográfico, el 70% de los casos están provocados por enfermedades infecciosas sistémicas (rickettsiosis, brucelosis, síndrome mononucleósico), seguidas de infecciones localizadas (7,7%), y siendo las vasculitis y neoplasias menos del 2%. En la mayor parte de los casos, la FDI podrá ser atendida de forma ambulatoria, garantizando la accesibilidad, salvo que no exista soporte social o aparezcan intolerancia digestiva o criterios de gravedad, precisándose entonces cuidados en régimen de hospitalización. Para la estrategia diagnóstica, teniendo en cuenta las etiologías más frecuentes, resulta útil establecer una serie de pautas básicas y ordenar el estudio en distintas etapas. La primera visita comprenderá historia clínica, hematimetría, bioquímica, hemocultivos, urocultivo, estudios serológicos para las etiologías más frecuentes, radiografía de tórax, así como otras exploraciones complementarias orientadas por los datos del paciente en la historia clínica. Los cuidados y pruebas diagnósticas sucesivas estarán condicionados por la evolución del paciente y los hallazgos de los estudios complementarios. Nuevos estudios realizados en diferentes ámbitos geográficos son precisos para conocer definitivamente su espectro etiológico.

Palabras clave: Fiebre de duración intermedia. FDI. Diagnóstico.

Fever of intermediate duration

Fever of intermediate duration (FID) is defined as non-localized fever occurring in the community, lasting from one to four weeks, and having no diagnostic

orientation after basic clinical, analytical and radiological evaluations are completed. These may include careful recording of clinical history, physical examination, hemogram, plasma creatinine determination, urinalysis, and chest radiography. The etiology of FID is still not completely defined. In our country, 70% of cases are caused by systemic infectious diseases (rickettsiosis, brucellosis, and mononucleosis syndrome) and 7.7% by localized infections; vasculitis and neoplasms account for less than 2%. In most cases FID can be attended on an outpatient basis, with the guarantee of the easy accessibility. In cases without social support or when there is digestive intolerance or criteria of severe disease, hospital care is required. For the diagnostic approach, it is useful to establish basic rules and to organize the study in several stages, taking into account the most frequent etiologies. The first visit would include elaboration of the clinical history, a hemogram, biochemistry analyses, blood cultures, urine culture, serological studies for the most frequent etiologies, a chest radiograph, and other examinations, as indicated by the clinical history data. The care provided and subsequent diagnostic studies performed will depend on the patient's progression and findings from additional studies. Further works conducted in various geographic settings are necessary to define the complete etiological spectrum of FID.

Key words: Fever of intermediate duration. FID. Diagnosis.

Introducción

En un paciente con fiebre a menudo coexisten signos, síntomas y datos clínicos que permiten orientar el origen de ésta, constituyendo en estos casos la fiebre un síntoma más de una enfermedad conocida. En otros casos, sin embargo, la fiebre es el único dato patológico con el que se manifiesta una enfermedad, no consiguiendo la valoración inicial del paciente orientar el origen de la misma. Este proceso caracterizado por la presencia de fiebre y la ausencia de signos o síntomas orientativos sobre su origen se denomina clínicamente fiebre no focalizada (FNF).

La duración de la fiebre es uno de los aspectos fundamentales en los que se basa el manejo diagnóstico y terapéutico de los pacientes con FNF (tabla 1). Así, ante un paciente con fiebre de corta duración (FCD), entendido como la FNF de menos de 7 días de duración y sin antecedentes de estancia hospitalaria o de inmunodeficiencia, la actitud diagnóstica y terapéutica se ha definido^{1,2}. Del mismo modo, existe una amplia

Correspondencia: Dr. J. Pachón.
Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Virgen del Rocío.
Avda. Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla. España.
Correo electrónico: jpachon@hvr.sas.junta-andalucia.es

Manuscrito recibido el 24-05-2002; aceptado el 04-09-2002.

