

11227

7
2y



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

División de Estudios de Postgrado
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de medicina interna
Centro Médico Nacional Veracruz

**NAPROXEN VS ACETILSALICILICO EN EL
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE FIEBRE
DE ORIGEN INDETERMINADO EN PACIEN-
TES CON LINFOMA.**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN.**

TESIS DE POST-GRADO

Para obtener el titulo en la especialidad de:
MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A :

Dr. Héctor Arzeola Muciño

Asesores:

Dr. Alfonso Flores Sobrevilla

Dr. Agustín Ocejo Rodríguez





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N D I C E

TITULO DEL PROYECTO.....	8
INTRODUCCION.....	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
HIPOTESIS.....	15
OBJETIVOS.....	17
MATERIAL Y METODOS.....	19
RESULTADOS.....	22
DISCUSION.....	24
BIBLIOGRAFIA.....	27

A mis padres:

Por que su amor y
apoyo, han sido -
impresindibles en
mi formación por
la vida.

Ma. MAGDALENA MUCIÑO DE LA R.

FRANCISCO ARREOLA R.

A mi esposa:

Por su paciencia,
confianza y sobretodo,
el gran cariño que me
manifiesta. Con mucho
amor.

EVERT LUNA ARCE.

A mis hermanos:

Que han sido ejemplo y
apoyo en los momentos
dificiles. Siempre los
amare.

ARMANDO.
JOSE LUIS.
JUAN ANTONIO.

A mis cuñadas:

Por su comprensión,
amor y el cariño
invaluable de mis
sobrinos.

TRINIDAD CAMACHO DE ARREOLA.
SARAI CASTILLO DE ARREOLA.

A mis maestros:

**En especial a mis asesores
de tesis.**

**Siempre quedaran como una
parte de mi vida por su
enseñanza, que es de valor
incalculable.**

**DR. ALFONSO FLORES SOBREVILLA.
DR. AGUSTIN OCEJO RODRIGUEZ.
DR. HORACIO LOM ORTA.
DR. ISIDRO HOYOS CALLEJA.
DR. MANUEL VALLEJO BARRAGAN.
DR. MIGUEL ANGEL DELGADO G.**

A mis compañeros Residentes:

Que siempre me consideraron
su amigo y me alentaron en
los momentos difíciles.

Drs. ANGEL R. DELFIN.
ERNESTO LOPEZ.
GASPAR A. SOLIS.
ROSALINO VAZQUEZ.
JESUS MONTESANO DELFIN.
FERNANDO MEDINA M.
MARTIN RUY SANCHEZ T.
GABRIEL LARA F.

TITULO DEL PROYECTO.

**NAPROXEN VS ACIDO ACETILSALICILICO EN EL
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE FIEBRE DE
ORIGEN INDETERMINADO EN PACIENTES
CON LINFOMA**

INTRODUCCION

La fiebre es un fenómeno muy antiguo y su significado en la enfermedad sigue siendo un enigma. Muchos mamíferos desarrollan fiebre, sin embargo, no está completamente aclarado cuando es perjudicial o benéfica para el huésped. Probablemente sea una de las manifestaciones de enfermedad mejor conocidas en todas las civilizaciones que se tienen conocimiento. Basta nombrar a Hipócrates con su teoría humoral, la Biblia que ve a la fiebre dentro de la enfermedad como un castigo divino. En 1587 fué catalogada como preludio de muerte en el este Europeo. Fué hasta 1868 en que inicia la ciencia de la termometría con la regulación de la temperatura y fiebre incorporando las teorías fisiológicas de la termorregulación a la explicación de la fiebre. Así, en nuestro siglo, específicamente en 1953, se demuestra que los leucocitos contienen un factor que induce fiebre (3,4 y 7).

Por acción de los pirogenos, siendo el mas importante la Interleucina I (II-1), sobre el sistema nervioso central ocurre fiebre. El número de inductores de II-1 es muy grande y abarca partículas inertes, microorganismos completos, complejos Ag-Ac, diversos componentes de los microorganismos hasta extractos celulares (4).

