UNIDAD DE PACIENTE CRÓNICO COMPLEJO PALIATIVO. HOSPITAL PARC TAULÍ SABADELL.

PROBLEMAS SISTÉMICOS: ASTENIA, ANOREXIA Y CAQUEXIA, FIEBRE DE ORIGEN NO INFECCIOSO Y DIAFORESIS

Autores: Teresa Gili Bigatà, Irene Santacreu Canudas

ASTENIA

DEFINICIÓN Y GENERALIDADES

La astenia se define como la sensación subjetiva de cansancio y debilidad generalizada, con agotamiento desproporcionado al grado de actividad física, reduciendo la capacidad funcional progresivamente e interfiriendo con las actividades habituales. A diferencia de la astenia en individuos sanos, la astenia en pacientes paliativos es más intensa, angustiosa y no se alivia con el descanso. Puede ser debido a la enfermedad de base como también a los tratamientos recibidos (quimioterapia, fármacos como los opioides, benzodiacepinas, antidepresivos...).

La astenia es uno de los síntomas más comunes en cuidados paliativos, siendo el síntoma más frecuente en los niños con cáncer al final de vida, interfiriendo de forma significativa a nivel de actividad física, social y en su calidad de vida.

La fisiopatología no está claramente definida. En la fatiga primaria se han postulado como causantes alteraciones de la regulación de la serotonina y diferentes citoquinas, disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, alteraciones del ritmo circadiano y alteraciones en el metabolismo muscular, entre otras.

Diversos factores favorecen la astenia en los pacientes con enfermedad avanzada:

- Citoquinas liberadas por ciertas neoplasias.
- Síndrome caquexia–anorexia.
- Tratamientos oncológicos: quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, cirugía.
- Complicaciones de la enfermedad de base: anemia, infección, desnutrición, insuficiencia de órgano (sobre todo la insuficiencia cardíaca), hipoxia, deshidratación, alteraciones vegetativas, diabetes, trastornos endocrinos (hipogonadismo, hipotiroidismo).
- Trastornos del sueño.
- Medicaciones: benzodiacepinas, opiáceos, hipnóticos, antihistamínicos. En niños con enfermedad avanzada, los analgésicos opioides contribuyen en la aparición de astenia y disminución de la concentración.

© Sociedad Española de Cuidados Paliativos Pediátricos – www.pedpal.es

- Psicológicos: ansiedad, depresión, malestar emocional.
- Enfermedades preexistentes: enfermedad neurológica o cardíaca.

EVALUACIÓN

La evaluación de la fatiga depende de la sensación subjetiva del paciente. Podemos valorar la intensidad del síntoma, dependiendo de la edad y capacidad comunicativa del niño, con escalas verbales (ausente, ligero, moderado, severo) o numéricas (0 – 10).

Para pacientes adultos se han propuesto diferentes cuestionarios, como el PERFORM, desarrollado y validado en población española adulta con cáncer (ver anexo 1).

A nivel de pediatría la única escala validada es la de Hockenberry, basada en instrumentos de medida de la fatiga en niños con cáncer: la perspectiva del niño, los padres y los profesionales (ver anexo 2).

TRATAMIENTO

Después de valorar y tratar las causas potencialmente reversibles de astenia nos plantearemos el tratamiento con el objetivo de disminuir la intensidad de la fatiga y/o favorecer la funcionalidad del paciente con un nivel aceptable de astenia.

Utilizaremos medidas farmacológicas y no farmacológicas.

1. Tratamiento no farmacológico

- Educar e informar de forma realista a los padres/niños sobre el síntoma.
- Proporcionar soporte psicológico.
- Optimizar la nutrición y la calidad del sueño.
- Recomendar la realización de un diario de síntomas y proponer un plan de gasto de energía (evitar esfuerzos innecesarios, estableciendo prioridades) marcando objetivos a corto plazo que motiven y sean realistas.
- Aconsejar realizar ejercicio físico adaptado según la tolerancia del niño.
- Recomendar actividades lúdicas que favorezcan la distracción.

