



Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), marzo-abril 2025,
Volumen 9, Número 2.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i2

NAPROXENO EN LA FIEBRE DE ORIGEN NEOPLÁSICO: MECANISMOS, EFICACIA Y CONSIDERACIONES CLÍNICAS

**NAPROXEN IN FEVER OF NEOPLASTIC ORIGIN:
MECHANISMS, EFFICACY AND CLINICAL
CONSIDERATIONS**

Lucila Angelani

Residente IV año Medicina Interna Universidad de Buenos Aires – Argentina

Sofía del Rosario Maldonado

Residente IV año Medicina Interna Universidad de Buenos Aires – Argentina

Juan de Dios Blanco Díaz

Médico General Universidad del Sinu - Seccional Cartagena

Valentina Pardo Moyano

Médico General Universidad del Sinu - Seccional Cartagena

Olga Lucía Causil García

Médico General Universidad del Norte – Barranquilla

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i2.17389

Naproxeno en la fiebre de origen neoplásico: mecanismos, eficacia y consideraciones clínicas

Lucila AngelaniLuliangelani@gmail.com<https://orcid.org/0009-0004-1820-5247>

Residente IV año Medicina Interna

Universidad de Buenos Aires - Argentina

Sofía del Rosario Maldonadosofiamaldonadom10@gmail.com<https://orcid.org/0009-0002-8896-5642>

Residente IV año Medicina Interna

Universidad de Buenos Aires - Argentina

Juan de Dios Blanco DíazJuan.de032010@hotmail.com<https://orcid.org/0009-0000-0436-4723>

Médico General

Universidad del Sinu - Seccional Cartagena

Valentina Pardo Moyanovalepardo2009@gmail.com<https://orcid.org/0009-0009-6480-8723>

Médico General

Universidad del Sinu - Seccional Montería

Olga Lucía Causil Garcíaolga_causil@hotmail.com<https://orcid.org/0009-0003-3378-9001>

Médico General

Universidad del Norte - Barranquilla

RESUMEN

El naproxeno, un antiinflamatorio no esteroideo AINE no selectivo ha demostrado ser una herramienta diagnóstica efectiva en el abordaje de la fiebre de origen desconocido FOD y es especialmente útil cuando se sospecha un proceso neoplásico. El naproxeno disminuye la producción de prostaglandinas por la inhibición de las enzimas ciclooxigenasa COX – 1 y COX – 2 que sintetizan los mediadores del incremento del punto de ajuste hipotalámico en los estados febriles. Expresada en estudios clínicos, la diferencia es una alta tasa de respuesta antipirética en pacientes con fiebre tumoral en comparación con un efecto nulo o escaso en los febriles infecciosos. Reducido a la práctica, puede mencionarse el llamado “test del naproxeno”, por medio del cual, en pocas horas, puede orientarse la etiología del cuadro febril sin costo alguno ni molestias para el paciente. La revisión de varios estudios, que incluye metaanálisis y reportes de casos, muestra que la eficacia en la resolución de fiebre neoplásica tras la administración de naproxeno supera el 90%. Además, se presentan casos clínicos donde este test ha sido clave para facilitar el diagnóstico y permitir un enfoque terapéutico más preciso, lo que ha ayudado a reducir el uso innecesario de antibióticos y estudios exhaustivos. Este test resulta especialmente valioso en el tratamiento de sarcomas, mieloma múltiple y ciertos carcinomas resistentes, como los de próstata o tiroides recurrentes.

Palabras clave: naproxeno, antiinflamatorio no esteroideo, fiebre sin foco, neoplasias, cox-1

Naproxen in fever of neoplastic origin: mechanisms, efficacy and clinical considerations

ABSTRACT

Naproxen, a non-selective non-steroidal anti-inflammatory NSAID has proven to be an effective diagnostic tool in the management of fever of unknown origin FOD and is especially useful when a neoplastic process is suspected. Naproxen decreases prostaglandin production by inhibiting the cyclooxygenase enzymes COX-1 and COX-2 that synthesize mediators of the increased hypothalamic set point in febrile states. Expressed in clinical studies, the difference is a high rate of antipyretic response in patients with tumor fever compared to no or little effect in infectious febrile. Reduced to practice, the so-called “naproxen test” can be mentioned, by means of which, in a few hours, the etiology of the febrile condition can be determined at no cost or inconvenience to the patient. The review of several studies, including meta-analysis and case reports, shows that the efficacy in the resolution of neoplastic fever after the administration of naproxen exceeds 90%. In addition, clinical cases are presented where this test has been instrumental in facilitating diagnosis and allowing a more precise therapeutic approach, which has helped to reduce the unnecessary use of antibiotics and exhaustive studies. This test is particularly valuable in the treatment of sarcomas, multiple myeloma and certain resistant carcinomas, such as recurrent prostate or thyroid carcinomas.

Keywords: naproxen, nonsteroidal anti-inflammatory drug, fever without focus, neoplasms, cox-1

Artículo recibido 03 marzo 2025

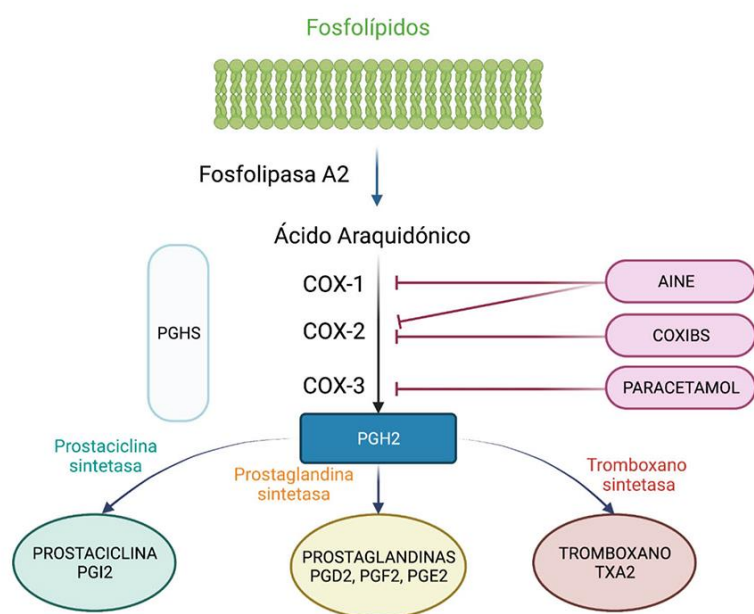
Aceptado para publicación: 12 abril 2025



INTRODUCCIÓN

El naproxeno es un analgésico antiinflamatorio no esteroideo (AINE) no selectivo de las ciclooxygenasas (COX), el cual presenta efectos antipiréticos, antiinflamatorios y analgésicos.

