

# Estado actual del manejo de la fiebre en niños

## *Current status of management of fever in children*

Fabián Alberto Rueda Zambrano, MD\*

Paola Cáceres Corredor, MD\*\*

### Resumen

Es muy frecuente en el ambiente médico y entre los padres de familia el uso y abuso de antipiréticos buscando disminuir abruptamente la temperatura, mejorar los síntomas derivados de la fiebre y contrarrestar las reacciones adversas de la misma. Por otro lado, existen diferentes conceptos acerca de la elección del antipirético más eficaz y seguro en niños y su ruta de administración, así como su utilidad en la prevención de convulsiones febriles, entre otras. Este artículo pretende dar claridad a las controversias en el manejo de la fiebre mediante la revisión de la literatura, incluyendo solo ensayos clínicos, meta análisis, guías de manejo y revisiones de tema, publicadas en las dos últimas décadas. Para tal fin se revisaron las bases de datos Cochrane, PubMed y Medscape. [Rueda FA, Cáceres P. *Estado actual del manejo de la fiebre en niños. MedUNAB 2010; 13:146-158*].

**Palabras clave:** Fiebre, Antipiréticos, Convulsión Febril, Reacciones Vacunales.

### Introducción

La fiebre es el principal motivo de consulta en los servicios de urgencias pediátricas, siendo responsable de aproximadamente el 25%-30% de las visitas a sala de urgencias cada año. Este síntoma genera gran ansiedad tanto en los padres como en los médicos que atienden niños; paralelo a esto, el uso de analgésicos y antipiréticos se ha ido extendiendo de manera sorprendente en los niños.<sup>1</sup> Evidencia de esto, es que el acetaminofén y el ibuprofén se encuentran entre los medicamentos de venta libre más comúnmente usados en los Estados Unidos. En una encuesta realizada en Estados Unidos en 1994, más de la mitad de las madres encuestadas habían administrado estos medicamentos a sus

### Summary

Antipyretics are very often used between physicians and parents to treat fever and relief its symptoms and prevent vaccination side effects. Indeed, there is a misconception about the prevention of recurrence of febrile seizures with antipyretics and this leads to overdoses, side effects and, therefore, more parent's anxiety. There are contradictory concepts about the election of safer and better antipyretic in children and its better administration via: oral and rectal paracetamol, ibuprofen, ketoprofeno, nimesulide, oral and intramuscular metamizol, paracetamol plus ibuprofen and sponging/lukewarm bath. All these alternatives have been studied by many researchers without consensus because more trials with bigger samples and longer time of study are needed. No clarity exists between doctors and parents about the antipyretic's effects over febrile seizure prevention and prophylaxis of post vaccine symptoms. This article pretends to find actual evidence about fever, its implications and use of antipyretics in children through searching on data bases like PubMed, Cochrane, and Medscape. [Rueda FA, Cáceres P. *Current status of management of fever in children. MedUNAB 2010; 13:146-158*].

**Key words:** Fever, Antipyretics, Febrile Seizures, Postvaccinal Reactions.

hijos de 3 años en los últimos 30 días; y más de dos terceras partes de estos niños habían sido tratados con acetaminofén (el ibuprofén apareció como medicamento de venta libre a partir de 1996).<sup>2</sup>

La "fobia a la fiebre" es frecuentemente atribuida al temor de los padres respecto a las convulsiones febriles, secuelas neurológicas y la probabilidad de enfermedad severa subyacente.<sup>3</sup> Desafortunadamente, los prestadores de salud también somos víctimas de la fobia a la fiebre, lo cual ha contribuido a la común recomendación a los padres de intervenir la fiebre mediante el uso de antipiréticos como el acetaminofén y el ibuprofén medicamentos cuyo uso sigue siendo controversial debido a sus potenciales efectos adversos.<sup>4,5</sup>

\* Profesor, Departamento de Pediatría, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

\*\* Médico general, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia.

Para dar claridad acerca de que tan “basadas en la evidencia” son todas las alternativas de manejo de la fiebre, decidimos realizar una búsqueda sistemática de la literatura publicada en las dos últimas décadas. Para tal fin se utilizaron las bases de datos Cochrane, PubMed y Medscape. Se utilizaron las palabras claves en inglés para fiebre, antipiréticos y niños. Solo se eligieron los estudios con diseños de ensayos clínicos aleatorizados controlados con o sin placebo, o metaanálisis que los incluyeran. La población estudiada debía ser únicamente niños menores de 12 años. En la búsqueda inicial se revisaron 469 artículos, de los cuales solo 42 cumplieron los criterios de elegibilidad. Se incluyeron dos estudios descriptivos para conocer las prácticas usadas por los pediatras en el manejo de la fiebre, con fines comparativos.

## Definición y fisiología de la fiebre

La temperatura corporal es mantenida en un rango relativamente constante gracias al centro termorregulador en el hipotálamo anterior, el cual recibe información sobre la temperatura del cuerpo por neuronas termosensibles localizadas en la piel y en el sistema nervioso central. Cuando la temperatura se desvía de lo normal, se activan mecanismos fisiológicos para regresar la temperatura al nivel normal. Estos mecanismos de retroalimentación negativa son: la sudoración, aumento del flujo sanguíneo periférico e hiperventilación, cuando la temperatura corporal es alta; y temblores, vasoconstricción y disminución del flujo sanguíneo periférico, cuando la temperatura es baja. También presenta variaciones con la edad, momento del día, actividad física, condiciones ambientales y la cantidad de abrigos. Los niños más pequeños tienen una temperatura más alta que la de los niños mayores. Según el ritmo circadiano, en las últimas horas de la tarde y primeras de la noche la temperatura es más alta y las temperaturas más bajas, se encuentran temprano en la mañana, luego de la madrugada.<sup>1</sup>

La fiebre refleja un cambio del punto de ajuste hipotalámico. Los pirógenos endógenos y exógenos estimulan la producción de prostaglandina E2 y de otros metabolitos del ácido araquidónico. La prostaglandina E2 actúa en el hipotálamo elevando el punto de ajuste. La fiebre se acompaña frecuentemente de taquicardia y taquipnea, eritema de la piel y sudoración. El hipotálamo mantiene elevado dicho punto de ajuste hasta que éste es reajustado por la desaparición de los pirógenos endógenos (los cuales tienen una vida media corta intravascular) o por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (agentes antipiréticos).<sup>2</sup>

La fiebre no es un signo exclusivo de respuesta contra la infección porque también se puede encontrar en alteraciones electrolíticas, endocrinológicas, tumorales y autoinmunes, entre otras. La definición estándar de fiebre considera una temperatura rectal igual o mayor a 38 °C

(100.4°F)<sup>6</sup> ó una temperatura oral por encima de 37.8 °C (100°F).<sup>7</sup> Sin embargo, no hay consenso sobre cuál es la técnica de medición que más se aproxima al estándar de oro que es actualmente la temperatura central medida en la arteria pulmonar. Luego de revisar la literatura disponible sobre las técnicas de medición de la temperatura en diferentes sitios del cuerpo como piso de la boca, axila, recto y membrana timpánica, El-Radhi y Barry encontraron que la evidencia apunta hacia la termografía timpánica como la técnica que más sensibilidad tiene para el diagnóstico de fiebre. De igual forma, encuentran que la medición de la temperatura en la axila carece de adecuada sensibilidad para el diagnóstico de fiebre.<sup>8</sup> Por el contrario, otros autores que realizaron una revisión sistemática de la literatura hasta 2006, sugieren que la termografía timpánica puede fallar en la detección de la fiebre en 3 o 4 niños de cada 10.<sup>9</sup> Según las Guías de la Sociedad de Pediatría de Italia, en los servicios de salud, se recomienda para niños menores de 4 semanas la medición de la temperatura axilar usando un termómetro digital; para niños mayores de 4 semanas, se puede hacer la medición axilar con termómetro digital, o timpánica usando un termómetro infrarojo. Cuando la temperatura es medida por los padres o cuidadores del niño, la medición debe ser realizada para todos los niños con termómetro digital axilar.<sup>10</sup>

## ... ¿Es benéfica o perjudicial la fiebre?

La fiebre es un síntoma importante de una condición patológica y puede ser considerada nociva en la edad pediátrica ya que puede conducir a convulsiones febriles, estupor, incremento de la deshidratación y del trabajo respiratorio, malestar y taquicardia. El incremento de las demandas metabólicas produce estrés a los pacientes con flujo sanguíneo cardíaco y cerebral marginal.<sup>11</sup>