2. Tratamiento farmacológico

A lo largo de los años han aparecido múltiples terapias candidatas para el tratamiento de la fatiga, con escasa evidencia sobre su eficacia.

Los fármacos más utilizados son:

- **Corticoides** (prednisona o dexametasona): actúan probablemente inhibiendo citoquinas proinflamatorias. Mejoran la astenia rápidamente y tienen un efecto euforizante, pero de forma transitoria (2-4 semanas). Sus efectos secundarios

© Sociedad Española de Cuidados Paliativos Pediátricos – www.pedpal.es

pueden agravar la fatiga, por este motivo, sólo se utilizan cuando la esperanza de vida es inferior a 4 semanas.

- M**etilfenidato:** es el agente más empleado, actúa aumentando los niveles de dopamina en el sistema nervioso central favoreciendo la motivación y la atención. La dosis de los comprimidos de liberación inmediata es de 0.05-0.1mg/kg cada 12 horas (máximo 30mg al día en 2 o 3 administraciones), recordando que la duración del tratamiento es entre 1-4 horas. Se debe administrar 30 minutos antes del efecto deseado (por ejemplo, antes de un evento importante como la visita de familiares y amigos) y 6 horas antes de la hora de dormir para evitar el insomnio.
- **Acetato de megestrol**: es un tratamiento hormonal que puede mejorar la actividad física, pero tarda 2-4 semanas en comenzar su efecto, por este motivo, se recomienda en pacientes con expectativa de vida de más de 3 meses. Dosis para lactantes mayores de 8 meses, niños y adolescentes: iniciar con 7.5 a 10mg/kg/día dividido en 1-4 dosis y ajustar en función de la respuesta. Dosis máxima diaria: 800mg al día o 15mg/kg/día. Los efectos secundarios son poco frecuentes y son: trombosis venosa, rubor, sofocaciones, metrorragias y riesgo de insuficiencia suprarrenal.

ANOREXIA Y CAQUEXIA

DEFINICIÓN Y GENERALIDADES

Anorexia

La anorexia es la falta o pérdida de apetito acompañada de una aversión a la comida y saciedad temprana. Puede ser causada por:

- Dolor.
- Ansiedad, depresión.
- Medicaciones que alteran el gusto o disminuyen el apetito, como la quimioterapia.
- Tratamiento con radioterapia.
- Síntomas digestivos como náuseas, estreñimiento, gastritis, mucositis, candidiasis oral y disfagia.

Es importante descartar, para poder tratar, aquellas entidades que sean reversibles y diferenciarlas del síndrome anorexia/ caquexia y de la disminución de ingesta cómo proceso que acontece al final de la vida.

Caquexia

Se define como caquexia a un síndrome metabólico complejo asociado a una patología subyacente y caracterizado por pérdida de masa muscular con o sin pérdida de masa grasa que no suele compensarse con el aumento del aporte nutricional. Debe

© Sociedad Española de Cuidados Paliativos Pediátricos – www.pedpal.es

diferenciarse de la desnutrición, que sí se compensaría con alimentación adecuada o apoyo nutricional.

Suele ir acompañada de disminución de fuerza muscular, fatiga, anorexia (llamado síndrome anorexia/caquexia), bajo índice de masa libre de grasa y alteraciones bioquímicas como aumento de marcadores inflamatorios (IL-6), anemia, hipoalbuminemia, hipertrigliceridemia, intolerancia a la glucosa y acidosis láctica.

Desde el punto de vista clínico el síndrome anorexia-caquexia se caracteriza por disminución de la ingesta de alimentos, competición por los nutrientes entre el tumor y el huésped y un estado hipercatabólico (aumento del consumo energético en reposo, proteólisis y lipolisis) que lleva al paciente a un adelgazamiento acelerado por pérdida progresiva de tejido graso y muscular que no revierte con la ingesta calórica. Es, muchas veces, una manifestación de la progresión de la enfermedad.