TABLA 1. Definiciones de los tipos de fiebre

Fiebre no focalizada (FNF). Presencia de fiebre superior a 38 °C y ausencia de signos o síntomas orientativos sobre su origen

Fiebre de corta duración (FCD). FNF de menos de 7 días de duración y sin antecedentes de estancia hospitalaria o de inmunodeficiencia

Fiebre de duración intermedia (FDI). FNF con una duración entre 1 y 4 semanas, sin antecedentes de estancia hospitalaria, de inmunodeficiencia u otra enfermedad subyacente crónica que pueda ocasionar la presencia de fiebre, y que tras una evaluación clínica y complementaria elemental permanece sin orientación diagnóstica

Fiebre de origen desconocido (FOD clásica). FNF, con temperatura superior a 38,3 °C, durante un período mayor de 3 semanas, sin antecedentes de estancia hospitalaria, de neutropenia o de infección por el VIH y que persiste sin diagnosticar a pesar de estudios adecuados y después de al menos 3 visitas ambulatorias o tres días de estancia en el hospital

información referente a la denominada fiebre de origen desconocido (FOD)³⁻⁷, entendida ésta como aquella FNF con temperatura superior a 38,3 °C, medida en varias ocasiones, durante un período mayor de 3 semanas y que persiste sin diagnosticar a pesar de estudios adecuados y después de al menos 3 visitas ambulatorias o 3 días de estancia en el hospital (FOD clásica)³. En la última década, el concepto de FOD se ha expandido, definiéndose otras tres categorías que ocurren en huéspedes especiales: FOD nosocomial, FOD en neutropénicos y FOD en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)³.

Además, existen FNF que sin llegar a cumplir criterios de FOD persisten más de 7 días. Este tercer grupo, denominado fiebre de duración intermedia (FDI), está menos estudiado y, pese a ser un motivo más frecuente de consulta que la FOD, no existen directrices diagnósticas y terapéuticas ampliamente establecidas para su manejo.

La FDI se define, por tanto, como aquella situación clínica en la que existe una temperatura axilar termometrada de más de 38 °C diaria o intermitente (en este último caso al menos en dos ocasiones), que no se acompaña de focalidad clínica, con una duración entre 1 y 4 semanas, sin antecedentes de estancia hospitalaria, de inmunodeficiencia (incluyendo la infección por el VIH) u otra enfermedad subyacente crónica que pueda ocasionar la presencia de fiebre, y que tras una evaluación clínica y complementaria elemental permanece sin orientación diagnóstica. Esta evaluación clínica básica debe incluir la realización de una historia clínica y exploración física minuciosas, la realización de hemograma, creatinina sérica, análisis elemental de orina y una radiografía posteroanterior y lateral de tórax⁸⁻¹⁰.

Etiología de la fiebre de duración intermedia

Las causas de la FNF son numerosas, incluyéndose entre las más frecuentes las enfermedades infecciosas, las neoplasias y las enfermedades sistémicas. Sin embargo, la etiología de la FNF depende en gran medida de la duración de la fiebre y del estado de inmunidad del paciente. Así, se estima que las viriasis de curso

prolongado constituyen la causa más frecuente de la FCD¹¹. Por otra parte, en la FOD clásica la proporción de casos agrupados en categorías específicas de enfermedades ha cambiado poco en las últimas cuatro décadas, constituyendo la infección alrededor de un tercio de los casos, seguida de las neoplasias y de las conectivopatías^{3,6,12}.

La etiología de la FDI es poco conocida y son escasos los estudios que han intentado conocer las causas de ésta^{8,10}. De ellos, el más amplio es el llevado a cabo en el área de Sevilla donde casi el 70% de 505 casos de FDI fueron provocados por enfermedades infecciosas sistémicas, siendo la fiebre Q (21%), la brucelosis (19%), el tífus murino (8,5%) y el síndrome mononucleósico (9%) los procesos más frecuentemente observados. Otras causas de FDI menos habituales son infecciones localizadas (7,7%), representando los abscesos intraabdominales el 2,2%, y las vasculitis y neoplasias que representan menos del 2% de todas las FDI^{8,10}. Cabe señalar que casi el 19% de las FDI la etiología permanece desconocida y el proceso se autolimita⁸.