Existen argumentos sobre el efecto benéfico de la fiebre en infecciones leves a moderadas y un efecto deletéreo sobre enfermedades fulminantes.<sup>12</sup> Russell y cols, concluyen que la reducción de la fiebre en infecciones leves puede afectar negativamente el curso de algunas enfermedades. Y por otro lado, suficiente evidencia sostiene que los niveles muy altos de temperatura encontrados en los estados sépticos son deletéreos para el paciente y su manejo es útil como factor pronóstico.<sup>12</sup> Además de la probabilidad de prolongar el curso de una infección leve a moderada al enmascarar signos o síntomas, como en el caso de la neumonía, Russell señaló que no es bien conocida la farmacocinética de estos medicamentos en niños desnutridos.<sup>13</sup>

## Efectos del uso de antipiréticos pre o postvacunal

El uso de antipiréticos previo o posterior a la vacunación, busca reducir la presencia e intensidad de los efectos

**Tabla 1.** Efecto de los antipiréticos sobre la vacunación.

Autor, año y país	Tipo de estudio	Ptes	Efecto evaluado	Resultados
Manley, 2007, Canadá	5 ECAP	1,106	Acetaminofén e ibuprofén para la prevención de los efectos adversos de la vacunación con DTP	El acetaminofén y el ibuprofén profiláctico reducen la incidencia de efectos adversos de la vacunación con DTP; en niños de 4-6 años vacunados con DTPa no hay beneficio.
Jackson, 2006, Estados Unidos	ECAP ciego	372	Prevención de reacciones locales de DTPa con ibuprofén o acetaminofén	No hay evidencia de que el acetaminofén o el ibuprofén sean benéficos en la prevención de reacciones locales a la vacuna DTPa
Prymula 2009, República Checa	ECAP no doble ciego	459	Evaluación de la respuesta inmunológica a la vacunación con el uso de acetaminofén profiláctico	Efecto negativo en la respuesta serológica relacionado con el acetaminofén profiláctico (neumococo, <i>Haemophilus</i> , difteria y tétano), especialmente con la primera dosis de la vacuna. Sin evidencia de este efecto en las dosis subsiguientes.
Yalcin, 2008, Turquía	ECAP no ciego	270	Efecto del acetaminofén sobre las respuestas febriles a las dosis de refuerzo de DPT	La administración de acetaminofén concomitante o 2 horas después de la DPT no afecta la aparición de fiebre.

ECAP: *Ensayo clínico aleatorizado prospectivo*

secundarios y reacciones locales de la administración de inmunógenos; sin embargo, esta práctica también puede poner en riesgo la respuesta serológica.

Respecto al primer objetivo, se encontraron 4 publicaciones recientes que evaluaban el efecto del acetaminofén o ibuprofén sobre las reacciones locales y la fiebre que producen las dosis de DPT/DPaT en menores de 5 años. En general, los investigadores encontraron que ninguno de los dos medicamentos evaluados afectan significativamente la aparición de eritema, dolor, edema y fiebre ni su intensidad. Luego no sería necesario su uso rutinario.

Solo encontramos un ensayo clínico realizado en República Checa que evaluó la respuesta serológica a las dosis de vacunas contra neumococo, *Haemophilus influenzae* tipo b, difteria y tétanos en pacientes que recibían acetaminofén profiláctico o postvacunal; los investigadores encontraron que la administración profiláctica de acetaminofén afecta adversamente los títulos de anticuerpos de la primera dosis de estas vacunas pero no en las subsiguientes.

Señalan además, que con el acetaminofén pueden verse afectadas la actividad de linfocitos T y el reconocimiento antigénico. Este hallazgo es de gran importancia pues generaría la recomendación de no usar dosis profilácticas de acetaminofén con la primera dosis de estas vacunas.<sup>14-18</sup> En la tabla 1 se resumen estudios recientes que evalúan el efecto de los antipiréticos sobre efectos locales, fiebre y respuesta serológica de algunas vacunas.

## Antipiréticos en la prevención de convulsiones febriles

Por el concepto general de que la fiebre puede ser factor desencadenante de convulsiones, se ha deducido que la administración de antipiréticos durante los episodios febriles prevendría la aparición de convulsiones febriles y sus recurrencias.

Sin embargo, aunque lógico, esto no ha podido ser demostrado. Uno de los estudios más recientes, realizado en el Departamento de Pediatría y Adolescencia del Oulu University Hospital, midió la efectividad del diclofenac rectal seguido por acetaminofén o ibuprofén en la prevención de convulsiones febriles sin encontrar evidencias de que estas intervenciones sean factor protector.

De igual manera, la Guía de la Sociedad Italiana de Pediatría concluye que ningún antipirético es efectivo en la prevención de convulsiones febriles y que su indicación está confinada al manejo del malestar asociado a la fiebre.<sup>10</sup>

Otros autores han evaluado diferentes esquemas de antipiréticos sin hallar evidencia de efectividad en la prevención de las convulsiones febriles.

En la tabla 2 se muestra el resumen de estudios recientes que evaluaron la efectividad de los antipiréticos para prevenir la recurrencia de las convulsiones febriles.<sup>19-23</sup>

**Tabla 2.** Prevención de las convulsiones febriles (CF) con el uso de antipiréticos.

Autor, año y país	Tipo de estudio	Pacientes	Efecto evaluado	Resultados
Uhari, 1995, Finlandia	ECAP doble ciego	180 niños luego de su primera convulsión febril; aleatorizados a: a) Placebo + placebo b) Placebo + acetaminofén c) Diacepam + acetaminofén d) Diacepam + placebo	Número de recurrencias de CF	a) 25.4%; b) 16.4%; c) 25.5%; d) 32.7% p>0.05
Schnaiderman, 1993, Israel	ECAP	104 niños luego de su primera convulsión febril; aleatorizados a: a) Acetaminofén cada 4 horas b) Acetaminofén a necesidad	Recurrencia temprana de CF	a) 35.7%; b) 33.0%; p no significativa
Van Stuijvenberg, 1998, Holanda	ECAP doble ciego	230 niños luego de su primera convulsión febril; aleatorizados a: a) Ibuprofén b) Placebo	Número de recurrencias de CF	a) 35.7%; b) 33.0%; p no significativa
Van Esch, 2000, Holanda	Ensayo abierto	212 niños tratados con a) Ibuprofén o acetaminofén b) Sin antipiréticos	Número de recurrencias de CF	a) 6.3%; b) 12.2% ARR=5.9% (IC95% -0.2% a 12%)
Meremikwu, 2002, Nigeria	RS	RCTs con acetaminofén comparado con placebo	Número de recurrencias de CF	No hay evidencia de que el acetaminofén sea efectivo para prevenir CF
Oyo-Ita, 2003, Nigeria	Meta análisis de 12 ECAP	1,509	Efecto del acetaminofén en el tiempo de desaparición de la fiebre, CF y resolución de síntomas	La evidencia no es suficiente para afirmar que el acetaminofén previene las CF
Teemu, 2009, Finlandia	ECAP doble ciego	231	Medir la recurrencia de CF con profilaxis de diclofenac rectal y posterior acetaminofén o ibuprofén oral	Los antipiréticos son ineficaces para prevenir recurrencias de CF y en disminuir la temperatura en episodios febriles que conducen a CF recurrentes (p=0.99)

ECAP: Ensayo clínico aleatorizado prospectivo  
RS: Revisión sistemática

## Antipiréticos para el manejo del estado febril

**Acetaminofén.** Este es el medicamento más usado en el mundo para los estados febriles en niños debido a su bajo costo, efectividad y mínimos efectos secundarios. Sin embargo, los procesos de farmacocinética son un factor limitante en la obtención rápida de su efecto antipirético; la vida media plasmática del acetaminofén oscila entre 2 a 10 horas en niños febriles, es decir la concentración plasmática sólo es alcanzada entre 10 a 50 horas luego de su primera administración.<sup>24-26</sup>

El principal objetivo que médicos y cuidadores buscan de un antipirético es bajar la fiebre. Sin embargo, el acetaminofén y los otros medicamentos solo logran modularla. La revisión de Cochrane de 2002 con análisis de

12 ensayos clínicos que involucraron 1,509 pacientes, concluyó que el efecto antipirético del acetaminofén no es claro al compararlo contra placebo.<sup>18</sup>

