

Tratamiento de la Fiebre en la Infancia

María Carolina Kamel Escalante

Servicio de Pediatría, Hospital Pérez Carreño y Consulta de Dolor, Policlínica Las Mercedes. Caracas, Venezuela

Resumen

La fiebre, un signo médico frecuente en los niños, representa 20% de las consultas en emergencias y las convulsiones son un peligro potencial asociado. No existe evidencia de que la fiebre empeore la evolución de la enfermedad y tampoco que sea responsable de complicaciones neurológicas a largo plazo. El tratamiento antipirético no disminuye la recurrencia de convulsiones febriles.

Se considera fiebre la temperatura rectal mayor de 38°C, la oral por encima de 37,8°C y la axilar mayor de 37,2°C.

En cuanto al mecanismo fisiopatológico, la pared celular de las bacterias libera peptidoglicanos, endotoxinas y enterotoxinas que se unen a receptores *toll like* (TLR) en macrófagos, neutrófilos y células endoteliales, liberando citoquinas IL-1, IL-6 y TNF α que a su vez interactúan con receptores hipotalámicos; los productos bacterianos también pueden unirse a los TLR en la red vascular que irriga el centro termorregulador del hipotálamo anterior y esa activación de los TLR estimula la síntesis de COX2, PGE2 y AMPc cerebral, actuando sobre el punto de ajuste de la temperatura del hipotálamo. Las señales neuronales eferentes producen cambios simpáticos responsables de la vasoconstricción periférica hasta que descienden los niveles de PGE2.

El acetaminofén y los AINES, como el ketoprofeno, diclofenaco, ibuprofeno y metamizol son los fármacos más utilizados en pediatría para el tratamiento de la fiebre. Los AINES reducen las prostaglandinas por inhibición de ciclooxigenasas COX1 y COX2. El ketoprofeno en dosis de 0,5 mg/kg/dosis presenta una eficacia equivalente al acetaminofén 15 mg/kg/dosis y al ibuprofeno 5 mg/kg/dosis. El tratamiento alternado de acetaminofén 12,5 mg/kg/dosis e ibuprofeno 5 mg/kg/dosis, cada 4 horas, es más efectivo que la monoterapia en lactantes y pre escolares; no obstante, estas combinaciones acarrearán la posibilidad de que los padres o cuidadores no entiendan las recomendaciones médicas, aumentando el riesgo de toxicidad y eventos adversos por la medicación.

PALABRAS CLAVE: Fiebre, AINES.

Abstract

TREATMENT OF FEVER IN CHILDREN

Fever is a frequent medical sign in children, representing 20% of emergency consultations. Its association to convulsions represent a potential risk in infants; however, there is no evidence that fever worsens evolution of the basal disease. This sign is not associated to long-term neurological complications nor to prevention of febrile convulsions recurrence. Fever pathophysiology is a chain of events initiated by the bacterial wall release of peptidoglycans, endotoxins and enterotoxins that bind to toll-like receptors (TLR) expressed in macrophages, neutrophiles and endothelial cells, releasing the cytokines IL-1, IL-6 and TNF α that in turn interact with hypothalamic receptors in the thermoregulatory neurons. On the other hand, already mentioned bacterial products can bind to TLR in the endothelial cells of the vascular bed in the thermoregulatory center of the anterior hypothalamus, inducing neuronal synthesis of ciclooxigenase 2 (COX2) which in turn synthesizes brain prostaglandin E2 (PGE2). This PGE2 reset thermoregulatory neurons that emit efferent signals to sympathetic peripheral fibers, inducing skin vasoconstriction and reduction of sweating, until PGE2 level decrease to normal.

Acetaminophen and some non steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDS) such as ketoprofen, diclofenac, ibuprofen and metamizol (dipirone) are the most used antipyretic agents in pediatrics. NSAIDS inhibit ciclooxigenases COX1 and COX2, so reducing PGE2 release. Ketoprofen 0.5 mg/kg/dose is equivalent to 15 mg/kg/dose acetaminophen and 5 mg/kg/dose ibuprofen. Switching fever pharmacotherapy every 4 hours, between acetaminophen (12.5 mg/kg/dose) and ibuprofen, is more effective than monotherapy in lactating babies and preschool children for reducing temperature; however, any combination of antipyretics may increase the risk of toxicity and adverse events, because parents or caregivers may be confused about the management of dosis and cycling time change.