El principal mecanismo de acción de este tipo de fármacos es el bloqueo de la síntesis de prostanoïdes mediante la inhibición de la prostaglandina G/H sintasa o cox. Esta posee 2 isoformas, que son la COX-1 y COX-2, las cuales cumplen diversas funciones en el organismo. La COX-1 se encarga de mantener una tasa de biosíntesis de prostanoïdes, incluyendo la síntesis constitutiva de prostaglandina (PG)-E₂ por el tracto gastrointestinal para mediar la gastroprotección del ácido estomacal y mantener la homeostasis gastrointestinal, y la generación de tromboxano A₂ (TXA₂) por plaquetas activadas en respuesta a una lesión, mientras que la COX-2 se encuentra implicada en la producción de prostanoïdes en respuesta a mediadores inflamatorios y vasoprotección. (1)



Mecanismo de acción de los AINES

Tomado de: Regueras, E. Velazquez, I. Torres, L. Actualización en farmacología de los antiinflamatorios no esteroideos: actualización. Revista de la sociedad Española multidisciplinar del dolor. 2024;4:36-58.

Los AINES se clasifican en selectivos y no selectivos según la inhibición de la COX. Los no selectivos, o también llamados AINES tradicionales, inhiben tanto la cox-1 como la cox-2, y entre ellos se

encuentran el diclofenaco, el ibuprofeno y el naproxeno. Y los selectivos, tales como el celecoxib, eterecoxib y lumiracoxib, los cuales inhiben la cox-2 con bajos grados de inhibición de la cox-1, y dado que la cox-1 promueve la agregación plaquetaria, los AINES selectivos no tienen efectos antiplaquetarios. (2)

El naproxeno se une de forma reversible con la cox-1 y cox-2 para ejercer su efecto, sin embargo, presenta mayor inhibición de la COX-1. Este alcanza concentraciones plasmáticas máximas entre 2 y 4 horas, con una vida media de 12 a 17 horas, y al tener una larga vida media proporciona niveles sanguíneos y de eficacia constantes. (3)

Por su parte, la fiebre es una de los principales motivos de consulta en la atención primaria. El término fiebre sin foco hace referencia a una enfermedad febril aguda en la cual no es posible esclarecer la etiología una vez realizado el examen físico y la anamnesis, mientras que la fiebre de origen desconocido hace referencia a la fiebre que se presenta al menos durante 3 semanas y cuya etiología permanece incierto a pesar de realizar una anamnesis y examen físico detallados, por lo que “fiebre sin foco” abarca procesos febriles con una duración menor de 3 semanas en los que no hay evidencia de un posible diagnóstico etiológico. (4)

Históricamente, la fiebre de origen desconocido fue descrita por primera vez en el año 1961 por Petersdorf y Beeson como una entidad caracterizada por una temperatura corporal mayor de 38,3° en por lo menos 3 ocasiones en un lapso de 3 semanas. No obstante, debido a que con frecuencia se identifican enfermedades subyacentes en los casos de fiebre prolongada clásica, estas no pueden considerarse como verdaderamente "de origen desconocido" (5). Posteriormente, en el año 1991 Durack y Street introdujeron dos modificaciones significativas a la definición original. En primer lugar, sugirieron clasificar la FOD en cuatro categorías: FOD clásica según los criterios de Petersdorf y Beeson, FOD nosocomial, FOD neutropénica y FOD asociada al VIH. Esta última distinción resulta razonable, ya que el manejo de la fiebre en pacientes con VIH requiere una atención más urgente. En segundo lugar, propusieron que se realizara una evaluación diagnóstica mínima consistente en tres consultas ambulatorias o tres días de estudios hospitalarios antes de considerar un caso como FOD. Esta medida buscaba asegurar el tiempo necesario para que los hemocultivos y las pruebas cutáneas de tuberculosis pudieran volverse positivos. Posteriormente, con la aparición de nuevas herramientas

diagnósticas como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la tomografía computarizada (TC), Knockaert y Vanderschueren volvieron a revisar la definición de FOD. En lugar del criterio cuantitativo de tres días de investigación sin diagnóstico, propusieron un enfoque cualitativo, basado en una “evaluación estándar inteligente y adecuada” para pacientes hospitalizados o ambulatorios (6).

En cuanto a la etiología, la fiebre de origen desconocido es signo de aproximadamente 200 causas que se han descrito, sin embargo, la literatura existente clasifica los tipos en 4 grandes grupos, los cuales son la etiología infecciosa, neoplasias, enfermedades inflamatorias no infecciosas tales como enfermedades reumatológicas y afecciones diversas, y ciertos autores incluyen una quinta clasificación denominada fiebre de origen desconocido auténtica. (7)

En los pacientes que presentan fiebre de origen desconocido, es de vital importancia realizar una historia clínica y examen físico completos, que permitan el oportuno diagnóstico y por ende tratamiento del síndrome neoplásico que esté presentando. En este tipo de pacientes, al realizar la anamnesis, es importante indagar hiporexia, anorexia, pérdida de peso y otros síntomas o signos sugestivos de un proceso neoplásico. Durante el examen físico se debe tener en cuenta que existen procesos que sugieren el curso de este tipo de entidades. Los cánceres del sistema nervioso central y los linfomas pueden causar bradicardia, la preleucemia hemorragias en la retina y la presencia de tumores en hígado, en los riñones o en metástasis de otros tipos de cáncer producen hepatomegalia, sin embargo, estos son signos inespecíficos, los cuales se presentan en otras patologías, por lo que es de vital importancia una anamnesis y examen físico exhaustivos. (8)