Otros estudios han evaluado nuevas presentaciones del medicamento, rutas alternas y dosis de carga. Respecto a la eficacia de las presentaciones de Acetaminofén en el control de la fiebre en niños, se ha comparado la presentación de liberación controlada contra la de liberación inmediata, encontrando que hubo una mayor reducción de la temperatura aural (medida en el conducto auditivo externo) con la presentación de liberación controlada que con la forma de liberación inmediata a las 4 y 5 horas. Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre los tratamientos en la reducción de la temperatura a las 8 horas.<sup>27</sup> También se han evaluado las preparaciones de acetaminofén oral y rectal. Al parecer las dos preparaciones tienen igual efecto antipirético y aceptabilidad.<sup>28</sup>

**Tabla 3.** Evidencia del acetaminofén en el manejo de la fiebre.

Autor, año y país	Tipo de estudio	Ptes	Efecto evaluado	Resultados
Wilson, 2000, USA	Estudio doble ciego, doble enmascarado, aleatorizado, multicéntrico	112	Eficacia del acetaminofén de liberación controlada vs acetaminofén de liberación inmediata en niños febriles de 2 a 11 años	Mayor reducción de la temperatura aural con acetaminofén de liberación controlada frente a la forma de liberación inmediata (4 y 5 hr). No hay diferencias a las 8 hr.
Tréluyer, 2001, Francia	Estudio doble ciego, en grupos paralelos, aleatorizado	120	Comparación de la eficacia de una dosis inicial de carga de 30 mg/ kg de acetaminofén versus dosis de mantenimiento de 15 mg/ kg en niños de 4 meses a 9 años	La dosis de carga de 30 mg/ kg de acetaminofén puede obtener un más rápido (<0.5 hr) descenso de la temperatura ( $\leq 0.5$ °C, $p < 0.05$ ).
Oyo-Ita, 2003, Nigeria	Metaanálisis de 12 estudios aleatorizados y semi-aleatorizados	1,509	Efecto del acetaminofén en el tiempo de desaparición de la fiebre, convulsiones febriles y resolución de síntomas asociados	El efecto antipirético del acetaminofén respecto al placebo es poco concluyente.
Karbasi, 2010, Irán	Estudio prospectivo paralelo	60	Comparación de la efectividad y tolerabilidad del acetaminofén rectal respecto a presentación oral en niños de 6 meses a 6 años	Las preparaciones de acetaminofén rectal y oral tienen igual efecto antipirético y tolerabilidad en niños ( $p > 0.05$ )

En París, Francia, Tréluyer llevó a cabo un estudio doble ciego, en grupos paralelos, aleatorizado entre pacientes de 4 meses a 9 años de edad ( $n=120$ ), para comparar la eficacia de una dosis inicial de carga de 30 mg/ kg de acetaminofén versus dosis estándar de 15 mg/ kg. Los resultados sugirieron que una dosis de carga de acetaminofén podría ser muy eficiente para obtener un más rápido descenso de la temperatura ( $< 38.5$  °C) que la dosis de mantenimiento (media de 110 con desviación estándar [DE] de 94 minutos vs 139 [DE 113] minutos). Se reportaron seis niños con eventos adversos en el grupo de dosis alta comparado con 5 en el de dosis de mantenimiento (hipertermia, hipotermia, emesis). La diferencia no fue estadísticamente significativa.<sup>29</sup> Es muy improbable que la dosis de 30 mg/kg pueda ocasionar toxicidad hepática, ya que la máxima concentración plasmática reportada luego de la administración de dosis estuvo entre 25 y 27 mg/kg cada 8 horas. Las concentraciones mayores de 120 mg/kg se asocian con toxicidad luego de ingesta única.<sup>30</sup>

En la tabla 3 se encuentra el resumen comparativo de la evidencia del acetaminofén en el control de la fiebre.

**Ibuprofén.** El ibuprofén es uno de los AINES más formulado para el tratamiento de la fiebre y el dolor moderado en los niños. En una amplia revisión sobre su uso en niños, Leroy y cols, documentan su eficacia como analgésico y antipirético. Igualmente, mencionan que a igual dosis el ibuprofén demuestra un efecto ligeramente mayor que el acetaminofén en el tratamiento antipirético y analgésico. Sin embargo, se deben tener en cuenta los efectos adversos al escoger entre los dos pues se han reportado efectos adversos con el ibuprofén a dosis terapéuticas. Otros estudios sugieren que hay un riesgo

aumentado de infección invasiva por Streptococo del grupo A luego de sufrir varicela y de falla renal aguda en casos de hipovolemia, luego de un tratamiento con ibuprofén. También pueden ocurrir eventos adversos gastroduodenales y hemorrágicos, aunque la causalidad con el ibuprofén no está bien demostrada.<sup>31</sup> Por otro lado, la Sociedad de Pediatría Italiana no recomienda el ibuprofén en niños con deshidratación o varicela, pero aclara que ni el ibuprofén ni el acetaminofén están contraindicados en niños con asma.<sup>10</sup>

**Régimen alternado de Ibuprofén con acetaminofén.** En la búsqueda de tratamientos que logran mantener afebril un niño durante un tiempo más prolongado, diferentes autores iniciaron estudios con esquemas que alternaban acetaminofén e ibuprofén. Dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego placebo controlado, evaluaron la efectividad antipirética y la seguridad de un esquema de ibuprofén alternado con acetaminofén vs ibuprofén como monoterapia en niños febriles,<sup>32</sup> y el mismo esquema alternado con acetaminofén con ibuprofén vs solo acetaminofén.<sup>33</sup> Los autores encontraron que las dosis alternas de ibuprofén y acetaminofén parecen ser superiores al tratamiento con ibuprofén o acetaminofén solos como monoterapia; Sin embargo señalan que se necesitan más estudios para confirmar estos hallazgos.

Sin embargo, no todos los autores comparten esta tendencia de buscar esquemas mixtos sin tener en cuenta los riesgos. En el 2000, Mayoral y cols, se declararon en contra de esta práctica por varias razones: primero, no existe evidencia de que este régimen sea seguro; segundo, no hay evidencia suficiente de que haya un mayor descenso de la fiebre usando el esquema alterno que con los medicamentos usados solos; y finalmente el régimen alternado de antipiréticos puede

crear confusión en los padres, lo cual puede conducir a sobredosificación de estos medicamentos.<sup>34</sup> Otros estudios concuerdan con mantener en mente un estricto control del riesgo vs el beneficio con estos esquemas.<sup>35</sup>

Más recientemente, el estudio PITCH (*Paracetamol plus Ibuprofen for the Treatment of fever in CHildren*), un ensayo controlado aleatorizado, evaluó si la efectividad del acetaminofén más ibuprofén (dosis calculadas de 15 mg/kg para acetaminofén y 10 mg/kg para ibuprofén) es superior a cada uno de los medicamentos utilizados individualmente respecto al tiempo sin fiebre (< 37.2 °C) en las primeras 4 horas luego de la primera dosis y la proporción de niños con calificación de normalidad en una escala de malestar a las 48 horas, también determinó el tiempo en que apareció por primera vez una temperatura normal, tiempo sin fiebre por encima de 24 horas, síntomas asociados a la fiebre y los efectos adversos. En conclusión, la fiebre resuelve más rápidamente y los niños tienen períodos afebriles más largos cuando son tratados con la terapia combinada o con

ibuprofén solo que con el acetaminofén solo. A pesar de esta ventaja, los autores reconocen el riesgo de sobredosificar estos medicamentos (> 13% de los padres excedieron las dosis máximas recomendadas en 24 horas de supervisión). La recomendación es entonces, que como complemento a los medios físicos para maximizar el tiempo sin fiebre en los niños, se debería utilizar el ibuprofén primero y considerar los beneficios relativos y riesgos de usar acetaminofén con ibuprofén por encima de las 24 horas.<sup>36</sup> En este mismo estudio se concluyó que no hay diferencia significativa en el costo entre los tratamientos, pero los datos clínicos y de costos juntos indican que usando ambos medicamentos juntos puede haber mayor costo beneficio sobre el curso de la enfermedad. Esta combinación demostró ser más económica por el menor uso de servicios de salud, resultando en un menor costo al servicio de salud y a los padres.<sup>37</sup>

En la tabla 4 se resumen los hallazgos de los estudios respecto a la evidencia de la combinación entre acetaminofén e ibuprofén.