Atención clínica en los pacientes con fiebre de duración intermedia (fig. 1)

Nivel asistencial

El nivel asistencial donde debe ser atendido un paciente con FDI va a depender del nivel de cuidados que precise el paciente en cada momento, pudiendo estar implicados en la atención al proceso FDI distintos niveles asistenciales. Esta atención debe ser realizada desde un punto de vista integrador y de continuidad asistencial con objeto de mejorar la calidad en términos de accesibilidad, efectividad, seguridad, información y satisfacción del paciente^{13,14}.

Por motivos de eficiencia y comodidad para el paciente no parece recomendable realizar pruebas diagnósticas complementarias, encaminadas a conocer la etiología, en pacientes con FCD², en ausencia de afectación del estado general y de antecedentes de estancia hospitalaria o de inmunodeficiencia, dado que la gran mayoría de estos procesos están causados por viriasis que se autolimitan. No obstante, dado que el límite de 7 días es puramente arbitrario, con independencia del criterio de la duración de la fiebre, la valoración clínica del paciente, a través de la historia y exploración física y, eventualmente, exploraciones complementarias, nos indicará la posible gravedad o benignidad del proceso y, por tanto, permitirá tomar la decisión de poner o no en marcha exploraciones complementarias antes o después de dicha semana, así como el nivel de cuidados, en régimen ambulatorio o de hospitalización, que requiere el paciente.

En la mayor parte de los casos el paciente con FDI podrá y deberá ser atendido de forma ambulatoria⁹, idealmente en atención primaria. En aquellos casos en que el paciente no tenga el soporte social adecuado, presente intolerancia digestiva, afectación grave del estado general, o criterios de gravedad (tabla 2) se debe derivar al paciente al servicio de urgencias hospitalarias para valorar su ingreso. Del mismo modo, cuando no existen criterios de gravedad pero no se dispongan de recursos técnicos o capacitación profesional para el manejo de un paciente