En cuanto al tratamiento, no se recomienda el tratamiento empírico, puesto que existe el riesgo de ocultar o enmascarar la etiología de la fiebre, sin embargo, existen ciertos casos en los que sí se debe iniciar terapia, tales como endocarditis con cultivo negativo sospechado, pacientes con sospecha de tuberculosis activa y cuando existe sospecha de arteritis temporal con riesgo de pérdida de la visión. En aquellos pacientes en los que se sospecha autoinmunidad, se puede iniciar la terapia con el antagonista de la interleucina 1 anakinra, con el cual se estima la reducción de los síntomas en los primeros 2 días, mientras que si es infructuoso luego de 14 días, se recomienda suspender su administración debido al resultado no conveniente. (9)



A su vez, existen una serie de pruebas que permiten la identificación de la etiología de la fiebre de origen desconocido. Con la incorporación del estudio 18 FDG-PET en la práctica clínica habitual, se ha avanzado mucho en el diagnóstico de la fiebre de origen desconocido (FOD). Este método permite obtener imágenes tanto de procesos inflamatorios agudos como crónicos, ya que detecta la acumulación de FDG en distintos tipos de glóbulos blancos activados (granulocitos, monocitos y linfocitos). Cuando se combina con la tomografía computarizada (TC), la FDG-PET/TC ofrece una buena resolución espacial y puede ser muy útil para encontrar la causa de la FOD.

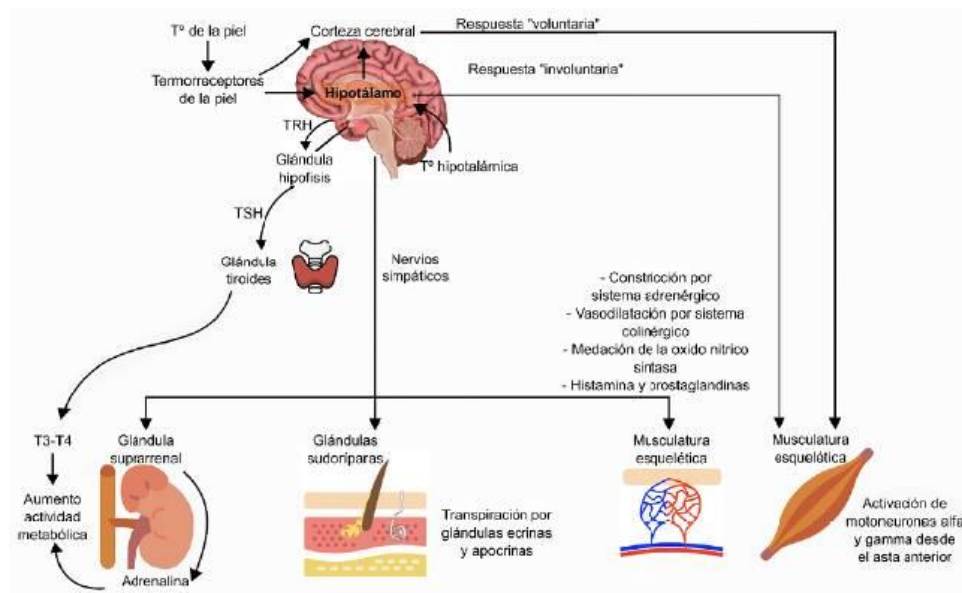
Aunque los resultados que ofrece son prometedores y parece conveniente su uso rutinario en estos casos, aún se deben considerar su alto costo y la exposición a radiación antes de incorporarla de forma definitiva en los protocolos diagnósticos.

Si no se dispone de una FDG-PET/TC, se puede utilizar como alternativa la gammagrafía con leucocitos marcados o con galio, aunque estas técnicas son menos precisas. Por otro lado, si se sospecha vasculitis, es mejor usar resonancia magnética o angiotomografía. (10)

En cuanto a la prueba del naproxeno, esta se fundamenta en la respuesta de la fiebre a la administración del mismo. Si no existe respuesta a la administración, se sospecha de una etiología infecciosa mientras que al existir respuesta, se debe sospechar de una etiología de origen neoplásico. (11)

El mecanismo por el cual las patologías malignas producen fiebre no se conocen por completo, sin embargo, se estima que la liberación de citocinas pirógenas, ya sea directamente de las células tumorales o de los macrófagos que responden ante el tumor desempeñan un papel importante, principalmente la interleucina 1, 6 y el factor de necrosis tumoral alfa. Estas citocinas inducen la prostaglandina E2, la cual actúa sobre el hipotálamo, provocando un cambio en el termostato hipotalámico. Clásicamente, la fiebre de origen neoplásico no tiene un patrón patognomónico, sin embargo, se asocia poco a taquicardia, escalofríos y episodios de hipotensión. (12) Los AINE reducirían este efecto, al inhibir activamente la COX, por lo que se ha propuesto una superioridad para indometacina y naproxeno para el diagnóstico de este tipo de fiebres (13) , por lo tanto, el objetivo del siguiente artículo de revisión es conocer el uso del naproxeno como prueba diagnóstica en la fiebre de origen neoplásico.

Figura 2. Mecanismo de control voluntario y reflejo de la temperatura



Tomado de: Picon, Y. Orozco, J. Molina, J. Franky, M. Control central de la temperatura corporal y sus alteraciones: fiebre, hipertermia e hipotermia. MedUNAB. 2020

MÉTODOS Y MATERIALES

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva en varias bases de datos científicas de alta calidad, para obtener información actualizada sobre el uso del naproxeno en el diagnóstico de la fiebre de origen neoplásico en pacientes con fiebre sin foco. Las bases de datos consultadas incluyeron PubMed, Scielo, Medline y bibliotecas nacionales e internacionales especializadas en salud cardiovascular. La búsqueda se limitó a estudios publicados entre 1961 y la fecha actual, con el objetivo de incluir la información más reciente y actualizada posible, que permitiera realizar una revisión exhaustiva sobre el uso del naproxeno en el diagnóstico de fiebre de origen neoplásico en pacientes con fiebre sin foco, que facilite el diagnóstico y posterior abordaje y manejo temprano en este tipo de pacientes.