**Tabla 4.** Acetaminofén alternado o combinado con ibuprofén en el manejo de la fiebre.

Autor, año y país	Tipo de estudio	Ptes	Efecto evaluado	Resultados
Mayoral, 2000, USA	Descriptivo	Encuestas a 161 pediatras	Evaluación de la forma de tratamiento de la fiebre entre los pediatras y si utilizan esquema alternado en pacientes febriles	El 29 % de los pediatras manejan la fiebre según recomendaciones de la AAP. Los médicos con >5 años de experiencia son los que más frecuentemente utilizan esquema alternado (69.7%).
Erlwyn-Lajeuness, 2006, Reino Unido	ECAP abierto de 3 brazos	123	Medición de la efectividad de la terapia combinada con acetaminofén e ibuprofén para reducir la fiebre en niños de 6 meses a 10 años	Diferencia significativa la combinación y el acetaminofén (p=0.028); no diferencias entre la combinación e ibuprofén (p=0.166). La diferencia entre ibuprofén y acetaminofén no fue significativa (p=0.735)
Nabulsi, 2006, Líbano	ECAP doble ciego	70	Comparación del efecto y seguridad de dosis única alternada de acetaminofén e ibuprofén contra ibuprofén en monoterapia en niños con fiebre de 6 meses a 14 años	Mayor proporción de niños afebriles a las 6 horas (p=0.018), especialmente a las 7 y 8 horas (p<0.001) con un tiempo más prolongado para recurrencia de la fiebre para el régimen alternado.
Sarrel, 2006, Israel	ECAP, doble ciego, en grupos paralelos	464	Comparación de los beneficios entre acetaminofén o ibuprofén como monoterapia con un régimen alternado de ambos en niños de 6 a 36 meses con fiebre	Temperatura promedio más baja, más rápida reducción de la fiebre, menor medicación antipirética, menos estrés y menos ausentismo laboral de los padres en el régimen alternado (p<0.001).
Kramer, 2008, USA	ECAP doble ciego	38	Comparación de la eficacia del acetaminofén con el acetaminofén alternado con ibuprofén en niños de 6 meses a 3 años	El régimen alternado disminuye significativamente la temperatura respecto al acetaminofén solo, a las 4 horas (p=0.05) y las 5 horas (p=0.003).
Hay, 2008, Inglaterra	ECAP, ciego, tres brazos	156	Acetaminofén + ibuprofén vs cada medicamento individual en cuanto a alivio de la fiebre y los síntomas asociados en niños de 6 meses a 6 años	Acetaminofén + ibuprofén es superior al acetaminofén, en la reducción del tiempo con fiebre en las primeras 4 horas (p<0.001) y es similar al ibuprofén (p=0.20).

ECAP: Ensayo clínico aleatorizado prospectivo

**Acetaminofén e ibuprofén.** Numerosos estudios han comparado al acetaminofén con el ibuprofén como antipirético.<sup>38-40</sup> En estos ensayos los autores utilizaron dosis convencionales de acetaminofén (7-15 mg/kg por dosis) e ibuprofén (5-10 mg/kg por dosis) sin encontrar grandes diferencias entre los dos medicamentos. Sin embargo, en un metaanálisis publicado por Perrot y cols, en 2004, concluyen que el ibuprofén es más efectivo como antipirético a las 2, 4 y 6 horas posteriores al tratamiento, especialmente, al usarlo en dosis de 10 mg/kg.<sup>41</sup>

facilitador de sangrado gastrointestinal y vasoconstrictor renal por bloqueo de prostaglandinas. Lesko y cols en 1999,<sup>42</sup> y Southey y cols en 2009,<sup>43</sup> publicaron un ensayo clínico y un metaanálisis, respectivamente, comparando acetaminofén con ibuprofén. No encontraron aumento en las tasas de hospitalización por sangrado gastrointestinal, falla renal aguda, anafilaxia, síndrome de reyé, asma, bronquiolitis, vómito o gastritis con el uso del ibuprofén. Los dos trabajos llevaron a la misma conclusión: los dos medicamentos tienen perfil similar de tolerancia y seguridad.

Una de las grandes preocupaciones con el uso de un AINE como el ibuprofén es su potencial efecto broncoconstrictor,

En la tabla 5 se observan los resultados de los múltiples estudios que han evaluado los dos medicamentos.

**Tabla 5.** Acetaminofén vs ibuprofén en el manejo de la fiebre.

Autor, año y país	Tipo de estudio	Ptes	Efecto evaluado	Resultados
Walson, 1992, USA	ECAP, doble ciego, en grupos paralelos	64	Multidosis de ibuprofén (10 mg/kg) y acetaminofén (15 mg/kg) en niños de 6 meses a 11 años con fiebre	Ambos medicamentos parecen ser igualmente efectivos cuando se administran cada 6 horas por 24 a 48 horas
McCullough, 1998, Canadá	Análisis de 24 ensayos clínicos		Eficacia de dosis única de ibuprofén (10-15 mg/kg) y acetaminofén (5-10 mg/Kg) en el manejo de la fiebre en niños	En fiebre <41°C el intervalo adecuado para administrar acetaminofén es cada 4-6 hr y de ibuprofén es cada 6-8 hr
Díez, 2001, España	Descriptivo	324	Utilización de la alternancia de antipiréticos	El acetaminofén es el medicamento que se escoge con más frecuencia
Pursell, 2002, Reino Unido	Meta análisis de 8 ECAP		Comparación de la eficacia del acetaminofén con el ibuprofén	El ibuprofén es superior a las 4 y 6 horas luego administrado (-0.58 °C que acetaminofén)
Perrott, 2004, Australia	Meta análisis de 17 ECAP	1,820	Evaluación del alivio de dolor, fiebre y perfil de seguridad en menores de 18 años	Dosis únicas de ibuprofén (4-10 mg/kg) y acetaminofén (7-15 mg/kg) tienen eficacia y seguridad similar. Eibuprofén es más efectivo como antipirético a las 2, 4 y 6 horas
Seyfhashemi, 2007, Irán	Aleatorizado	100	Efecto antipirético del acetaminofén e ibuprofén en niños de 2 meses a 2 años	No hubo diferencias hasta la tercera hora; el ibuprofén fue superior a la 4ª (p=0.029) y a la 6ª hora de administración (p=0.012).
Autret, 2007, Francia	ECAP multicéntrico		Eficacia de dosis única de acetaminofén (15 mg/kg) vs 10 mg/kg de ibuprofén en niños de 3 meses a 2 años con fiebre	Ambos medicamentos tienen eficacia y tolerabilidad equivalente
Southey, 2009, Reino Unido	Metaanálisis de 24 >1,000 ACAP y 12 estudios observacionales		Comparar la tolerabilidad y seguridad entre ibuprofén y acetaminofén en <18 años	Ibuprofén, acetaminofén y placebo tienen similar tolerancia y perfil de seguridad
Pierce, 2010, Estados Unidos	Metaanálisis de 85 ECAPS		Evaluar la eficacia y la seguridad del acetaminofén y el ibuprofén	El ibuprofén es más eficaz que el acetaminofén para el tratamiento del dolor y la fiebre en la población pediátrica y adulta; los dos son igualmente seguros
Lesko, 1999, Estados Unidos	ECAP	27,065	Comparación de la incidencia de efectos adversos en niños <2 años tratados con acetaminofén e ibuprofén	El riesgo de eventos adversos serios en <2 años que reciben tratamientos cortos con acetaminofén o ibuprofén fue discreto y no varía de acuerdo al medicamento escogido

ECAP: *Ensayo clínico aleatorizado prospectivo*

**Dipirona.** La dipirona es un medicamento que ha probado ser un analgésico efectivo; además, tiene efecto antipirético y espasmolítico, pero a diferencia de la aspirina y otros AINES, no tiene actividad anti-inflamatoria en dosis clínicas.<sup>44</sup>

