

## Antitérmicos combinados o alternados ¿debemos usarlos?

**Los médicos recomiendan y padres usan frecuentemente drogas como ibuprofeno y paracetamol para el tratamiento de la fiebre. La utilización de ambos simultáneamente o alternadamente está ampliamente extendida en la práctica médica, aunque sin un soporte científico claro que determine su efectividad y seguridad. Estos dos estudios se proponen observar la efectividad en el corto plazo de esta terapia combinada para la fiebre en niños.**



### ARCHIVES OF PEDIATRIC AND ADOLESCENT MEDICINE

**Tratamiento antipirético en niños con fiebre.  
Estudio aleatorizado, doble ciego del uso de paracetamol, ibuprofeno o ambos en forma alternante, en niños con fiebre.**

W W M Hack, K Sijstermans, J Van Dijk, L M Van Der Voort-Doedens, M E de Kok, M J Hobbelst-Stoker.

Centro Médico Alkmaar, Depto de Pediatría, Holanda.

Arch Dis Child. 2007 Jan;92(1):17-20

La fiebre es uno de los signos más comunes de enfermedad en la práctica pediátrica. Aunque la mayoría de los expertos la considera como una respuesta fisiológica ante un proceso infeccioso, puede producir irritabilidad en el paciente, así como ansiedad en sus padres. Por lo tanto, los profesionales prescriben usualmente agentes antipiréticos asociados con medios no farmacológicos para el control de la fiebre.

El paracetamol es ampliamente utilizado como antipirético por su alta eficacia y bajos efectos adversos. Logra la máxima reducción de temperatura a las dos horas de la ingesta aproximadamente. La dosis recomendada es 12-15mg/kg cada 6 horas.

El ibuprofeno logra el pico de máxima reducción de temperatura dentro de las 3 horas de la ingesta. La dosis recomendada es 5-10 mg/kg cada 8 horas.

Algunos estudios han demostrado que cerca del 50% de los padres o cuidadores (o inclusive más), medican a sus niños con ambos antipiréticos en forma alternante, en algunos casos incluso con dosis imprecisas.

El resultado principal de este estudio fue comparar la efectividad clínica del paracetamol o del ibuprofeno para el control de la fiebre en niños, administrados como únicos medicamentos versus un régimen alternante de ambos.

#### MÉTODOS

Este estudio fue realizado en tres centros comunitarios pediátricos del centro de Israel, se incluyeron a 464 niños entre 6 y 36 meses, con temperatura mayor o igual a 38,4° C.

Los criterios de exclusión fueron:

- ◆ Niños que no fueron atendidos en los centros establecidos o que hayan sido medicados con otro régimen de antitérmicos o antibióticos los 10 días previos al inicio del cuadro.
- ◆ Valores anormales de función renal o hepática en el laboratorio.
- ◆ Niños con insuficiencia hepática o renal.
- ◆ Historia médica de sangrado gastrointestinal, inmunodeficiencia, síndrome de Reye, asma, bronquiolitis o alergias conocidas a la medicación.
- ◆ Niños con patología oncológica.
- ◆ Aquellos que se nieguen a participar en el estudio, o cuidadores incapaces de contestar un test de medición de estrés.

Para poder ser parte del estudio fue obtenido el consentimiento informado en todos los tutores de los participantes.

Se incluyeron 480 niños. Se dividieron aleatoriamente en tres grupos:

**GRUPO A:** Recibieron paracetamol 12,5mg/kg cada 6 horas máximo 50 mg/kg/día. El 50% de los pacientes de este grupo recibió como dosis de carga 25mg/kg de paracetamol y la otra mitad recibió ibuprofeno 10mg/kg.

**GRUPO B:** Recibieron ibuprofeno 5mg/kg cada 8 horas con dosis máxima de 20mg/kg/día. El 50% de los pacientes de este grupo recibió como dosis de carga paracetamol 25mg/kg y la otra mitad recibió ibuprofeno 10mg/kg.

**GRUPO C:** Recibieron paracetamol 12,5mg/kg/dosis (máximo 50mg/kg/día) alternando con ibuprofeno 5mg/kg/dosis (máximo 20mg/kg/día) cada 4 horas. El 50% de este grupo recibió como dosis de carga paracetamol 25mg/kg y la otra mitad recibió ibuprofeno 10mg/kg.

Todos los niños fueron evaluados por médicos y enfermeros que no conocían el contenido del envase de medicación, idéntico en todos los casos. Tampoco lo conocían los padres o cuidadores.