Se emplearon descriptores específicos como Naproxeno, antiinflamatorio no esteroideo, fiebre sin foco, neoplasias, cox-1, cox-2, con el fin de optimizar los resultados de búsqueda. Los términos utilizados generaron resultados entre 7 y 30 artículos relevantes por término de búsqueda, dependiendo del área de interés. La búsqueda se realizó en inglés y español para garantizar un panorama más amplio de la literatura disponible.

Los artículos seleccionados incluyeron estudios originales, reportes de casos, metaanálisis, revisiones, guías actualizadas y otros trabajos relevantes. Se priorizaron los estudios más recientes, con énfasis en

aquellos que ofrecieron evidencia más reciente y actualizada en el área de medicina interna, medicina general e investigación científica. La selección de artículos se basó en su calidad metodológica y pertinencia con respecto al objetivo de esta revisión. Finalmente, los artículos seleccionados fueron analizados y sintetizados para proporcionar una revisión detallada de los avances más recientes en esta temática.

RESULTADOS

En 1984, Chang y Gross publicaron una serie de pequeños estudios en los que observaron que el naproxeno podía reducir la fiebre asociada al cáncer. En 14 de 15 pacientes con fiebre de origen neoplásico, la fiebre desapareció, mientras que no hubo mejoría en los 5 pacientes con fiebre causada por infección. Además, dos personas con enfermedades del tejido conectivo mostraron una disminución parcial de la fiebre. En los casos de fiebre neoplásica, la fiebre se resolvía en 24 horas y no regresaba mientras se continuara el tratamiento con naproxeno. A partir de estos resultados, se propuso la llamada "prueba de naproxeno" y se sugirieron criterios diagnósticos para este tipo de fiebre.

Estudios posteriores con más pacientes oncológicos confirmaron que esta prueba tiene una alta sensibilidad y especificidad, así como un buen valor predictivo positivo. Esto significa que, especialmente cuando hay una fuerte sospecha clínica, la prueba puede ser útil para diferenciar si la fiebre en un paciente con cáncer es causada por el tumor o por una infección, siempre que el uso de naproxeno no esté contraindicado.

Aunque la fiebre puede ser una señal importante que indique la presencia de un cáncer oculto, en pacientes con cáncer debe investigarse como diagnóstico de exclusión. Una vez que se confirma que se trata de fiebre neoplásica, lo más importante es tratar el cáncer. Si esto no es posible, el naproxeno puede ayudar a aliviar los síntomas. También se ha demostrado que otros antiinflamatorios como la indometacina y el diclofenaco pueden ser efectivos. (14)

Se realizó una revisión sistemática con metaanálisis para analizar el efecto del naproxeno en el tratamiento de la fiebre relacionada con el cáncer. Se incluyeron estudios en los que participaron pacientes oncológicos con fiebre, que recibieron naproxeno como tratamiento, y en los que este medicamento se comparó con otros antiinflamatorios no esteroides (AINE). La principal medida de evaluación fue la tasa de éxito, definida como la desaparición de la fiebre, considerando un valor de 1

como equivalente al 100% de éxito en los tratamientos. En total, se seleccionaron 15 estudios que sumaron 582 pacientes, con edades entre 11 y 82 años, y que abarcaban distintos tipos de diseños, desde ensayos clínicos controlados hasta series de casos, los cuales se observan en la tabla 1.

Tabla 1. Estudios incluidos en el metanálisis

Estudio	Tipo de estudio y participantes	Intervención	Variable primaria	Resultados de eficacia
Chang and Gross 1984	Serie de casos (n=15)	Naproxeno 250 mg c/12hs por al menos 3 días.	Resolución de la fiebre	14 pacientes (93.3%) del total de pacientes con fiebre tumoral resolvieron la fiebre con la posología indicada. 0.933 (0.648,0.991)
Chang and Gross 1985	Serie de casos (n=21)	Naproxeno 250 mg c/12 hs por al menos 3 días. Si no hubo respuesta o fue parcial se aumentó la dosis a 375 mg c/12hs hasta 1500 mg diarios.	Resolución de la fiebre	20 pacientes (95.2%) del total de 21 pacientes con fiebre tumoral resolvieron la fiebre con la posología indicada. 0.952 (0.729,0.993)
Geisler et al, 1985	Transversal (n=13)	Naproxeno 125 mg.	Resolución de la fiebre	13 pacientes (100%) del total con fiebre de origen tumoral resolvieron la fiebre con la posología indicada 1.000 (0.616, 1.000)
Chang, 1987	Serie de casos (n=50)	Naproxeno 250 mg c/12hs por 36 hs, si no hubo respuesta la dosis	Resolución de la fiebre	Del total de 50 pacientes tratados, el 96% resolvió la fiebre

		se aumentó a 375 mg hasta 3 días.		de causa tumoral. 0.8 / 0.572, 0.923)
Azeemuddin et al, 1987	Serie de casos (n=14)	Naproxeno 7,5mg/kg c/12 hs durante 7 días	Resolución de la fiebre	El 100% de los pacientes tratados resolvieron la fiebre 1.0 (0.634, 1.0)
Kondo et al, 1987	Serie de casos (n=20)	Naproxeno desde 300 mg a 600 mg diarios	Resolución de la fiebre	16 pacientes (80%) mejoraron los síntomas con el tratamiento. 0.800 (0.572, 0.923)
Chang, 1988	Transversal (n=39)	Naproxeno a dosis de 250 mg c/12hs hasta por 3 días, si la respuesta fue parcial o nula se aumentó la dosis a 375 mg c/12hs	Resolución de la fiebre	El 100% de los pacientes respondieron al tratamiento. 1.0 (0.829, 1.0)
Tsavaris et al, 1990	ECA (n=48 divididos en 3 grupos de 16 pacientes cada uno)	Naproxeno 250 mg c/12hs vs diclofenac sódico 25 mg c/8hs vs indometacina 25 mg c/8hs por vía oral por 10 días	Resolución de la fiebre, rapidez de respuesta al tratamiento antipirético	100% de los 16 pacientes tratados con Naproxeno respondieron al tratamiento 1.0 (0.664, 1.0) Se detallan posteriormente los resultados de la comparación con otros diclofenaco e indometacina
Tsavaris et al, 1991	ECC (n=56)	Naproxeno 250 mg día c/12 hs por 10 días	Resolución de la fiebre, rapidez de la respuesta al tratamiento antipirético	100% de los pacientes tuvieron remisión del estado febril. 1.000 (0.875, 1.000)
Tsavaris et al, 1995	Serie de casos (n=64)	Naproxeno 250 mg c/12hs, monitorizados	Resolución de la fiebre	64 de los pacientes tratados tuvieron remisión