A pesar de la evidencia limitada, los médicos frecuentemente prescriben ibuprofén oral o dipirona intramuscular como antipiréticos. En un ensayo aleatorizado ciego en el Hospital Universitario Materno-infantil San Bartolomé, Lima (Perú), se evaluaron 75 niños de 6 meses a 6 años de edad con fiebre (temperatura rectal de 38.3 a 39.8 °C) en el servicio de urgencias entre febrero y junio de 2003, quienes recibieron por asignación aleatoria, una dosis de ibuprofén (10 mg/ kg), dipirona oral (15 mg/ kg) o dipirona intramuscular (15 mg/ kg). Se midió la reducción de la temperatura luego de 30, 45, 60, 90 y 120 minutos; también se estudiaron los síntomas asociados a la fiebre y los eventos adversos. Según los autores, la fiebre disminuyó cerca de 0.5 °C luego de 45 minutos y cerca de 1 °C luego de 120 minutos en los tres grupos. Las temperaturas promedio fueron similares para los 3 grupos en todos los tiempos medidos. Hubo una disminución significativa en los síntomas asociados a la fiebre para todos los grupos. Seis pacientes (4 que recibían dipirona oral y 2 que recibían ibuprofén) se retiraron del estudio por vómitos dentro de los primeros 20 minutos posteriores a la toma de la medicación; un paciente en el grupo del ibuprofén oral presentó urticaria transitoria. En síntesis, la eficacia antipirética y la tolerabilidad fue similar para el ibuprofén oral, dipirona oral y dipirona intramuscular; sin embargo los antipiréticos orales parecen ser más apropiados para niños febriles.<sup>45</sup>

También hay un estudio hecho por Wong y cols de Sao Paulo, Brasil, doble ciego, aleatorizado, multinacional que comparó la efectividad antipirética del acetaminofén, ibuprofén y dipirona en 628 niños con fiebre en edades de 6 meses a 6 años. Las tres medicaciones disminuyeron la temperatura; las tasas de normalización de la temperatura en el grupo del ibuprofén y de la dipirona (78% y 82%,

respectivamente) fueron significativamente mayores que en grupo del acetaminofén (68%,  $p = 0.004$ ). Luego de 4 a 6 horas, la temperatura promedio en el grupo de la dipirona fue significativamente más baja que en los otros grupos, demostrando una normalización más prolongada con la dipirona. Los tres medicamentos tuvieron perfiles de tolerabilidad similares.<sup>5</sup>

Los efectos adversos de la dipirona en el tratamiento de infecciones respiratorias agudas, no difieren significativamente de los observados con un placebo, pero su empleo prolongado puede dar lugar a agranulocitosis, en ocasiones irreversibles, y a leucopenia, trombocitopenia, anemia hemolítica, síndrome de Stevens- Johnson y síndrome de Lyell, pero es conveniente señalar que la frecuencia relativa de eventos graves (incluyendo agranulocitosis y trombocitopenia) no es diferente a la frecuencia con la que estos eventos ocurren en la población general.<sup>46</sup>

En la tabla 6 se resumen los estudios que evaluaron dipirona como agente antipirético.

**Nimesulide.** El nimesulide es un medicamento AINE relativamente nuevo que ha demostrado en varios estudios mejor efecto antipirético que los salicilatos y el acetaminofén.<sup>47-49</sup> En la India, Praveen y cols, llevaron a cabo un estudio doble ciego, aleatorizado para determinar la eficacia y seguridad del nimesulide y el acetaminofén como antipiréticos. Se hicieron dos grupos para administrar a uno nimesulide 1.5 mg/kg/dosis y al segundo grupo acetaminofén 10 mg/ kg/dosis. Se registró la temperatura axilar antes de la medicación y cada hora y media por las primeras 3 horas de cada dosis en el primer día y luego cada 4 horas en los días siguientes o hasta que la fiebre desapareció; también se evaluaron los efectos indeseables. El promedio de temperatura luego de una hora de la administración del medicamento, fue significativamente menor en el grupo de nimesulide ( $p < 0.05$ ); además se requirieron menos dosis de nimesulide para disminuir la temperatura en el primer día ( $p < 0.001$ ) y el promedio

**Tabla 6.** Dipirona como antipirético.

Autor, año y país	Tipo de estudio	Ptes	Efecto evaluado	Resultados
Wong, 2001, Brasil	ECAP multinacional	628	Efectividad antipirética de acetaminofén, ibuprofén y dipirona en niños de 6 meses a 6 años	Las tasas de normalización de la temperatura por ibuprofén y dipirona fueron significativamente mayores que por acetaminofén ( $p=0.004$ ). Después de 4-6 hr la reducción de la temperatura con dipirona fue más marcada
Prado, 2006, Perú	ECAP	75	Eficacia y tolerabilidad de una dosis única de ibuprofén oral, dipirona oral o dipirona intramuscular en niños de 6 meses a 6 años	La eficacia antipirética y la tolerabilidad fue similar para el ibuprofén oral, dipirona oral y dipirona intramuscular

ECAP: Ensayo clínico aleatorizado prospectivo



máximo de temperatura en el segundo y tercer día fue significativamente más bajo en el grupo de nimesulide ( $p < 0.05$ ). En el grupo del nimesulide se observaron efectos adversos gastrointestinales leves (dolor abdominal y vómito). Como conclusión, el nimesulide resultó ser más efectivo que el acetaminofén como agente antipirético y seguro en niños.<sup>50</sup>

Un estudio realizado por Barba y cols, en niños mexicanos, evaluó la eficacia del nimesulide, ibuprofén, acetaminofén y dipirona disponibles en el mercado para el control inicial de la fiebre en el servicio de urgencias en un hospital infantil. Diseñaron una investigación prospectiva, longitudinal, doble ciego y comparativa en 119 niños de 12 a 60 meses de edad entre junio y diciembre de 2007; las dosis se calcularon de acuerdo al peso: acetaminofén 10 mg/kg, nimesulide 2.5 mg/kg, dipirona 15 mg/kg e ibuprofén 10 mg/kg. La medicación se dio vía oral y se registró la temperatura a los 30, 60, 90 y 120 minutos. No se encontraron diferencias significativas en las temperaturas de los niños en los cuatro grupos de estudio ( $p > 0.05$ ). En términos generales, los cuatro antipiréticos fueron bien tolerados, los niños no mostraron manifestaciones clínicas y de laboratorio atribuibles a los medicamentos.<sup>51</sup>

En un estudio realizado en el año 2000 en India, 89 niños admitidos en un hospital de la India con temperatura axilar mayor de 38.5 °C fueron asignados aleatoriamente a recibir dosis de nimesulide de 1.5 mg/kg, acetaminofén 10 mg/kg o ibuprofén 10 mg/kg en combinación con acetaminofén 10 mg/kg, tres veces al día. No se encontraron diferencias significativas entre los tres esquemas respecto al control de la temperatura pero el nimesulide se relacionó con la

elevación de las aminotransferasas.<sup>52</sup> En la tabla 7 se muestran los diferentes estudios encontrados sobre el nimesulide.

Algunos estudios anteriores, coinciden en la ausencia de efectos colaterales significativos con este medicamento.<sup>48.</sup>

<sup>53</sup> Los efectos reportados son: sudoración excesiva, ardor torácico, enrojecimiento y rash cutáneo posterior a la toma del nimesulide. Se han reportado varios casos en los que se le atribuye hepatotoxicidad, aunque al parecer no ha sido atribuida a la dosis administrada, sino por idiosincrasia de los pacientes; de cualquier manera, por el reporte de estos casos la venta de nimesulide se suspendió en España, Finlandia, Venezuela y Portugal, y es aún una controversia por definir, ya que la incidencia de hepatotoxicidad por este antipirético es similar a la observada con el empleo de otros AINES como diclofenaco y sulindac.<sup>54, 55</sup> A este respecto en un estudio hecho en niños de la India no se encontró que el nimesulide tuviese relación con hepatotoxicidad<sup>56</sup> y la EMEA (*European Agency for the Evaluation of Medical Products*) hizo una evaluación acerca de la seguridad de los productos comerciales con nimesulide, con base al sistema de reporte mundial de farmacovigilancia de ensayos clínicos y estudios epidemiológicos, llegando a la conclusión de que la frecuencia de hepatotoxicidad grave por nimesulide es similar a la observada con otros AINE, incluyendo en la observación efectos indeseables en los riñones y el tracto gastrointestinal.<sup>51</sup>

**Ketoprofeno.** Ketoprofeno es un AINE cuyas dosis antipiréticas oscilan entre 0.5 y 1.0 mg/kg y su efecto es comparable al acetaminofén.<sup>57</sup>