El seguimiento se realizó por medio de un cuestionario completado diariamente por los padres o cuidadores y entrevistas telefónicas realizadas por el equipo profesional hasta el décimo día posterior al ingreso al estudio. En varias oportunidades durante el estudio se incluyeron además análisis de laboratorio para valorar función renal y hepática, así como sangre oculta en materia fecal.

Los resultados considerados fueron:

- ◆ Temperatura corporal.
- ◆ Cuestionario de estrés completado por padres o cuidadores.
- ◆ Cantidad de antipiréticos utilizados al día 3 de tratamiento.
- ◆ Días de ausencia laboral por parte de los cuidadores.
- ◆ Recurrencia de la fiebre.
- ◆ Número de visitas al departamento de emergencias.
- ◆ Función hepática y renal.
- ◆ Síntomas gastrointestinales o sangrados.
- ◆ Síndrome de Reye.

## RESULTADOS

Completaron el estudio 464 niños. Los grupos fueron similares en cuanto a sexo, edad, estado civil de sus

padres, antecedentes perinatológicos, fumadores en casa y enfermedad causante de la fiebre.

Como resultados, se observó una diferencia clínicamente significativa en cuanto al promedio de temperatura en los días subsiguientes a la admisión, más baja en el grupo C comparado con el A y el B. No hubo diferencia significativa en cuanto a la magnitud de la temperatura entre el grupo A y B.

En cuanto a la prueba de estrés completada por los padres, su disminución fue clínicamente significativa en los tres grupos, aunque más marcada, en los niños incluidos en el grupo C, comparado con los otros dos.

También se encontró diferencia significativa en cuanto a la cantidad de droga administrada ya que fue necesaria una menor dosis total en los niños incluidos en el grupo C en comparación con A y B.

En el grupo C se encontró, además, menor recurrencia al día 5 de la fiebre (diferencia no significativa al día 10 del estudio), así como fue estadísticamente significativo para el mismo grupo, el menor ausentismo laboral en los cuidadores.

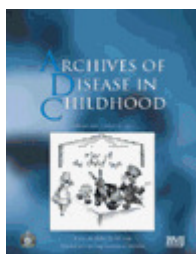
En ninguno de los tres grupos se evidenciaron efectos adversos significativos relacionados con la medicación, ni enfermedad importante. En el grupo de ibuprofeno se encontró mayor irritabilidad gastrointestinal.

## CONCLUSIÓN

Los autores sugieren que el uso de paracetamol e ibuprofeno en forma alternada cada 4 horas disminuye más rápidamente la temperatura, así como reduce su duración, en comparación con una monoterapia, sin evidencia de mayores efectos adversos.

**Traductora:** Dra Noelia Deltetto

BOG



## ARCHIVES OF DISEASE IN CHILDHOOD

### Uso combinado de ibuprofeno y paracetamol para la fiebre, estudio aleatorizado y controlado

Erlewyn-Lajeunesse, K Coppens, L P Hunt, P J Chinnick, P Davies, I M Higginson, J R Benger.  
Hospital de Niños, Departamento de Emergencias, Bristol, Reino Unido.  
Arch Dis Child. 2006 May;91(5):414-6.

## MÉTODOS

Se trata de un estudio aleatorizado y controlado que se realizó en el Departamento de Emergencias del Hospital de Niños de Bristol, Reino Unido.

Se incluyeron en él, niños de 6 meses a 10 años atendidos por fiebre de 38° C o más en la Central de Emergencias.

Se tomaron los siguientes criterios de exclusión:

- ◆ Ingesta de ibuprofeno o paracetamol en las 6 horas previas a la consulta.
- ◆ Infección severa o con amenaza de vida.
- ◆ Sospecha de varicela.
- ◆ Celulitis u otra infección extendida de la piel.
- ◆ Inmunosupresión conocida.
- ◆ Alergia a ibuprofeno o paracetamol.
- ◆ Niño que recibe antihipertensivos, warfarina o heparina.
- ◆ Síntomas de sangrado gastrointestinal activo.

- ◆ Coagulopatía conocida.
- ◆ Ictericia aguda.
- ◆ Posible deshidratación, definida como 4 o más episodios de diarrea o vómitos dentro de las 24 horas previas.
- ◆ Asma, definida como la necesidad de medicación preventiva habitual.
- ◆ Insuficiencia renal, hepática o cardíaca.

Se solicitó a los tutores de los niños incorporados al estudio el consentimiento informado por escrito.