		durante 10 días		completa (100%). 1.0 (0.889, 1.0) Si incluimos los pacientes con supuesto origen tumoral la tasa de remisión fue menor (78%). 0.780 (0.678, 0.857)
Economos et al, 1995	Serie de casos (n=10)	Naproxeno vía oral 250 mg c/8hs, se continuó en base a la respuesta por 5 a 7 días	Resolución de la fiebre	100% de respuesta en fiebre tumoral confirmada. 1.0 (0.552, 1.0)
Liaw et al, 1998	Serie de casos (n=49)	Naproxeno 125 mg c/12hs hasta 250 mg c/8hs. Indometacina 25 mg c/12hs hasta 25 mg c/6hs	Resolución de la fiebre	100% de respuesta en los 49 pacientes con fiebre tumoral confirmada 1.0 (0.859, 1.0)
Vanderschueren et al, 2003	Transversal (n=77)	Naproxeno 250 mg diariamente en 9 pacientes, 500 mg c/12hs en 45 pacientes o 500 mg c/8hs	Resolución de la fiebre	54,5% de éxito en el tratamiento. 0.545 (0.268, 0.797).
Coşkun et al, 2012	Serie de casos (n=1)	Naproxeno, 500 mg c/12hs por 2 días	Resolución de la fiebre	100% 1.0 (0.109, 1.0)
Nakamura et al, 2016	Serie de casos (n=11)	Naproxeno en dosis de 300-600 mg diariamente	Resolución de la fiebre	89.9% 0.889 (0.500, 0.985)

Tomado de: Edelman, A. De Santis, A. Viroga, S. ¿Es naproxeno superior a otros AINE o a dipirona o paracetamol en el tratamiento de la fiebre de causa tumoral?. Unidad Académica de Farmacología y Terapéutica, Hospital de Clínicas Facultad de Medicina, Universidad de la República. 2023.

El metaanálisis reportó que el naproxeno tuvo una tasa de éxito del 94,1% (intervalo de confianza del 95%: 87,6%–97,3%) en pacientes con fiebre de origen tumoral confirmado, en una muestra de 388 personas. La heterogeneidad de los estudios fue moderada ($I^2 = 35\%$, $p = 0,007$). En pacientes con fiebre sospechada de origen tumoral, la eficacia fue menor, con una tasa de éxito del 79,8%, y descendió aún más (67,7%) en los casos de fiebre sin causa definida.

Sin embargo, esta revisión no especifica claramente los criterios utilizados para distinguir entre fiebre neoplásica confirmada y fiebre de origen tumoral probable. De todos los estudios incluidos, sólo uno (Tsavaris et al., 1990) comparó directamente naproxeno con otros AINE como el diclofenaco y la indometacina. En este estudio, tres grupos de 16 pacientes recibieron diferentes medicamentos (dosis descritas en la tabla 1). Todos los fármacos lograron eliminar completamente la fiebre, y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ellos en cuanto a su capacidad para reducir la temperatura por debajo de 37°C ($p < 0,05$). No obstante, el naproxeno actuó más rápidamente: redujo la fiebre en un promedio de 8,2 horas, frente a 21,41 y 20,14 horas con diclofenaco e indometacina, respectivamente. Esto sugiere que otros AINE también pueden ser eficaces para tratar la fiebre de origen tumoral. (15)

La dosificación del naproxeno desempeña un papel fundamental en el tratamiento de la fiebre, especialmente en el contexto oncológico. En el metaanálisis revisado, se reportó que una dosis de 250 mg administrada dos veces al día fue frecuente y alcanzó una elevada tasa de éxito terapéutico del 98,1% (IC 95%: 95,0%–99,3%). Asimismo, se observaron buenos resultados con dosis menores, como 125 mg, 375 mg dos veces al día y 250 mg tres veces al día.

A partir de estos datos, se sugiere un rango de dosis antipirética para el naproxeno de entre 125 y 750 mg diarios, fraccionados en dos o tres tomas orales. Tras 72 horas de tratamiento, se espera que las concentraciones plasmáticas del fármaco se mantengan estables, considerando su vida media de 5 a 6 horas. Si la fiebre persiste luego de este periodo con la dosis adecuada, se recomienda suspender el naproxeno, ya que esto indicaría que la fiebre probablemente no sea de origen neoplásico. En tal



escenario, deben intensificarse los estudios para descartar causas infecciosas u otras etiologías no tumorales. (16)

Por su parte, Oh y Park (2022) presentan el caso clínico de un paciente masculino de 78 años, de origen coreano, con antecedentes de adenocarcinoma de próstata diagnosticado ocho meses antes, quien consultó por fiebre elevada (hasta 38 °C), hiporexia, dolor en la rodilla y síntomas del tracto urinario inferior de un mes de evolución. Al momento del diagnóstico, el antígeno prostático específico (PSA) sérico era mayor a 100 ng/mL, con un volumen prostático estimado de 84 mL. La biopsia reveló un puntaje de Gleason grado 1 en todos los núcleos. Una tomografía computarizada demostró invasión local del tumor a vejiga y vesículas seminales, linfadenopatía pélvica múltiple y metástasis óseas osteoblásticas en columna vertebral, pelvis y fémures proximales.

Inicialmente se indicó tratamiento hormonal con acetato de leuprolida (22,5 mg cada tres meses), logrando una respuesta parcial con mejoría sintomática y descenso del PSA a 13 ng/mL. Tres meses antes de la actual internación, los estudios de imagen mostraban una enfermedad estable.