El síndrome anorexia-caquexia suele presentarse en el 71-100% de los niños con cáncer al final de vida siendo un factor de mal pronóstico y que condiciona el tratamiento oncoespecífico. También se presenta en otras enfermedades como infecciones graves (tuberculosis, malaria y SIDA en África subsahariana), enfermedad cardíaca, pulmonar o renal avanzada y otras enfermedades complejas debilitantes.

TRATAMIENTO

Una vez descartadas causas reversibles de anorexia y pérdida de apetito, podemos utilizar medidas farmacológicas y no farmacológicas para aumentar el apetito y/o el peso.

Debido a que el síndrome anorexia-caquexia suele acompañar a enfermedades incurables y progresivas, lo más importante en estos casos es no olvidar el abordaje multidisciplinar del malestar psicológico y emocional que acompaña a los niños y sus familias en estas circunstancias.

1. Tratamiento no farmacológico

- Fraccionar las comidas.
- Ofrecer las comidas en platos pequeños y que sean atractivas a la vista.
- Usar aderezos más acentuados y alimentos salados o con sabor fuerte.
- Ofrecer los alimentos preferidos. Hay que recordar que algunas de las comidas que suelen gustarles a los niños son ricas en calorías (por ejemplo, hamburguesas).
- Cuidar la higiene bucal para evitar lesiones que puedan empeorar la clínica.
- Valorar las dietas enriquecidas o suplementos nutricionales.

© Sociedad Española de Cuidados Paliativos Pediátricos – www.pedpal.es

2. Tratamiento farmacológico

Con toda la información disponible en el momento actual, no se ha descrito ninguna terapia ideal para el tratamiento de la anorexia/caquexia y los regímenes de tratamiento suelen combinar diferentes estrategias para ser lo más efectivas posibles.

Los orexígenos más usados son los corticoides, el megestrol, la ciproheptadina y el dronabinol. Su uso se relaciona también con un aumento de peso atribuido más a un aumento de la masa grasa que no de masa muscular. Aun así, no se ha demostrado que tengan efecto a nivel de supervivencia o calidad de vida.

- **Acetato de megestrol:** es el único fármaco aprobado para pacientes en situación avanzada no terminal. La dosis, es la misma indicada para la astenia. La ganancia de peso suele observarse a las 2-4 semanas.
- **Corticoides**: son orexígenos pero su efecto es transitorio (semanas) y no se acompaña de aumento ponderal. Además, el tratamiento con corticoides a largo plazo puede presentar múltiples efectos adversos (alteraciones metabólicas, cataratas, problemas gastrointestinales, trastornos del ánimo...). Por todo esto, si el paciente tiene una esperanza de vida más larga los corticoides no son el tratamiento de elección. Comparando este tratamiento con el acetato de megestrol tienen un efecto similar a nivel de eficacia, pero con más efectos adversos. Se recomiendan pequeñas dosis de corticoesteroides (dexametasona 0.1mg/kg/día, máximo 8mg al día) en ciclos de 5-7 días.
- **Ciproheptadina:** es un antihistamínico de primera generación que también tiene

efecto antagonista de la serotonina (hay evidencia que sugiere que la anorexia esta mediada por un aumento de la actividad serotoninérgica en el cerebro). Los estudios sugieren que tiene efecto en aumentar el apetito y el peso en pacientes caquécticos con y sin cáncer. Las dosis recomendadas son: 3mg cada 8 horas en niños de entre 2 y 4 años, 6mg cada 8 horas en niños entre 4 y 10 años y 9mg cada 8 horas en mayores de 10 años.