La fiebre es solo una de las respuestas que provocan la II-1 y los otros pirogenos endógenos, entre otras, es bien conocida la degradación de proteínas musculares por activación lisosomal, a su vez, estimulada por la PG-E2 (9). Se sabe que la II-1 favorece la síntesis local de prostaglandinas E en el hipotálamo y que estas sustancias parecen ser necesarias para el efecto pirogeno, además de estas, participan el AMPc y algunos iones. El Acido Acetilsalicílico (AAS) y el Acetamino-

fen ejercen su acción antipirética en parte porque impiden la síntesis de prostaglandinas E hipotalámicas. La dosis anti---piretica del AAS es de 325agr a 1 gramo cada 3 o 4 horas.

El Naproxén es un agente antipirético, analgésico y anti---inflamatorio, se ha observado que tiene igual actividad que el AAS en estudios en animales y ensayos clinicos comparando es---pecificamente su acción antipirética, la dosis es de 250 agr. 2 veces al dia.

El desarrollo de fiebre en pacientes con cancer es frecuen---temente indicio de infeccion sin embargo no siempre es asi (6). Chang toma como un reto para el clinico el desarrollo de la ---fiebre persistente en pacientes sin evidencia obvia de infe---cción, esto, adquiere importancia debido a la urgencia y necesi---dad de dar un tratamiento pronto y apropiado. Los estudios de este autor sugieren que el naproxén induce lisis de la fiebre---neoplásica siendo de gran utilidad en el diagnostico diferen---cial con fiebre de origen infeccioso en pacientes con cancer y---fiebre (6,12). Recordando que anteriormente se utilizó la prue---ba de Tetrazolina nitroazul como diagnostico de laboratorio ---rapido en la infección bacteriana en pacientes con linfoma (5).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La fiebre es un problema muy comun en pacientes con cancer la causa puede ser infecciosa o no. Estudios previos han demostrado la gran utilidad que tiene el naproxén para el diagnostico diferencial de fiebre de origen infeccioso o neoplásico. Se considera que una posible via para suprimir la fiebre es la inhibición en la síntesis de prostaglandinas E2. En nuestro estudio comparamos la acción del Acido Acetilsalicílico, que sabemos tiene esta propiedad, con el Naproxén y placebo en pacientes con Linfoma y fiebre.

HIPOTESIS

HIPOTESIS VERDADERA.

- H1: El Acido Acetilsalicilico tiene igual utilidad que el ---- Naproxén en el diagnostico diferencial de fiebre de origen indeterminado en pacientes con Linfoma.
- H2: El Acido Acetilsalicilico tiene mas utilidad que el Naproxén en el diagnostico diferencial de fiebre de origen indeterminado en pacientes con Linfoma.

HIPOTESIS DE NULIDAD.

- H0: El Acido Acetilsalicilico no tiene utilidad en el diagnostico diferencial de fiebre de origen indeterminado en pacientes con linfoma.

OBJETIVOS.

Evaluar la utilidad del Acido Acetilsalicilico comparado -
con el Naproxén en el diagnostico diferencial de fiebre de ---
origen no determinado en pacientes con Linfoma.

MATERIAL Y METODOS.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Siete pacientes con diagnóstico de Linfoma y fiebre de origen indeterminado fueron tratados con Naproxén, Acido Acetil---salicílico (AAS) y placebo en el servicio de Hematología y ---Medicina Interna en el Centro Médico Nacional Veracruz, donde fueron seleccionados y evaluados. Todos los pacientes tenían --diagnóstico establecido de Linfoma mediante examen Histopatológico. Se seleccionaron a los pacientes que ingresaron durante el periodo comprendido del día 1 de marzo de 1990 al 31 de enero de 1991. Los criterios de inclusión fueron: 1) Temperatura--igual o mayor de 38.3 Gc, 2) Duración de la fiebre por un mínimo de 72 hrs, 3) sin evidencia de infección al examen clínico -inicial y por laboratorio de rutina y 4) Rx de tórax sin datos-de proceso infeccioso. Los criterios de no inclusión fueron: 1) Pacientes con evidencia de proceso infeccioso, 2) Pacientes con contraindicación para el uso de AAS o Naproxén, 3) Pacientes --que previo al ingreso hallan sido tratados con un esquema completo de antibióticos y 4) Pacientes que fueron tratados con --quimioterapia intensiva previo a su ingreso. El diagnóstico ---final de fiebre de origen indeterminado en todos los pacientes--fué correlacionado con la respuesta a los antibióticos, Naproxén y AAS.

