

11237
32

Autenticado por el Sistema de Seguridad Social de México (SSS) de la UNAM a través de un formato electrónico de control de contenido. El contenido de este documento es responsabilidad del autor. JESUS BONILLA ROJAS

FECHA: 29-Septiembre-2003

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE PEDIATRIA

RUIZ LOPEZ JUAN KARLOS

Am. PA



PROCOLO DE INVESTIGACIÓN

[Handwritten signature]
RECIBIDO

NAPROXEN COMO PRUEBA DIAGNOSTICA DE FIEBRE
POR ACTIVIDAD TUMORAL

Dr. Jesús Bonilla Rojas
Residente de cuarto año de Pediatría Médica

Tutor:
Dr. Javier Enrique López Aguilar
Médico Adscrito Oncología Pediátrica

[Handwritten signature]
I. M. S. S. - IMSS
HOSPITAL DE PEDIATRIA
SET. 29 2003
C. DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION

Asesor Metodológico:
Dra. Ana C. Sepúlveda
Maestra en Medicina
Jefe de Enseñanza e Investigación
Hospital de Pediatría CMN S XXI

TESIS CON
FALLA EN EL CONTENIDO



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 esta 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.

NAPROXENO COMO PRUEBA DIAGNOSTICA DE FIEBRE POR ACTIVIDAD TUMORAL.

Tesista: Dr. Bonilla Rojas Jesús R4 PM HPCMN S XXI

Tutor: Dr. López Aguilar Javier Enrique Médico Adscrito Oncología Pediátrica HP CMN SXXI

Colaboradores:

Dra. Ana C. Sepúlveda. Jefe de Enseñanza e Investigación del HP CMN S XXI

Hospital de Pediatría CMN S XXI

OBJETIVO:

Determinar la utilidad de Naproxén como prueba para el Diagnóstico de fiebre asociada a actividad tumoral o fiebre secundaria a Infección en el paciente con cáncer

METODOS:

El presente trabajo trata de validación con una prueba diagnóstica, el cuál fue realizado en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS. Se incluyeron todos los pacientes hospitalizados en esta Unidad, menores de 16 años de edad, con cáncer y fiebre, de cualquier sexo y previa autorización de los padres. De los cuales se formo una cohorte y se realizó un análisis final de cuatro grupos: La cohorte incluyo a 22 pacientes con diagnóstico de cáncer y presencia de fiebre. Los pacientes fueron sometidos a exploración física e interrogatorio dirigido. Se tomaron 2 hemocultivos así como paraclínicos. Se administró Naproxen a 10 mg/k/dosis c/8 hrs por 48 Hrs. Observando la respuesta al manejo, integrandose 4 grupos de estudio:

Grupo 1: Pacientes con fiebre por actividad tumoral y respuesta al tratamiento

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Grupo 2: Pacientes con fiebre por infección y respuesta al tratamiento.

Grupo 3: Pacientes con fiebre por actividad tumoral sin respuesta al tratamiento.

grupo 4: Pacientes con fiebre por infección sin respuesta al tratamiento.

Se hizo un análisis univariado, con medidas de frecuencia simple, de resumen y dispersión, determinando sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo

RESULTADOS:

Obtuvimos que 13/22 pacientes (59%) pertenecieron al Grupo 1 ; 6/22 pacientes (27.2%) al Grupo 2; 1/22 paciente (4.5%) al Grupo 3; y 2/22 pacientes (9%) al Grupo 4 .

Se encontró que en el 63% no se documentó índices de infección, y en 2/22 (9%) del Grupo 4 se documentó infección por hemocultivos positivos.

Los siguientes resultados se obtuvieron en el análisis:

SENSIBILIDAD = 92.85%

ESPECIFICIDAD = 25%

VALOR PREDICTIVO POSITIVO = 68.42%

VALOR PREDICTIVO NEGATIVO = 66.66%

CONCLUSIONES:

En base a los resultados observados mediante el estudio prospectivo realizado a fin de diagnosticar fiebre originada por actividad tumoral , obtuvimos que:

1. 59% de los sujetos estudiados respondieron a la administración de naproxeno ante la presencia de fiebre, corroborándose la respuesta con la administración de

TRABAJOS CON

Naproxeno a razón de 10 mg/k/dosis apoyando los datos comentados Por Chang en sus trabajos de fiebre por actividad tumoral y remision con Naproxen..

2. Por tanto, la prueba diagnostica con Naproxeno para fiebre por actividad tumoral demuestra en nuestro estudio que tiene alta sensibilidad aunque baja especificidad y es seguro en su uso para pacientes pediátricos con diagnóstico de cáncer.
3. Con esto concluimos que el 60% de los casos no tienen origen infeccioso comprobado y el 20% de estos es por actividad tumoral

TESIS CON
EVALUACIÓN

ANTECEDENTES:

La fiebre es la complicación más frecuente del paciente con cáncer sometido a quimioterapia, sin embargo, en algunos pacientes no es posible definir si esta es secundaria al proceso infeccioso o a su proceso neoplásico de base (1).

El criterio de fiebre en un paciente neutropénico se ha definido como una temperatura axilar igual o mayor de 39 grados centígrados en una sola determinación (1-4). Otros autores la han definido como una temperatura oral mayor de 38.5 grados centígrados en determinación única o bien 2 o más picos mayores de 38 grados centígrados durante un periodo de 12 horas. La fiebre es un problema común en los pacientes con cáncer ya que puede estar dada por actividad tumoral o por algún proceso infeccioso agregado, y por tanto se hace necesario el estudio de todos los pacientes que cumplen con el criterio de neutropenia y fiebre (5,6)

Se define como neutropenia a la cuenta absoluta de Neutrófilos (NA) menor de 2000/mm³. Clasificándose según la OMS como:

GRADO I	1500—1900/mm ³
GRADO II	1000—1400/mm ³
GRADO III	500—900/mm ³

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRADO IV

menos 500/mm³

En un paciente neutropénico, la fiebre puede ser el único signo cardinal de infección siendo la causa más común de esta la ocasionada por infecciones bacterianas hasta en un 70% de los casos (2,3). Sin embargo las causas de fiebre son múltiples, por lo que la

se clasifican en:

- 1) Secundaria a infección microbiológicamente documentada con o sin bacteremia
- 2) Secundaria a infección clínicamente documentada.
- 3) Fiebre de origen inexplicable pero calificada como de probable etiología infecciosa
- 4) Secundaria a otras causas no infecciosas (7-10)

Por lo tanto, se debe realizar un adecuado estudio del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre incluyendo duración de la neutropenia grave, el tipo y estadio de la enfermedad, el tipo de tratamiento, exploración física cuidadosa, realización de trasplante, presencia o ausencia de catéteres, uso profiláctico de antibióticos así como tipo y sitios de infecciones bien definibles. (1,5,11,12)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Debido al inmunocompromiso del paciente con cáncer y su tratamiento, la posibilidad de infecciones que amenazan su vida es muy alta, por lo que se tiende a iniciar antibióticos sin fundamentar el origen de la infección. Sin embargo sabemos que la fiebre también ocurre por el cáncer mismo sin infecciones subyacentes, lo cuál no es un problema poco común en estos pacientes. (5,12-15)

La incidencia de fiebre de etiología no determinada en niños con cáncer, neutropenia sin proceso infeccioso agregado es del 60% (15,16) Y en el 20% de estos pacientes, esta es secundaria a actividad tumoral. (14)

La fiebre dada por infección, especialmente en los pacientes inmunocomprometidos está asociada con diversos estados tóxicos reconocibles, encontrando una respuesta manifestada por taquicardia y otros signos de manera proporcional con el grado de la fiebre, pudiendo llegar a presentar hipotensión y choque por sepsis. Sin embargo los pacientes con fiebre secundaria a cáncer llegan a tener elevaciones hasta 40 grados centígrados sin condicionar un estado tóxico, presentándose también taquicardia pero en grado moderado o leve. La fiebre por actividad tumoral puede ser de corta o larga duración pudiendo persistir por meses y cediendo hasta que la remisión total o parcial de la actividad neoplásica ocurra, por lo que el diagnóstico de fiebre secundaria a neoplasia es muy difícil, estableciéndose

TESIS CON
FALLA DE CALIDAD

solo por exclusión después de una extensiva y prolongada investigación y tratamiento con el riesgo de provocar resistencia a los agentes antimicrobianos, además de sobreinfecciones por oportunistas. (13,14,17-19)

Se han empleado múltiples antipiréticos como acetaminofén y aspirina en el tratamiento de fiebre por actividad tumoral, sin obtenerse respuesta, y en el mejor de los casos, logrando tener un efecto muy corto y transitorio en el tratamiento de la fiebre. Los esteroides pueden producir una rápida y efectiva respuesta en el manejo de la fiebre, pero desafortunadamente con estos no es posible hacer la diferencia entre la fiebre por actividad tumoral o fiebre por infección, además del riesgo de efectos secundarios. Otros antiinflamatorios no esteroideos también han sido empleados en el tratamiento de la fiebre secundaria a neoplasia como la indometacina, ibuprofén, ketoprofén y fenoprofén que en algunos estudios han demostrado su eficacia principalmente en pacientes adultos específicamente en cáncer de mama, no siendo empleados rutinariamente y presentando efectos secundarios principalmente gastrointestinales con su uso continuo, sin embargo, ninguno de estos ha sido sistemáticamente evaluado por su actividad antipirética en el paciente con fiebre por actividad tumoral. (14,20)

Más recientemente, el naproxen ha sido empleado como un agente antiinflamatorio en el manejo de una variedad de enfermedades inmunológicas, y ha sido reconocido como un selectivo antipirético contra la fiebre secundaria a actividad tumoral. Debido a esta propiedad, este medicamento se ha empleado por muchos

TESIS CON
FALLA DE CALIFICACIÓN

autores en el diagnóstico diferencial entre la fiebre de origen maligno y la fiebre secundaria a infección. En estos estudios, se ha demostrado que el naproxen ocasiona lisis total de la fiebre secundaria a neoplasia sin encontrar respuesta a la fiebre dada por infección, por reacciones alérgicas, por enfermedades vasculares de la colágena o por radioterapia. (13,14,15,17)

El Naproxen es un antipirético, analgésico y antiinflamatorio que ha demostrado ser seguro y más activo que la aspirina en animales de experimentación, así como en múltiples estudios clínicos donde se ha comprobado que tiene los mismo efectos en el humano. La dosis que recomienda Cashman en su estudio es de 15mg/kg/dosis, siendo efectiva durante diez horas comparado con 4-6 hrs de una sola dosis de aspirina, encontrando menor incidencia de efectos gástricos. (14,15,17,20)

En el estudio de Chang, se encontró que la fiebre secundaria a neoplasia cedió completamente posterior a la primera o segunda dosis de naproxén, siendo la dosis recomendada de 250-375 mg de Naproxen en un total de 4 dosis administradas en un tiempo total de 48 hrs y en niños a 7.5mg/kg/dosis en el mismo intervalo. Ya que se ha observado que la vida media de Naproxén en plasma es de 10-14 hrs con un pico máximo de concentración sérica de 2-4 hrs. Su presentación en tabletas o en suspensión es igualmente efectiva. Se desconoce el mecanismo por el que en los pacientes con cáncer se produce fiebre, por lo que también se ignora el mecanismo por el que el naproxén la reduce. Se sabe que muchos antipiréticos actúan inhibiendo la síntesis de prostaglandina E, y aunque se ignora si este es el mecanismo por el que el Naproxén disminuye la fiebre, se sabe que si se obtiene una buena respuesta se

puede considerarse que la fiebre es de origen neoplásico y la terapia con Naproxén podrá ser continuada por 7-10 días más. (13,14,15,17)

La falta de efecto del Naproxén sobre la fiebre secundaria a infección y la actividad específica de este medicamento contra la fiebre secundaria a neoplasia sugiere que:

- 1) La acción antipirética del Naproxén puede ser mediada por un mecanismo diferente al de otros antipiréticos.
- 2) Apoya la hipótesis de que los mecanismos de la fiebre secundaria a neoplasia son diferentes a los que ocasionan la fiebre de otra etiología.