- **Dronabinol** (tetrahidrocannabinol): es un derivado del cannabis utilizado para aumentar el apetito en los pacientes con cáncer. Su mecanismo de acción aun no ha sido clarificado. La dosis inicial es de 0.05-0.1mg/kg cada 12 horas vía oral, se puede aumentar si se genera tolerancia hasta un máximo de 10mg dos veces al día. Su administración a última hora de la tarde o por la noche puede dar pesadillas. En comparación con el acetato de megestrol, el efecto del dronabinol es inferior a nivel de aumento de apetito y peso y no añade beneficios si se usan en combinación. Por ahora, a pesar de que hay pocos estudios, no parece estar indicado en el tratamiento de la anorexia.

© Sociedad Española de Cuidados Paliativos Pediátricos – www.pedpal.es

Otros fármacos

Otras opciones de tratamiento propuestas pero pendientes de comprobar los resultados en estudios más robustos son:

- **Grelina:** mediador orexígeno que actúa como ligando endógeno para el receptor de la hormona de crecimiento (GH). Se ha descrito que tiene un papel clave con relación al aumento de apetito y la ingesta. Además, también inhibe la expresión de la leptina y de citoquinas proinflamatorias. Parece tener efectos cardiovasculares y regular el metabolismo energético de forma dependiente e independiente de la GH.
- **Anamorelina:** fármaco oral que mimetiza la grelina. A pesar de que aún no está disponible, en los estudios realizados parece ser un tratamiento prometedor.
- **Mirtazapina:** antidepresivo que antagoniza los receptores post sinápticos de la serotonina. En adultos se utiliza como orexígeno incluso en pacientes sin depresión.
- **Olanzapina:** antipsicótico de nueva generación que actúa a través de múltiples neurotransmisores incluyendo la serotonina y la dopamina. Se puede combinar con acetato de megestrol.

FIEBRE DE ORIGEN NO INFECCIOSO

DEFINICIÓN Y GENERALIDADES

La fiebre es un síntoma frecuente en cuidados paliativos. En general, la causa más frecuente de fiebre es la infecciosa, aun así, existen múltiples causas de aparición de fiebre no infecciosa en pacientes en situación paliativa, en las cuales nos vamos a centrar en este apartado.

A continuación, se exponen las diferentes causas de fiebre no infecciosa en el paciente paliativo:

- Fármacos: diversos medicamentos pueden producir fiebre, los citostáticos (como la asparaginasa y la bleomicina) y los antibióticos (sobre todo betalactámicos) constituyen la causa más frecuente. La fiebre suele ser debida a reacciones idiosincráticas o reacciones de hipersensibilidad. Otras causas de fiebre asociada a medicación son:
  - Administración de fármacos que interfieren en la termorregulación: trihexifenidilo, atropina, glicopirrolato.
  - Fármacos antiepilépticos como la zonisamida.
  - Síndrome de abstinencia por retirada de opiáceos y benzodiacepinas.
  - Síndrome neuroléptico maligno secundario a:
    - Antipsicóticos tradicionales: clorpromazina, haloperidol.
    - Antipsicóticos de nueva generación: olanzapina, quetiapina, risperidona.
    - Antieméticos: domperidona, metoclopramida.