**Tabla 7.** Nimesulide como antipirético.

Autor, año y país	Tipo de estudio	Ptes	Efecto evaluado	Resultados
Capella, 1993, Italia	ECAP ciego	70	Eficacia y seguridad de nimesulide y acetilsalicilato de lisina en infección respiratoria alta de niños de 5-12 años	Nimesulide tuvo un efecto antipirético mayor que el acetilsalicilato de lisina ( $p < 0.05$ )
Goyal, 1998, India	ECAP doble ciego	103	Determinar la eficacia y seguridad del nimesulide y el acetaminofén como antipiréticos	Menor temperatura con nimesulide a la hora ( $p < 0.05$ ), y en el segundo y tercer día luego de la administración ( $p < 0.05$ )
Lal, 2000, India	ECAP multicéntrico	89	Nimesulide + acetaminofén vs ibuprofén o acetaminofén solo	No diferencias significativas entre los tres esquemas respecto al control de la fiebre. Nimesulide alteró pruebas hepáticas
Cruz, 2008, México	ECAP doble ciego	119	Efectividad de ibuprofén, dipirona, nimesulide y acetaminofén para control de fiebre en niños de 12-60 meses	No diferencias significativas en las temperaturas de los niños en los cuatro grupos de estudio ( $p > 0.05$ )

ECAP: *Ensayo clínico aleatorizado prospectivo*

**Tabla 8.** Ketoprofeno como antipirético.

Autor, año y país	Tipo de estudio	Ptes	Efecto evaluado	Resultados
Celebi, 2009, India	ECAP	301	Eficacia, efectos adversos y tolerancia del ketoprofeno vs acetaminofén o ibuprofén en niños de 1 a 14 años	No hubo diferencias en el efecto antipirético, sabor y efectos adversos ( $p>0.05$ ).
Kokki, 2010, Finlandia	Dos ECAP ciego, dosis única, multicéntricos fase II	3	Ketoprofeno (0.25, 0.5 y 1 mg/kg) vs acetaminofén (15 mg/kg) en el manejo de fiebre en niños de 6 meses a 6 años	La dosis mínima de ketoprofeno con efecto antipirético similarmente eficaz al acetaminofén es de 0.5 mg/kg
Kokki, 2010, Finlandia	Dos ECAP, doble ciego, dosis repetidas, multicéntrico, con dos grupos paralelos en cada estudio	492	Comparación de la eficacia y seguridad del ketoprofeno vs acetaminofén o ibuprofén en el tratamiento de la fiebre en niños de 6 meses a 6 años	Ketoprofeno a 0.5 mg/kg demostró ser equivalente a las dosis antipiréticas del ibuprofén (5 mg/kg) y de acetaminofén (15 mg/kg), sin aumento de los efectos adversos respecto a los dos medicamentos ( $p<0.07$ )

ECAP: *Ensayo clínico aleatorizado prospectivo*

Para comparar la eficacia y seguridad del ketoprofeno con el acetaminofén y el ibuprofén en el tratamiento de la fiebre en niños, se realizaron dos estudios prospectivos, aleatorizados, doble ciego, doble enmascarado, dosis repetidas, multicéntrico fase III con dos grupos paralelos en cada estudio que incluyeron niños de 6 meses a 6 años con condiciones febriles y fueron aleatorizados para recibir ketoprofeno 0.5 mg/kg, ibuprofén 5 mg/kg o acetaminofén 15 mg/kg cada 6 horas vía oral. Se midió el cambio de temperatura a las 3 horas comparado con la línea de base (hora 0). Los tres tratamientos tuvieron una disminución similar de 1.4 a 1.5 °C en la temperatura corporal a la hora 3 comparado con la línea de base. No se asoció el ketoprofeno con un aumento de eventos adversos comparado con los otros dos. El ketoprofeno a 0.5 mg/kg demostró ser equivalente a las dosis antipiréticas del ibuprofén (5 mg/kg) y de acetaminofén (15 mg/kg); por tanto, el ketoprofeno a estas dosis, podría ser una opción para el manejo sintomático de la fiebre en niños.<sup>58</sup>

En la tabla 8 se resume la escasa evidencia que hay hasta ahora del ketoprofeno como antipirético en niños.

**Medios físicos antitérmicos.** Según la Academia Americana de Pediatría, el baño con agua tibia (30-32 °C) reduce la temperatura corporal cuando el agua se evapora de la piel. La principal indicación es como adyuvante en la reducción de la fiebre en niños con temperatura de 40 °C ó mayor, aunque hay poca evidencia que sustente la mayor efectividad de la combinación del baño con la terapia antipirética a ésta última sola. Los medicamentos antipiréticos se administrarían 30 a 60 minutos antes de realizar el baño, el cual solo sería por 5 a 10 minutos; no se recomienda uso de agua fría porque induce escalofrío (lo cual aumenta más la temperatura). La Academia Americana de Pediatría también recomienda los medios físicos como

una opción para niños que no pueden tomar medicación oral a causa de vómito y niños con historia de convulsiones febriles.<sup>2</sup>

En 1997, Agbolosu y cols, publicaron un ensayo clínico aleatorizado que comparó la eficacia de los medios físicos con el uso de acetaminofén en 80 niños febriles (6 a 54 meses de edad) con temperatura axilar entre >38.5 °C y menos de 40 °C; los pacientes fueron asignados al azar a recibir acetaminofén (15 mg/kg) o medios físicos. Los niños recibieron un baño de cabeza a pies dejando una fina capa de humedad en la piel. Si el cuerpo comenzaba a secarse, éste se repetía hasta tomar una temperatura <38.5 °C. La temperatura axilar y la valoración de los síntomas de malestar (convulsiones, llanto, irritabilidad, vómito y escalofrío) fueron registradas cada 30 minutos por 2 horas. Se encontró una reducción más rápida y mayor de la fiebre con el acetaminofén respecto a los medios físicos. Este estudio sugiere que los medios físicos son efectivos sólo durante los primeros 30 minutos y que el acetaminofén es claramente más efectivo que los medios físicos para reducir la temperatura corporal en niños febriles en climas tropicales.<sup>59</sup>

En otro análisis, hecho en Turquía, 224 niños entre los 6 meses y 5 años de edad, con temperatura rectal mayor o igual a 104 °F, fueron aleatorizados para recibir tratamiento con medios físicos solamente o con medicamento: dosis oral única de aspirina (15 mg/kg), o acetaminofén (15 mg/kg), o ibuprofén (8 mg/kg). Las temperaturas rectales fueron registradas cada 30 minutos por un período de 3 horas. Durante los primeros 30 minutos de la intervención, el baño fue más efectivo que los tres medicamentos. Después de 60 minutos, los efectos de cada medicamento comenzaron a ser superiores a los medios físicos en la reducción de la temperatura. Al comparar los efectos de los

3 medicamentos, se encontró que la eficacia de la aspirina y el ibuprofén fue significativamente mayor que el acetaminofén 3 horas después de la intervención ( $p < 0.05$ ). Para el manejo de la fiebre por encima de 39 °C, los autores recomiendan administrar una dosis de un medicamento antipirético, preferiblemente ibuprofén, y al mismo tiempo iniciar el baño para lograr un control sostenido y rápido del efecto antipirético.<sup>60</sup>

Meremikwu y cols, compararon el acetaminofén con los medios físicos en el tiempo de desaparición de la fiebre y la aparición de convulsiones febriles. Realizaron un meta-análisis de 2 ensayos que incluían 120 pacientes. La proporción de niños sin fiebre en la segunda hora luego del tratamiento no difirió significativamente entre aquellos que recibieron acetaminofén respecto a los que recibieron medios físicos (riesgo relativo 1.84, IC95% 0.94 a 3.61).<sup>18</sup>

En una revisión 2003 por el mismo autor, sobre los beneficios y desventajas de los medios físicos para el manejo de la fiebre en niños, se compararon siete ensayos aleatorizados y semialeatorizados que evaluaban los medios físicos con el placebo o no tratamiento en niños con fiebre y también se incluyeron los estudios donde a ambos grupos se les administraron antipiréticos. Un estudio con 30 niños, comparando los medios físicos con placebo, no demostró diferencias en la proporción de niños sin fiebre una hora luego del tratamiento comparando entre los métodos físicos solos y el placebo. En 2 estudios, donde todos los niños recibieron antipiréticos, los métodos físicos tuvieron una mayor proporción de niños sin fiebre en una hora ( $n=125$ ; RR 11.8 IC95% 3.39 - 40.8); en un tercer estudio ( $n=130$ ) no se detectaron diferencias. Los eventos adversos leves

(escalofrío y pilo erección) fueron más comunes en el grupo de medios físicos (3 ensayos; RR 5.09, IC95% 1.56 - 16.60). En conclusión, muy pocos estudios demostraron que los medios físicos ayuden a reducir la fiebre.<sup>61</sup>