Si se obtiene una lisis completa de la fiebre y se retarda el control de la neoplasia podrá continuarse el tratamiento hasta por dos semanas, encontrando como efectos colaterales por el uso prolongado: Irritación gastrointestinal, sangrado, nefritis in vitro, disfunción hepática manifestada por alteración de la transaminasa Glutamo Pirúvica en menos del 1% de los casos, eosinofilia, leucopenia y trombocitopenia. Manifestaciones que en un curso de corta duración de Naproxén no se han observado por lo que se considera como un medicamento bien tolerado. Tomando en cuenta que deberá aplicarse de manera cuidadosa en pacientes con cuentas plaquetarias menores de 30 000 por mm³. (14)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La falla en el tratamiento de la fiebre con Naproxen está ligada a la presencia de un proceso infeccioso bacteriano. Por otro lado, si se inicia un antibiótico y se considera que es imprescindible que se continúe el tratamiento, los antibióticos no influyen sobre la prueba diagnóstica de Naproxén. (11,13)

En los pacientes que se demostró una respuesta completa de la fiebre, y los cultivos fueron negativos, los antibióticos se suspendieron; manteniéndose afebriles por lo menos durante un periodo de 24 hrs sin antibióticos reduciendo la estancia intrahospitalaria al desaparecer completamente la fiebre en un periodo de 6 hrs posterior a la primer dosis de Naproxén. Observándose que en una tercera parte de los pacientes se ha reiniciado la fiebre después de suspender el tratamiento con Naproxén. (11,13)

Si los pacientes permanecen febriles después de 3 dosis de Naproxén, se considera que no responderán después de un tratamiento mayor de 2 días y entonces la fiebre no es secundaria a actividad tumoral, por lo que deberá sospecharse fuertemente de que sea secundaria a infecciones ocultas como abscesos, meningitis, encefalitis, infecciones por agentes oportunistas o infecciones no bacterianas, debiendo continuarse la investigación clínica exhaustiva. (14,16,20)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

JUSTIFICACIÓN:

El diagnóstico diferencial de fiebre en el paciente con cáncer es un verdadero reto clínico debido a la necesidad de un apropiado tratamiento.

En múltiples series de casos, se ha demostrado que el Naproxén puede ser útil para el tratamiento de la fiebre por actividad tumoral. En caso de que el Naproxén pueda utilizarse como una herramienta para establecer el origen de la fiebre en el paciente pediátrico con cáncer mejorará su tratamiento y calidad de vida.

Al establecer el diagnóstico diferencial entre actividad tumoral o infección en el paciente neutropénico el tratamiento es diferente, el pronóstico definitivamente cambia, los costos incrementan ante fiebre por causa tumoral, y la necesidad de hospitalizaciones frecuentes y molestias para el paciente también serán más.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

No se cuenta con un método lo suficientemente confiable y rápido para identificar la etiología de la fiebre en el paciente con cáncer.

Con lo anterior surge la interrogante:

Es útil la administración de Naproxen como prueba diagnóstica en el paciente con cáncer para diferenciar la fiebre de origen infeccioso de la fiebre por actividad tumoral?

RECIBO
MAY 19 1981

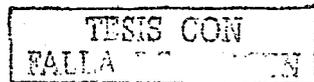
OBJETIVOS:

OBJETIVO GENERAL:

1.1 Determinar la utilidad del Naproxén como prueba para el Diagnóstico diferencial de fiebre asociada a actividad tumoral o fiebre secundaria a infección en el paciente con cáncer.

OBJETIVO ESPECIFICO:

1.1.1 Establecer la sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo y negativo del uso del Naproxén a razón de 10 mg/kg/dosis como prueba diagnóstica para identificar a pacientes con fiebre por actividad tumoral o fiebre por infección.



HIPÓTESIS:

HIPÓTESIS GENERAL:

1. El empleo de Naproxén en el paciente pediátrico con cáncer y fiebre secundaria a actividad tumoral es una prueba diagnóstica útil para diferenciarla de la fiebre secundaria a proceso infeccioso.

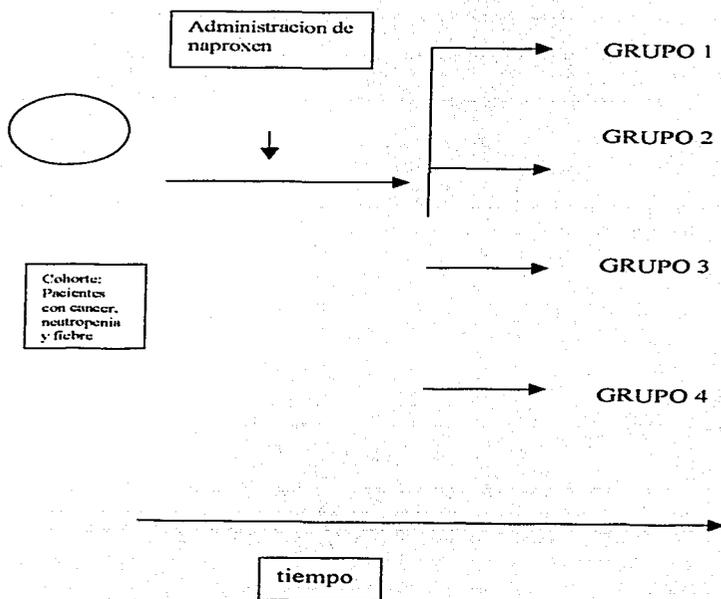
HIPÓTESIS ESPECIFICA:

- 1.1. El empleo de Naproxén en el paciente pediátrico con cáncer y fiebre es una prueba diagnóstica con una sensibilidad y especificidad superior al 80% y valores predictivos significativos para diferenciar la fiebre de etiología infecciosa de la fiebre por actividad tumoral.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TIPO DE ESTUDIO:

VALIDACIÓN DE UNA PRUEBA DIAGNOSTICA.



TESIS CON
FALLA DE VALIDACION

DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN OBJETIVO:

El estudio se realizó en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, el cuál es un centro de atención médica de tercer nivel, que atiende a pacientes referidos de hospitales de segundo nivel del sur de la Ciudad de México, y de los estados de Morelos, Guerrero, Chiapas, y Querétaro. Cuarenta a 60% de los casos atendidos corresponden a pacientes con enfermedades Hemato-oncológicas y renales.

I. CRITERIOS DE SELECCIÓN

A) CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Pacientes menores de 16 años de edad.
2. Cualquier sexo.
3. Hospitalizados en las salas de Lactantes, Preescolares y Escolares-Adolescentes.
4. Con el diagnóstico de cáncer.
5. Determinación de picos de 38.5 grados centígrados en una sola toma o mas de 2 picos de 38 grados centígrados durante un periodo de 12 hrs.
6. Con proceso infeccioso bien identificado o aislamiento de germen por hemocultivos.
7. Autorización por parte de los padres.

