

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE  
POSGRADO

**HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO  
“DR. RODOLFO NIETO PADRÓN”  
INSTITUCIÓN DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA  
E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD EN EL ESTADO  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO ESPECIALISTA  
EN  
PEDIATRÍA MÉDICA**

**TÍTULO:  
EFICACIA DEL PARACETAMOL Y NAPROXENO EN LA  
FIEBRE DE ORIGEN TUMORAL EN EL HOSPITAL DEL  
NIÑO DR. RODOLFO NIETO PADRON**

**ALUMNO:  
DRA IRIS SELENE QUIJANO MENDEZ**

**DIRECTORES  
DRA. PERLA CITLALLI SIMON GONZALEZ  
M.E.M.JOSEFINA SALOMON CRUZ  
DR. MANUEL EDUARDO BORBOLLA SALA**



**Villahermosa, Tabasco. Julio de 2014**



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.

**HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO  
“DR. RODOLFO NIETO PADRÓN”  
INSTITUCIÓN DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA  
E INVESTIGACIÓN  
SECRETARIA DE SALUD EN EL ESTADO  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---



**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO ESPECIALISTA  
EN  
PEDIATRÍA MÉDICA**

**TITULO  
EFICACIA DEL PARACETAMOL Y NAPROXENO EN LA  
FIEBRE DE ORIGEN TUMORAL EN EL HOSPITAL REGIONAL  
DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO DR. RODOLFO NIETO  
PADRON**

**ALUMNO:**

**DRA. IRIS SELENE QUIJANO MENDEZ**

**DIRECTORES**

**DRA. PERLA CITLALLI SIMON GONZALEZ  
M.E.M. JOSEFINA SALOMON CRUZ  
DR. MANUEL EDUARDO BORBOLLA SALA**



Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.  
NOMBRE: IRIS SELENE QUIJANO MENDEZ

FECHA: Julio DE 2014

**Villahermosa, Tabasco. Julio de 2014**

## **DEDICATORIA**

### **A DIOS**

Que ha permitido cada una de mis metas y sueños, siempre protegiendo cada paso en mi camino y manteniéndome con salud rodeada de mis seres amados.

### **A MIS PADRES**

Quienes desde el primer día de mi vida me han brindado amor comprensión y enseñanza; siempre impulsando y escuchando mis objetivos, siendo los pilares más fuertes desde el inicio de mi carrera, siendo hoy su reflejo la persona que conocen y el medico en el que me he convertido, papi y mami los amo.

### **AL AMOR DE MI VIDA NESTOR DANIEL**

Que con tu dedicación, amor y apoyo incondicional desde el día que nos conocimos has logrado iluminar mi camino, brindar la seguridad a cada decisión y meta a alcanzar. Convirtiéndome en un mejor ser humano. Te amo

### **A MIS HERMANOS ISIS, RODOLFO Y JORGE QUE SON MIS MEJORES AMIGOS A MIS ABUELITOS SOTERO (+) Y CARMITA, JOVITA (+) Y RODOLFO ASI COMO AL RESTO DE MI FAMILIA**

Les doy gracias por brindarme ese calor de hogar y hacerme compañía en esos días de desvelo y lucha constante que con solo sus risas, bromas y palabras de aliento me impulsaron a seguir.

### **A MI ADORADO MAXIMILIANO (+), MI IMPARABLE LANZELOT (+) MI LINDA CAMILA Y A TODOS LOS NIÑOS**

Quienes me han enseñado lo frágil y valiosa que es la vida, con su compañía, sonrisas, una muestra de afecto, palabras de amor me han hecho ver la vida diferente y lo siguen haciendo y en memoria de aquellos ángeles que se adelantaron.

### **A MIS ASESORES, MAESTROS Y AMIGOS**

David Bulnes, Citlalli Simón, Manuel Borbolla, Josefina Salomón, Pablo Valladares, Carlos Aguilar, Antonio Góngora, Sergio Romero, Efraín Zurita Héctor Priego, Ana Castro, Cecilia Izquierdo Iván Sánchez, Freddy de la Cruz y una lista interminable Gracias por confiar siempre en mí, por sus sabios consejos, su incalculable ayuda y gran sentido humano

### **AI HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO “DR. RODOLFO NIETO PADRÓN” Y AL PERSONAL QUE LABORA EN EL Y MIS HERMANOS RESIDENTES**

Que sin estas instalaciones y el personal sería imposible llevar a cabo este trabajo y el aprendizaje que me llevo en la vida de este lugar que fue mi segunda casa por 3 años y mis compañeros que fueron y serán mis hermanos para toda la vida GRACIAS

## INDICE

<b>I</b>	<b>RESUMEN</b>	1
<b>II</b>	<b>ANTECEDENTES</b>	2
<b>III</b>	<b>MARCO TEORICO</b>	9
<b>IV</b>	<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	26
<b>V</b>	<b>JUSTIFICACION</b>	27
<b>VI</b>	<b>OBJETIVOS</b>	28
	a. Objetivo general	28
	b. Objetivos específicos	28
<b>VII</b>	<b>HIPOTESIS</b>	29
<b>VIII</b>	<b>METODOLOGIA</b>	30
	a. Diseño del estudio.	30
	b. Unidad de observación.	30
	c. Universo de Trabajo.	30
	d. Calculo de la muestra y sistema de muestreo.	31
	e. Definición de variables y operacionalización de las variables.	32
	f. Estrategia de trabajo clínico	36
	g. Criterios de inclusión.	36
	h. Criterios de exclusión	36
	i. Criterios de eliminación	37
	b)	39
	a. Análisis estadístico	40
	b. Consideraciones éticas	40
<b>IX</b>	<b>RESULTADOS</b>	42
<b>X</b>	<b>DISCUSIÓN</b>	49
<b>XI</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	51
<b>XII</b>	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</b>	52
<b>XIII</b>	<b>ORGANIZACIÓN</b>	54
<b>XIV</b>	<b>EXTENSION</b>	55
<b>XV</b>	<b>ANEXOS</b>	56

## I. RESUMEN

**Introducción:** La fiebre de origen tumoral se explica por la existencia de pirógenos endógenos producidos por las células malignas o por los elementos de respuesta inflamatoria del huésped frente al tumor, se ha descrito como síndrome paraneoplásico y fundamentalmente en las neoplasias de origen hematológico (Linfomas y leucemias). Los criterios diagnósticos son temperatura mayor de 37.8 grados centígrados una vez al día, duración de la fiebre de más de 2 semanas, ausencia de evidencia de infección en la exploración física, en los resultados microbiológicos y en los exámenes radiológicos realizados, ausencia de un mecanismo alérgico, falta de respuesta a un tratamiento antibiótico empírico adecuado de siete días de duración. En base al uso de diversos antipiréticos para la fiebre de origen tumoral y la prueba mencionada de Chan; seleccionamos al paracetamol y naproxeno.

**Objetivo:** Determinar la eficacia del naproxeno y paracetamol en la fiebre de origen tumoral de la población Infantil del hospital Regional de alta Especialidad del niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón"

**MATERIAL Y MÉTODO:** La información se recolectó de los expedientes clínicos de pacientes en el período de junio 2013 a mayo del 2014. Se trabajó con dos terapéuticas de manejo de la fiebre; a un grupo de 25 pacientes se le administró paracetamol intravenoso a dosis ponderal de 10 mg/kg cada 6 hrs y al otro de 25 se le administró naproxeno a dosis ponderal de 10mg/kg cada 12 horas sin sobrepasar 250mg como dosis máxima, tomando temperatura inicial y cuantificación de la misma en los primeros 30 minutos de iniciado el tratamiento, así mismo a las 4,6,8,12,24,48,y72 horas postratamiento. Se administró 250mg de naproxeno vía oral cada 12 horas, siendo positiva esta prueba si se obtenía remisión total de la fiebre con 37.2°C antes de las primeras 12 hrs de inicio del tratamiento. La información se almacenó en una base de datos con el programa Microsoft Office Access. Se utilizó estadística descriptiva: medidas de tendencia central y los gráficos se realizaron con el programa Excel.

**Resultados:** De los 50 pacientes estudiados con fiebre de origen tumoral con D.E. de 6.8 años y predominio en sexo masculino, los tratados con naproxeno mostraron remisión completa en menos de 12 horas con temperatura de 37.2grados y los tratados con paracetamol presentaron remisión completa hasta 3 a 4 días de inicio del tratamiento.

**Conclusión:** Se encontró mayor eficacia con el uso del naproxeno que con el paracetamol en el tratamiento de la fiebre de origen tumoral.

**Palabras clave:** fiebre de origen tumoral, paracetamol, naproxeno prueba terapéutica.

## II. ANTECEDENTES

El cáncer infantil surge por alteraciones en su material genético y se clasifica principalmente en carcinoma, sarcoma y leucemia o linfoma, este tipo de enfermedades constituyen, después de los accidentes, la segunda causa de muerte en países desarrollados y representan el 2% de los tumores humanos.<sup>2,7,8</sup>

El cáncer se caracteriza por el crecimiento excesivo y descontrolado de células genéticamente alteradas en su ciclo celular, las cuales dañan e invaden tejidos y órganos provocando finalmente la muerte del individuo.

El estudio de las neoplasias infantiles comprende los casos de cáncer que se presentan en el grupo de menores de 15 años, aunque algunos autores han señalado que la edad debería extenderse hasta los menores de 20 años.