KEY WORDS: Fever, NSAIDS.

Introducción

La fiebre es un síntoma frecuente en los niños y una de las razones más comunes para buscar atención médica en la edad pediátrica. Representa un alto costo para los servicios de salud porque 20% de los niños que acuden a los servicios de emergencia tienen fiebre y representa el principal motivo de consulta en la práctica privada en 26% de

menores de 2 años. Más del 20% de las llamadas telefónicas que reciben los pediatras se deben a fiebre lo que refleja una gran preocupación por parte de padres y cuidadores, en los que prevalece una constatación de creencias erróneas, luego de veinte años de que Schmitt emitiera por primera vez el término de fiebre-fobia.^{1,2}

Aun en nuestros días, las convulsiones son consideradas un peligro potencial de la fiebre, suscitando

en algunos padres el despertar a sus hijos durante la noche para medirles la temperatura, administrarles antipiréticos y aplicar fricciones para temperaturas discretamente elevadas.

A excepción de aquellos pacientes con enfermedades crónicas y con limitadas reservas metabólicas que no puedan tolerar el incremento de la temperatura, y por ende del metabolismo, en realidad no existen evidencias que apoyen el hecho de que la fiebre empeore la evolución o duración de la enfermedad, mucho menos que sea la responsable de complicaciones neurológicas a largo plazo, ni que el tratamiento antipirético disminuya la recurrencia de convulsiones febriles.^{2,3}

La fiebre, como consecuencia del ascenso del punto de ajuste de la temperatura en el hipotálamo, es una elevación controlada de la temperatura corporal por encima del valor normal. No es una enfermedad, por el contrario, es un mecanismo fisiológico que combate procesos infecciosos, retardando el crecimiento de virus y bacterias.⁴

El valor de la temperatura corporal variará de acuerdo al sitio anatómico donde se registre. Hablamos de fiebre si la temperatura rectal es mayor de 38 °C, si la oral está por encima de 37,8 °C y si la axilar es mayor de 37,2 °C.

La precisión en la toma de la temperatura dependerá de la técnica empleada, prefiriéndose la determinación rectal en niños pequeños y la oral en los mayores de 5 años. La cifra en grados no siempre se correlaciona con la severidad de la enfermedad.

FISIOPATOLOGÍA

La fiebre es una respuesta fisiológica compleja, caracterizada por un incremento de la temperatura corporal mediada por citoquinas, en la que participan mecanismos metabólicos e inmunológicos.⁵

En vista de la diversidad biológica de los pirógenos exógenos y considerando poco probable que actuaran directamente sobre el centro termorregulador del hipotálamo, se llegó a pensar que probablemente el mecanismo de acción de los mismos sería mediante la estimulación de un pirógeno endógeno, capaz de estimular la síntesis de prostaglandinas.

Actualmente sabemos que la pared celular de las bacterias libera peptidoglicanos, endotoxinas y en-

terotoxinas que se unen a receptores *toll like* (TLR) localizados en macrófagos, neutrófilos y células endoteliales, liberando citoquinas como IL-1, IL-6 TNF α que a su vez interaccionan con sus receptores hipotalámicos.

Así mismo, los productos bacterianos pueden unirse directamente a los TLR en las células endoteliales de la red vascular que irriga el centro termorregulador del hipotálamo anterior, independientemente de las interleuquinas o el factor de necrosis tumoral.