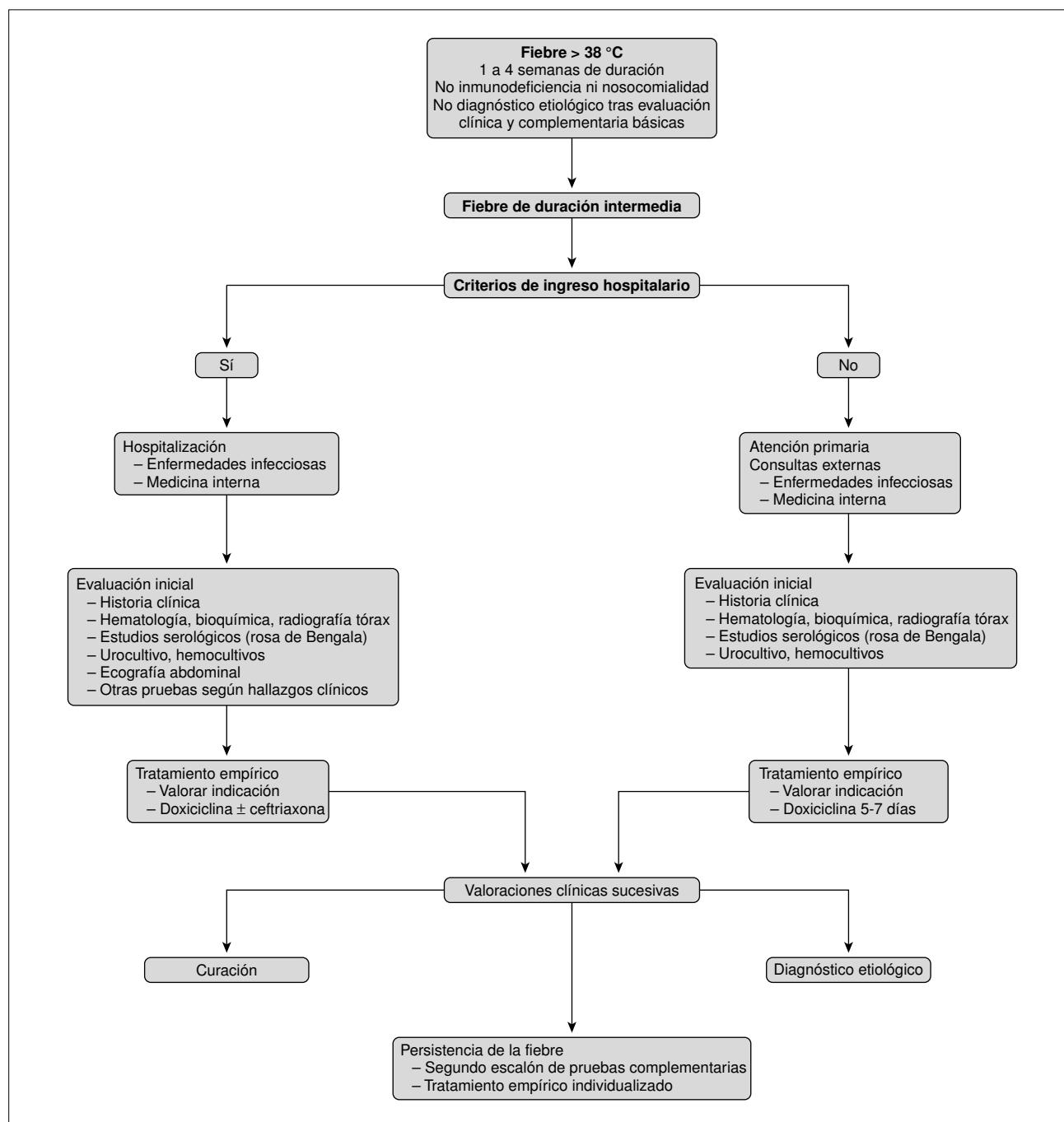


Figura 1. Atención clínica en los pacientes con fiebre de duración intermedia.

concreto, éste se debe derivar a consultas externas hospitalarias de enfermedades infecciosas o medicina interna.

Un aspecto que ha sido objeto de alguna controversia es si los pacientes con FNF deben manejarse en su domicilio o en régimen de hospitalización. En un estudio realizado en 135 pacientes con fiebre inexplicada de menos de 3 semanas de duración, atendidos en urgencias hospitalarias, el análisis multivariado comprobó que la detección de al menos uno de cinco criterios (edad superior a 50 años, diabetes mellitus, leucocitos totales > 15.000/ μ l,

neutrofilia con desviación a la izquierda, y velocidad de sedimentación globular [VSG] > 30 mm/h) predecía la presencia de infección bacteriana oculta, incluyendo bacteriemias (16% de los casos), en una proporción superior al 33%¹⁵. Sin embargo, este estudio presentaba, a nuestro juicio, algunos problemas metodológicos para dilucidar el tema en cuestión. Así, la inclusión de los pacientes con fiebre inexplicada se realizó sin tener en cuenta los resultados de las exploraciones complementarias iniciales en urgencias; de esta forma, de los 48 pacientes utilizados para la construcción de la regla