La edad es un factor necesario a considerar cuando se estudian las neoplasias malignas puesto que dan claves de la patogénesis así, como perspectivas biológicas al tratamiento.<sup>4</sup> El estudio de este tipo de enfermedades, se basa en la clasificación internacional de cáncer en la infancia tercera edición (ICCC-3) que agrupa las neoplasias infantiles en 12 grupos: I) leucemias, II) linfomas y otras neoplasias reticuloendoteliales, III) tumores del sistema nervioso central (TSNC), IV) tumores del sistema nervioso simpático (TSNS), V) retinoblastoma, VI) tumores renales, VII) tumores hepáticos, VIII) tumores óseos, IX) tumores de los tejidos blandos, X) tumores de células germinales, trofoblásticas y otras células gonadales, XI) carcinomas y otras neoplasias epiteliales malignas y XII) otras neoplasias malignas inespecíficas.<sup>2,8</sup>

Las enfermedades infecciosas, las gastroenteritis severas con deshidratación, la patología neonatal, la prematuridad, las malformaciones congénitas entre otras, ocupaban los primeros lugares como causa de muerte en la infancia, hoy en día las enfermedades neoplásicas constituyen, tras los accidentes, la segunda causa de muerte en los niños mayores de un año en países con nivel socioeconómico avanzado y representan el 2% de los tumores humanos. Pacheco y cols. reportan que la incidencia anual para todos los tumores malignos en niños menores de 15 años es de 12.45 por cien mil niños en los países desarrollados y el INEGI señala que en el 2006 los tumores malignos fueron la tercera causa de muerte en México, 63,888 personas fallecieron, lo que representa el 12.9% del total de la defunciones registradas en la población. Los tumores malignos son la cuarta y segunda causa de muerte en el grupo de 1 a 4 y de 5 a 14 años, respectivamente.<sup>2,8,9</sup>

En la actualidad las leucemias son las neoplasias más comunes en los niños y la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es la variedad más frecuente de leucemia en la infancia, el pico de mayor incidencia es entre los 2 y 5 años de edad con ligero predominio en el sexo masculino.<sup>10-12</sup> Por otro lado los TSNC son también importantes dentro de la oncología pediátrica ya que constituyen el segundo tipo más frecuente de cáncer en los niños y ocupan el primer lugar dentro de los tumores sólidos;<sup>13,14</sup> la tercera neoplasia con mayor frecuencia son los linfomas, los cuales son responsables del 10 % de las enfermedades neoplásicas en menores de 15 años de edad.<sup>15</sup> En general, la incidencia es mayor en el grupo de menores de 5 años,

disminuye un poco en el de 5 a 9 y aumenta en el de 10 a 14, en lo que refiere al sexo el cáncer afecta a un mayor número de niños que niñas y esta proporción se mantiene de forma constante en todos los países

En México son pocos los estudios que analizan el cáncer en la población infantil, dichas investigaciones son realizadas únicamente en el ámbito institucional y no a nivel nacional, por lo anterior es de vital importancia el estudio de las frecuencias de neoplasias en niños ya que nos brinda un panorama general del comportamiento del cáncer en dicha población, además permite establecer un pre-diagnóstico probable a un niño del cual se sospeche tenga cáncer, y planear y programar la atención médica, los recursos humanos y el equipamiento necesario. Sin embargo, en el Estado de Tabasco no existen reportes epidemiológicos en la literatura científica del comportamiento de las neoplasias en infantes; únicamente se encontró que en el año 2005 Rizo y cols, reportan 137 (2.4%) defunciones causadas por leucemias en menores de 20 años, 19 por lo tanto el objetivo de este estudio es presentar la frecuencia de las enfermedades neoplásicas y sus características epidemiológicas atendidas en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón" de la Ciudad de Villahermosa, Tabasco en el periodo 2007 al 2009.<sup>2</sup>

La frecuencia de las neoplasias malignas en la población pediátrica en México ha aumentado en las últimas dos décadas, hasta ocupar el segundo lugar como causa de muerte siendo similar en otros países; la incidencia se estima alrededor de 120 casos nuevos por millón por año. Reportes previos en diferentes países indican que la

frecuencia de las neoplasias infantiles sigue el patrón estadounidense-europeo (leucemia, TSNC y linfomas), esto coincide con los resultados encontrados en este estudio. Difiriendo al ser comparado con estudios multicéntricos realizados en México por Fajardo y cols. (1996 y 1997) donde muestran que prevalece un patrón latinoamericano (leucemia, linfoma y TSNC), similar a lo reportado por el Centro Nacional para la salud de la infancia y la adolescencia (CeNSIA), en un estudio del 2007 analizan datos de diferentes jurisdicciones del IMSS en 10 Estados de la República Mexicana de los cuales 8 de ellos presentan un patrón estadounidense europeo. Nosotros atribuimos que esta diferencia de patrones se debe a diversos factores, como son los ambientales, genéticos, migración y número de casos analizados. Por otro lado los subgrupos de neoplasias más frecuentes fueron la LLA, astrocitoma y linfoma no Hodgkin; en la leucemia, TSNC y linfomas respectivamente, lo cual coincide con lo que señalan otros estudios en todo el mundo. Con relación a la distribución de grupos de edad, nuestros resultados son similares a los reportados por Marsán-Suárez donde el grupo de 1 a 5 años de edad es el más afectado, seguido del de 6 a 10 y de 11 a 15 respectivamente; el hecho de que el grupo de 1 a 5 años de edad sea el más vulnerable, puede deberse a que en esta edad se manifiestan diversas neoplasias principalmente la leucemia, que es la más frecuente en la edad pediátrica. Sin embargo, difiere de otros estudios que plantean que el grupo más afectado es el de 1 a 4 y como segundo lugar el de 10 a 14 años de edad. Un aspecto importante a considerar es que existe una gran variación entre los diferentes grupos de edad y el tipo de neoplasia, esto es importante, porque nos aporta información necesaria para que se pueda establecer un pre-diagnóstico. En general, la mayoría de los reportes en

la literatura indican que el sexo más afectado por las neoplasias malignas en edad pediátrica es el género masculino.

La fiebre de origen desconocido identifica un síndrome febril que no se resuelve espontáneamente, en el cual la causa puede permanecer desconocida aun después de un extenso trabajo diagnóstico, este síndrome ha sido denominado de diferentes maneras: como fiebre de origen inexplicable, fiebre de origen prolongada, fiebre en estudio, fiebre de origen indeterminado, fiebre de origen oscuro, fiebre de origen criptogenica y hasta pirexia persistente y perplejante y todas destacan la dificultad para investigar la causa de la fiebre.<sup>3</sup>

Aunque el síndrome ha sido muy bien estudiado o informado muchas veces en la literatura, no en todos los casos se ha utilizado el mismo criterio diagnóstico, Así pues como en otras situaciones en medicina, han ocurrido dos circunstancias que ha hecho confuso el tema e impedido compara experiencias y obtener conclusiones generales, se asignan nombres diferentes para referirse a una misma situación y diferentes situaciones que han denominado con un solo nombre.

El primer estudio formal que dio identidad al concepto de fiebre de origen desconocido se publicó en 1961 por Petersdorf y Beeson. En ese estudio se establecieron 3 criterios para clasificar a pacientes que tenían como única manifestación fiebre prolongada.

Los criterios clásicos propuestos por estos autores a la fecha continúan vigentes son: Temperatura mayor de 38.3°C comprobada en diversas ocasiones, duración mayor a 3 semanas, ausencia de diagnóstico pese a una semana de estudio hospitalario.

La condición de sobrepasar la temperatura de 38.3 tiene como finalidad excluir aquellos casos de hipertermia habitual o esencial cuya temperatura corporal oscila entre 37.3 y 37.8°C. El criterio de 3 semanas de duración como mínimo, permite excluir todos aquellos padecimientos que se auto limitan en un plazo menor como ocurre en la mayoría de las enfermedades virales, y el tiempo de una semana de estudio hospitalario se consideró suficiente tiempo para que una investigación apropiada fuera completa considerándose incluir casos difíciles por ejemplo aquellos que escapaban al diagnóstico después de dicho estudio.<sup>3,6</sup>

A pesar de que la aparición de fiebre es muy frecuente entre los pacientes con cáncer, la fiebre de origen tumoral es relativamente rara, pues únicamente se presenta aproximadamente en el 10% de los enfermos con fiebre de origen desconocido. Además la frecuencia ha ido disminuyendo con el paso de los años, en la década de los 70 era del 30% y en la de los 90 de alrededor del 10%. Son mucho más frecuentes las causas infecciosas y en segundo lugar farmacológicas. Los esfuerzos diagnósticos deben centrarse en descartar un origen infeccioso que es mucho más grave y frecuente.<sup>1</sup>

La fiebre de origen tumoral se ha descrito fundamentalmente en las neoplasias de origen hematológico (enfermedad de Hodgkin, Linfomas no Hodgkin y leucemias agudas y crónicas) y dentro de los antipiréticos más utilizados se encuentra el

acetaminofén, y el ibuprofeno El ibuprofeno, derivado del ácido propiónico, se convirtió en el único medicamento antiinflamatorio no esteroide (AINE) aprobado como antipirético en los Estados Unidos desde 1984 y en el Reino Unido desde 1990. El uso de ibuprofeno para manejar la fiebre ha ido en aumento, ya que parece tener un efecto más favorable en el descenso de la temperatura corporal. Es un inhibidor de la ciclooxigenasa no selectivo, inhibe la adherencia y agregación de neutrófilos. a dosis altas disminuye la producción de citoquinas y la liberación de enzimas lisosomales.<sup>4</sup>

Desde los estudios de J. R. Vane se demostró que los fármacos que inhibían la Ciclooxigenasa (COX), por ende la formación de prostaglandinas, se comportaban como analgésicos, antiinflamatorios y antitérmicos. Recientemente se ha demostrado la existencia de hasta tres tipos de COX, dos de ellas ampliamente estudiadas (COX-1 y COX-2) y la COX-3 que parece tener un rol fisiológico en el SNC, y entre esto mencionamos la causa por lo que se han usado en oncología y que el naproxeno es un inhibidor de la COX 1 y selectivo de la COX2.<sup>13</sup>

### III. MARCO TEORICO

La fiebre corresponde a un aumento de la temperatura corporal, medido en forma objetiva, que sobrepasa los 37,8°C en la cavidad oral y los 38°C en el recto. La temperatura corporal varía normalmente en el transcurso del día, siendo más baja en la mañana y más elevada en la tarde. Esta variación puede ser hasta de 1°C<sup>7</sup>

La temperatura corporal, medida en boca o recto, oscila escasamente en torno a un valor basal ( $37^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$  C), a pesar de las condiciones ambientales que rodean al individuo. La temperatura axilar suele ser 0,6°C más baja. La temperatura normal es variable en individuos sanos, y en ella influyen el ciclo ovárico, el ejercicio y las comidas, sigue un ritmo circadiano constante que se mantiene en la enfermedad (aumenta desde un mínimo de unos 36° C de madrugada hasta un máximo de aproximadamente 37,5° C por la tarde, para volver a bajar de noche.)<sup>7,8</sup>

La fiebre se define como la elevación de la temperatura por encima de la variación diaria normal, cuyo mecanismo consiste en un reajuste al alza del centro termorregulador, y se reserva para la temperatura mayor de 38° C; febrícula define la temperatura entre 37-38° C.