La activación de los TLR estimula la síntesis de COX2, de la PGE2 y del AMPc cerebral, actuando sobre el punto de ajuste de la temperatura del hipotálamo. Las señales neuronales que se producen promueven cambios simpáticos responsables de vasoconstricción en los vasos sanguíneos, hasta que nuevamente descienden los niveles de PGE2. La retroalimentación negativa de la elevación de la temperatura está mediada por las hormonas: adrenocorticotrópica, arginina-vasopresina, y neurotransmisores como serotonina y dopamina.^{5,6}

Está bien establecida la conexión existente entre el SNC, el sistema neuroendocrino y el sistema inmune. El primero tiene la capacidad de regular al sistema inmune de forma local, regional y sistémica y a su vez regula al sistema inmune mediante la producción de citoquinas, las cuales actúan como hormonas, con acción sobre el SNC directamente o a través de segundos mensajeros. Esta patogenia dual es importante en el momento de tratar la fiebre.⁷

JUSTIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA FIEBRE

Desde el punto de vista filogenético la fiebre es un mecanismo adaptativo. En modelos experimentales desarrollados en ratones se ha observado que el incremento artificial de la temperatura aumenta la resistencia de los mismos a las infecciones virales y bacterianas. Así mismo, en investigación clínica realizada en humanos se ha demostrado el efecto beneficioso de la fiebre.⁸

Mucho se ha escrito acerca de la conveniencia de su tratamiento, al considerarse que podría ser dañina o que su manejo podría disminuir o eliminar los efectos nocivos asociados a ella. Ninguno de los dos planteamientos ha sido demostrado experimentalmente.⁹

Algunos estudios han demostrado que el uso de antipiréticos podría alargar la diseminación viral, así como la duración de la enfermedad.¹⁰

En el caso de las vacunas, se plantea que el uso de antipiréticos pudiese disminuir la formación de anticuerpos, aunque se desconoce el mecanismo involucrado; respuesta que por demás pudiera ser independiente de la presencia o no de fiebre.¹⁰

Obviamente, la meta principal del tratamiento debe ser el logro del bienestar y la comodidad del niño, así como evitar la deshidratación del paciente por pérdida insensible de agua, más que la normalización de la temperatura corporal.²

Mackowiak, en un excelente análisis acerca de la conveniencia del tratamiento de la fiebre, señala que se justifica si "el costo metabólico de la misma excede su beneficio fisiológico, si el tratamiento produce alivio sintomático sin contrarrestar la evolución de la enfermedad febril o si los costos toxicológicos de los antipiréticos son apreciablemente menores que sus efectos beneficiosos".⁸

Pocos estudios se han realizado para investigar las consecuencias fisiológicas de la fiebre y la mejoría de la actividad, el sueño, el apetito y el comportamiento en los niños al administrar antipiréticos. Kokki, en 2010, demostró en un estudio fase III doble ciego, aleatorio, controlado y multicéntrico, la mejoría del bienestar del paciente evaluando parámetros como el juego, el sueño y el apetito en el segundo día de tratamiento con ketoprofeno, comparado con el paracetamol en niños con fiebre.¹¹

De tal observación podríamos concluir que en el caso concreto del ketoprofeno, así como de los otros antipiréticos, el efecto analgésico de los mismos podría contribuir a la mejoría clínica del paciente.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA FIEBRE

El acetaminofén y los AINES, así como ketoprofeno, diclofenaco, ibuprofeno y metamizol son los fármacos más utilizados en pediatría para el tratamiento de la fiebre, la inflamación y el dolor con una adecuada tolerancia.

Comparados con los adultos, el volumen de distribución y el aclaramiento de los AINES es mayor

en los niños, siendo similar la vida media de eliminación.

Los AINES actúan bloqueando la formación de prostaglandinas a través de la inhibición de las ciclooxigenasas COX1 y COX2; sin embargo, no comparten la misma potencia como antipiréticos. La duración de su acción dependerá de la concentración alcanzada y de la unión reversible o irreversible con las enzimas.

Magni, en 2011, en un estudio con 80 niños, concluyó que una sola dosis de ibuprofeno tenía un efecto antipirético mayor que la dipirona, particularmente cuando la fiebre es alta, siendo ambos medicamentos bien tolerados y seguros en corto tiempo.¹⁰

Kokki, en 2010, evidenció que 0,5 mg/kg/dosis de ketoprofeno presentaba una eficacia equivalente al acetaminofén a 15 mg/kg/dosis, y al ibuprofeno a 5 mg/kg/dosis, de manera segura y eficaz.¹¹