Al ingreso, el paciente presentaba fiebre de 38,8 °C, frecuencia cardíaca de 101 lpm y presión arterial de 140/70 mm Hg. En los estudios de laboratorio destacaban: hemoglobina 12,8 g/dL, leucocitos 11.980/ μ L, plaquetas 147.000/ μ L, proteína C reactiva elevada (114 mg/dL) y un incremento llamativo del PSA hasta 1639 ng/mL. Los análisis de orina no evidenciaron signos de infección (sin piuria ni hematuria), y tanto los hemocultivos como el urocultivo fueron negativos. La prueba de COVID-19 fue también negativa.

El nivel de procalcitonina estaba discretamente elevado (0,61 ng/mL; valor normal <0,1 ng/mL) y la interleucina-6 alcanzó 307 pg/mL (valor normal <7,0 pg/mL), sugiriendo inflamación sistémica sin foco infeccioso definido. A pesar del uso empírico de cefalosporinas de tercera generación y antiinflamatorios no esteroides, la fiebre persistió más allá de 72 horas. Se inició tratamiento con naproxeno (500 mg cada 12 horas), observándose una mejoría parcial del cuadro febril.

La ausencia de lesiones nuevas en los estudios por imágenes, junto con el aumento del PSA y la fiebre persistente sin causa infecciosa, permitió establecer el diagnóstico de cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC) con fiebre de origen tumoral. Se inició quimioterapia sistémica con docetaxel (50 mg/m² cada 15 días). El paciente toleró adecuadamente el tratamiento, sin eventos adversos



significativos, y presentó resolución completa de la fiebre tras el primer ciclo. Durante un seguimiento de 14 meses, recibió 22 ciclos de quimioterapia, manteniendo la enfermedad estable. El último valor de PSA registrado fue de 10 ng/mL. (17)

Por otra parte, Scott y colaboradores (2023) presentan el caso clínico de un hombre de 81 años con antecedentes de cáncer de tiroides (tratado con tiroidectomía dos años atrás) quien fue enviado al servicio de urgencias por su otorrinolaringólogo debido a una tomografía de cuello que reveló que tenía una masa grande que comprimía sus vías respiratorias. El paciente había notado esta masa en crecimiento durante el último año, junto con dificultad progresiva para respirar y tragar.

Al llegar a urgencias, estaba estable y sin fiebre, por lo que se le administró dexametasona y fue ingresado a la UCI para vigilancia. Una biopsia confirmó que el cáncer de tiroides había regresado. Debido al riesgo de insuficiencia respiratoria, se le realizó una traqueotomía. También se le colocó una sonda para alimentarlo, ya que no podía tragar bien por la presión de la masa.

Al quinto día de hospitalización, desarrolló fiebre alta. Los cultivos mostraron una infección bacteriana en la sangre y neumonía adquirida en el hospital causada por *E. coli* probablemente por aspiración de secreciones espesas relacionadas con la masa en el cuello, que tenía una zona quística o necrótica. A pesar del tratamiento con antibióticos (ciprofloxacino y nafcilina), las fiebres continuaban, por lo que se hicieron más estudios para buscar otras causas de infección, pero todos fueron negativos.

Nueve días después del inicio de las fiebres, se sospechó que estas podrían ser causadas por el propio cáncer (fiebre neoplásica), así que se le administró naproxeno. Tras la primera dosis, las fiebres desaparecieron y el paciente se sintió mejor. Recibió ocho dosis más y luego solo naproxeno si era necesario, lo cual ya no fue requerido. Además, se le dio un protector gástrico mientras tomaba el antiinflamatorio.

Durante su hospitalización, también mejoró su capacidad para tragar y al alta ya podía comer un poco por vía oral. Fue dado de alta en condición estable, con seguimiento programado por otorrinolaringología, oncología médica y radioterápica, y su caso fue presentado ante la Junta de Tumores. (18)

DISCUSIÓN

El test del naproxeno, ha presentado una eficacia significativamente mayor en el diagnóstico de ciertos tipos de cáncer. Nakamura y colaboradores, en su estudio investigaron la aparición de fiebre neoplásica en pacientes con sarcoma de huesos y tejidos blandos durante su tratamiento y seguimiento.

Entre enero de 2009 y diciembre de 2014, se hospitalizaron 195 pacientes con diagnóstico de sarcomas óseos y de tejidos blandos en el Departamento de Cirugía Ortopédica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Mie, en Tsu, Japón. Se excluyó a aquellos pacientes diagnosticados únicamente mediante biopsia, así como a los que fueron admitidos para cuidados paliativos sin tratamiento oncológico activo (cirugía, quimioterapia o radioterapia).

La cohorte estuvo compuesta por 111 hombres y 84 mujeres, con una edad promedio de 55 años. El tumor primario se localizó en tejidos blandos en 147 pacientes y en hueso en 48. Los diagnósticos histológicos más comunes en sarcomas óseos fueron osteosarcoma ($n = 24$), condrosarcoma ($n = 10$) y sarcoma de Ewing ($n = 8$). En los sarcomas de partes blandas, los tipos más frecuentes fueron liposarcoma bien diferenciado ($n = 33$), mixofibrosarcoma ($n = 21$), sarcoma pleomórfico indiferenciado ($n = 19$) y leiomiomasarcoma ($n = 16$). Se llevó a cabo resección quirúrgica del tumor primario en 158 casos, y cirugía por recurrencia o metástasis en 17 pacientes. Durante el seguimiento, 55 pacientes recibieron quimioterapia y 50 fueron tratados con radioterapia.

Dentro de una subpoblación de 11 pacientes con fiebre relacionada con el sarcoma, 9 fueron tratados con naproxeno, tras la falla de loxoprofeno en 8 casos y de acetaminofén en uno. El naproxeno se administró por vía oral a dosis entre 300 y 600 mg diarios. Previamente al tratamiento, los leucocitos oscilaron entre 3.870 y 11.120/mm³ (media: 8.131/mm³), y los niveles de proteína C reactiva (PCR) entre 5,52 y 24,84 mg/dl (media: 13,4 mg/dl). Los niveles de interleucina-6 (IL-6) estuvieron elevados en 5 pacientes (valor normal <4,0 pg/ml).