La temperatura resulta del balance entre la producción y la pérdida de calor, controlado por el centro termorregulador situado en el hipotálamo anterior. El calor se genera a través de la producción endógena en los procesos metabólicos y cuando la temperatura ambiente supera a la corporal; y se pierde a través de las superficies corporales (piel y pulmones)<sup>7</sup>

La fiebre generalmente se acompaña de un aumento en la frecuencia del pulso, a razón de 15 pulsaciones por cada grado centígrado; pero en algunos casos, o se presenta bradicardia o no hay aumento consecuente, lo cual se conoce como “*disociación esfigmotérmica*”. La fiebre puede ser *aguda o crónica, continua, remitente, ambulante, periódica o difásica*. A cada uno de estos patrones se asocia un tipo de patología. Por esta razón es importante establecer en el análisis de la fiebre no solo sus valores, tanto matutinos como vespertinos, los que se ven influidos por el ejercicio (actividad muscular), el metabolismo (comidas, reposo, ciclos circadianos) sino que también es importante definir su tendencia y patrón. Para esto se requiere hacer mediciones seriadas a intervalos regulares, registradas en la historia (“hoja de temperatura”) y por un periodo de tiempo definido<sup>7</sup>

Ordinariamente la temperatura corporal no supera los 40-41°C, excepto cuando hay lesión del sistema nervioso central (tumores, hemorragias) y rara vez en la insolación o *shock por exposición solar*”, cuando no se habla de fiebre sino de **hipertermia**. La fiebre y la hipertermia son condiciones fisiológicamente diferentes. En la última, la producción de calor excede a la pérdida del mismo como se observa en la “*hipertermia maligna*”<sup>7, 8</sup>

El mecanismo fisiopatológico de la fiebre es por alteraciones de la termorregulación en el hipotálamo o bien a un reajuste donde existe un centro o pequeña agrupación de neuronas termosensibles cerca del piso del tercer ventrículo debido a algún proceso patológico. El factor desencadenante del aumento de la temperatura podría ser la liberación de prostaglandinas, sobre todo las de clase E, por las células endoteliales de los micro vasos cerebrales próximos al área hipotalámica termorreguladora Este

mecanismo es estimulado por dos tipos de sustancias circulantes: pirógenos exógenos y endógenos refiriéndose a virus, productos bacterianos, endotoxinas, complejos inmunes y linfoquinas liberadas a partir de linfocitos sensibilizados <sup>6,7</sup>

Los pirógenos exógenos están constituidos por diversos agentes, como bacterias y sus endotoxinas, virus, hongos, protozoos, reacciones inmunológicas, tumores, fármacos y otros. Además pueden desencadenar la liberación de pirógenos endógenos por macrófagos y otras fuentes. Los principales pirógenos endógenos son la interleucina 1, la caquectina o factor de necrosis tumoral y los interferones. Estos últimos producen la activación de los macrófagos y pueden incrementar la producción de interleucina 1 y el factor de necrosis tumoral. <sup>6, 7,8</sup>

En el síndrome febril agudo las causas más frecuentes son infecciosas; en el crónico las infecciones son también la primera etiología, seguida por neoplasias, enfermedades del colágeno y enfermedades granulomatosas. Además, muchos agentes infecciosos de tipo bacteriano, protozoos y virus pueden causar fiebres hemorrágicas. Al comienzo de estos síndromes, los signos y síntomas (fase prodrómica) son prácticamente indistinguibles. Las Fiebres Hemorrágicas Virales, incluyen a las causadas por varias familias de virus RNA y DNA. Entre las más temidas actualmente, están una serie de síndromes hemorrágicos que resultaron ser producidos por virus y recibieron distintos nombres. Las Fiebres Hemorrágicas Virales incluyen a las causadas por varias familias de virus RNA y DNA. A los agentes que causan estas enfermedades se les agrupó primero como Arbovirus (fiebre amarilla, dengue, Bunyavirus), en el “complejo Tacaribe” y, posteriormente, la mayoría se incluyó dentro de las familias Flaviviridae,

Bunyamviridae, Arenaviridae y Filovirida. Las fiebres de origen desconocido (FUO) incluyendo sus diversas y probables causas en el cuadro siguiente<sup>6, 7,8</sup>

**CAUSAS MÁS FRECUENTES DE FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO (FOU, “FIEBRE PROLONGADA”).<sup>7</sup>**

<b>Infecciones (40%)</b>	<b>Enfermedades del tejido conectivo (15%)</b>	<b>Causas menos comunes (20%)</b>	<b>Neoplasias (20%)</b>	<b>Idiopáticas (7 –13 %)</b>
Tuberculosis Endocarditis infecciosa subaguda Infección urinaria (ITU) Infecciones por citomegalovirus (CMV) Absceso hepático	Artritis reumatoidea Lupus Eritematoso Poliarteritis nudosa Polimiositis		Hipernefroma Tumor pancreático Cáncer pulmonar Leucemia Linfomas Enfermedad granulomatosa Enteropatias inflamatorias (enteritis regional) Tromboembolismo pulmonar Hipertiroidismo	

Un patrón febril no debe ser considerado como patognomónico del cuadro causado por un agente infeccioso, pero puede convertirse en una valiosa pista para el estudio etiológico.

Fiebre Intermitente: se caracteriza por amplia oscilación en las cifras de temperatura. El uso generalizado de antipiréticos es una de las causas más comunes de este patrón intermitente. También se observa en tuberculosis diseminada, en pielonefritis aguda con bacteremia y muy frecuentemente en la malaria (paludismo)<sup>6,7,8</sup>

Fiebre continúa: es aquella que se presenta con elevaciones moderadas pero persistentes en la temperatura corporal, con mínimas fluctuaciones. Orienta a pensar en brucelosis, fiebre tifoidea y neumonía neumocócica.

Fiebre remitente: es similar a la intermitente excepto porque las fluctuaciones son menos dramáticas sin que retorne la temperatura a cifras normales. Se ve en las infecciones virales respiratorias, neumonía por micoplasma y malaria por *Plasmodium falciparum*.

Fiebre recurrente: se caracteriza por periodos de fiebre alternados con periodos afebriles. Durante los episodios febriles la fiebre puede presentarse en una de las formas antes descritas.

Disociación esfigmotérmica: se presenta con elevación de la temperatura sin aumento en la frecuencia cardíaca. Puede observarse en brucelosis, fiebre tifoidea, psitacosis, dengue y fiebre amarilla<sup>6,7,8</sup>

El diagnóstico de un síndrome febril debe empezar por definir si se trata de un caso agudo, es decir con menos de tres semanas de evolución, o crónico (*fiebre de origen desconocido (FUO), fiebre prolongada*). Para definir si la posible causa es infecciosa se deben tomar muestras pertinentes para confirmar la etiología antes de iniciar tratamiento específico. En algunos casos puede ser importante establecer si se trata de "*fiebre ficticia*" y el método más simple para confirmarla es medir la temperatura de una muestra fresca de orina, lejos del paciente.<sup>7</sup>

Fiebre de origen desconocido: identifica un síndrome febril que no se resuelve espontáneamente, en el cual la causa puede permanecer desconocida aun después de un extenso trabajo diagnóstico, este síndrome ha sido denominado de diferentes maneras: como fiebre de origen inexplicable, fiebre de origen prolongada, fiebre en estudio, fiebre de origen indeterminado, fiebre de origen oscuro, fiebre de origen criptogenica y hasta pirexia persistente y perplejante y todas destacan la dificultad para investigar la causa de la fiebre.<sup>3,6,7</sup>

Aunque el síndrome ha sido muy bien estudiado o informado muchas veces en la literatura, no en todos los casos se ha utilizado el mismo criterio diagnóstico, Así pues como en otras situaciones en medicina, han ocurrido dos circunstancias que ha hecho confuso el tema e impedido compara experiencias y obtener conclusiones generales, se asignan nombres diferentes para referirse a una misma situación y diferentes situaciones que han denominado con un solo nombre<sup>3</sup>

El primer estudio formal que dio identidad al concepto de fiebre de origen desconocido se publicó en 1961 por Petersdorf y Beeson. En ese estudio se establecieron 3 criterios para clasificar a pacientes que tenían como única manifestación fiebre prolongada. Los criterios clásicos propuestos por estos autores a la fecha continúan vigentes son: Temperatura mayor de 38.3°C comprobada en diversas ocasiones, duración mayor a 3 semanas, ausencia de diagnóstico pese a una semana de estudio hospitalario, esta definición fue modificada en el año 2003 y dejó de incluir como necesario el ingreso hospitalario.<sup>1, 3, 6,7</sup>

La condición de sobrepasar la temperatura de 38.3 tiene como finalidad excluir aquellos casos de hipertermia habitual o esencial cuya temperatura corporal oscila

entre 37.3 y 37.8°C. El criterio de 3 semanas de duración como mínimo, permite excluir todos aquellos padecimientos que se auto limitan en un plazo menor como ocurre en la mayoría de las enfermedades virales, y el tiempo de una semana de estudio hospitalario se consideró suficiente tiempo para que una investigación apropiada fuera completa considerándose incluir casos difíciles por ejemplo aquellos que escapaban al diagnóstico después de dicho estudio.<sup>3, 6</sup>

A pesar de que la aparición de fiebre es muy frecuente entre los pacientes con cáncer, la fiebre de origen tumoral es relativamente rara, pues únicamente se presenta aproximadamente en el 10% de los enfermos con fiebre de origen desconocido. Además la frecuencia ha ido disminuyendo con el paso de los años, en la década de los 70 era del 30% y en la de los 90 de alrededor del 10%. Son mucho más frecuentes las causas infecciosas y en segundo lugar farmacológicas. Los esfuerzos diagnósticos deben centrarse en descartar un origen infeccioso que es mucho más grave y frecuente.<sup>1</sup>

Dentro de las causas de fiebre de origen oscuro el 20% se agrupa a las de origen neoplásico, siendo esta La fiebre de origen tumoral la cual se ha descrito fundamentalmente en las neoplasias de origen hematológico como enfermedad de Hodgkin, Linfomas no Hodgkin y leucemias agudas y crónicas.<sup>1,3,6,7,8</sup>

Fiebre de origen tumoral se explica por la existencia de pirógenos endógenos producidos por las células malignas o por los elementos de respuesta inflamatoria del huésped frente al tumor, se ha descrito como síndrome paraneoplásico y se ha descrito fundamentalmente en las neoplasias de origen hematológico ( enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin y leucemias agudas y crónicas),el carcinoma renal, sarcoma de Ewing, el mixoma auricular, el hepatocarcinoma y los carcinomas gastrointestinales asociados a metástasis hepáticas.