Pierce, en 2010, concluyó que el ibuprofeno era seguro e incluso más eficaz que el acetaminofén para el tratamiento de la fiebre en los niños.¹²

Celebi y colaboradores, en 2009 demostraron que el ketoprofeno a la dosis de 0,5 mg/kg, el acetaminofén a la dosis de 15 mg/kg y el ibuprofeno a la dosis de 10 mg/kg eran similares en términos de eficacia, efectos colaterales y tolerancia, dentro del lapso de 48 horas como terapia para la fiebre.¹³

Senel y colaboradores,¹⁴ en 2009, demostraron en un estudio comparativo de ketoprofeno con acetaminofén, en el que participaron 316 pacientes, que un mayor número de niños que recibieron ketoprofeno alcanzaron temperaturas inferiores a 37,8 °C durante un seguimiento de 4 horas. De la misma forma, observaron que el ketoprofeno era más eficaz que el acetaminofén en temperaturas \geq de 39 °C.

Perrot demostró en 2004 que el ibuprofeno a la dosis de 5-10 mg/kg/dosis era mejor antipirético que el acetaminofén a 10-15 mg/kg/dosis a las 2, 4 y 6 horas postratamiento.¹⁵

Con frecuencia observamos que los padres usan dos antipiréticos para el manejo de la fiebre, situación de la que surgen los siguientes cuestionamientos: ¿Se deben usar conjuntamente o de forma

alterna? De ser así, ¿cuál es la dosis óptima a utilizar? La respuesta a estas preguntas no está clara. La evidencia disponible en la seguridad de tal práctica es limitada. Los estudios de funcionalismo renal no muestran diferencia al usar AINES de forma individual o conjunta. De igual forma no contamos con trabajos que comparen la efectividad de la monoterapia frente a los medios físicos o el placebo para disminuir la temperatura corporal.¹⁶

Sarrel y colaboradores en 2006, en un estudio al azar, doble ciego, de grupos paralelos, en 464 niños con fiebre, de edades comprendidas entre 6 a 36 meses, demostraron que el tratamiento alternado de acetaminofén 12,5 mg/kg/dosis e ibuprofeno 5 mg/kg/dosis, cada 4 horas, por 3 días, es más efectivo que la monoterapia en lactantes y preescolares.¹⁷

Hay y colaboradores en el Reino Unido en 2009, observaron que al usar paracetamol e ibuprofeno en niños con fiebre, el descenso de la temperatura era inicialmente similar en ambos grupos, independientemente de la terapia utilizada. A las 4 horas, en el grupo de niños en el cual se combinó paracetamol e ibuprofeno se observaron temperaturas más bajas. A las 6-8 horas, el porcentaje de niños afebriles que usaban ambos fármacos fue mayor.¹⁸

Para el año 2011, cinco estudios se habían realizado tratando de responder estas preguntas. Pursell en 2011 concluye que hay pocos beneficios en el tratamiento de la fiebre con el uso de varios fármacos antipiréticos.^{19, 20, 21}

A pesar del efecto en la disminución de la temperatura, todavía persisten dudas, porque se desconoce si al combinar fármacos se logra mejorar el bienestar del paciente, lo cual sería una de las metas del tratamiento. La posibilidad de que los padres o cuidadores no entiendan las recomendaciones médicas incrementa el riesgo de toxicidad y eventos adversos.

Así mismo, la combinación de antipiréticos sustenta la fiebre-fobia, situación que los integrantes del equipo de salud debemos evitar.²²

Recientemente se ha sugerido que en consideración a la variabilidad del peso de los niños para un determinado rango de edad, el paracetamol debiera

indicarse solo en función de la edad, para evitar subdosificación o sobredosificación del medicamento. Si bien es cierto que la dosis total diaria es importante, de igual forma lo es la farmacocinética del fármaco. Todavía no está clara la dosis recomendada por peso corporal y la relación existente entre niveles sanguíneos de la molécula y su eficacia terapéutica.²²

Se requieren estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos que determinen el tipo apropiado de AINES para cada niño y así poder dosificarlos de forma racional, basándonos en el polimorfismo genético de cada individuo.