Los exámenes de laboratorio que se tomaron al ingreso fueron: Biometría Hemática completa (BHC) , Química Sanguínea (QS) Urocultivo (UC), Hemocultivo (HC), y cultivo de expectoración. Se determinó la temperatura axilar cada 3 horas. La adminis---tración del Naproxén, AAS y placebo fué al azar y las dosis ---fueron de 250 mgr dos veces al día y 500 mgr cada 8 hrs para el primero y el segundo respectivamente. Si en 72 hrs no se presentava lisis de la fiebre se descontinuó el medicamento.

Si existio lisis de la fiebre el tratamiento se continuo hasta 7 dias.

RESULTADOS

La Tabla No 1 muestra las características clínicas de los 7 pacientes analizados. De ellos, 3 fueron femeninos y 4 masculinos. El rango de edad fué de 24 a 82 años. Solo un paciente tenía fiebre de más de 3 semanas de duración antes de su ingreso, otro 2 semanas y el resto una semana. Las radiografías de tórax no mostraron evidencia de proceso infeccioso agudo o activo. Todos los pacientes presentaron fiebre de más de 39 Gc. Los cultivos solicitados a todos los pacientes fueron negativos a excepción de uno de ellos, que estaba recibiendo placebo, el cultivo fué positivo en orina, desarrollando colonias de E. Colli.

Los resultados del tratamiento establecido se pueden observar en la Tabla 3. Tres de los 7 pacientes fueron tratados con Naproxén, dos con AAS y dos con placebo. De los pacientes que recibieron placebo, uno de ellos presentó urocultivo positivo con desarrollo de colonias para E. Colli. Por lo cual se administró antibiótico específico al cuarto día, presentando lisis de la fiebre completamente hasta el séptimo día. El otro paciente con placebo no presentó lisis en el tercer día, los cultivos se reportaron negativos, por lo que se administró Naproxén con resultados favorables. Se considero que la fiebre era de origen neoplásico. Los pacientes que recibieron Naproxén y AAS presentaron lisis de la fiebre dentro de los primeros tres días. La respuesta en los dos casos fué espectacular y en ninguno de ellos hubo recurrencias. En el paciente que presentó fiebre por infección no observamos modificaciones con el Naproxén o el AAS ya que estaba recibiendo placebo.

TABLA 1
 CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS PACIENTES
 DEL ESTUDIO

PACIENTE	DIAGNOSTICO	EDAD (AÑOS)	DURACION DE LA FIEBRE EN SEMANAS	TEMPERATURA MAXIMA EN GC
1	ENF. HODGKIN CEL. MIXTA	43	3	40.0
2	LINFOMA MALIGNO DIFUSO BIEN DIF.	58	1	39.2
3	ENF. HODGKIN ESCLEROSIS NOD.	24	1	40.4
4	LINFOMA LINFOCI- TICO NODULAR	82	1	39.4
5	LINFOMA LINFOCI- TICO BIEN DIFE- RENCIADO DIFUSO	49	2	39.2
6	ENF. HODGKIN CON PRED. LINFOCITICO	69	1	39.4
7	LINFOMA NO HODG- KIN DE LINFOCITOS GRANDES INDIF.	63	1	40.0

TABLA 2
DATOS DE LABORATORIO Y GABINETE

PACIENTE	UROCULTIVO	HEMOCULTIVO	CULTIVO DE EXPECTORACION	RADIOGRAFIA DE TORAX
1	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NORMAL
2	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NORMAL
3	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NORMAL
4	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NORMAL
5	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NORMAL
6	DESARROLLO E. COLI.	NEGATIVO	NEGATIVO	NORMAL
7	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NORMAL