T.M.S CON
FALLA DE ORIGEN

B) CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN:

1. Estar recibiendo tratamiento con esteroides.
2. Pacientes que estén recibiendo tratamiento con otros antipiréticos y antiinflamatorios.
3. Cuenta absoluta de plaquetas menor de 30 000/mm³
4. No desean participar en el estudio.

C) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Pacientes que no tengan su protocolo de estudio y evaluación completo.
2. Pacientes que fallezcan.

TESIS CON
FALLA DE CIEPES

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

Se realizó validación de una prueba diagnóstica mediante un estudio transversal. En base a una cohorte, a la cual siguió en el tiempo realizando posteriormente el análisis de acuerdo a un estándar de oro.

Se proporcionó la información suficiente a quienes tuvieron el primer contacto con el paciente, a fin de captar a los pacientes que potencialmente puedan ser incluidos en el estudio.

Una vez cumplidos los criterios de selección, el paciente fue sometido a un examen físico e interrogatorio dirigido como rutinariamente se realiza. Se tomaron 2 hemocultivos de sitios de punción diferentes, así como paraclínicos que se requirieran de acuerdo a la patología de base y de ser considerado necesario se inició esquema antimicrobiano empírico. Se administró naproxén a 10mg/kg/dosis c/8 hrs por 48 hrs observando la respuesta de los pacientes al manejo.

El seguimiento de los pacientes se realizó por los médicos adscritos a los servicios y por los investigadores del proyecto, mismos que de acuerdo al formato Anexo 2 diseñado para esto, describieron el curso clínico de cada unidad de investigación.

TESIS CON
FALLA DE CENSURAS
19

Para el análisis se integraron 4 grupos de estudio:

1. Pacientes con fiebre, actividad tumoral y respuesta al tratamiento.

- a) Cultivos sin desarrollo bacteriano sin foco infeccioso aparente.
- b) Evidencia clínica de fiebre
- c) Desaparición de fiebre dentro de las 48 hrs de administrado el Naproxén

2. Pacientes con fiebre, infección y con respuesta al tratamiento

- d) Cultivos positivos o sitio de infección bien localizado.
- e) Evidencia clínica de fiebre
- f) Desaparición de fiebre dentro de las 48 hrs de administrado Naproxén

3. Pacientes con fiebre y actividad tumoral sin respuesta al tratamiento.

- g) Cultivos negativos y sin foco infeccioso aparente.
- h) Con evidencia clínica de fiebre
- i) No desaparece fiebre dentro de las primeras 48 hrs de administrado Naproxén.

TESIS CON
FALLA DE CUBREN

4. Pacientes con fiebre, diagnóstico de cáncer e infección sin respuesta al tratamiento.

j) Cultivos positivos o con foco infeccioso aparente.

Con evidencia clínica de fiebre

k) No desaparece fiebre dentro de las primeras 48 hrs de administrado

Naproxén

TESIS CON
FALLA DE CUMPLIR

DEFINICIÓN DE VARIABLES:

Respuesta clínica al tratamiento:

Disminución de fiebre por debajo de 37 grados centígrados posterior a la administración de Naproxén dentro de las primeras 48 hrs.

Escala: Ordinal

Categoría: Respuesta total

Falla al tratamiento

Fiebre por Infección bacteriológicamente demostrada:

Temperatura oral mayor de 38.5 grados centígrados en 2 o más ocasiones durante un periodo de 24 hrs secundaria a :

- 1.- Bacteremia causada por un organismo bacteriano único o por un proceso polibacteriano.
- 2.- Sitio de infección demostrado microbiológicamente con o sin bacteremia asociada.

Escala: Nominal

Categoría: Presente/Ausente

Fiebre por Infección clínicamente definida:

Temperatura oral mayor a 38.5 grados centígrados en 2 o más ocasiones durante un periodo de 24 hrs secundaria a:

- 1.- Sitio de infección definido pero sin probar su patogénesis microbiológica o su examen sea inaccesible.

TESIS CON
FALLA DE CUMPLIR

2.- Evidencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica donde se sospeche etiología infecciosa

Escala: Nominal

Categoría: Presente/Ausente.

Fiebre:

Temperatura oral mayor a 38.5 grados centígrados en una sola ocasión o mayor a 38 grados centígrados en 2 o más ocasiones durante un periodo de 12 hrs.

Escala: Intervalo

Categoría: Grados Centígrados.

Neutropenia:

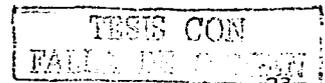
Definida como la cuenta absoluta de Neutrófilos absolutos menor de 2000/mm³ de acuerdo a la Clasificación de la OMS y estadificándose en cuatro Grados de acuerdo al conteo celular de neutrófilos/mm³.

Escala: Razón

Categoría: Células/mm³

Fiebre por actividad tumoral:

Temperatura oral mayor a 38.5 grados centígrados en una sola ocasión o mayor a 38 grados centígrados en 2 o más ocasiones durante un periodo 24 hrs



aunado a la evidencia clínica de proceso neoplásico activo, caracterizada por la presencia de signos y síntomas secundarios al mismo.

Escala: Nominal/Dicotómica Categoría: Sí/No

Sexo:

Condición orgánica que distingue lo masculino de lo femenino, determinado por características fenotípicas y genotípicas del individuo.

Escala: Nominal Categoría: Masculino/Femenino

Edad:

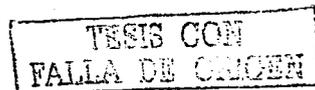
Unidad de tiempo transcurrido desde el nacimiento

Escala: Intervalo Categoría: años

Estado Nutricio:

Ya sea eutrofia o desnutrición Grado I, II, o III de acuerdo a la Clasificación del Dr. Gómez, definiéndose a la desnutrición como un estado patológico sistémico, reversible que se origina como resultado de la deficiente utilización por las células del organismo de los nutrientes esenciales.

Escala: Ordinal Categoría: Eutrofia
Desnutrición Grados I, II, III.