La fiebre en la enfermedad de Hodgkin es un signo habitual que además tiene valor pronóstico, suele aparecer en una cuarta parte de los pacientes al diagnóstico, especialmente en los que se presentan solo con enfermedad retroperitoneal o abdominal o con afectación de la médula ósea, pero es muy frecuente durante el curso de la enfermedad, especialmente en los pacientes de evolución tórpida. En ocasiones la fiebre puede ser un indicador precoz de la existencia de una recaída. El carcinoma renal también se asocia a fiebre de origen tumoral. La fiebre se presenta a veces con leucocitosis simulando una infección.<sup>1, 7, 8, 9,10</sup>

La fiebre de origen tumoral puede deberse a la presencia de metástasis hepáticas, tanto tumores digestivos como de otros orígenes, en las series publicadas de neoplasias con fiebre tumoral aparecen con frecuencia casos de carcinoma de pulmón. No obstante, a estos pacientes la frecuencia de neumonitis obstructivas e infecciones respiratorias de repetición, difíciles de erradicar, dificulta el diagnóstico de fiebre tumoral.<sup>1,8,9</sup>

En un reciente estudio publicado se demostró que la incidencia de tumores en pacientes ingresados para el estudio de fiebre de origen desconocido aumentaba en el primer año después del diagnóstico, especialmente para tumores hematológicos, sarcomas, hepatocarcinomas, tumores cerebrales, renales, colon y páncreas, respecto a la población general.<sup>1,4</sup>

La fiebre tumoral es siempre un diagnóstico de exclusión por lo que debe excluirse de forma razonable las demás causas de fiebre en el paciente oncológico, especialmente las infecciones. Debe realizarse una anamnesis completa por aparatos y una exploración física prestando especial atención a las alteraciones de piel o de mucosas, los accesos venosos permanentes, la región orofaríngea, presencia de adenopatías, alteraciones articulares, soplos y roces pericárdicos, organomegalias o masas abdominales palpables; la presencia de alteraciones en la piel o las mucosas facilita la infección por gérmenes Gram negativos y/o anaerobios, también son frecuentes las candidiasis orofaríngeas en pacientes con neoplasias en dicha zona, en aquellos en situación terminal o como sobreinfección de mucositis secundarias a la administración de quimioterapia o radioterapia. Las neoplasias esofágicas o laríngeas facilitan la infección pulmonar por gérmenes anaerobios como consecuencia de aspiraciones o fistulas digestivas. El cáncer de pulmón puede originar neumonías obstructivas de muy difícil tratamiento, las lesiones producidas por carcinomas pélvicos pueden facilitar las infecciones repetidas en dicha zona favoreciendo formación de abscesos fácil de producir fistulas.<sup>1, 8,9</sup>

Es importante la obtención de análisis de sangre con hemograma, bioquímica general y hepática, pruebas de coagulación, análisis de orina, hemocultivos extraídos durante el

pico febril, urocultivos, proteinogramas, electrocardiogramas, radiografías de tórax y abdomen, Mantux y serología de brúcela. Los resultados de estas pruebas permiten orientar a la etiología concreta, si todos estos estudios son negativos según la clínica acompañante se solicitan estudios más específicos como Tomografía computarizada toracoabdominopelvica, la obtención de líquido cefalorraquídeo, la biopsia de medula ósea entre otros; La relación temporal que existe entre la administración de hemoderivados o de algunos fármacos permite establecer esta etiología como causa de la fiebre. <sup>1,5,6</sup>

Chang propone unos criterios diagnósticos de origen desconocido en el paciente con cáncer y defiende la utilización de una prueba diagnóstica, la del naproxeno, que permite diferenciar la fiebre tumoral de la debida a otras causas .La utilización del naproxeno para este fin se debe al Parente efecto selectivo antipirético que parece tener frente a la fiebre de origen tumoral y los criterios de fiebre de origen desconocido en el paciente con cáncer fueron los siguientes<sup>1</sup>:

- Fiebre documentada por encima de 38.3°C en al menos una ocasión
- Duración de la fiebre de una semana o mas
- Un mínimo de tres hemocultivos negativos
- Un cultivo de orina negativo
- Ausencia de neumonía en una radiografía de tórax
- Líquido cefalorraquídeo y exploración neurológica sin hallazgos.
- Ausencia de un posible mecanismo alérgico como causa de la fiebre

El mismo autor define posteriormente los criterios para el diagnóstico de fiebre de origen tumoral, que incluyen<sup>1</sup>

- Temperatura mayor de 37.8 grados centígrados una vez al día
- Duración de la fiebre de más de 2 semanas
- Ausencia de evidencia de infección en la exploración física, en los resultados microbiológicos y en los exámenes radiológicos realizados.
- Ausencia de un mecanismo alérgico
- Falta de respuesta a un tratamiento antibiótico empírico adecuado de siete días de duración.<sup>1</sup>
- Respuesta completa a la prueba del naproxeno.

La Prueba del Naproxeno consiste en administrar una dosis de 250mg cada 12 hrs durante 36 hrs, si no hay respuesta se administra una dosis de 375mg cada 2 hrs durante 72 hrs. La prueba se considera completa si hay una disminución de la temperatura a menos de 37.2c durante las primeras 12 horas tras el inicio de la prueba y una temperatura menor 37.2c durante al menos 3 días (72 hrs) mientras el paciente sigue recibiendo naproxeno.<sup>1</sup>

La respuesta será parcial si se produce una reducción importante de la temperatura en las primeras 12 hrs y la temperatura se mantiene luego entre 37.2 y 37.8c. La principal ventaja de la prueba según su autor es que permite diferenciar por medio de un instrumento sencillo y sin complicaciones entre una fiebre de origen tumoral y otras causas incluyendo las infecciosas. Aduce que mientras que en la fiebre de origen

tumoral se produce una respuesta completa, esto no va a suceder en las otras etiologías. La prueba se podría realizar mientras el enfermo continúa con tratamiento antibiótico en los casos que no se ha podido demostrar una causa infecciosa y persiste la fiebre<sup>1</sup>

Esta prueba debe efectuarse en los pacientes con un diagnóstico cierto de cáncer cuando existe un episodio de fiebre de origen desconocido. No debe utilizarse de forma generalizada en estudio de fiebre de origen desconocido porque podría llevar a interpretaciones erróneas.<sup>1</sup>

Otros agentes antipiréticos modifican solo moderadamente la temperatura o no consiguen diferencias de respuesta entre aquellos casos de origen infeccioso y los de origen tumoral. Lo mismo ocurre con los corticoides, que pueden conseguir una remisión completa de la fiebre, pero tanto en la fiebre de origen tumoral como en la de origen infeccioso, lo que impide su uso como prueba diagnóstica para diferenciar entre ambas.<sup>1</sup>

En el ámbito de los cuidados paliativos, de todas formas, el objetivo principal es el alivio del síntoma, por lo que en determinados casos no está justificado el empleo de técnicas diagnósticas agresivas ni complejas. Por ejemplo en el caso de fiebre en un paciente con una esperanza de vida inferior a una semana probablemente lo más aconsejable sea no realizar pruebas diagnósticas, prescribir un antipirético y valorar individualmente la conveniencia de iniciar un tratamiento antibiótico.<sup>1</sup>

Antes de iniciar el tratamiento de una fiebre tumoral hay que considerar su diagnóstico, que debe ser de exclusión, de procesos infecciosos o de otras etiologías menos

frecuentes. En la mayoría de los casos antes de considerar una fiebre como tumoral suele realizarse un ciclo de tratamiento antibiótico, este hecho, que se recoge de forma habitual en la práctica clínica diaria, aparece también recogido en los estudios sobre la eficacia de diferentes antipiréticos en el control de la fiebre de origen tumoral. En el enfermo con fiebre tumoral y una enfermedad tratable como el Hodgkin, el mejor tratamiento será el específico de la enfermedad.<sup>1</sup>

En el tratamiento sintomático de la fiebre de origen tumoral se han utilizado diferentes antiinflamatorios no esteroideos, especialmente la indometacina y más recientemente el naproxeno, también es posible usar corticoides o diclofenaco. En un trabajo comparativo entre la efectividad de la indometacina (25mg/8hrs), el naproxeno (250mg/12 hrs) y el diclofenaco (25mg c/8hrs) para el tratamiento de la fiebre de origen tumoral se encontró una eficacia similar en el control de la temperatura, otros antipiréticos parecen menos eficaces. Con el uso prolongado de fármacos como el naproxeno pueden aparecer efectos secundarios principalmente gastrointestinales por lo que se realizara profilaxis con inhibidores de la bomba de protones.<sup>1</sup>

Los antipiréticos actúan a nivel central reduciendo el punto de ajuste del centro regulador hipotalámico mediante la inhibición de la ciclooxigenasa (COX), la enzima responsable de la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas y leucotrienos. Esta reducción conduce a una serie de respuestas fisiológicas, incluyendo la disminución de la producción de calor, aumento del flujo sanguíneo a la piel y la consecuente pérdida de calor por radiación, convección y evaporación. La mayoría de los antipiréticos inhiben los efectos de las prostaglandinas sobre los receptores del

dolor. Parece ser que los antipiréticos tienen otros resultados clínicos, incluyendo la analgesia, mejoran las molestias asociadas con fiebre y enfermedad produciendo un mayor confort en el niño y las mejoras que se acompañan (menos irritabilidad, mejor alimentación, mejoría de la condición clínica del niño). El efecto del acetaminofén, y el ibuprofeno, puede ser más como analgesia, ya que se carece de investigación para determinar si la normalización de la temperatura realmente alivia el malestar.<sup>4,12</sup>

El acetaminofén es el antipirético más utilizado en pediatría. Es un metabolito activo de la acetanilida y fenacetina. Es un compuesto de origen sintético derivado del p-aminofenol. El mecanismo de acción es aún desconocido, pero el efecto antipirético parece deberse a su capacidad para disminuir la síntesis cerebral de prostaglandinas, con un menor efecto inhibitorio a nivel periférico, por lo que no posee propiedades antiinflamatorias. La absorción es rápida y casi total en el tracto gastrointestinal; su distribución es uniforme en todos los líquidos corporales. Se une a las proteínas plasmáticas entre el 20-50%; su vida media es de 1-4 horas.<sup>4,11,12</sup>

Se metaboliza en el hígado, el 60% con ácido glucorónico, el 35% con ácido sulfúrico y el 6% con cisteína. Los niños poseen menor capacidad para la glucoronoconjugación. Una pequeña proporción sufre N-hidroxilación por el citocromo P450 y forma un metabolito intermedio altamente reactivo, pero su efecto es controlado al reaccionar con el glutatión. La eliminación es renal en un 90%. La dosis de acetaminofén recomendada es 10-15 mg/kg/dosis cada 4 a 6 horas. En el recién nacido, se aconseja una dosis a intervalos de 8-12 horas, por el aclaramiento lento del medicamento en

este grupo etario. El efecto antipirético inicia 30 a 60 minutos posterior a la administración y alcanza un nivel máximo en plasma a los 30 minutos.<sup>11</sup>