Referencias

1. McCarthy PL, Sharpe MR, Spiesel CZ. Observation Scales to identify serious illness in febrile children. *Pediatric* 1982;70:802-809.
2. Sullivan J, Farrar H and the Section of Clinical Pharmacology and Therapeutics, and Committee on Drugs. *Pediatrics* published on line February 28, 2011. <http://pediatrics.aapublications.org/content/early/2011/02/28/peds.2010-3852>
3. Gupta H. Role of paracetamol in treatment of childhood Fever: a double-blind randomized placebo controlled trial. *Indian Pediatr* 2007; 44:903-911.
4. McIntyre J. Management of fever in children. Editorial. *Arch Dis Child* 2011;96:1173-1174.
5. Legget J. Approach to fever or suspected infection in the normal host. In Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Saunders Chapter 288, pp. 2011;1768-1774.
6. Roth J, Rummel C, Barth S, Gertsberger R, Hübschle T. Molecular aspects of fever and hyperthermia. *Immunol Allergy Clin N Am* 2009; 29:229-245.
7. Khardori R, Adamski A, Khardori N. Infection, Immunity, and Hormone/Endocrine Interactions. *Infect Dis Clin N Am* 2007;21:601-615.
8. Mackowiak P. Concepts of Fever. *Arch Intern Med* 1998;158:1870-1881.
9. Plaisance K, Mackowiak P. Antipyretic Therapy. Physiologic Rationale, Diagnostic Implications, and Clinical Consequences. *Arch Intern Med* 2000;160:499-456.
10. Magni AM, Kashiwamura D, Bruniera P. Antipyretic effect of ibuprofen and dipyron in febrile children. *J Pediatr* 2011;87:54-60.
11. Kokki H, Kokki M. Ketoprofen versus Paracetamol or Ibuprofen in the Management of Fever. *Clin Drug Investig* 2010;30:375-386.
12. Pierce CA, Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. *Ann Pharmacother* 2010;44:489-506.
13. Celebi S et al. Antipyretic Effect of Ketoprofen. *Indian J. Pediatr* 2009;76:287-291.

14. Senel S, Erkek N, Karacan CD. Comparison of Acetaminophen and Ketoprofen in Febrile Children: A single dose randomized clinical trial. *Indian J Pediatr* 2012;79:213-217.
15. Perrot DA, Piira T, Goodenough 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;158:521-526.
16. Hay A, Redmond N, Fletcher M. antipyretic drugs for children. *BMJ*. 2006;333:4-5.
17. Sarrel EM, Wielunsky E, Avner H. Antipyretic treatment in young children with fever. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:197-202.
18. Hay AD et al. Paracetamol and Ibuprofen for the treatment of fever in children: the PITCH randomized controlled trial. *Br Med J* 2008; 337:1302-1490.
19. Pursell E. Systematic review of studies comparing combined treatment with paracetamol and ibuprofen, with either drug alone. *Arch Dis Child* 2011;96:1175-1179.
20. Sullivan J, Farrar H. Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics* 2011;127:580-587.
21. Lenney W. Paracetamol prescription by age or by weight? Editorial *Arch Dis Child* 2012;97:307-308.
22. Isaza C, Sepúlveda-Arias JC, Henao J. La farmacogenómica en medicina. *Colomb Med* 2009;40:56-61.

¿Te levantas como si no hubieras descansado?

Sedante Natural
Rendetil
Gotas



**Para un buen Rendimiento,
un buen descanso**

A veces las preocupaciones y el estrés nos mantienen tensos y cuando dormimos no descansamos adecuadamente.

Apóyate en *Rendetil* para despertar con la energía para rendir plenamente. Sus principios activos de plantas medicinales, Valeriana y Passiflora, son naturales, efectivos y sin efectos tóxicos.

Fácil de dispensar.

Exígelos con su Cajita Triangular



Valeriana + **Passiflora**

Rendetil
Gotas
Sedante Natural

Elaborado y Distribuido por:
Biotecnoquímica, C.A.
La Urbina - Caracas
R.F. J-82210921-4

Biotecnoquímica
R.F. J-00220032-4

Teléfonos: (0212) 300.21.00
0800-246.33.00
www.biotecnoquimica.com