© Sociedad Española de Cuidados Paliativos Pediátricos – www.pedpal.es

        - Suspensión abrupta de drogas dopaminérgicas como la levodopa.
    - Síndrome serotoninérgico sobre todo si se combinan ciertos medicamentos como un opioide y un antidepresivo tricíclico. Algunos de los fármacos relacionados con este síndrome son: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina como la fluoxetina, antidepresivos tricíclicos, triptanos, opioides, dextrometrofano, metoclopraminda, ondansetrón y granisetrón entre otros.
- Reacciones transfusionales.
- Enfermedad injerto contra huesped.
- Deshidratación: para tener en cuenta sobre todo en lactantes o en pacientes con enfermedades neurológicas severas que dependen del agua o líquidos que les aportan sus cuidadores.
- Afectación de la termorregulación central como el síndrome disautonómico secundario a lesiones de SNC.
- Trastornos graves del movimiento como las crisis distónicas.
- Fiebre tumoral: es debida a mecanismos de hipersensibilidad, producción de pirógenos, citoquinas y factor de necrosis tumoral. Predomina en tumores que afectan al hígado y en neoplasias hematológicas. Puede ser cíclica, en un período determinado del día, o intermitente con períodos afebriles de días o semanas. En el paciente adulto, la prueba del naproxeno (naproxeno 250-500mg cada 12 horas durante más de 36 horas) se considera diagnóstico con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 100%. La respuesta se considera completa si hay disminución de la temperatura por debajo de 37.2ºC en las primeras 12 horas de inicio del tratamiento y persiste al menos 3 días mientras sigue recibiendo el antiinflamatorio. El naproxeno suprime la fiebre tumoral pero no la secundaria a infecciones. Los criterios diagnósticos de fiebre de origen tumoral se enumeran en la Tabla I.
- Metástasis del sistema nervioso central: afectación del hipotálamo, carcinomatosis meníngea, etc.
- Recaída o progresión de un cáncer.
- Radioterapia: neumonitis y pericarditis postradioterapia.
- Insuficiencia suprarrenal.
- Trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar.
- Fiebre en situación de últimos días.

© Sociedad Española de Cuidados Paliativos Pediátricos – www.pedpal.es

Tabla I: Criterios diagnósticos de fiebre de origen tumoral

FIEBRE DE ORIGEN TUMORAL
1. Temperatura superior a 37.8ºC al menos una vez al día 2. Falta de evidencia de signos de infección a. En la exploración física b. En las pruebas de laboratorio realizadas c. En las pruebas de imagen realizadas 3. Duración de la fiebre al menos dos semanas 4. Ausencia de mecanismos compatibles con reacción alérgica como una reacción transfusional, irradiación o quimioterapia 5. Falta de respuesta al tratamiento empírico de la fiebre con tratamiento antibiótico adecuado al menos durante 7 días 6. Respuesta completa de la fiebre al tratamiento con naproxeno manteniéndose afebril durante la duración del mismo

TRATAMIENTO

Debe ir encaminado a mejorar la situación del paciente y buscar el máximo confort. Se debe evitar bajar bruscamente la temperatura.

1. Tratamiento no farmacológico

Entre las medidas no farmacológicas se puede ofrecer:

- Mantener una temperatura ambiental fresca, airear la habitación.
- Favorecer la pérdida de calor retirando ropas de vestir y de cama.
- Refrescar el paciente si tiene calor, cambio de sábanas, ropas…
- Colocar paños con agua tibia en frente, cuello, muñecas… Realizar baños con agua tibia.
- Aporte adecuado de líquidos para evitar la deshidratación.
- Soporte nutricional adecuado.
- Soporte psicológico. La mayoría de padres se preocupan mucho por la existencia de fiebre.

Es preciso ponderar las medidas a tomar y evitar el exceso de fármacos y pruebas complementarias que puedan molestar al niño sin generar ningún beneficio.

2. Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico debe de ser por un lado el general de la fiebre (tratamiento sintomático con antitérmicos habituales) y por otro lado específico según cada causa de la fiebre.

© Sociedad Española de Cuidados Paliativos Pediátricos – www.pedpal.es

- Fiebre tumoral:
  - Naproxeno: 5-7mg/kg/12 horas (dosis máxima 250-500mg/12horas)
  - Corticoides (dexametasona 0.1mg/kg/día, máximo 4-8 mg al día)
- Fiebre asociada a fármacos: intentar retirar o cambiar el fármaco responsable de la fiebre. Si es imprescindible su uso, se puede utilizar paracetamol, AINE o corticoides previo a la administración del fármaco.
- Fiebre relacionada con la administración de productos sanguíneos: se pueden utilizar productos irradiados, o premedicar al paciente con antihistamínicos y/o corticoides.
- Fiebre en situación de últimos días: en caso de disconfort evitar, en la medida de lo posible, fármacos, ya que es habitual que provoquen sudoración profusa y que incomode más al paciente.