La Food and Drug Administration (FDA) aprobó recientemente en los Estados Unidos la preparación intravenosa del acetaminofén para el tratamiento de la fiebre y el dolor agudo moderado. La presentación para administración endovenosa está aprobada para su uso en todas las edades en muchos países, pero en los Estados Unidos no está aprobado su uso en niños menores de dos años de edad.<sup>4,11,12</sup>

Existen diferencias entre la administración oral y endovenosa. La administración oral produce un pico máximo en una hora posterior a la administración, con la particularidad de continuar subiendo durante horas después de una dosis alta. En contraste, la administración endovenosa produce un pico inmediato, pero la concentración disminuye rápidamente. La mayor concentración pico luego de la administración endovenosa puede implicar mayor toxicidad.<sup>4, 11,12</sup>

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) constituyen uno de los grupos de medicamentos más prescritos, con múltiples usos terapéuticos tanto en el tratamiento de dolencias musculoesqueléticas, como en otra amplia gama de indicaciones debido a sus efectos analgésico, y antipirético los efectos terapéuticos como su potencial toxicidad se deben a la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX) y, en consecuencia, a la inhibición de prostaglandinas (PG) y tromboxanos. La enzima COX tiene 2 zonas catalíticas: la ciclooxigenasa y la peroxidasa. Los AINE inhiben la COX,

pero no la actividad peroxidasa del enzima. Se conocen al menos dos isoformas distintas de la ciclooxigenasa (también llamada prostaglandina H sintetasa): COX-1 y COX-2, las cuales son similares en un 60 % y ambas catalizan la síntesis de PG a partir del ácido araquidónico. La diferencia más importante entre ellas, es su patrón de regulación y expresión tisular. La COX-1 o constitutiva, se expresa habitualmente en la mayoría de los tejidos; mientras que la COX-2 o inducible, se expresa en los focos inflamatorios, neoplasias y bajo determinadas circunstancias fisiológicas. A partir de este paradigma, se ha postulado que el desarrollo de AINEs con inhibición selectiva sobre la COX-2 podría conservar las propiedades antiinflamatorias de los AINE, minimizando sus efectos adversos, en especial los gastrointestinales y renales.<sup>5, 7, 11,12,</sup>

La COX-2 se expresa en forma transitoria y casi exclusivamente en células inflamatorias estimuladas (macrófagos, fibroblastos, sinoviocitos), promoviendo la formación rápida y a gran escala de mediadores de la inflamación y el dolor, a excepción del SNC donde constituye la forma principal y es inducida por estímulos sinápticos (actividad NMDA y daño neuronal), sugiriendo tener algún papel en la neuroplasticidad; parece ser también que está involucrada en los procesos de integración de las aferencias viscerales y sensoriales especiales y en la elaboración de respuestas autonómicas, endócrinas y comportamentales.<sup>13</sup> Las citocinas son mediadoras y moduladoras de la inflamación y, como tal, candidatas para la regulación endógena de la COX-2, enzima altamente inducible por lipopolisacáridos, citocinas (IL-1,4 y 6), por hormonas, por factores de crecimiento y oncogenes<sup>12,13</sup>.

La inducción de esta enzima Hemoxigenasa (mediador y modulador de COX) o el aumento de su actividad produce un gran efecto antiinflamatorio en la reacción de

Arthus, asociado con los polimorfonucleares (PMNs) pero no a los macrófagos, marcadores celulares clásicos de la inflamación crónica. La supresión de la actividad de HO aumenta la respuesta inflamatoria. El aumento de la actividad HO parece relacionarse con la disminución de la apoptosis.<sup>12,13</sup>

Las lesiones de la mucosa gástrica han sido atribuidas a la inhibición de la COX-1 y a la disminución de la síntesis de Óxido Nítrico ya que los AINEs inhiben tanto a la COX - 1 como a la COX-2, asumiéndose que la COX-1 interviene en la síntesis de la PGE-2, la que cumple un rol fisiológico en la mucosa gástrica, disminuyendo la secreción de HCl y manteniendo una actividad citoprotectora.

Con el objeto de disminuir los efectos secundarios, de los AINEs, sobre la mucosa gástrica, se están buscando fármacos capaces de inhibir, en forma específica, la COX-2 o que sean capaces de liberar Óxido Nítrico. Las lesiones de la mucosa gástrica han sido atribuidas a la inhibición de la COX-1 y a la disminución de la síntesis de Óxido Nítrico ya que los AINEs inhiben tanto a la COX - 1 como a la COX-2, asumiéndose que la COX-1 interviene en la síntesis de la PGE-2, la que cumple un rol fisiológico en la mucosa gástrica, disminuyendo la secreción de HCl y manteniendo una

Actividad citoprotectora. Con el objeto de disminuir los efectos secundarios, de los AINEs, sobre la mucosa gástrica, se están buscando fármacos capaces de inhibir, en forma específica, la COX-2 o que sean capaces de liberar Óxido Nítrico y tener menos actividad sobre COX-1 que sobre COX-2 (indometacina, piroxicam).<sup>11,12,13</sup>

#### **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En el servicio de urgencias frecuentemente se reciben pacientes con fiebre de larga evolución y en algunos casos clasificados extra hospitalariamente como fiebre de etiología oscura.

En este servicio se inician protocolos de diagnóstico y en algunos casos se identifican como causa de la fiebre alguna de los múltiples cánceres de la población infantil.

Habitualmente la fiebre es tratada con antipiréticos como el paracetamol, que frecuentemente como monoterapia se ve superado por no ser eficaz por sí solo para el control de la fiebre de origen tumoral y llegar a una remisión completa en las primeras 24 horas de iniciado el tratamiento, siendo necesaria el aumento de dosis ponderal sin sobrepasar la dosis máxima indicada y así mantener al paciente eutermico. En el servicio de urgencias y oncología de esta institución se agregan AINES que son en algunos casos suficientes en asociación con el anterior para control temporal de la fiebre.

Por lo anterior se realiza la siguiente pregunta de investigación:

**¿Cuál es la eficacia del naproxeno y paracetamol en la fiebre de origen tumoral en la población infantil oncológica del Hospital Regional de alta Especialidad del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón”?**

## **V. JUSTIFICACION**

En el Hospital del Niño Rodolfo Nieto Padrón se reciben 60 casos oncológicos nuevos, además de otra cantidad igual de pacientes con recaídas provenientes de su comunidad, su característica común es que presentan fiebre probablemente de origen tumoral.

El presente estudio pretende comprobar la eficacia entre el paracetamol y el naproxeno suministrado a los pacientes con fiebre de origen tumoral.

Lo anterior permitirá que los pacientes con fiebre de origen tumoral mejoren sus condiciones generales que den pie a los tratamientos subsiguientes, alargar horarios al administrar manejo propiamente para la fiebre y evitar el uso de antibióticos de manera injustificada.

La guía de práctica clínica para manejo del paciente con leucemia linfomas y tumores sólidos permite el uso de AINES para el control de la fiebre y otros síntomas que presente el paciente siendo estos de utilidad.

## **VI. OBJETIVOS**

### **a. Objetivo General**

Conocer la eficacia del paracetamol y naproxeno en la fiebre de origen tumoral de la población Infantil en el hospital Regional de alta Especialidad del niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón”, durante el periodo de Junio 2013 a Junio 2014.

### **b. Objetivos Específicos**

1.-Identificar la eficacia del naproxeno en comparación con el paracetamol en el tratamiento de la fiebre de origen tumoral en la población infantil.

2.-Mencionar los factores de riesgo relacionados con la fiebre de origen tumoral, como son antecedentes familiares, tóxicos ambientales.

4.-Describir las características clínicas de la fiebre de origen tumoral.

## VII. HIPOTESIS

**H<sub>0</sub>**: La eficacia del paracetamol en el tratamiento de la fiebre de origen tumoral **es igual** al naproxeno.

**H<sub>1</sub>**: La eficacia del paracetamol en el tratamiento de la fiebre de origen tumoral **es menor** al naproxeno.

## VIII. METODOLOGIA

### a. Diseño del estudio

Observacional, longitudinal, prospectivo y analítico

### b. Unidad de observación

Niños con síndrome febril de origen tumoral en el servicio de oncología menores de 16 años.

### c. Universo de trabajo

Está constituido por 50 menores de 16 años que ingresaron al servicio de oncología del Hospital Regional de alta Especialidad del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón” durante el periodo comprendido de Junio 2013 a Junio 2014 que presentaron fiebre origen tumoral.

d. Cálculo de la muestra y sistema de muestreo

Se calculó el tamaño de la muestra con un porcentaje de error aceptable del 5% y un nivel de confianza del 95%, y tomando en cuenta el universo 80 pacientes por año. Se encontró la muestra recomendada de 50 pacientes. Se asignó el medicamento en forma alterna, grupo 1 paracetamol y grupo 2 naproxeno.

Se utilizó la siguiente fórmula:

$$n = \frac{z_c^2(P,Q)}{d^2}$$

Dónde:

z = Valor P encontrado en la tabla Z = 1.96

P = Porcentaje aproximado de las característica en estudio

Q= Complemento a 100% del porcentaje (p) (100-p)

d= Intervalo de confianza (porcentaje aceptado).

e. Definición operacional de las variables

Variables Independientes

- -Uso del naproxeno y paracetamol para la remisión de la fiebre de origen tumoral.
- -Exposición a tóxicos, pesticidas y fertilizantes
- -Familiares con diagnóstico de neoplasia
- -Días de fiebre previo al diagnóstico de Neoplasia
- -Predominio de horario de fiebre
- -Temperatura previa a la administración de naproxeno o paracetamol
- -Edad
- -Sexo
- -Procedencia

Variable	Uso del naproxeno y paracetamol para la remisión de la fiebre de origen tumoral
Definición conceptual	Cantidad de necesaria de medicamento para la disminución de la fiebre de origen tumoral.
Definición operacional	No necesario
Indicador	Mg/kg/dosis
Escala de medición	Cuantitativa
Fuente	Expediente Clínico

Variable	Exposición a Tóxicos, pesticidas y fertilizantes
Definición conceptual	Uso de productos oncogénicos de manera indirecta
Definición operacional	No necesario
Indicador	Si/no
Escala de medición	Cualitativa
Fuente	Expediente clínico

Variable	Familiares con diagnóstico de neoplasias
Definición conceptual	Predisposición familiar al padecimiento de neoplasias por vía hereditaria.
Definición operacional	No necesario
Indicador	Si/no
Escala de medición	Cualitativa
Fuente	Expediente clínico