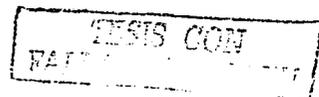


Neoplasia:

Entidad patológica de naturaleza oncológica o hematológica maligna que constituya el proceso de base de la unidad de estudio, ya sea leucemia o neoplasia sólida.

Escala: Nominal

Categoría: Tipo de Neoplasia.



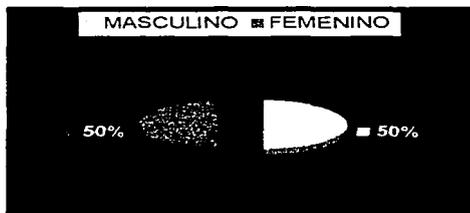
ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

1. Análisis univariado, con medidas de frecuencia simple, de resumen y dispersión.
2. Análisis para prueba diagnóstica con determinación de:
 - a) Sensibilidad, Especificidad, Valor predictivo positivo y Valor predictivo negativo.

TESIS CON
FALLA DE CUBIERTA

RESULTADOS:

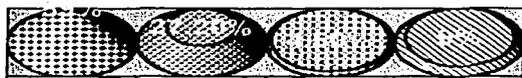
Con un total de 22 pacientes de los cuales 11 pacientes fueron del sexo masculino (50%) y 11 del sexo femenino (50%).



Los resultados obtenidos en nuestro estudio fueron los siguientes: 13/22 pacientes (59%) presentaron fiebre y respondieron al tratamiento con naproxen Grupo 1; 6/22 pacientes (27.2%) presentaron fiebre por infección respondiendo al uso naproxen Grupo 2; 1/22 paciente (4.5%) presento fiebre pero no respondio al tratamiento con naproxen Grupo 3; 2/22 de los pacientes (9%) se documento infección por hemocultivo positivo sin respuesta al tratamiento Grupo 4.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESPUESTA AL TRATAMIENTO POR GRUPOS DE ESTUDIO



Columnas 3D 1

GRUPO 1 GRUPO 2 GRUPO 3 GRUPO 4

Se encontró que en el 63% no se documentó infección (hemocultivos negativos) y solo en 2/22 casos (9%) se documentó infección por hemocultivos positivos.

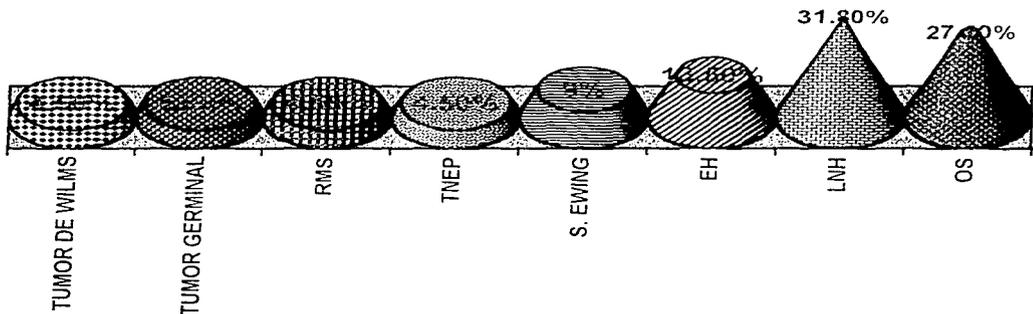
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DIAGNOSTICOS DE BASE:

Tumor de wilms un caso (4.5 %); tumor germinal un caso (4.5%); Sarcoma de Ewing dos casos (9%); Linfoma No Hodgkin siete casos (31.8%); Enfermedad de Hodgkin tres casos (13.5%); Osteosarcoma seis casos (27.2%); Rabdomyosarcoma un caso (4.5%); Tumor Neuroectodérmico Primitivo un caso (4.5%).

DIAGNOSTICOS DE BASE

■ TUMOR DE WILMS ■ TUMOR GERMINAL ■ RMS ■ TNEP ■ S. EWING ■ EH ■ LNH ■ OS



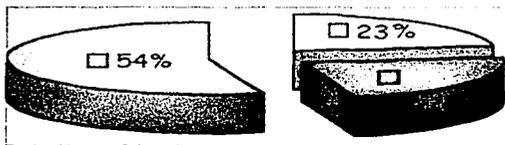
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISTRIBUCIÓN POR EDADES:

Dentro de la distribución de pacientes por grupo de edad se encontró que doce pacientes (54%) se encuentran entre el grupo de 11 a 16 años de edad; 5 pacientes (23%) se encuentran entre los 5 y los 10 años de edad y los cinco pacientes restantes (23%) son menores de 5 años de edad.

DISTRIBUCION DE PACIENTES POR GRUPO ETAREO

< DE 5 AÑOS 5-10 AÑOS 11-16 AÑOS

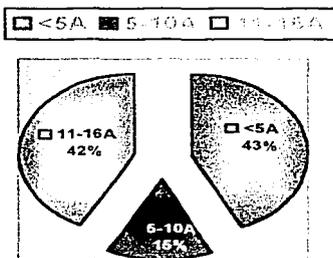


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DIAS PROMEDIO DE FIEBRE POR GRUPO DE EDADES:

Respecto a los días promedio de fiebre presentado en cada grupo etáreo previamente citado, encontramos que en menores de 5 años de edad los días promedio de fiebre fueron 4.1 días (43%). Referente al grupo de 5 a 10 años de edad fue el que mostró menos días promedio de fiebre con un total de 1.4 días (15%) y por último, el grupo de 11 a 16 años de edad presentó 4 días promedio de fiebre (42%).

DIAS PROMEDIO DE FIEBRE POR GRUPO ETAREO

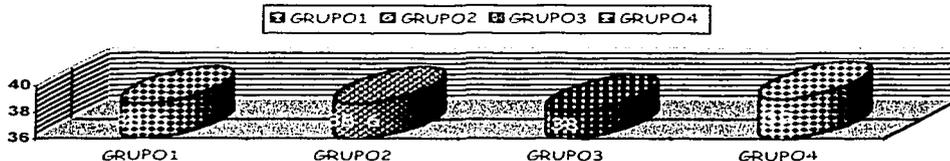


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TEMPERATURA MÁXIMA POR GRUPOS DE ESTUDIO:

La temperatura promedio mantenida en los 4 grupos de estudio fue la siguiente: En el Grupo 1 se mantuvo una temperatura promedio de 38.6 grados centígrados al igual que en el Grupo 2, En el Grupo 3 solo se encuentra un paciente en quién se detectó la temperatura más alta de 38 grados centígrados, y en el Grupo 4 formado por dos paciente ambos registraron como temperatura más alta 39 grados centígrados.