DIAFORESIS

DEFINICIÓN Y GENERALIDADES

Hablamos de hiperhidrosis o diaforesis cuando la sudoración es excesiva.

La sudoración, es una parte fundamental del sistema de termorregulación. Los termorreceptores específicos se localizan en la piel, medula espinal y cerebro, mandando señales al hipotálamo anterior que actúa como centro termorregulador. La sudoración permite al cuerpo mantener una temperatura fisiológica en torno a 37ºC. Cuando la temperatura interna del cuerpo aumenta dentro de este rango, aparece la sudoración, permitiendo al cuerpo volver a su estado de temperatura normal.

La mayor respuesta termorreguladora a los cambios de temperatura está mediada por el sistema nervioso autónomo. Las fibras simpáticas descienden des del hipotálamo hasta las fibras colinérgicas que inervan las glándulas sudoríparas ecrinas de la piel.

Las posibles etiologías para tener en cuenta son las siguientes:

- Dolor.
- Ansiedad, irritabilidad, agitación.
- Fiebre: el tratamiento de la fiebre con fármacos provoca sudoración profusa.
- Síndrome disautonómico primario o secundario a lesiones de sistema nervioso central.
- Crisis distónicas.
- Espasticidad generalizada severa.
- Neoplasias:
  - Linfoma no Hodgkin.
  - Linfoma Hodgkin.

© Sociedad Española de Cuidados Paliativos Pediátricos – www.pedpal.es

  - Leucemia.
  - Feocromocitoma.
  - Tumor carcinoide.
- Epidermiolisis bullosa.
- Insuficiencia cardíaca.
- Fármacos:
  - Antidepresivos tricíclicos (nortriptilina, amitriptilina), fluoxetina, duloxetina.
  - Opioides.
  - Corticoides.
  - Neurolépticos.
  - Antibióticos.
  - Hipoglucemiantes (insulina).
  - Propranolol.
  - Agonistas colinérgicos (fisiostigmina, pilocarpina).
  - Quimioterapia.
  - Síndrome serotoninérgico.
  - Síndrome neuroléptico.
- Endocrinopatías
  - Hipoglucemia.
  - Hipertiroidismo.
  - Déficit estrogénico (por ejemplo, menopausia precoz por tratamientos de cáncer cómo el cáncer de mama) y déficit androgénico (por ejemplo, la castración por tratamientos de cáncer de testículos). En estos casos son típicos los sofocos.

TRATAMIENTO

El tratamiento debe ser dirigido a la etiología de la diaforesis y, en su defecto, se pueden utilizar anticolinérgicos como el glicopirrolato. Las dosis empleadas de forma habitual (a partir del mes de vida) son de 0.02mg/kg cada 12 horas. Se puede aumentar a 0.02mg/kg
3-4 veces al día. Finalmente aumentar 0.02mg/kg/dosis cada 7 días hasta 0.1mg/kg/dosis. Dosis máxima de 0.1mg/kg/dosis o 2mg/dosis cada 6 horas.

También pueden ser útiles las siguientes medidas:

- Disminuir la temperatura de la habitación, retirar ropa de cama excesiva.
- Aplicar paños fríos al paciente y lavados frecuentes.
- Usar ropa ligera de algodón.
- Mantener las ventanas abiertas, usar ventiladores y aire acondicionado.

© Sociedad Española de Cuidados Paliativos Pediátricos – www.pedpal.es

- Mantener la ingesta hídrica y evitar la deshidratación.
- Evitar el alcohol en los niños mayores, así como comidas calientes o picantes.
- Revisar la medicación y prescribir alternativas si es necesario.

BIBLIOGRAFIA

Boston Children's Hospital Pediatric Advanced Care Team. Pediatric Palliative Care Approach to Pain & symptom management.Boston. 2020. https://pinkbook.dfci.org/assets/docs/blueBook.pdf (último acceso 28 abril 2021).