Variable	Días de fiebre previo el diagnóstico de neoplasia
Definición conceptual	Inicio de fiebre tumoral en cuanto a meses, semanas, días cuantificada o no cuantificada en cuanto a grados centígrados.
Definición operacional	Toma de Temperatura axilar con termómetro digital o de mercurio.
Indicador	Días, semanas y meses
Escala de medición	Cuantitativa/Grados Celsius
Fuente	Expediente clínico

Variable	Predominio de horario de la fiebre de origen tumoral
Definición conceptual	Horario del día en el cual se hace presente la fiebre de origen tumoral , siendo mañana, tarde, noche o bien intermitente o continua.
Definición operacional	Toma de Temperatura axilar con termómetro digital o de mercurio.
Indicador	Días, semanas y meses
Escala de medición	cuantitativa
Fuente	Expediente clínico

Variable	Temperatura previa a la administración de naproxeno y paracetamol
Definición conceptual	Grados centígrados que presenta el paciente antes de iniciar el tratamiento a base de antipiréticos en estudio.
Definición operacional	Toma de Temperatura axilar con termómetro digital o de mercurio.
Indicador	Grados centígrados
Escala de medición	cuantitativa
Fuente	Expediente clínico

### Variables Dependientes

- -Fiebre de Origen Tumoral
- -Temperatura y tiempo de remisión parcial
- -Temperatura y tiempo de remisión completa

Variable	Fiebre de Origen Tumoral
Definición conceptual	existencia de pirógenos endógenos producidos por las células malignas o por los elementos de respuesta inflamatoria del huésped frente al tumor, se ha descrito como síndrome paraneoplásico
Definición operacional	Toma de Temperatura axilar con termómetro digital o de mercurio.
Indicador	38.3 grados Celsius o mas.
Escala de medición	cuantitativa
Fuente	Expediente clínico

Variable	Temperatura y tiempo de remisión parcial
Definición conceptual	La respuesta será parcial si se produce una reducción importante de la temperatura en las primeras 12 hrs y la temperatura se mantiene luego entre 37.2 y 37.8c.
Definición operacional	Criterios de Chan para remisión parcial de la Fiebre.
Indicador	Grados Celsius
Escala de medición	cuantitativa
Fuente	Expediente clínico

Variable	Temperatura y tiempo de remisión completa
Definición conceptual	La prueba se considera completa si hay una disminución de la temperatura a menos de 37.2c durante las primeras 12 horas tras el inicio de la prueba y una temperatura menor 37.2c durante al menos 3 días (72 hrs) mientras el paciente sigue recibiendo naproxeno.
Definición operacional	Criterios de Chan para remisión completa de la fiebre.
Indicador	Grados Celsius
Escala de medición	cuantitativa
Fuente	Expediente clínico

f. Estrategia de trabajo clínico

Se identificaron a todos los pacientes que cumplieron con los criterios de fiebre de origen tumoral, es decir fiebre de más de 2 semanas de evolución por arriba de 38.3 al menos una vez al día y que se descartaron infecciones dando como diagnóstico y causa neoplasias de origen hematológico correspondiente linfomas o leucemias, se hicieron 2 grupos en forma aleatoria al primero se le otorgo paracetamol para control de la fiebre y al segundo naproxeno así se conformaron 2 grupos de 25 cada uno, se utilizaron los criterios de Chan y su prueba del naproxeno para el suministro del medicamento. La dosis de paracetamol fue 10 mgkgdosis cada 6 horas y la de naproxeno 10mgkgdosis cada 12 horas sin sobrepasar la dosis de 250mg.se registro la temperatura inicial previo al tratamiento, a los 15 minutos, a los 30 minutos posterior

al tratamiento, así como a las primeras 4, 8, 12, 24, 48 y 72 horas; los resultados se capturaron en una hoja resumen del expediente clínico y posteriormente se vaciaron a una hoja de acces y finalmente se procedió a su análisis con un sistema SPSSV20.

g. Criterios de inclusión

- -Todos los pacientes menores de 16 años con recién diagnóstico de leucemia o linfoma del hospital del niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón
- -Pacientes con fiebre mayor de 38.3 grados Celsius con más de 2 semanas de duración.
- Ausencia de evidencia de infección en la exploración física, en los resultados microbiológicos y en los exámenes radiológicos realizados.
- Ausencia de un mecanismo alérgico
- Falta de respuesta a un tratamiento antibiótico empírico adecuado de siete días de duración

h. Criterios de exclusión

- -Pacientes con leucemia o linfoma con tratamiento en curso.
- -Pacientes con neutropenia febril
- -Pacientes con evidencia de infección en la exploración física en los resultados microbiológicos y en los exámenes radiológicos realizados.
- -Pacientes con presencia de mecanismo alérgico

i. Criterios de eliminación

- -Pacientes de recién diagnóstico que pertenecen a otra institución ya que no es posible un control en la administración de los antipiréticos de prueba.

j. Métodos de recolección y base de datos

Se recolectó la información en expedientes clínicos de los pacientes con Leucemias y Linfomas de reciente diagnóstico en el área de Oncología del hospital del niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón, tomando en cuenta antecedentes heredofamiliares, personales patológicos y del padecimiento actual; se formaron 2 grupos de 25 pacientes de los cuales un grupo recibió tratamiento con Naproxeno y el otro grupo con Paracetamol. Se registraron laboratoriales y temperatura de ingreso, se cuantificó temperatura a los primeros 15 minutos de la administración de los antipiréticos, cuantificación de la misma a los 30 minutos, posteriormente a las 4 horas, 6, 8 y hasta 12 horas posterior al tratamiento antipirético; posteriormente al primer día, segundo y tercer día vigilando la curva térmica, La información se almacenó en una base de datos con el programa Microsoft Access (office 2010).

#### k. Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar (DE) o como media y rango. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencia y porcentaje. La asociación entre las variables se analizó mediante el cálculo de coeficiente de Pearson. En todos los casos se consideró significativo los valores de  $p < 0.05$ . Se utilizó el paquete de base de datos Access, Excel y SPSS para la construcción de gráficos, uso de pruebas estadísticas y "t" de student.

#### l. Consideraciones éticas

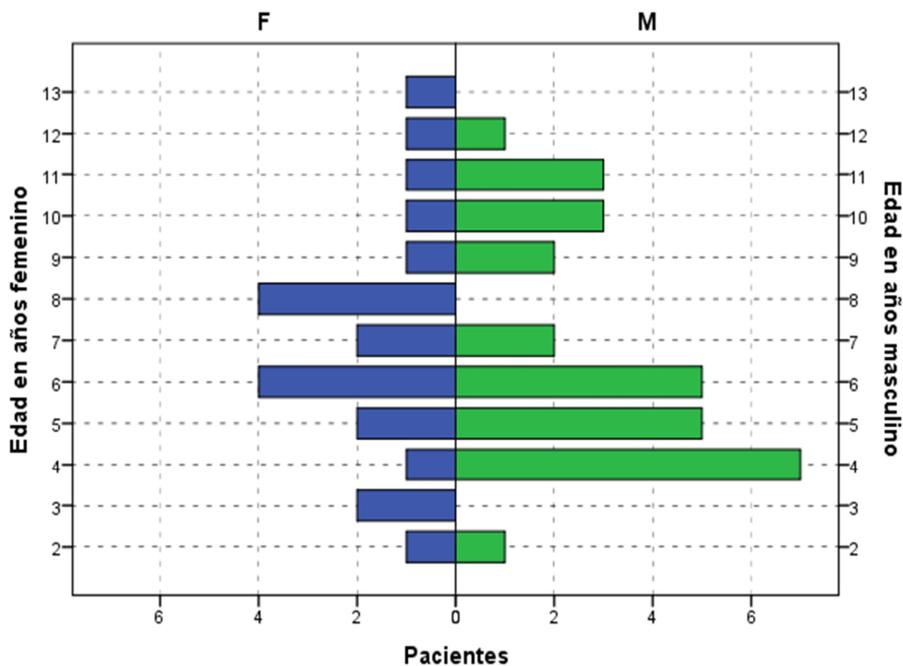
- a. La realización del presente estudio se llevó a cabo previa explicación a los padres de los pacientes del motivo del mismo y se les solicitó consentimiento informado escrito para su participación. El presente estudio se desarrolló respetando los aspectos éticos y legales establecidos en la comunidad científica y la sociedad, así también la recolección de datos se realizó previo consentimiento de las autoridades de archivo clínico, unidades de Enseñanza, y Oncología. Se revisaron los expedientes clínicos y se revisaron a cada uno de los pacientes. Los resultados son confidenciales y manejados únicamente con fines del presente estudio, se contempla lo dispuesto en las normas internacionales de la ética de investigación médica de la declaración de Helsinki 2013



## IX RESULTADOS

De los 50 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusion se distribuyeron de manera aleatoria con respecto a sexo y edad en 2 grupos conformados de 25 cada uno; En la Figura 1 se presenta la prevalencia en cuanto a edad y sexo teniendo una media de 24.4(+1.25) meses y un rango entre cuatro y seis años con predominio en la poblacion masculina.

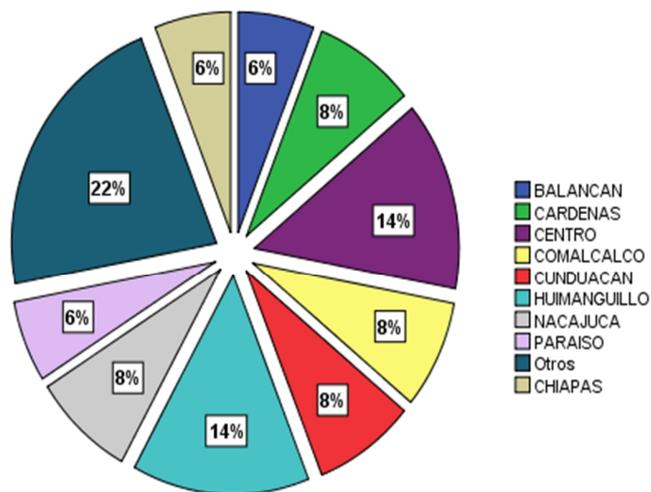
Figura 1. Relación de pacientes con fiebre de origen tumoral por edad y sexo



Fuente: cincuenta pacietes con fiebre de origen tumoral del servicio de Oncología del HRAEN RNP 2013-2014

La distribución del lugar de procedencia se muestra en la Figura 2, en donde se puede observar que en el estado de Tabasco, el municipio del Centro y Huimanguillo ocupan el mayor porcentaje de los pacientes registrados con 14% cada uno, así mismo el 22% traduce los municipios de muy bajo porcentaje y Chiapas en un 6% como un apartado fuera del estado de Tabasco.