TABLA 2. Criterios de ingreso hospitalario de pacientes con fiebre no focalizada

1. Imposibilidad de manejo ambulatorio por falta de soporte social adecuado
2. Intolerancia digestiva
3. Enfermedades subyacentes crónicas de difícil control en presencia de fiebre prolongada
4. Afectación grave del estado general
5. Existencia de alguno de los siguientes criterios de gravedad:
 - a) Alteración aguda de funciones superiores
 - b) Presión arterial sistólica < 90 mm Hg o reducción > 40 mm Hg respecto a la presión arterial basal
 - c) Signos de hipoperfusión periférica
 - d) Oligoanuria
 - e) Signos de insuficiencia respiratoria
 - f) Signos de coagulopatía
 - g) Leucocitosis > 15.000/ μ l

pronóstica, en 28 casos (58%) el diagnóstico se había realizado tras las exploraciones complementarias iniciales (22 casos por el análisis de orina y 6 por la radiografía de tórax), por lo que no se pueden incluir en el concepto real de fiebre inexplicada, dado que existía un foco definido tras la evaluación inicial¹⁵. En cambio, en el estudio realizado en España, sobre 505 pacientes que cumplían los criterios de FDI, 56 pacientes presentaron bacteriemia (11%), de las cuales 38 eran causadas por *Brucella melitensis* (enfermedad detectable en urgencias por el test del rosa de Bengala que presenta una sensibilidad del 94%¹⁶) y 9 por *Salmonella typhi*, de forma que únicamente 9 casos (1,7%) presentaban bacteriemia de foco no conocido⁹.

Otro análisis sobre la seguridad del manejo ambulatorio de las FDI, puede realizarse a partir de las bacteriemias detectadas tras el alta en urgencias. En un estudio realizado en nuestro país durante 2 años en un área de urgencias hospitalarias¹⁷, sobre 61 episodios de bacteriemias detectadas tras el alta, 19 fueron bacteriemias sin focalidad aparente, las cuales ocurrieron en pacientes con sida, usuarios de drogas parenterales, portadores de catéteres venosos permanentes, valvulopatías y úlceras cutáneas, siendo el único factor de riesgo independiente para la bacteriemia sin focalidad la presencia de estas enfermedades subyacentes, las cuales son excluyentes en su mayoría del concepto de FDI anteriormente expresado⁸⁻¹⁰.

Además, debe tenerse en cuenta que todos los estudios anteriores se han realizado sobre pacientes atendidos en áreas de urgencias hospitalarias. Ello condiciona, con alta probabilidad, que exista un sesgo en el sentido que los resultados se extraigan de un grupo de pacientes que reflejen los de mayor gravedad entre aquellos con FNF. Por todo ello, creemos que existen datos concluyentes en cuanto a la seguridad del cuidado de los pacientes con FDI en régimen comunitario, una vez excluidos los criterios detallados en la tabla 2.

Estrategia diagnóstica inicial

La estrategia diagnóstica de la FDI debe plantearse, a tenor de los datos anamnésicos, exploratorios y complementarios, de forma individualizada en cada

paciente. Sin embargo, teniendo en cuenta las etiologías más frecuentes en nuestro ámbito geográfico⁸ resulta útil establecer una serie de pautas básicas que se deben seguir ante un paciente con FDI y ordenar el estudio en distintas etapas.

Así, en la primera visita y sea cual sea el nivel asistencial donde el paciente sea atendido, es imprescindible realizar una anamnesis y exploración física minuciosas y exhaustivas. La historia debe recoger datos laborales y de aficiones, de exposición ambiental, de viajes, de hábitos tóxicos, alimentarios y de riesgo, así como contacto con animales y picaduras. La exploración física ha de ser completa y dirigida, incluyendo examen de piel y mucosas, cavidad oral y adenopatías.

Con relación a las exploraciones complementarias deben solicitarse en la primera visita un hemograma, VSG, concentraciones plasmáticas de glucosa, creatinina sérica, transaminasas, fosfatasa alcalina y bilirrubina, así como serología de *Brucella* spp. (incluyendo test de Rosa de Bengala como técnica de diagnóstico rápido), *Coxiella burnetii*, *Rickettsia conorii* y *Rickettsia typhi*. Además, si es posible, se deben practicar un urocultivo y 3 hemocultivos seriados con incubación prolongada, coincidiendo con un ascenso de la temperatura superior a 38 °C². Por otra parte, y sobre la base de los hallazgos obtenidos en la anamnesis y exploración física, se debe considerar la realización de otras exploraciones complementarias que puedan ayudar a alcanzar el diagnóstico, como ecografía abdominal, baciloscopias de esputo, coprocultivo y/o serología de citomegalovirus, virus de Epstein-Barr y *Leptospira* spp., entre otras.