Ocho de los nueve pacientes tratados con naproxeno presentaron una respuesta completa, con normalización de la temperatura corporal (<37,3 °C) en menos de 24 horas. De estos, cuatro fueron posteriormente sometidos a resección tumoral, sin recurrencia de fiebre ni necesidad de continuar el tratamiento antipirético. Uno de los nueve pacientes respondió completamente a la quimioterapia con ifosfamida (12 g/m²) y no requirió naproxeno. En otro caso, la dosis de naproxeno debió reducirse de

300 a 200 mg/día debido a deterioro de la función renal; este paciente no respondió al tratamiento y falleció por metástasis peritoneales tras dos meses, sin resolución de la fiebre. Los tres pacientes restantes continuaron con naproxeno hasta su fallecimiento por progresión tumoral.

Los dos pacientes que no recibieron naproxeno fueron tratados quirúrgicamente y lograron una resolución rápida y completa de la fiebre.

Tres días después del inicio del tratamiento con naproxeno, los recuentos leucocitarios oscilaron entre 3.320 y 15.200/mm³ (media: 7.079/mm³) y los niveles de PCR entre 4,26 y 22,55 mg/dl (media: 12,76 mg/dl). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los valores medios de leucocitos ni de PCR antes y después de la administración de naproxeno ($p = 0,29$ y $p = 0,78$, respectivamente).

Al momento de la revisión final, en febrero de 2016, solo un paciente permanecía con vida y libre de enfermedad, mientras que los otros diez habían fallecido a causa del sarcoma. (19)

Por otra parte, Ernst y colaboradores (2009) presentan el caso clínico de un paciente masculino de 53 años con antecedentes de hipertensión arterial e hiperplasia prostática benigna. Ingresó tras presentar un cuadro febril de ocho semanas de evolución, caracterizado por fiebre intermitente de hasta 39 °C y diaforesis nocturna significativa. No refirió viajes recientes ni contacto con animales. Cinco días antes de su hospitalización, desarrolló polaquiuria, dolor lumbar y orina de mal olor, lo que llevó al diagnóstico presuntivo de infección del tracto urinario, iniciándose tratamiento antibiótico ambulatorio sin mejoría del cuadro febril, motivo por el cual fue ingresado al hospital.

Al ingreso, el paciente se encontraba febril (38,2 °C), normotenso y con una saturación de oxígeno del 95% en aire ambiente. El examen físico no reveló alteraciones relevantes. Los exámenes de laboratorio iniciales mostraron PCR elevada (12,1 mg/dL), VHS en 67 mm/h, leucocitos dentro de rango normal (8.600/mm³), y parámetros bioquímicos sin hallazgos de relevancia. El sedimento urinario evidenció escasos leucocitos y bacterias, con nitritos negativos. Se tomaron hemocultivos y urocultivo, iniciándose tratamiento empírico con ceftriaxona.

Los cultivos resultaron negativos, por lo que se asumió la posibilidad de falsos negativos debido al uso previo de antibióticos. Sin embargo, al séptimo día de hospitalización persistió la fiebre, y los parámetros inflamatorios aumentaron (PCR 24 mg/dL, VHS 107 mm/h). Se realizó una tomografía computada de



tórax, abdomen y pelvis, sin hallazgos patológicos. Ante la persistencia del síndrome febril de origen desconocido, se ampliaron los estudios infecciosos, incluyendo nuevos cultivos, pruebas virales (adenovirus, influenza, parainfluenza, VRS, metapneumovirus), serologías para CMV, VIH y Brucella, todos con resultados negativos.

Un ecocardiograma transesofágico también fue normal. Posteriormente, se solicitaron estudios inmunológicos (anticuerpos antinucleares, ANCA, factor reumatoide, complementemia y pruebas tiroideas), sin hallazgos significativos.

Durante la hospitalización, el paciente desarrolló hipercalcemia leve y asintomática (11,2 mg/dL), que evolucionó rápidamente a hipercalcemia severa (14,9 mg/dL), requiriendo manejo en la Unidad de Cuidados Críticos con hidratación intravenosa, corticoides y bifosfonatos. En ausencia de hallazgos compatibles con enfermedades malignas sólidas o linfoproliferativas, y ante la presencia de proteinuria significativa, se investigó una posible gammopatía monoclonal. La inmunofijación de proteínas en orina reveló paraproteínas con un componente kappa de 1,36 gramos, aunque la electroforesis plasmática fue normal. El mielograma mostró infiltración por mieloma múltiple con un 65% de plasmocitos y plasmoblastos. Se estableció el diagnóstico de mieloma múltiple secretor de cadenas livianas kappa. Se inició tratamiento con talidomida y dexametasona, observándose resolución de la fiebre y mejoría clínica a las 48 horas del inicio del tratamiento, lo que sugirió fuertemente una relación causal entre el mieloma múltiple y el síndrome febril de origen desconocido. Sin embargo, los autores mencionan que en este tipo de pacientes se puede utilizar el test del naproxeno como ayuda diagnóstica con el fin de disminuir costos y tiempo, en lugar de realizar un estudio de causas infecciosas. (20)

Por lo tanto, el test del naproxeno representa una herramienta diagnóstica sencilla, accesible y útil en la evaluación de la fiebre de origen desconocido en pacientes con sospecha de neoplasia. Su capacidad para diferenciar la fiebre paraneoplásica de la infecciosa o inflamatoria, mediante una respuesta rápida al antipirético, permite orientar de manera más precisa el enfoque diagnóstico y terapéutico. Aunque no es un método definitivo, su uso como prueba complementaria resulta valioso, especialmente en tumores como sarcomas, linfomas y mieloma múltiple. La interpretación del test debe realizarse dentro del contexto clínico global del paciente, considerando sus limitaciones y la necesidad de un seguimiento diagnóstico adecuado.