Rodríguez CA, Ruiz M, Alonso R. et al. Evaluación de la astenia en oncología. Aplicación del cuestionario PERFORM. Psic. 2012; 9: 65-79.

San-Miguel Arregui MT, Bruera E. Evaluación multidimensional de la astenia relacionada con el cáncer. Med Paliat. 2014; 21: 21-31.

Hockenberry MJ, Hinds PS, Barrera, P et al. Three instruments to assess fatigue in Children with Cancer: The Child, Parent and Staff Perspectives. J Pain Symptom Manage. 2003; 25, 319-328.

Mücke M, Mochamat, Cuhls H. et al. Pharmacological treatment for fatigue associated wiht palliative care: executive summary of a Cochrane Collaboration systematic review. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2016; 7:2-37.

Del Fabbro E. Current and Future Care of Patients with the Cancer Anorexia-Cachexia Syndrome.Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2015; 229-237.

Mücke M, Weie M, Carter C. Systematic review and meta-analysis of cannabinoids in palliative medicine. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2018; 9: 220-234.

Argilés JM, Olivan M, Busquets S et al. Optimal management of cáncer anorexia-cachexia syndrome. Cancer manag Res. 2010; 2: 27-38.

Malik JS, Yennurajalingam S. Prokinetics and ghrelin for the management of cáncer cachexia syndrome. Ann Palliat Med. 2019; 8:80-85.

Childs D, Jatoi A. A hunger for hunger: A review of palliative therapies for cáncer-associated anorexia. Ann Palliat Med. 2019; 8:50-58.

Ruiz-García V, López-Briz E, Carbonell-Sanchis R et al. Megestrol acetate for cachexia-anorexia syndrome. A systematic review. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2018; 9: 444-452. Couluris M, Mayer JL, Frever DR. et al. The effect of cyproheptadine hydrochloride (periactin) and megestrol acetate (megace) on weight in children with cáncer/treatment-related cachexia. J Pediatr Hematol Oncol. 2008; 30: 791-797.

Singh Jassal. Basic Symptom Control in Paediatric Pallliative Care. The Rainbows Children's Hospice Guidelines. Bristol. Toghether for short lives. 2019. https://www.togetherforshortlives.org.uk/resource/basic-symptom-control-paediatric-palliative-care (último acceso 15 abril 2021).

Chang JC, Gross HM. Utility of naproxen in the differential diagnosis of fever of undetermined origin in patients with cancer. Am J Med. 1984;76:597–603.

Zhang H, Wu Y, Lin Z et al. Naproxen for the treatment of neoplàsic fever: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. Medicine. 2019; 98:22.

Foggo V, Cavenagh, J. Malignant causes of fever of unknown origin. Clin Med 2015; 3: 292-294.

Scottish Palliative Care Guidelines. *Sweating*. NHS Scotland. 2019. https://www.palliativecareguidelines.scot.nhs.uk/guidelines/symptom-control/sweating.aspx (último acceso 28 abril 2021).

Oxberry S, Edwards A. Guidelines on the management of sweating. Wakefield. 2008. https://www.palliativedrugs.com/download/Final%20GuidelinessweatingDEC05.pdf (último acceso 28 abril 2021).

Wolfe J, Grier HE, Klar N *et al*. Symptoms and suffering at the end of life in children with cancer. N Engl J Med. 2000;342:326-33.

Santucci G, Mack JW. Common Gastrointestinal Symptoms in Pediatric Palliative Care: Nausea, Vomiting, Constipation. Pediatr Clin North Am. 2007; 54 (5), 673-689.