En Brasil se llevó a cabo un estudio aleatorizado para comparar el efecto sobre la fiebre de los medios físicos acompañado de la administración de dipirona contra la dipirona sola; se estudiaron niños de 6 meses a 5 años de edad entre enero y julio de 2006, 120 niños fueron asignados para recibir dipirona (20 mg/kg) o dipirona más baño con agua por 15 minutos. Se determinó la reducción de temperatura luego de 15, 30, 60, 90 y 120 minutos. También se evaluaron el llanto y la irritabilidad. Después de 15 minutos, la caída de la temperatura axilar fue significativamente mayor en el grupo de niños con medios físicos que en el grupo control ( $p < 0.001$ ). Luego de 30 a 120 minutos, se observó un mejor control de la fiebre en el grupo control. La irritabilidad y el llanto se observó en un 52% y 36% respectivamente de los niños manejados con medios físicos y en ninguno y sólo 2 de los controles. Por tanto, los medios físicos acompañados de la dipirona disminuyen la temperatura axilar durante los primeros 15 minutos, pero la dipirona sola controló mejor la fiebre durante las 2 siguientes horas. El baño causa malestar y más irritabilidad en la gran mayoría de los niños.<sup>62</sup>

Las guías de la Sociedad Italiana de pediatría, por otro lado, sólo recomiendan los medios físicos para casos de hipertermia.<sup>10</sup>

En la tabla 9 se encuentra el resumen de 5 estudios con la evidencia encontrada para los medios físicos antitérmicos.

**Tabla 9.** Medios físicos en el manejo de la fiebre.

Autor, año y país	Tipo de estudio	Ptes	Efecto evaluado	Resultados
Agbolosu, 1997, Reino Unido	ECAP asignado por bloques	80	Eficacia de los medios físicos vs acetaminofén en niños de 6-54 meses	Los medios físicos son efectivos sólo durante los primeros 30 minutos, pero el acetaminofén es claramente más efectivo que los medios físicos
Aksoylar, 1997, Turquía	ECAP	224	Eficacia de los medios físicos solos o con medicamento (ácido acetilsalicílico [ASA] o acetaminofén o ibuprofén) en niños de 6 meses a 5 años	Los medios físicos son más efectivos en los primeros 30 minutos que los medicamentos, pero luego de tres horas es más eficaz ASA e ibuprofén que acetaminofén ( $p < 0.05$ ).
Meremikwu, 2002, Nigeria	Metaanálisis de dos ECAP	120	Valorar el efecto del acetaminofén vs medios físicos para tratar la fiebre en niños	No hay diferencia entre las dos intervenciones
Meremikwu, 2002, Nigeria	Metaanálisis de 7 ECAP	467	Beneficios de los medios físicos en el manejo de la fiebre	Muy pocos estudios muestran que los medios físicos ayudan en la reducción de la fiebre
Alves, 2006, Brasil	ECAP	120	Medios físicos + dipirona vs dipirona sola en la reducción de la fiebre en niños de 6 meses a 5 años	Los medios físicos + dipirona mejoran la temperatura durante los primeros 15 minutos ( $p < 0.001$ ), pero la dipirona sola controló mejor la fiebre en las dos siguientes horas.

ECAP: Ensayo clínico aleatorizado prospectivo

## Discusión

La evidencia presentada en esta revisión hace claridad sobre varios conceptos que han sido discutidos durante mucho tiempo. Hasta el momento la evidencia señala al acetaminofén como la mejor intervención terapéutica para los niños febriles debido al excelente balance entre efectividad y riesgos. Sin embargo, el ibuprofén, combinación de ibuprofén con acetaminofén y nimesulide han demostrado mayor eficacia en la prolongación del tiempo sin fiebre en los niños pero con efectos indeseables no despreciables. El más nuevo de los AINES en entrar como alternativa antipirética para niños, ketoprofeno, carece de suficientes estudios que demuestren su superioridad. Queda también claro que ninguna intervención sobre el control de la fiebre tiene influencia en la prevención de las recurrencias de convulsiones febriles implicando que la fobia a la fiebre no tiene sustento. Respecto a la prevención de reacciones vacunales con el uso de antipiréticos antes de las inmunizaciones, se encontró evidencia que rechaza esta conducta, debido al efecto negativo de los antipiréticos en el desarrollo de la respuesta inmune a la vacuna. También queda la preocupación de tener que contar con elementos de medición más exactos al encontrar la pobre utilidad de la temperatura axilar en los casos en que se requiera definir una conducta con el diagnóstico de fiebre.

Aunque el único medicamento intramuscular mencionado en esta revisión fue la dipirona, se aclara que no hay ninguna justificación para abordar con dolor a un niño febril que puede recibir la vía oral. Además, no encontramos ningún estudio que sustente el uso de diclofenac sódico intramuscular como antipirético; esta última práctica, muy frecuentemente utilizada en nuestro medio.

Por último, las prácticas ancestrales de combatir con agua el fuego, quedaron con un mínimo papel en el control de la fiebre en niños y sin evidencia que las recomiende.

## Referencias

1. Bilenko N, Tessler H, Okbe R, Press J, Gorodischer R. Determinants of antipyretic misuse in children up to 5 years of age: a cross-sectional study. *Clin Ther* 2006; 28:783-93.
2. Knapp C, Chater R, Engle J. Appropriate use of nonprescription analgesics in pediatric patients. *J Pediatr Health Care* 2006; 20:316-25.
3. Adam D, Stankov G. Treatment of fever in childhood. *Eur J Pediatr* 1994; 153:394-402.
4. Schmitt B. Fever phobia. *Am J Dis Child* 1980; 134:176-81.
5. Wong A, Sibbald A, Ferrero F, Plager M, Santolaya ME, Escobar AM, et al. Antipyretic effects of dipyrone versus ibuprofen versus acetaminophen in children: Results of a multinational, randomized, modified double-blind study. *Clin Pediatr* 2001; 40:313-24.
6. Graneto J. Pediatrics fever (23 screens). Available from URL: <http://www.eMedicine/Specialties/EmergencyMedicine/Pediatric>. Fecha de consulta: julio 23 de 2010.
7. Hay W, Groothuis J, Hayward AR, Levin M. Current pediatric diagnosis and treatment. Stanford, CT: Appleton & Lange, 13 ed, 1997.
8. El-Radhi AS, Barry W. Thermometry in paediatric practice. *Arch Dis Child* 2006; 91:351-6.
9. Dodd SR, Lancaster GA, Craig JV, Smyth RL, Williamson PR. In a systematic review, infrared ear thermometry for fever diagnosis in children finds poor sensitivity. *J Clin Epidemiol* 2006; 59:354-7.
10. Chiappini E, Principi N, Longhi R, Tovo PA, Becherucci P, Bonsignori F, et al. Management of fever in children: summary of the Italian Pediatric Society guidelines. *Clin Ther* 2009; 31:1826-43.
11. Chandra J, Bhatnagar SK. Antipyretics in children. *Indian J Pediatr* 2002; 69: 69-74.
12. Mackowiak PA. Fever: blessing or curse? A unifying hypothesis. *Ann Intern Med* 1994; 120:1037-40.
13. Eichenwald HF. Fever and antipyresis. *Bull WHO* 2003; vol 81, no 5
14. Manley J. Acetaminophen and ibuprofen for prevention of adverse reactions associated with childhood immunization. *Ann Pharmacother* 2007; 41:1227-32.
15. Jackson LA, Dunstan M, Starkovich P, Dunn J, Yu O, Nelson JC, et al. Prophylaxis with acetaminophen or ibuprofen for prevention of local reactions to the fifth diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis vaccination: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2006; 117:620-5.
16. Prymula R, Siegrist CA, Chlibek R, Zemlickova H, Vackova M, Smetana J, et al. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children. *Lancet* 2009; 374(9698):1339-50.
17. Strengell T, Uhari M, Tarkka R, Uusimaa J, Alen R, Lautala P, et al. Antipyretic agents may not prevent febrile seizures. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009; 163:799-804.
18. Meremikwu M, Oyo-Ita A. Paracetamol for treating fever in children. *Ann Emerg Med* 2003; 41:741-3.
19. Uhari M, Rantala H, Vainionpaa L, Kurttila R. Effects of acetaminophen and of low intermittent doses and diazepam on prevention of recurrences of febrile seizures. *J Pediatr* 1995; 126:991-5.
20. Schnaiderman D, Lahat E, Sheefer T, Aladjem M. Antipyretic effectiveness of acetaminophen in febrile seizures: ongoing prophylaxis versus sporadic usage. *Eur J Pediatr* 1993; 152:747-9.
21. Van Stuijvenberg M, Derksen-Lubsen G, Steyerberg EW, Habbema DF, Moll HA. Randomized, controlled trial of ibuprofen syrup administered during febrile illnesses to prevent febrile recurrences. *Pediatrics* 1998; 102:1-7.
22. Van Esch A, Steyerberg EW, Moll HA, Offringa M, Hoes AW, Habbema DF, et al. A study of the efficacy of antipyretic drugs in the prevention of febrile seizure recurrence. *Ambulat Child Health* 2000; 6:19-26.
23. Meremikwu M, Oyo-Ita A. Paracetamol for treating fever in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;4.
24. Wilson JT, Brown RD, Bocchini JA Jr, Kearns GL. Efficacy, disposition and pharmacodynamics of aspirin, acetaminophen and choline salicylate in young febrile children. *Ther Drug Monit* 1982; 4:147-80.
25. Brown RD, Kearns GL, Wilson JT. Integrated pharmacokinetic-pharmacodynamic model for acetaminophen, ibuprofen, and placebo antipyresis in children. *J Pharmacokinetic Biopharm* 1998; 26:559-79.