Se logró recolectar un total de 123 niños entre Octubre de 2004 y Enero de 2005. El resultado principal fue definido como la medición de la temperatura a la hora de recibir el medicamento. Como resultados secundarios se definieron la medición de la temperatura a la segunda hora de recibir el medicamento y el tiempo de espera en la Central de Emergencia. La temperatura se tomó en el

oído con un termómetro timpanométrico, según las instrucciones del fabricante.

Se tomaron 3 grupos: uno recibió paracetamol a una dosis de 15mg/kg; otro, ibuprofeno a 5mg/kg y el último, ambos medicamentos simultáneamente.

## RESULTADOS

Los resultados mostraron diferencias clínicamente significativas entre el grupo que recibió ambos medicamentos combinados con respecto al que recibió únicamente paracetamol. Sin embargo, la diferencia no fue significativa entre el grupo con tratamiento combinado con respecto al que recibió solamente ibuprofeno. Tampoco hubo diferencia significativa entre los grupos que recibieron una única medicación.

## DISCUSIÓN

Si bien la terapia combinada de ibuprofeno y paracetamol fue más efectiva para bajar la fiebre en la primera hora de administrada (con respecto a paracetamol solo), la diferencia en la práctica clínica fue menos de medio grado centígrado, cifra considerada, clínicamente, poco importante, para los autores. No se mostró diferencia entre la terapia combinada e ibuprofeno solo. No se pudieron analizar los resultados secundarios ya que la mayoría de los pacientes se retiraron de la Central de Emergencia antes de las 2 horas.

En resumen, a pesar del efecto beneficioso de la terapia combinada, éste no es lo suficientemente importante como para garantizar la práctica rutinaria en la reducción rápida de la fiebre. Se requieren, pues, estudios complementarios

**Traductora:** Dra Noelia Deltetto



## COMENTARIO

**Dr. Carlos Wahren**

**Jefe del Departamento de Pediatría  
Hospital Italiano de Buenos Aires**

### ¿Es útil alternar o combinar antipiréticos?

El tratamiento de la fiebre es un problema que el pediatra enfrenta diariamente. Sin embargo, no parece haber un consenso respecto a cuál es el tratamiento más seguro y efectivo.

Desde que a fines de la década del 70, la aspirina dejó de utilizarse en pediatría para el tratamiento de la fiebre, por su asociación con el síndrome de Reye, el paracetamol pasó a ser el antitérmico de elección. Pocos años después, el ibuprofeno, derivado del ácido propiónico, se sumó como opción para el tratamiento de la fiebre en los niños.

Ambas drogas han demostrado su efectividad y un perfil razonable de seguridad si se utilizan adecuadamente por separado, pero ¿es útil y seguro utilizarlos juntos, ya sea en forma simultánea o alternada?

Hasta la publicación de los estudios precedentes en el Arch Dis Child y en Arch Pediatr and Adolesc Med, no había ningún estudio que demostrara mayor efectividad con el uso de antitérmicos combinados ó alternados, sin embargo por lo menos el 50% de los pediatras recomendaban alternar antipiréticos según un estudio publicado en el año 2000.<sup>1</sup>

El artículo inglés estudia 123 niños vistos por guardia con temperaturas auriculares  $\geq$  a 38°C aleatorizados para recibir paracetamol 15mg/kg; ibuprofeno 5 mg/kg o

ambos.

Hallaron una diferencia estadísticamente significativa pero de solo 0,35°C entre los que recibían tratamiento combinado y paracetamol y de 0,25°C entre el tratamiento combinado y el ibuprofeno, a la hora. Los investigadores definieron como diferencia clínicamente útil a 1°C por lo que esta diferencia si bien estadísticamente significativa, no parece ser clínicamente importante.

El estudio israelí aleatoriza a 464 niños con temperaturas rectales  $\geq$  38,4°C a recibir paracetamol 12,5mg/Kg cada 6 horas, ibuprofeno 5mg/kg cada 8 horas o ambos alternados cada 4 horas. Todos los grupos recibieron una dosis de carga inicial del doble de la dosis habitual.

Los investigadores encontraron una diferencia de 0,8° a 1,1°C durante los 3 días que duró el estudio entre el grupo que alternaba antipiréticos y los de monoterapia.

Su conclusión es que alternar antipiréticos es más efectivo que la monoterapia para reducir la fiebre en los niños.

Entonces ¿debemos recomendar este enfoque terapéutico?