Tratamiento empírico inicial

Dada la importancia que las etiologías infecciosas tienen como causa de la FDI es obligado plantear la posibilidad del uso de antimicrobianos en su manejo terapéutico. Este aspecto no está resuelto mediante estudios controlados. No obstante, un tratamiento empírico sería lógico desde un punto de vista clínico si pudiéramos elegir un antimicrobiano que fuese efectivo para una proporción elevada de pacientes, en función de las etiologías más frecuentes en un área geográfica determinada, y que fuese de fácil administración. El objetivo de este tratamiento sería acortar el período febril en los casos producidos por microorganismos sensibles al tratamiento empleado, realizándose la programación terapéutica definitiva una vez que se conozca la etiología concreta de la FDI en el paciente determinado. Doxiciclina es un fármaco activo frente a una importante proporción de causas de la FDI en nuestro ámbito geográfico^{8,10}, con una biodisponibilidad oral del 93%¹⁸, en general bien tolerado y de bajo precio, considerándose el tratamiento de elección para el tifo murino y la fiebre Q aguda¹⁹. Por ello, en nuestra opinión, doxiciclina podría ser considerado el tratamiento electivo empírico en la FDI, hasta conocer la etiología en cada paciente, a dosis en adultos de 100 mg orales cada 12 h durante 5-7 días. Si el paciente requiere ingreso hospitalario por motivos sociales o por intolerancia digestiva, el tratamiento debe llevarse a cabo con doxiciclina oral o intravenosa a las mismas dosis.

Las fluorquinolonas han sido utilizadas para el tratamiento de las rickettsiosis causantes de la FDI en nuestro ámbito geográfico, con buenos resultados de

ciprofloxacino en casos aislados de tifus murino²⁰ y de ofloxacino y pefloxacino en la fiebre Q¹⁹, por lo que podrían ser consideradas para el tratamiento empírico de la FDI. Sin embargo, no son más eficaces que la doxiciclina y tienen que ser administradas 14 a 21 días en la fiebre Q aguda para ser efectivas¹⁹. Por otra parte, la resistencia a fluorquinolonas de otro patógeno comunitario, como *Streptococcus pneumoniae*, entre otros factores, está asociada al uso de estos compuestos²¹, elevándose la CIM de la mayor parte de las fluorquinolonas en las cepas resistentes²². Ello hace que, en nuestra opinión, el uso juicioso de los antimicrobianos en la comunidad desaconseje la elección de las fluorquinolonas como tratamiento empírico de primera línea en la FDI.

En cuanto a la actitud terapéutica empírica, en aquellos casos en los que el motivo del ingreso fuera la existencia de criterios de gravedad (v. tabla 2), debe considerarse la frecuencia de las etiologías de la FDI, así como los escasos datos en la literatura sobre la etiología de las bacteriemias extrahospitalarias en pacientes sin foco conocido, las cuales están mayormente producidas, además de por *Brucella melitensis*^{9,23}, por *Escherichia coli*, *Streptococcus* spp. y *Salmonella* spp.^{9,15,23,24}. Con esta base, la asociación de doxiciclina más una cefalosporina de tercera generación sería una opción razonable como tratamiento empírico, hasta conocer la etiología precisa. La elección de la ceftriaxona, a dosis de 2 g intravenosos cada 24 h, tendría la ventaja de la facilidad de su administración cada 24 h en caso de continuación del tratamiento en régimen domiciliario.