26. Drwal-Klein LA, Phelps SJ. Antipyretic therapy in the febrile child. *Clin Pharm* 1992; 11:1005-21.
27. Wilson JT, Helms R, Pickering BD, Donahue L, Brown RD. Acetaminophen controlled-release sprinkles versus acetaminophen immediate-release elixir in febrile children. *J Clin Pharmacol* 2000; 40:360-9.
28. Karbasi SA, Modares-Mosadegh M, Golestan M. Comparison of antipyretic effectiveness of equal doses of rectal and oral acetaminophen in children. *J Pediatr (Rio J)* 2010; 86:228-32.
29. Tréluyer JM, Tonnelier S, Leclerc B, d' Athis P, Jolivet-Landreau I, Pons G. Antipyretic efficacy of an initial 30-mg/kg loading dose of acetaminophen versus a 15-mg/kg maintenance dose. *Pediatrics* 2001; 108:1-4.
30. Nahata MC, Powell DA, Durrell DE, Miller MA. Acetaminophen accumulation in pediatric patients after repeated therapeutic doses. *Eur J Clin Pharmacol* 1984; 27:57-9.
31. Leroy S, Mosca A, Landre- Peigne C, Cosson MA, Pons G. Ibuprofen in childhood: evidence based review of efficacy and safety. *Arch Pediatr* 2007; 14:477-84.
32. Nabulsi M, Tamim H, Mahfoud Z. Alternating ibuprofen and acetaminophen in the treatment of febrile children: a pilot study. *BMC Med* 2006; 4:4.
33. Kramer LC, Richards PA, Thompson AM. Alternating antipyretics: antipyretic efficacy of acetaminophen versus acetaminophen alternated with ibuprofen in children. *Clin Pediatr (Phila)* 2008; 47: 907-11.
34. Mayoral CE, Marino RV, Rosenfeld W, Greensher J. Alternating antipyretics: is this an alternative? *Pediatrics* 2000; 105:1009-12.
35. Carson SM. Alternating acetaminophen and ibuprofen in the febrile child: examination of the evidence regarding efficacy and safety. *Pediatr Nurs* 2003; 29:379-82.
36. Hay AD, Costelloe C, Redmond NM, et al. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 337:1490-7.
37. Hollinghurst S, Redmond N, Costelloe C. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): economic evaluation of a randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 337:a1490.
38. McCullough N. Acetaminophen and ibuprofen in the management of fever and mild to moderate pain in children. *Paediatr Child Health* 1998; 3:246-50.
39. Purssell E. Treating fever in children: paracetamol or ibuprofen? *Br J Comm Nurs* 2002; 7:316-20.
40. Walson PD, Galletta G, Chomilo F, Braden NJ, Sawyer LA, Scheinbaum ML. Comparison of multidose ibuprofen and acetaminophen therapy in febrile children. *Am J Dis Child* 1992; 146:626-32.
41. Perrot DA, Piira T, Goodeenough B, Champion GD. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta- analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158:521-6.
42. Lesko SM, Mitchell AA. The safety of acetaminophen and ibuprofen among children younger than two years old. *Pediatrics* 1999; 104: e39.
43. Southey ER, Soares-Weiser K, Kleijnen J. Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever. *Curr Med Res Opin* 2009; 25:2207-22.
44. Fendrich Z. Metamizol--a new effective analgesic with a long history. Overview of its pharmacology and clinical use. *Cas Lek Cesk* 2000; 139:440-4.
45. Prado J, Daza R, Chumbes O, Loayza I, Huicho L. Antipyretic efficacy and tolerability of oral ibuprofen, oral dipyron and intramuscular dipyron in children: a randomized controlled trial. *Sao Paulo Med J* 2006; 124:135-40.
46. Arcila-Herrera H, Barragán-Padilla S, Borbolla-Escoboza JR, et al. Conceso de un grupo mexicano de expertos: eficacia y seguridad del metamizol (Dipirona). *Gac Med Mex* 2004; 140:99-101.
47. Gianiorio P, Zappa R, Sacco O, Fregonese B, Scaricabarozzi I, Rossi GA. Antipyretic and anti-inflammatory efficacy of nimesulide vs paracetamol the symptomatic treatment of acute respiratory infections in children. *Drugs* 1993, 46(Suppl 1):204-7.
48. Capella D, Guerra A, Laudizi L, Cavazutti GB. Efficacy and tolerability of nimesulide and lysme-acetyl- cetyl- sahcylate in the treatment of pediatric acute upper respiratory tract inflammation *Drugs* 1993, 46(Suppl 1): 222-5.
49. Salzberg R, Giambomm S, Maunzio M, Rouet D, Zahn J, Monti T. A double blind comparison of nimesulide and mefenamic acid in the treatment of acute upper respiratory tract infections in children. *Drugs* 1993, 46 (Suppl 1):208-11.
50. Praveen K, Jagdish C, Unnikrishnan G. Double blind randomized comparative evaluation of nimesulide and paracetamol as antipyretics. *Indian J Pediatr* 1998; 35:519-22.
51. Barba C, Martínez D, Pérez P. Comparación del efecto antipirético del ibuprofeno, metamizol, nimesulide y paracetamol en niños . *Rev Mex Pediatr* 2008; 75:9-13.
52. Lal A, Gomber S, Talukdar B. Antipyretic effects of nimesulide, paracetamol and ibuprofen-paracetamol. *Indian J Pediatr* 2000; 67:865-70.
53. Barberi I, Macchia A, Spata N, et al. Double blind evaluation of nimesulide vs iysme-aspirin in the treatment of pediatric acute respiratory infection. *Drugs* 1993, 46(Suppl 1):219-21.
54. Traversa G, Bianchi C, Da Cas R, et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2003; 327:18-22.
55. Gupta P, Sachdev FIP. Safety of oral use of nimesulide in children: systematic review of randomized controlled trials. *Indian J Pediatr* 2003; 40:518-31.
56. Kulkarni SK. On the safety of nimesulide, a preferential COX-2 inhibitor. *Current Sci* 2002; 83:1442-3.
57. Kokki H, Kokki M. Dose finding studies of ketoprofeno in the management of fever in children. *Clin Drug Invest* 2010; 30:251-8.
58. Kokki H, Kokki M. Ketoprofen versus paracetamol (acetaminophen) or ibuprofen in the management of fever: results of two randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, repeated-dose, multicentre, phase III studies in children. *Clin Drug Invest* 2010; 30:375-86.
59. Agbolosu NB, Cuevas LE, Milligan P, Broadhead RL, Brewster D, Graham SM. Efficacy of tepid sponging versus paracetamol in reducing temperature in febrile children. *Ann Trop Paediatr* 1997; 17:283-8.
60. Aksoylar S, Akşit S, Çağlayan S. Evaluation of sponging and antipyretic medication to reduce body temperature in febrile children. *Acta Paediatr Jpn* 1997; 39:215-7.
61. Meremikwu M, Oyo-Ita A. Physical methods for treating fever in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2:CD004264.
62. Alves JG, Almeida ND, Almeida CD. Tepid sponging plus dipyron versus dipyron alone for reducing body temperature in febrile children. *Sao Paulo Med J* 2008; 126):107-11.