TEMPERATURA MAXIMA EN CADA GRUPO DE ESTUDIO

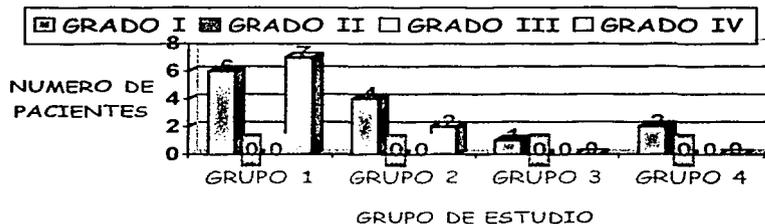


ALING CON
FALLA DE ORIGEN

GRADOS DE NEUTROPENIA EN CADA GRUPO DE ESTUDIO:

Se situó a cada grupo de estudio dentro de los grados de neutropenia de acuerdo a la clasificación de la OMS, y encontramos que en el Grupo 1 de estudio 6 de 13 pacientes presentaron neutropenia Grado I y los 7 pacientes restantes presentaron Grado IV de neutropenia. Referente al Grupo 2 de estudio, 4 de 6 pacientes presentaron Grado I de neutropenia y los 2 pacientes restantes presentaron Grado IV; En el Grupo 3 de estudio el único paciente se situó en el grado I de neutropenia y por último, en el Grupo 4 de estudio los 2 pacientes presentaron neutropenia GI.

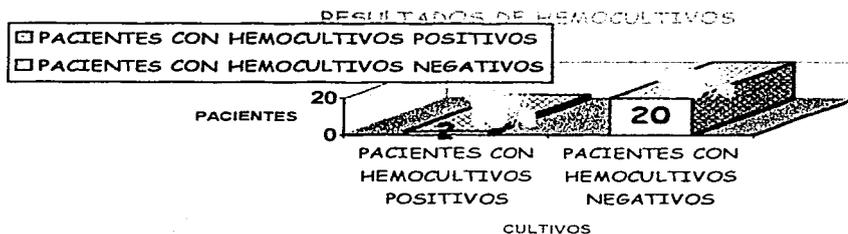
GRADOS DE NEUTROPENIA POR GRUPOS DE ESTUDIO



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS DE HEMOCULTIVOS:

De todos los hemocultivos realizados en los sujetos de estudio solo en dos de ellos los cultivos resultaron positivos reportándose difteroides en un caso y en el otro caso se reportó *Klebsiella pneumoniae*.



TESTS CON
FALLA DE ORIGEN

SITIOS CLINICOS DE INFECCION:

Los sitios de infección encontrados en los grupos de Estudio 2 y 4 específicamente, siendo en total 8 pacientes fueron los siguientes:

Infección de vías aéreas superiores 4 de 6 pacientes en el grupo de estudio 2 e infección del tracto gastrointestinal en los 2 pacientes restantes del grupo 2. Por otra parte los 2 sitios de infección reportados en el Grupo 4 de estudio fueron un paciente con hemocultivo central positivo y otro paciente con hemocultivo periférico positivo.

SITIOS CLINICOS DE INFECCION

<input type="checkbox"/>	IVAS
<input type="checkbox"/>	GI
<input type="checkbox"/>	HEM. CENTRAL
<input type="checkbox"/>	HEM. PERIFERICO



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DATOS GENERALES DEL GRUPO DE ESTUDIO

PACIENTE	EDAD (años)	SEXO	NEOPLASIA	ESTADO DE NUTRICION	ANTECEDENTES QUIRURGICOS (SI O NO)	DURACION DE LA FIEBRE (dias)	RESULTADOS DE HEMOCULTIVOS	CUENTA DE NEUTROFILOS
1	7*	Femenino	Osteosarcoma	Eutrofia	Si	1	Negativos	8400
2	16*	Femenino	Sarcoma Ewing	Eutrofia	No	3	Negativos	180
3	16*	Masculino	E. Hodgkin	Eutrofia	Si	11	Negativos	2560
4	7*	Femenino	Osteosarcoma	Eutrofia	Si	2	Negativos	3
5	4*	Femenino	T. Wilms	Eutrofia	Si	1	Negativos	7040
6	4*	Femenino	LNH	Eutrofia	Si	3	Negativos	8100
7	4*	Masculino	LNH	Eutrofia	Si	1	Negativos	6120
8	1*	Masculino	LNH	Eutrofia	No	16	Negativos	190
9	2*	Femenino	RMS	Desnu. G I	Si	2	Negativos	5
10	14*	Masculino	LNH	Desnu. G I	No	9	Negativos	13700
11	15*	Masculino	Osteosarcoma	Eutrofia	No	5	Negativos	4
12	16*	Femenino	Osteosarcoma	Eutrofia	No	1	Negativos	4
13	12*	Masculino	Osteosarcoma	Eutrofia	No	1	Negativos	9310
14	14*	Masculino	LNH	Eutrofia	Si	5	Negativos	30500
15	12*	Masculino	Germinoma	Eutrofia	Si	1	Negativos	170
16	5*	Masculino	INEP	Desnu. G III	Si	1	Negativos	5460
17	12*	Masculino	Sarcoma Ewing	Eutrofia	Si	4	Negativos	9720
18	10*	Femenino	LNH	Eutrofia	No	2	POSITIVOS	92
19	15*	Femenino	E. Hodgkin	Eutrofia	No	2	Negativos	11500
20	6*	Femenino	LNH	Eutrofia	No	1	Negativos	192
21	14*	Misc	E. Hodgkin	Eutrofia	Si	5	POSITIVOS	20900
22	7*	Femenino	Osteosarcoma	Desnu. G I	Si	2	Negativos	2560