Valoraciones clínicas sucesivas

El paciente con FDI debe valorarse por segunda vez en un tiempo aproximado de una semana tras la primera visita. En ella debe volver a evaluarse el estado del paciente, con anamnesis y exploración física, y valorar las pruebas complementarias recibidas, pudiendo ocurrir tres posibilidades. La primera es que la fiebre haya desaparecido espontáneamente o con el tratamiento con doxiciclina, en cuyo caso sería conveniente una revisión ulterior del paciente en el plazo de 3-4 semanas, para confirmar la buena evolución e intentar conocer la etiología de la FDI con el seguimiento de los estudios serológicos para los patógenos anteriormente indicados. La segunda posibilidad es que se haya alcanzado un diagnóstico preciso, en cuyo caso se procederá al manejo específico de la enfermedad correspondiente. Una tercera posibilidad es que persista la fiebre y no hayan transcurrido 4 semanas desde el comienzo de ésta, en cuyo caso debemos solicitar un segundo escalón de pruebas complementarias, que incluirían sedimento urinario, nueva radiografía de tórax, estudios de imagen de los senos paranasales, ecografía abdominal si no se había realizado en la visita anterior, tomografía computarizada (TC) de abdomen si la ecografía no fuera diagnóstica, nuevos hemocultivos con incubación prolongada, baciloscopias de esputo y/o nuevos estudios serológicos que deberán incluir citomegalovirus y *Leptospira* spp., entre otras exploraciones que deberán estar guiadas por los hallazgos clínicos y los resultados analíticos obtenidos. En esta situación el tratamiento con doxiciclina oral a dosis de 100 mg cada 12 h durante 7 días debe ser recomendado, si no se hubiera instaurado en la primera visita, o doxiciclina

más ceftriaxona en caso de que existan criterios de gravedad. Si se había indicado doxiciclina y no hubiese existido respuesta clínica debe valorarse la necesidad de un nuevo tratamiento empírico individualizado en función de los datos clínicos y los resultados de los estudios complementarios existentes, sin olvidar que una opción es no prescribir antimicrobianos si no existen criterios de gravedad ni datos que sugieran una etiología concreta de la fiebre.

El paciente debe ser valorado de nuevo en un tiempo aproximado de 7 días después. Si el paciente mantuviera la fiebre, con una duración superior a 4 semanas y las exploraciones solicitadas hubieran resultado negativas o no orientativas de una exploración diagnóstica, el paciente cumplirá criterios de FOD, debiéndose continuar el estudio en este sentido^{3,12}.

Como ya se ha discutido, los pacientes con FDI pueden ser atendidos y seguidos en régimen ambulatorio, mientras que no exista alguno de los criterios de ingreso hospitalario detallados en la tabla 2. En este mismo sentido, si bien la cadencia entre las visitas debe ser aproximadamente de una semana, es conveniente garantizar la accesibilidad del paciente, para que pueda consultar en menor plazo si aparecieran nuevos síntomas o signos que ayuden a orientar la causa de la fiebre.

Conclusiones

En resumen, la FDI es una entidad frecuente y poco estudiada que ocasiona un gran número de consultas médicas en atención primaria o en áreas de urgencias. En una importante proporción de casos obedece a procesos infecciosos agudos y tratables. La atención sistematizada a este proceso permite que su atención, en orden a su diagnóstico y tratamiento, se realice en la mayoría de los casos en un nivel de cuidados ambulatorio. Son precisos nuevos estudios realizados en diferentes ámbitos geográficos para conocer definitivamente su espectro etiológico.