ANEXOS ANEXO 1. CUESTIONARIO PERFORM

En las últimas dos semanas **¿Con qué frecuencia se ha encontrado con esta situación o síntoma?**	**Siempre**	**Muchas veces**	**La mitad de las veces**	**Pocas veces**	**Nunca**
1. Realizar un ejercicio mínimo me ha supuesto un cansancio desproporcionado	1	2	3	4	5
2. El cansancio que he notado (debido a la enfermedad o su tratamiento) era muy diferente al cansancio "normal"	1	2	3	4	5
3. H estado cansado/a todo el día	1	2	3	4	5
4. Me he pasado todo el día sentado/a a causa de mi cansancio	1	2	3	4	5
5. Cuando he estado cansado/a he tenido que interrumpir lo que estaba haciendo y descansar para poder seguir	1	2	3	4	5
6. Me he notado muy lento haciendo mi actividad física	1	2	3	4	5
7. He necesitado ayuda para hacer las tareas de casa, a causa de mi cansancio	1	2	3	4	5
8. Me he encontrado cansado/a en el trabajo, y eso me ha hecho sentir fatal*	1	2	3	4	5
9. En general creo que mi vida ha empeorado a causa del cansancio	1	2	3	4	5
10. He sentido que me estoy viniendo abajo a causa de mi cansancio	1	2	3	4	5
11. Siento que el cansancio me ha impedido hacer una vida normal	1	2	3	4	5
12. He dejado de hacer lo que me gusta a causa de mi cansancio	1	2	3	4	5

**No procede= 0 puntos*

A cumplimentar por el personal sanitario. Para obtener la puntuación global del cuestionario sume la puntuación de todas las preguntas del cuestionario.

Extraído del artículo "Evaluación de la astenia en oncología. Aplicación del cuestionario PERFORM" de Rodríguez CA y colaboradores (2012).

ANEXO 2. ESCALA EVALUACIÓN ASTENIA EN NIÑOS CON CÁNCER. ESCALA DE HOCKENBERRY.

ESCALA DE FATIGA CON LA PERSPECTIVA DEL NIÑO, LOS PADRES Y LOS PROFESIONALES							
	Frecuencia		**Intensidad**: Cuánto te molesta?				
Escala de fatiga del niño: Como te has sentido durante la última semana?							
1. He estado cansado	Si	No	Nada (1)	Un poco (2)	Algo (3)	Bastante (4)	Mucho (5)
2. He sentido mi cuerpo diferente	Si	No	Nada (1)	Un poco (2)	Algo (3)	Bastante (4)	Mucho (5)
3. Me he sentido cansado por la mañana	Si	No	Nada (1)	Un poco (2)	Algo (3)	Bastante (4)	Mucho (5)
Escala de fatiga parental.: Indique cuánto reflejan estas preguntas el comportamiento de tu hijo durante la última semana usando la escala de la derecha del 1 al 5							
1. Mi hijo ha estado cansado por la mañana			Para nada (1)	Casi nunca (2)	A veces (3)	Casi siempre (4)	Siempre (5)
2, A mi hijo le ha costado levantarse de la cama			Para nada (1)	Casi nunca (2)	A veces (3)	Casi siempre (4)	Siempre (5)
3. Mi hijo ha estado demasiado cansado como para comer			Para nada (1)	Casi nunca (2)	A veces (3)	Casi siempre (4)	Siempre (5)
Escala de fatiga del profesional: Puntúe los siguientes ítems con respecto (insertar nombre del paciente) el comportamiento y estado de anímico durante la semana pasada marcando un número para cada ítem							
1. El niño has sido capaz de participar en las actividades diarias con el mismo nivel de esfuerzo o con el tiempo habitual				Para nada (1)	A veces (2)	Frecuentemente (3)	Casi siempre (4)
2. El niño no está bien descansado después de una siesta o el sueño de noche				Para nada (1)	A veces (2)	Frecuentemente (3)	Casi siempre (4)
3. El niño no tiene la voluntad o el deseo de participar en los cuidados				Para nada (1)	A veces (2)	Frecuentemente (3)	Casi siempre (4)

Extraído del articulo “Three instruments to assess fatigue in Children with Cancer: The Child, Parent and Staff Perspectives” de Hockenberry MJ y colaboradores (2003).