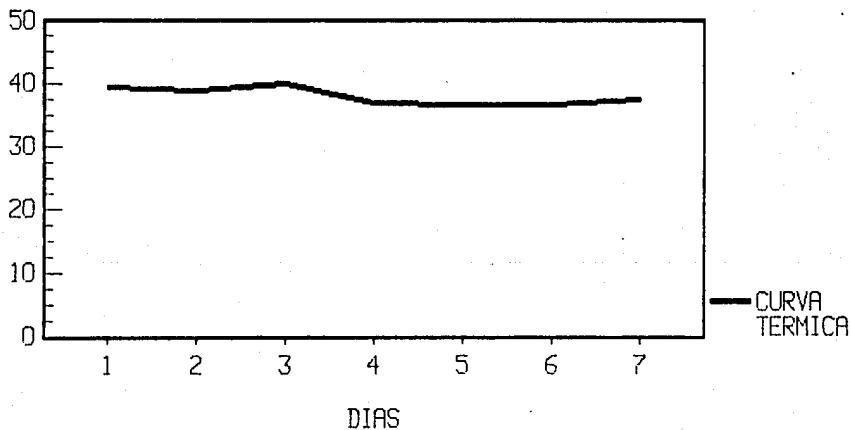
TABLA 3
DATOS DEL TRATAMIENTO

PACIENTE	LISIS DE LA FIEBRE CON ANTIBIOTICOS	LISIS DE LA FIEBRE CON NAPROXEN	LISIS DE LA FIEBRE CON A.A.S.	LISIS DE LA FIEBRE CON PLACEBO	CAUSA DE LA FIEBRE
1	(-)	SI	(-)	(-)	NEOPLASICA
2	(-)	(-)	SI	(-)	NEOPLASICA
3	(-)	(-)	(-)	NO	NEOPLASICA
4	(-)	SI	(-)	(-)	NEOPLASICA
5	(-)	(-)	SI	(-)	NEOPLASICA
6	SI	(-)	(-)	NO	INFECCIOSA
7	(-)	SI	(-)	(-)	NEOPLASICA

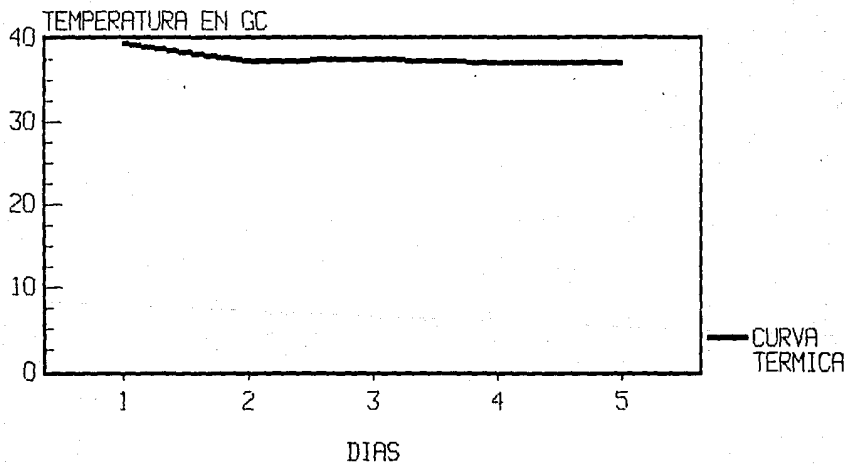
(-) = NO SE ADMINISTRO ESE MEDICAMENTO AL PACIENTE.

GRAFICA 1
CURVA TERMICA EN PACIENTES CON NAPROXEN

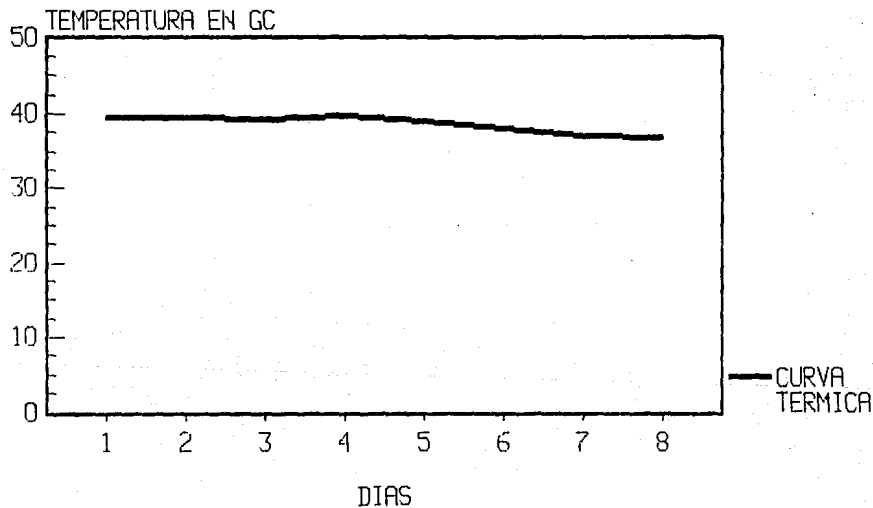
TEMPERATURA EN GC



GRAFICA 2
CURVA TERMICA EN PACIENTES CON
ACIDO ACETILSALICILICO



GRAFICA 3
CURVA TERMICA EN PACIENTES CON PLACEBO



DISCUSSION.

El Naproxén se ha utilizado comunmente en la practica médica como un agente analgesico y antiinflamatorio. En estudios reportados en 1984, se observo la utilidad de este medicamento en el diagnóstico diferencial de fiebre en pacientes con Cancer. Nosotros comparamos este medicamento con el AAS. Los resultados que obtuvimos fueron que tiene la misma utilidad el uso de cualquiera de estos dos medicamentos al tratar de dilucidar el origen de la fiebre en pacientes con cancer. El estudio lo realizamos en pacientes con linfoma, ya que por su conocido efecto antiagregante plaquetario no quisimos exponer a otros pacientes, tales como Leucémicos con trombocitopenia. Fueron solo siete pacientes elegibles para este estudio, sin embargo, este estudio puede ser la base para otros que abarque un mayor número de pacientes y en el que puedan incluir a otros pacientes con cancer en diferente localización (tomando en cuenta las contraindicaciones de este par de medicamentos) y así saber si tienen relevancia estadística.

Definitivamente, adquiere gran importancia el uso de cualquiera de estos dos medicamentos en pacientes en quien es difícil establecer la causa de la fiebre. Los efectos colaterales del Naproxén y el AAS incluyen: Dolor epigástrico, sangrado intestinal oculto, úlcera gástrica, alteraciones plaquetarias y reacciones de hipersensibilidad. La mayoría de estas se puede evitar seleccionado a los pacientes y sobre todo que las dosis requeridas son mínimas, y el tiempo de administración es corto, ya que generalmente se observa lisis de la fiebre dentro de las primeras 72 horas de iniciado el medicamento. Un punto que debiera estudiarse es durante que tiempo se utilizará el medicamento sin que exista recurrencia de la fiebre.

Una ventaja mas que tenemos con el uso de estos medicamentos es que se reduce la estancia hospitalaria, y el hecho de no obtener lisis de la fiebre en menos de 72 horas, apoya fuertemente la posibilidad de que la causa de la fiebre, sea de origen infeccioso.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Chang JC, Gross HM. Utility of Naproxen in the differential diagnosis of fever of undetermined origin in patients with cancer. *Am J Med* 1984; 76:597-603.
- 2.- Cashman TM, et al. Comparative effects of Naproxen and Aspirin on fever in children. *J Ped* 1979; 95:626-9.
- 3.- Atkins E. Fever: the old and the new. *J Inf Dis* 1984;149 : 339-48.
- 4.- Lifshits A. Nuevas ideas sobre la fiebre. *Gac Med Mex* - 1988; 124: 419-34.
- 5.- Chang C, et al. Nitroblue tetrazolium test in disease and other malignant Lymphomas. *Arch Int Med* 1984; 133:481-3.
- 6.- Nachman J, et al. Fever and neutropenia in children with neoplastic disease. *Cancer* 1980; 45:407-12.
- 7.- Kluger D, et al. Fever and survival. *Science* 1975;144 :- 166-68.
- 8.- Danzl D. Hyperthermic syndromes. *Postgraduate* 1988; 37:- 157-62.
- 9.- Baracos V, et al. Stimulation of muscle protein degradation and prostaglandin release by leucocytic pyogen. -- *N Engl J Med* 1983; 308: 553-58.
- 10.- Burke C. Clinical Implications of Fever. *Postgraduate* -- 1989; 85: 188-200.
- 11.- Azeemuddin S. The effect of Naproxen on fever in children with malignancies. *Cancer* 1987; 59: 1966-68.