Bibliografía

1. Ruiz Galiana J. Aproximación diagnóstica al enfermo con fiebre. *Medicine* 1994;69:3027-33.
2. Pachón J, Viciano P. Fiebre sin focalidad en urgencias. En: Picazo J, Romero J, editores. *Conceptos actuales en Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica: Infección en Urgencias*. Madrid: Eurobook, 1996; p. 1-14.
3. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin – reexamined and redefined. En: Remington JS, Schwartz MN, editors. *Current Clinical Topics in Infectious Diseases*. St. Louis: Mosby-Year Book, 1991; p. 35-51.
4. De Kleijn EHA, Vandenbroucke JP, Van der Meer JW. Fever of unknown origin (FUO): I. A prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. *Medicine (Baltimore)* 1997;76:392-400.
5. De Kleijn EHA, Van Lier HJJ, Van der Meer JW. Fever of unknown origin (FUO): II. Diagnostic procedures in a prospective multicenter study of 167 patients. *Medicine (Baltimore)* 1997;76:401-14.
6. Arnow PM, Flaherty JP. Fever of unknown origin. *Lancet* 1997;350:575-80.
7. Lozano de León F, León Jiménez EM, Gómez Mateos JM, Corzo Delgado JE. Fiebre de origen desconocido: actitudes diagnósticas. *Medicine* 1998;77:3558-66.
8. Viciano P, Pachón J, Cuello JA, Palomino J, Jiménez-Mejías ME. Fever of intermediate duration in the community: a seven year study in the South of Spain. En: *Program and abstracts of the 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*; 1992 October 11-14; Anaheim, Ca, USA. Washington: American Society for Microbiology, 1992; abstract 683.

9. Bernabeu Wittel M, Cordero E, Viciano P, Pachón J. Etiología y criterios de ingreso en el síndrome febril sin focalidad. *Med Clin (Barc)* 1999;113:718-9.
10. Bernabeu Wittel M, Pachón J, Alarcón A, López Cortés LF, Viciano P, Jiménez Mejías ME, et al. Murine typhus as a common cause of fever of intermediate duration. A 17-year study in the south of Spain. *Arch Intern Med* 1999;159:872-6.
11. Gelfand JA, Sheldon MW. Fever of unknown origin. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995; p. 536-49.
12. Ramos Rincón JM, Ramos Guevara R, Herrero Huerta F. Fiebre de origen desconocido en Medicina Interna. Experiencia de autores españoles durante 20 años. *An Med Interna (Madrid)* 1997;14:585-92.
13. Guía de diseño y mejora continua de procesos asistenciales. Sevilla: Consejería de Salud, 2001.
14. Lorenzo Martínez S. ¿Gestión de procesos en Asistencia Sanitaria? *Rev Calidad Asistencial* 1999;14:243-4.
15. Mellors JW, Horwitz RI, Harvey MR, Horwitz SM. A simple index to identify occult bacterial infection in adults with acute unexplained fever. *Ann Intern Med* 1987;147:666-71.
16. Colmenero JD, Porras JJ, Valdivielso P, Porras JA, De Ramón EE, Cause M, et al. Brucellosis: estudio prospectivo de 100 casos. *Med Clin (Barc)* 1986;86:43-8.
17. Tudela P, Queralto C, Giménez M, Carreres A, Tor J, Sopena N, et al. Detección de bacteriemia en los pacientes dados de alta en urgencias: estudio de 61 episodios. *Med Clin (Barc)* 1998;111:201-4.
18. Standiford HC. Tetracyclines and Chloramphenicol. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000; p. 336-48.
19. Maurin M, Raoult D. Q fever. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12:518-53.
20. Raoult D, Drancourt M. Antimicrobial therapy of rickettsial diseases. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:2457-62.
21. Ho PL, Tse WS, Tsang KWT, Kwok TK, Ng TK, Cheng VCC, et al. Risk factors for acquisition of levofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: A case-control study. *Clin Infect Dis* 2001;32:701-7.
22. Urban C, Rahman N, Zhao X, Mariano N, Segal-Maurer S, Drlica K, et al. Fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae* associated with levofloxacin therapy. *J Infect Dis* 2001;184:794-8.
23. Cartón JA, García-Velasco G, Maradona JA, Pérez F, Asensi V, Arribas JM. Bacteriemia extrahospitalaria en adultos. Análisis prospectivo de 333 episodios. *Med Clin (Barc)* 1988;90:525-30.
24. Javaloyas M, Jarné J, García D, Gudiol F. Bacteriemia en pacientes dados de alta desde el servicio de urgencias. *Med Clin (Barc)* 2001;116:692-3.