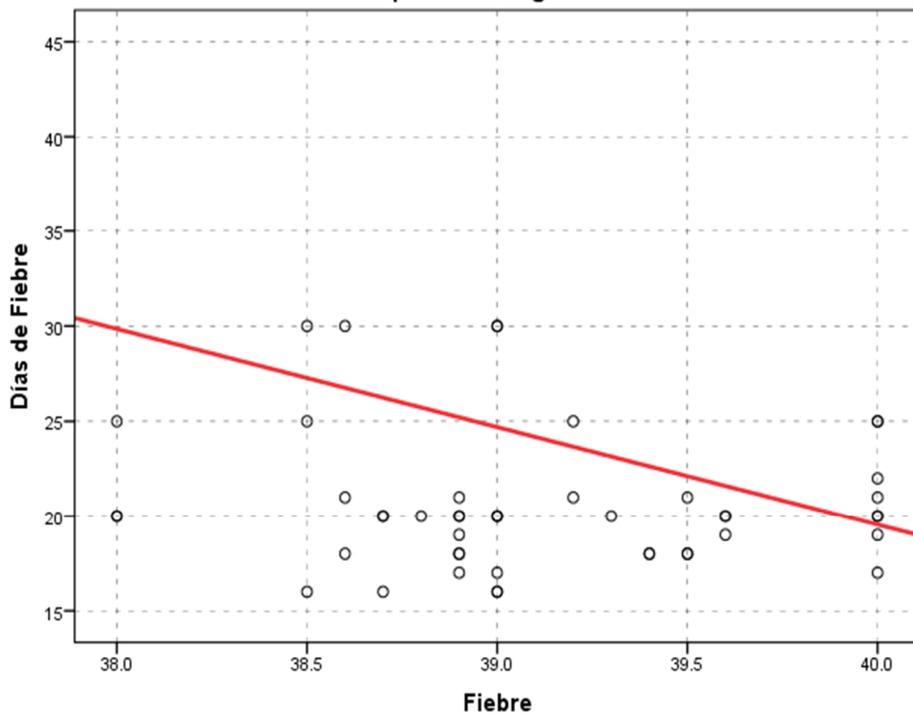
Figura 2. Lugar de origen de los pacientes con fiebre de origen tumoral



Fuente: cincuenta pacientes con fiebre de origen tumoral del servicio de Oncología del HRAEN RNP 2013-2014

De los 50 pacientes estudiados fue notorio que entre menos intensa la fiebre a mayores días previos al diagnóstico y tratamiento y entre mayor fue el grado de fiebre mas oportuno fue el diagnóstico, lo que nos lleva a identificar que hay relación entre la intensidad de la fiebre y el diagnóstico oportuno en base a la atención mas temprana.

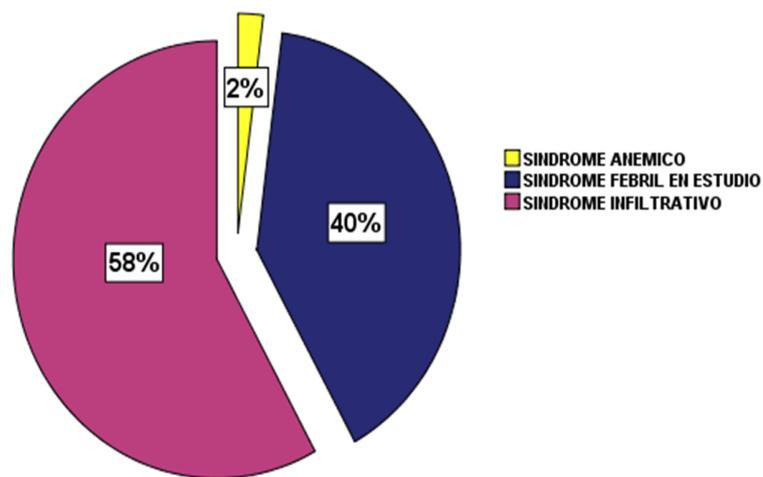
**Figura 3. Relación entre la intensidad de la fiebre en grados centígrados y duración previo al diagnóstico**



Fuente: cincuenta pacientes con fiebre de origen tumoral del servicio de Oncología del HRAEN RNP 2013-2014

En cuanto al diagnóstico de ingreso en el servicio de urgencias en base a clínica y biometría hemática inicial fue en un 58% el síndrome infiltrativo y posteriormente síndrome febril en estudio con 40% de la muestra total y únicamente el 2% con síndrome anémico.

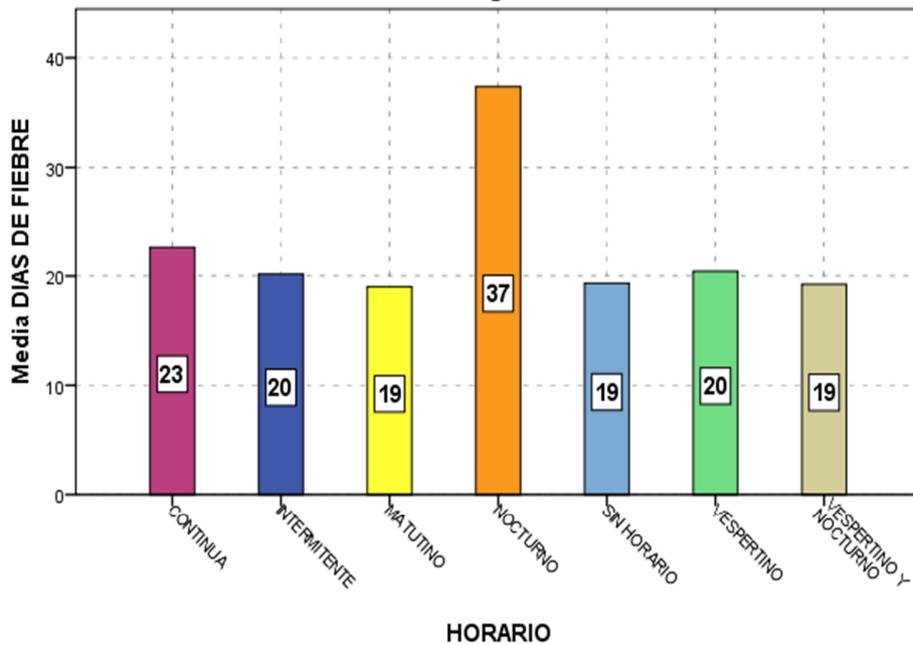
Figura 4. Diagnóstico de ingreso de los pacientes con fiebre de origen tumoral



Fuente: cincuenta pacientes con fiebre de origen tumoral del servicio de Oncología del HRAEN RNP 2013-2014

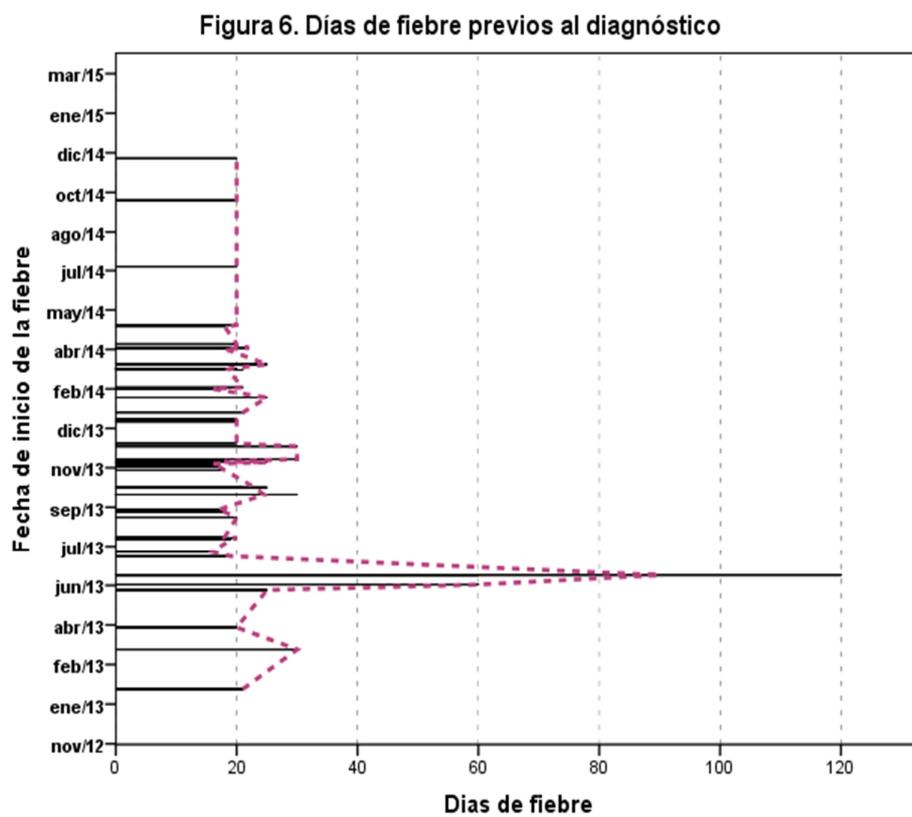
En relación a los síntomas clínicos de la fiebre en base al predominio de horario de la la mayor frecuencia con una media 37 del horario nocturno mostrado en la Figura 5 , posteriormente el resto de los horarios se mostraron medias entre 19 y 23;lo cual clínicamente corresponde a los pacientes con leucemias y linfomas incluidos en nuestro estudio.