La fiebre es un síntoma común en la infancia, y es considerado parte de la defensa del organismo ante una infección o proceso inflamatorio.

Las razones para bajar la fiebre incluyen mejorar el estado general del niño para que coma, se hidrate, duerma mejor y pueda ser evaluado clínicamente.

Para muchos médicos y padres, el tratamiento de la fiebre también tiene como objetivo evitar convulsiones febriles, aunque varios estudios controlados y aleatorizados demuestran que los antitérmicos no pueden evitar un episodio de convulsión febril.<sup>2</sup>

El descenso de aproximadamente 1°C producido tanto por el paracetamol como por el ibuprofeno puede ser suficiente para ver una mejoría en el estado general del niño.

Pasamos al otro aspecto que es el de la seguridad. Está descrita la asociación de insuficiencia renal aguda con el uso de ibuprofeno en niños deshidratados, y la combinación de ambas drogas podrían teóricamente provocar necrosis tubular aguda considerando que el ibuprofeno inhibe la producción de glutatión renal, el cual detoxifica y previene la acumulación del metabolito hepato y nefrotóxico del paracetamol.<sup>3</sup>

Ambos, pero sobretodo el ibuprofeno, suman la vasoconstricción renal por su acción antiprostaglandínica. Si bien no hay estudios que demuestren un daño mayor con el uso combinado que con drogas individuales, un estudio reciente sugiere que las alteraciones de la función renal provocados por el uso de antitérmicos en niños es más frecuente de lo que uno cree, sobre todo en niños deshidratados.<sup>4</sup>

También es conocida la hepatotoxicidad que puede llevar a la insuficiencia hepática, provocada por sobredosis no intencionales y supratrapéuticas de paracetamol.

La potencialidad de errores en la dosificación de los antitérmicos es frecuente por las múltiples presentaciones, tanto de monodrogas como de asociaciones con otros fármacos.

El hecho de que muchas presentaciones sean de venta libre, y que el médico muchas veces no de claras indicaciones escritas sobre dosis e intervalos, colaboran a acrecentar el riesgo.

Alternar antipiréticos es todavía más complicado y aumenta el riesgo de efectos adversos al exponer al niño a una sobredosis.

Un estudio reciente muestra que los padres alternan el paracetamol con el ibuprofeno en un amplio rango de

intervalo horario, a veces de solo 2 ó 3 horas, aumentando el riesgo de toxicidad.<sup>5</sup>

Muchas veces no tienen claro el esquema correcto de administración de las medicaciones, y los errores en la dosificación son frecuentes.

Finalmente, debemos considerar que en muchos casos, la indicación de alternar antipiréticos responde a la ansiedad muchas veces irracional provocada en los padres por la fiebre, la llamada fobia a la fiebre que Barton Schmitt describió en 1980, y que en muchos casos es compartida por el pediatra que de este modo contribuye a perpetuarla.<sup>6</sup>

La educación de los padres por parte del pediatra es importante para un buen manejo de la fiebre en el niño, tanto para reducir el nivel de medicación en niños afebriles o con poca fiebre como para prevenir potenciales sobredosis. Se debe instruir a los padres a utilizar el mínimo tratamiento necesario.

Usar dos drogas aumenta el riesgo de sobredosis y de efectos adversos, así como mayores costos y el riesgo de incrementar la fobia a la fiebre.

Por todo ello, salvo en situaciones muy especiales, no debería recomendarse alternar antipiréticos para el

tratamiento de la fiebre en el niño.

## BIBLIOGRAFIA

1. Mayoral C et al *Alternating antipiretics: Is this an alternative?*. Pediatrics 2000;105:1009-1012
2. Van Stuijvenberg et al *Randomized, Controlled Trial of Ibuprofen Syrup Administered during Febrile Illnesses to Prevent Febrile Seizure Recurrences*. Pediatrics 1998; 102: e51.
3. McIntire et al *Acute Flank Pain and Reversible Renal Dysfunction associated With Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug use*. Pediatrics 1993; 92:459-460
4. Mathews, C. et al. *Using NSAID in volume depleted children can precipitate acute renal failure*. Arch. Dis. Child. 2007 ; 92: 459-460.
5. Wright AD , Liebelt EL *Alternating Antipyretics for Fever Reduction in Children: An Unfounded Practice Passed down to parents from Pediatricians*. Clinical Pediatrics 2007 ;46: 146-150.
6. May A, Bauchner H *Fever phobia. The pediatrician's contribution*. Pediatrics 1992; 90:851-854.