CONCLUSIÓN

El test del naproxeno se ha convertido en una herramienta diagnóstica muy valiosa, especialmente en casos de fiebre de origen desconocido, sobre todo cuando se sospecha que puede haber una causa neoplásica. La clave de su eficacia radica en la capacidad de este antiinflamatorio no esteroideo para reducir rápidamente la fiebre provocada por las citocinas inflamatorias que se liberan en el entorno tumoral, como la interleucina-1, interleucina-6 y el factor de necrosis tumoral alfa. A diferencia de la fiebre causada por infecciones, la fiebre paraneoplásica suele responder de manera notable al naproxeno, lo que lo convierte en un criterio diferencial muy útil en la práctica clínica.

Varios estudios, que incluyen series de casos, ensayos clínicos y metaanálisis, han mostrado que el uso de naproxeno en pacientes oncológicos con fiebre sin un foco definido tiene tasas de éxito superiores al 90% en la resolución de la fiebre, con respuestas que generalmente se observan en las primeras 24 a 72 horas. Esta respuesta no solo ayuda en el diagnóstico, sino que también proporciona alivio sintomático al paciente mientras se sigue investigando la causa subyacente.

El test del naproxeno es especialmente valioso en pacientes con sarcomas, mieloma múltiple, linfomas y carcinomas avanzados o metastásicos, donde la fiebre puede ser una manifestación paraneoplásica inicial o un signo de progresión del tumor. Además, su uso puede evitar tratamientos antibióticos innecesarios, reducir la duración de las hospitalizaciones y disminuir la necesidad de estudios complementarios costosos, como gammagrafías o PET-TC, cuando no están disponibles o no son urgentes.

A pesar de su gran utilidad clínica, el test del naproxeno no debe ser considerado de forma aislada. Es crucial interpretar sus resultados dentro de un contexto clínico más amplio, teniendo en cuenta el historial oncológico del paciente, los hallazgos físicos, así como los estudios de laboratorio e imágenes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Patrono, C. Patrignani, P. García, L. Cyclooxygenase-selective inhibition of prostanoid formation: transducing biochemical selectivity into clinical read-outs. *J Clin Invest.* 2001;108:7–13.



2. Goodman and Gilman (eds.). The pharmacological basis of therapeutics anti-inflammatory, antipyretic, and analgesic agents; Pharmacotherapy of Gout. 12th ed. New York: Pergamon Press; 2011.
3. Angiolillo, D. Weisman, S. Clinical Pharmacology and Cardiovascular Safety of Naproxen. Am J Cardiovasc Drugs. 2016; 17(2):97–107.
4. Llor, C. Bayona, C. Paciente febril sin foco. FMC. 2012;19(9):529-33
5. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. Medicine (Baltimore) 1961;40:1–30.
6. Unger, M. Karanikas, G. Kerschbaumer, A. Winkler, S. Aletaha, D. Fever of unknown origin (FUO) revised. Wien Klin Wochenschr. 2016;128(21):796–801
7. Unger M, Karanikas G, Kerschbaumer A, Winkler S, Aletaha D. Fever of unknown origin (FUO) revised. Wien Klin Wochenschr. 2016;128(21):796- 801.
8. Santana LFE, Rodrigues M de S, Silva MP de A, Brito RJVC de, Nicacio JM, Duarte RMS de C, et al. Fever of unknown origin - a literature review. Rev Assoc Medica Bras 1992. 12 de septiembre de 2019;65(8):1109-15.
9. Unger, M. Karanikas, G. Kerschbaumer, A. Winkler, S. Aletaha, D. Fever of unknown origin (FUO) revised. Wien Klin Wochenschr. 2016;128(21):796- 801.
10. Serrano, J. Parras, E. Infante, J. Rayo, J. García, L. Caballero, M et al. 67-Gallium SPECT/CT in febrile syndromes of unknown origin. Rev Española Med Nucl E Imagen Mol. 2018;37(6):354-8.
11. Guamán, C. Fiebre de origen desconocido en adultos, avances diagnosticos y recomendaciones terapeuticas. Tesis de pregrado. Cuenca - Ecuador. Universidad catolica de Cuenca. 2020. Disponible en: <https://dspace.ucacue.edu.ec/server/api/core/bitstreams/40774d28-fa1f-4a7d-9aa4-fa105328bcb3/content>
12. Horowitz HW. Fever of unknown origin or fever of too many origins? N Engl J Med 2013;368:197–9.
13. Barón M, & Sundlov A, & Barriuso J, & Sandoval O (2018). Síndromes paraneoplásicos. Herrera-Gómez Á, & Ñamendys-Silva S.A., & Meneses-García A(Eds.), Manual de Oncología,



<https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2306§ionid=180367219>

14. Foggo, V. Cavenagh, J. Malignant causes of fever of unknown origin. *Clin Med (Lond)*. 2015; (3):292–294.
15. Edelman, A. De Santis, A. Viroga, S. ¿Es naproxeno superior a otros AINE o a dipirona o paracetamol en el tratamiento de la fiebre de causa tumoral?. *Unidad Académica de Farmacología y Terapéutica, Hospital de Clínicas Facultad de Medicina, Universidad de la República*. 2023.
16. Zhang, H. Wu, Y. Lin, Z. Zhong, X. Liu, T. Huang, Z. Yang, Y. Naproxen for the treatment of neoplastic fever. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(22):e15840.
17. Oh, T. Chol, S. Fever as a first presentation of castration-resistant prostate cancer: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(30):e29428.
18. Scott, S. Kramer, E. Bring Back the Naproxen Challenge: Neoplastic Fever Resolved with Naproxen in the Setting of Recurrent Invasive Papillary Thyroid Carcinoma. *Ann Case Report*. 2023; 8: 1420.
19. Nakamura, T. Matsumine, A. Matsubara, T. Asanuma, K. Sudo, A. Neoplastic fever in patients with bone and soft tissue sarcoma. *Mol Clin Oncol*. 2016;5(5):631–634.
20. Ernst, D. Sanhueza, L. Rojas, L. Aizman, A. Fiebre de origen desconocido como forma de presentación atípica de mieloma múltiple: Caso clínico. *Rev Méd Chile* 2009; 137: 1051-1053