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

TABLA ANALÍTICA DE RESULTADOS

	ENFERMEDAD			Total
		ACTIVIDAD TUMORAL	ORIGEN INFECCIOSO	
RESPUESTA A LA PRUEBA CON NAPROXEN	POSITIVA	Fiebre por actividad tumoral <u>con</u> respuesta al tratamiento VERDADEROS POSITIVOS 13	Fiebre por infección <u>con</u> respuesta al tratamiento FALSOS POSITIVOS 6	19
	NEGATIVA	Fiebre por actividad tumoral <u>sin</u> respuesta al tratamiento FALSOS NEGATIVOS 1	Fiebre por infección <u>sin</u> respuesta al tratamiento VERDADEROS NEGATIVOS 2	3
	Total	14	8	22

RESULTADOS DE SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, VALOR PREDICTIVO POSITIVO Y VALOR PREDICTIVO NEGATIVO

SENSIBILIDAD: $\frac{a}{a+c} = 92.85\%$

ESPECIFICIDAD: $\frac{d}{b+d} = 25\%$

VALOR PREDICTIVO POSITIVO: $\frac{a}{a+b} = 68.42\%$

VALOR PREDICTIVO NEGATIVO: $\frac{d}{c+d} = 66.66\%$

PREVALENCIA: $\frac{a+c}{a+b+c+d} = 63.63\%$

COCIENTE DE PROBABILIDAD POSITIVA: $\frac{\frac{a}{a+c}}{\frac{d}{b+d}} = 3.71$

COCIENTE DE PROBABILIDAD NEGATIVA: $\frac{\frac{c}{a+c}}{\frac{d}{b+d}} = 0.28$

RAZON DE VEROSIMILITUD: $\frac{\text{sensibilidad}}{1 - \text{especificidad}} = 1.23$

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

ETICA:

Previo a su inclusión, los pacientes y/o tutor declararon por escrito su autorización para ser incluidos en el mismo, conocedores de los procedimientos y objetivos con que se llevó a cabo. El hecho de no dar su consentimiento no repercutió sobre la atención subsecuente que se presentó en la Unidad.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

DISCUSIÓN:

La fiebre es un síntoma común en pacientes con cáncer. Las causas más frecuentes de fiebre son sin duda las infecciones, la misma actividad tumoral, uso de múltiples medicaciones, transfusiones y reacciones anafilácticas. Aunque es necesario tratar la causa de la fiebre, a la brevedad, los síntomas de la fiebre también son importantes. Asombrosamente, poca atención se presta a este asunto en la literatura médica, a pesar de el hecho de que es un problema muy frecuente. (10)

En base a los resultados observados mediante el estudio prospectivo realizado a fin de diagnosticar fiebre originada por actividad tumoral, obtuvimos que un 59% de los sujetos estudiados respondieron a la administración de naproxen ante la presencia de fiebre, diagnosticándose o atribuyéndose esta etiología tras haberse descartado fiebre por infección tanto por exploración física como por resultados de laboratorio de bacteriología del Hospital de Pediatría del CMN S XXI, mediante reporte de hemocultivos ya sean centrales o periféricos dependiendo de cada caso en particular.

Estos resultados son similares a los reportados por Chang en su artículo titulado "Respuesta de la fiebre por actividad tumoral con adecuadas dosis de Naproxen", únicamente varía su universo de trabajo, ya que los estudios realizados por este autor fueron en una población Estadounidense en pacientes adultos, encontrándose que la administración de 300 mg de Naproxen cada 8 horas por un lapso de 10 días causa lisis de la fiebre por actividad tumoral. (11)

TRABAJE CON
FALLA DE ORIGEN

Por otra parte los diversos estudios de Chang se complementan en trabajos subsecuentes al presentar ensayos clinicos utilizando Naproxen como prueba diagnóstica de fiebre, pero siempre tomando en cuenta que la posibilidad de esta puede ser por causa infecciosa, por lo que los estudios microbiológicos nunca pasaron por alto en sus protocolos.(11,15)

Así mismo confirmamos en nuestro estudio que el Naproxen muestra seguridad en su uso en pacientes pediátricos tal y como lo comenta Azeemuddin, quién utilizo este inhibidor de prostaglandinas en pacientes de entre 4 y 15 años de edad con diagnóstico de cáncer a fin de controlar la fiebre secundaria a la misma actividad. Cabe resaltar que en su estudio solo se reportan 2 casos de 78 pacientes con datos clínicos de enfermedad acido péptica secundaria a la administración de Naproxen, situación que en ninguno de nuestros pacientes se presentó.(14)

En contraste, Ray y Rigolizzo reportan glomerulopatía en un paciente de 2 años de edad quién recibió naproxen a dosis de 15 mg/k/dosis con la intención de controlar la fiebre probablemente secundaria a cáncer, siendo esto, solo el reporte de un caso, que de ninguna manera limita su uso de pедиatria. . (19) En nuestro caso, no se sucitó ninguna complicación secundaria al uso de Naproxen., Así pues, corroboramos la adecuada respuesta de estos pacientes con la administración de Naproxeno a razón de 10 mg/k/dosis apoyando los datos comentados por Cashman, Well y Chang en sus estudios .

Actualmente se cuenta con estudios prospectivos de otros inhibidores de prostaglandinas por ejemplo celecoxib aprobando el éxito terapéutico ante fiebre por actividad tumoral realizándose estos estudios principalmente en adultos y en cáncer de

mama, pero ninguno de estos medicamentos ha mostrado superioridad o ventajas en su uso en comparación al uso de naproxeno para los mismos fines.

Por otra parte no se cuenta con estudios comparativos recientes en los que se prueben nuevos inhibidores selectivos de prostaglandinas vs. Naproxeno para control o diagnostico de la fiebre por actividad tumoral, por tanto, la prueba diagnostica con Naproxeno para fiebre por actividad tumoral demuestra en nuestro estudio que tiene alta sensibilidad y es seguro en su uso para pacientes pediátricos con diagnóstico de cáncer.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO 1

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

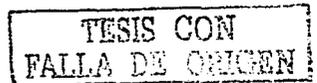
Por medio de la presente, manifiesto que estoy enterado y autorizo a los doctores: Enrique López Aguilar, y Jesús Bonilla Rojas, médicos asignados a esta Unidad Hospitalaria, el permitir la realización del proyecto de investigación: **NAPROXEN COMO PRUEBA DIAGNOSTICA DE FIEBRE POR ACTIVIDAD TUMORAL** incluyendo a mi hijo _____.