**Figura 5. Relación entre la media de los días de fiebre y predominio de horario de la fiebre de origen tumoral**



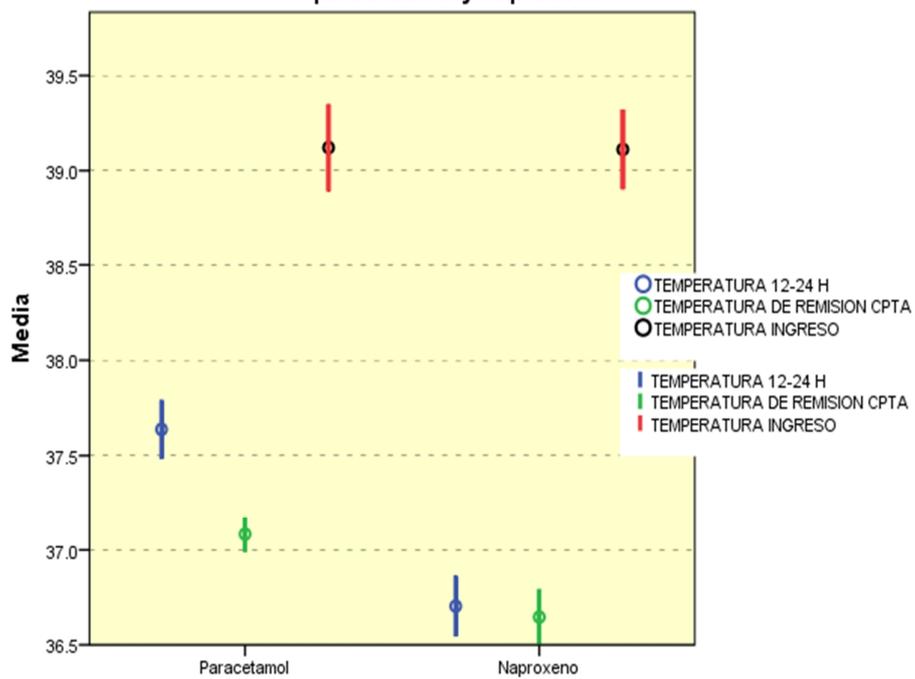
Fuente: cincuenta pacietes con fiebre de origen tumoral del servicio de Oncología del HRAEN RNP 2013-2014

Los resultados mostrados en la Figura 6, corresponde a los días de fiebre previos al diagnóstico estando perfectamente dentro de los criterios de inclusión para fiebre de origen tumoral ya que la fiebre estuvo presente por un tiempo mayor de 2 semanas.



En cuanto a los resultados de remision total y parcial posterior a la administracion de naproxeno y paracetamol, los pacientes a los que se les administro naproxeno llegaron a la remision parcial en los primeros 30 minutos y a la remision total en las primeras 12 horas posterior a la administracion y los expuestos al paracetamol llegaron a la remision parcial en la primera hora y a la remision total 3 dias posterior a la continua administracion del paracetamol. Comprobando la mayor eficacia del naproxeno en la fiebre de origen tumoral.

**Figura 7. Remisión de la fiebre de origen tumoral con tratamientos de paracetamol y naproxeno**



Fuente: cincuenta pacietes con fiebre de origen tumoral del servicio de Oncología del HRAEN RNP 2013-2014

## X DISCUSIÓN

En el presente estudio se observó que la mayoría de los pacientes que ingresaron al servicio de oncología con diagnóstico de leucemia o linfoma cumplieron con los criterios de Chan<sup>1</sup> presentando fiebre de origen tumoral.

Existen reportes en la literatura de Baron<sup>1</sup> de la prueba diagnóstica de Naproxeno refiriendo que por su acción farmacológica a dosis de 250mg vía oral cada 12 horas presenta una mayor eficacia que cualquier otro antipirético permitiendo una remisión parcial en los primeros 30 minutos y considerándose completa y prueba diagnóstica positiva al disminuir la temperatura a  $< 37.2^{\circ}\text{C}$  en un tiempo menor a 12 hrs y así hacer diagnóstico de neoplasia frente a la fiebre de origen oscuro e identificándola como fiebre de origen tumoral; a diferencia a lo realizado en este estudio en el que se decidió hacer uso de 2 antipiréticos, el paracetamol siendo uno de los más usados en pediatría y en el área de oncología en un primer grupo en comparación con el naproxeno tomando en cuenta la selectividad<sup>4</sup> para pirogenos endógenos en el segundo grupo es en niños de recién diagnóstico de neoplasia y que presentaran fiebre con foco infeccioso descartado.

Existen estudios en los que se han utilizado el ibuprofeno y la indometacina así como el ácido mefenámico con resultados favorables en general con respecto a la eficacia, pero se incluyen niños con neutropenia febril, niños con diagnóstico de sepsis secundaria a neutropenia y foco aislado así como los pacientes recién transfundidos haciendo mención que son eficaces para fiebre paraneoplásica.

En el estudio el uso de Naproxeno en comparación al paracetamol ha demostrado ser más eficaz, como lo publicado por Tsavaris y G.A.Berbotto<sup>5</sup> en donde comparó Naproxeno, Indometacina y Diclofenaco en 30 pacientes con cancer

Tanto en el estudio de Tsavaris como en el presente se comprobó la eficacia del Naproxeno en el control de la fiebre de origen tumoral, obteniendo una remisión parcial de la fiebre en los primeros 30 minutos posterior a la administración del naproxeno y una remisión completa en las primeras 12 hrs y logrando mantener la eutermia en los siguientes 4 días con la dosis de 250mg/kg/día como máximo en el horario de cada 12 horas.

Los datos analizados nos permiten sugerir el uso de naproxeno como primer tratamiento para la fiebre con alta sospecha de origen tumoral.

En nuestro estudio se tomó en cuenta la remisión parcial y total en cuanto a la temperatura después de iniciado el tratamiento

## **XI CONCLUSIONES**

En los pacientes menores de 16 años que ingresaron al área de oncología con diagnóstico de leucemia o linfoma con fiebre de origen tumoral, fue posible cuantificar la fiebre de inicio y posterior a la administración de tratamiento a base de naproxeno y paracetamol en 2 grupos respectivo obteniendo remisión completa de la fiebre en las primeras 12 horas del naproxeno muy por encima del paracetamol y con esto evitamos el uso injustificado de terapéutica antibiótica, así como el acortamiento en el número de tomas y aumento de dosis en busca de eutermia en pacientes con diagnóstico de cáncer.

## XII REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1-Blanco M / Palomo L.. Fiebre de Origen Tumoral. En González M Tratado de Medicina paliativa y tratamiento de soporte del paciente con cáncer. 2da Edición España. Ed. Médica Panamericana 2010.454-456.

2- Ortiz V.M, Esquivel J, Ellis A, E, Neme GA. Frecuencia de enfermedades neoplásicas en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón" de la Cd. de Villahermosa, Tabasco en el periodo 2007 al 2009 Salud en Tabasco, 2010;16(1): 875-882

3-Tesis: Lopez V.A. Causas de Fiebre de Origen Desconocido, diagnosticadas con los criterios propuestos por KNOCKAERT en el servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Medico La Raza, IMSS. México D.F. 2009 .p70

4-Barríos A. Fiebre actualización en el uso de antipiréticos en pediatría. Pediatría Universidad del Norte 2010 11(4):26-35.

5-Berbotto G.A./Asef S.G./Elias G./Ostoich M.T./Teglia O./. Efecto antipirético de la indometacina versus aspirina en la fiebre de origen tumoral. Enero-Marzo 2010. 53: 35-80. En: Base de datos WorldCat. [www.worldcat.org/title/efecto-antipiretico-de-la-indometacina-versus-aspirina-en-la-fiebre-de-origen-tumoral/oclc/](http://www.worldcat.org/title/efecto-antipiretico-de-la-indometacina-versus-aspirina-en-la-fiebre-de-origen-tumoral/oclc/).

6-Romo J, Muñoz J. Protocolo diagnóstico en fiebre de origen desconocido para países en vías de desarrollo. Anales de la Facultad de Medicina. Universidad Nacional Mayor de San Marcos 2010, 65(2):127-132.

7-Jaramillo A.C. Fiebre. Guía de Enfermedades infecciosas 2011; 20:7.

8-Hurtado R, Solano B. Vargas P. Leucemias. 2012; 55(2):25-7.

9-Campbell B, Ferreiro, Tordecilla C.,Joannon S. et al. Leucemia linfoblastica Aguda, características al diagnóstico en 100 en niños. Revista Chilena de Pediatría. 2011; 70(4):8-12.

10-Insausti C.,De Acquatella G.,Briceño L.,Calcaño G.Linfomas. en niños literatura Nacional. Gaceta Médica Caracas. 2012; 3(5): 7-9

11-Salido.M,Abasolo L.,Bañares A. Revisión de los antiinflamatorios inhibidores selectivos de la cicloxigenasa-2.Terapeutic del Sistema Nacional de Salud. 2011; 25(2): 50-55.

12-Jimenez G.,Debesa G,Bastanzuri T.,Perez J.Avila J. Comportamiento de las reacciones adversas a los analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos notificadas por el Sistema Cubano de Farmacovigilancia en el 2011.Revista Cubana Farmacologia.2011;3(2): 1-37.

13-Castañeda B Terapia Razonada para el Dolor: Antiinflamatorios no Esteroideos. En Larrabure.J. Ciencias básicas de Cirugía .Peru Edición 1.Ed.Mecical Times S.A.C 2010:50-71.

## **XIII ORGANIZACIÓN**

### **RECURSOS HUMANOS**

- **RESPONSABLE DEL ESTUDIO**

*Dra.Iris Selene Quijano Mendez*

- **DIRECTORES DE TESIS**

*Dra.Perla Citlalli Simon Gonzalez*

*M.E.M.Josefina Salomon Cruz*

*Dr. Manuel Eduardo Borbolla Sala*

### **RECURSOS MATERIALES**

- **FISICOS**

- ✓ **Expedientes clinicos**

- ✓ **Computadoras**

- ✓ **Base de datos electronica**

- ✓ **Internet**

- ✓ **Naproxeno en tabletas 250mg y patacetamol Intravenoso**

**1gr/100ml**

- **FINANCIERO**

La recolección de datos se realizó en el área de archivo facilitando los expedientes y con apoyo del área de estadística para los números facilitando la búsqueda y los medicamentos fueron proporcionados por parte de la unidad hospitalaria en la que se realizó el estudio.

#### **XIV EXTENSION**

Se Autoriza a la biblioteca UNAM la publicación parcial o total del presente trabajo recepcional de tesis ya sea por medios escritos o electrónicos.

XV ANEXOS

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES EFICACIA DEL PARACETAMOL Y NAPROXENO EN LA FIEBRE DE ORIGEN TUMORAL EN EL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO "DR. RODOLFO NIETO PADRON"												
ACTIVIDADES	1/6/13	1/7/13	1/8/13	1/9/13	1/10/13	1/11/13	1/12/13	1/1/14	1/3/14	1/6/14	1/8/14	1/9/12
DISEÑO DEL PROTOCOLO	■											
ACEPTACION DEL PROTOCOLO		■										
CAPTACION DE DATOS		■	■	■	■	■	■	■	■	■		
ANALISIS DE DATOS							■	■	■	■		
DISCUSION							■	■	■	■		
CONCLUSIONES							■	■	■	■		
PROYECTO DE TESIS										■		
ACEPTACION DE TESIS										■		
EDICION DE TESIS										■		
ELABORACION DE ARTICULO											■	
ENVIÓ A CONSEJO EDITORIAL DE REVISTA												■