Donde se me ha informado de los beneficios, así como de los riesgos derivados de dicha investigación. Así mismo estoy de acuerdo en la administración de Naproxén por vía oral a mi hijo (a) a una dosis de 10mg/kg c/8 hrs por un periodo de tiempo de 48 hrs observando la respuesta.

Estoy enterado (a) de que este estudio es una prueba de diagnóstico para identificar si la causa de la fiebre es por actividad tumoral o por infección, siendo de utilidad para el mejor control de mi hijo (a). Habiendo sido aclarado por parte de los investigadores que los datos obtenidos de este estudio se harán bajo una estricta confidencialidad y se emplearán solo para fines de este estudio.

De no dar mi consentimiento se me ha garantizado que la calidad de atención de mi hijo (a) no se modificará por parte del servicio tratante.

ATTE.



NOMBRE Y FIRMA DEL PADRE O TUTOR

México, D:F: a _____ de _____ del 200 _____

ANEXO 2**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS
HOSPITAL DE PEDIATRIA CMN S XXI IMSS****NAPROXENO COMO PRUEBA DIAGNOSTICA DE FIEBRE POR ACTIVIDAD TUMORAL**

NOMBRE _____ CEDULA _____ SERVICIO _____
 CAMA _____ EDAD _____ SEXO _____ PESO _____ Kg TALLA _____ cm
 FECHA DE INGRESO _____ FECHA DE EGRESO _____

ANTECEDENTES:

FECHA DE ULTIMO INTERNAMIENTO _____ FIEBRE _____ DIAS
 ANTIBIOTICOS EMPLEADOS _____
 CIRUGIA _____ QUIMIOTERAPIA _____ DESNUTRICION _____
 FECHA DE ULTIMA CIRUGIA _____ FECHA DE ULTIMA QUIMIOTERAPIA _____

SEGUIMIENTO:

TEMPERATURA	1ª DOSIS	2ª DOSIS	3ª DOSIS	4ª DOSIS	5ª DOSIS	6ª DOSIS
35gc						
36gc						
37gc						
38gc						
39gc						
40gc						

35gc

36gc

37gc

38gc

39gc

40gc

NAPROXEN

(mg)

Leucoc/NA*

Hemocult*

RadioTx**

Cirugia**

Antibiot 1**

Antibiot 2**

Antibiot 3**

Antibiot 4**

QT 1**

QT 2**

QT 3**

QT 4**

Otros**

Flebitis

Absceso Perianal

ONG

Otros

RX, TAC, USG

Cultivos

EGO

Lab. Bacter

Lab. Hemato

Lab. Bioquim

EIH (días)

* Reportados al ingreso

** Empleados junto con la administración de Naproxen

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Pizzo PA. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 2a ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1993:989.
2. Riikonen HJ, Hovi L, Saarinen UM. Fever and neutropenia in children with cancer: Diagnostic parameters at presentation. Acta paediatr 1993;82:271-275.
3. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Feld R, Mandell GL, Meyers JD, et al. Guidelines for the use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Unexplained Fever. JID 1990;161:381-96.
4. Pizzo PA, Rubin M, Freifeld A, Walsh TJ. The Child with cancer and infection. Empiric therapy for fever and neutropenia, and preventive strategies. J Pediatr 1991;119:679-693.
5. Bodey GP, Freifeld A, Wiscott F. Immunocompromised Host Society. The Design, analysis and reporting of clinical trials in the empirical Antibiotic Management of the Neutropenic patient. J Infect Dis;161:397-401.
6. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Cefazidime Combined with a Short or Long Course of Amikacin for Empirical Therapy of Gram negative Bacteremia in Cancer Patients with Granulocytopenia. New Engl J Med 1987;317:1692-8
7. The EORTC International Antimicrobial Therapy Project Group. Three Antibiotic Regimens in the Treatment of Infection in Febrile Granulocytopenic Patients with Cancer. J Infect Dis 1978;137:14-29.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

8. Klatersky J, Glauser MP, Schimpff SC, Zinner SH, Gaya H. Prospective randomized comparison of three antibiotic regimens for empirical therapy of suspected bacteremic infection in febrile granulocytopenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;29:263-270.
9. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Efficacy and Toxicity of Single Daily Doses of Amikacin and Ceftriaxone versus Multiple Daily Doses of Amikacin and Ceftazidime for Infection in Patients with Cancer and Granulocytopenia. *Ann Intern Med* 1993;119:584-593.
10. Klatersky J. Empiric Treatment of Infection During Granulocytopenia: a Comprehensive Approach. *Infection* 1989;17:59-64.
11. Chang JC. How to differentiate neoplastic fever from infectious fever in patients with cancer: Usefulness of the Naproxen test. *Heart and Lung* 1987;16:122-7.
12. Chang JC. Neoplastic fever. A proposal for diagnosis. *Arch Intern Med* 149:1728-30.
13. Chang JC. NSAID test to distinguish between infectious and neoplastic fever in cancer patients. *Postgraduate Medicine* 1988;84:71-2.
14. Azeemuddin SK, Vega RA, Kim TH, Ragab AH. The effect of Naproxen on fever in children with malignancies. *Cancer* 1987;59:1966-8.
15. Chang JC, Gross HM. Neoplastic fever responds to the treatment of an adequate dose of naproxen. *J Clin Oncol* 1985;33:552-8.
16. Cashman TM, Starns RJ, Johnson J, Oren J. Comparative effects of naproxen and aspirin on fever in children. *J Pediatr* 1979;95:626-9.

17. Sickles EA, Greene WH, Wiernik PH. Clinical presentation of infection in Granulocytopenic Patients. Arch Intern med. 135:715-9.
18. Wells TG, Mortensen ME, Dietrich A, Walson P. et.al. Comparison of the Pharmacokinetics of Naproxen Tablets and Suspension in Children. J Clin Pharmacol 1994;34:30-33.
19. Ray PE, Rigolizzo D, Wara DR, Piel CF. Naproxen Nephrotoxicity in a 2-Year-Old Child. AJDC 1988;142:524-525.
20. Buscaglia AJ, Cowden FE, Brill H. Pulmonary infiltrates Asociated With Naproxen. JAMA 1984;251:65-69.
21. Fletcher R., Fletcher S., Wagner E. Epidemiologia clinica. Aspectosfundamentales. Masson, Williams y Wilkins ed., 2ª. Edicion, Espana, 1998.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN