

# *¿Cómo se Trata la Fiebre y el Dolor en los Niños con Infección Respiratoria Aguda?*

*Lucia Ferro Bricks*

Las infecciones agudas de las vías aéreas (IVAS) son las enfermedades más frecuentes en los niños y generalmente se presentan con fiebre y dolor. Aunque los analgésicos /antipiréticos (AAP) y los anti-inflamatorios no esteroideos 'AINES son utilizados, hay poca información sobre su eficacia y seguridad en los niños. Además de causar molestias, la fiebre es la más terrible manifestación clínica para los padres y su presencia es la primera indicación de una enfermedad severa. Además puede causar convulsiones.

Los medicamentos antipiréticos y los no esteroideos se consideran seguros pero no raramente se presentan eventos adversos debido a errores en su administración (dosis y /o intervalo entre las dosis) o después de dosis regulares en niños con patologías de base. Es esencial que los médicos y el público en general conozcan las indicaciones y contraindicaciones de los AAP y AINES.

## **Preguntas importantes en relación al uso de AAP/AINES en niños**

### **1) ¿Que es la fiebre?**

La fiebre se define como un aumento en la temperatura corporal mediada por el SNC. En general el centro de termorregulación está localizado en el hipotálamo y mantiene la temperatura corporal alrededor de 37°C, con pequeñas variaciones (0.6 a 1.1°C) durante el día. La temperatura puede medirse en varios sitios pero la temperatura rectal tiene la mejor correlación con la temperatura central. La temperatura medida en el recto se considera como fiebre cuando es igual o mayor de 38°C. Las temperaturas son generalmente menores que la central cuando se miden en otros sitios (boca, axila, tímpano, piel) y temperaturas axilares de  $\geq 37.3$  °C se consideran elevadas.

### **2) ¿Todo niño que tiene temperatura alta tiene fiebre?**

No. El aumento de la temperatura puede ser causado por fiebre o hipertermia. En la hipertermia la elevación de la temperatura puede ser causada por condiciones que no están relacionadas con termorregulación central (exposición al calor, hipertiroidismo, uso de drogas). Es importante diferenciar la fiebre de la hipertermia ya que la última se trata con medios físicos mientras que la fiebre se trata con AAP y AINES.

### **3) ¿Es necesario tratar a todo niño con fiebre?**

No, excepto cuando el niño tiene temperatura muy alta ( $T > 39.05^{\circ}\text{C}$ ) o hay el riesgo de sobrecargar al sistema cardiocirculatorio (cardiopatías crónicas y

neumopatías). Aunque la reducción de la temperatura mejora el bienestar del niño con fiebre, la temperatura alta juega un importante papel en la respuesta inflamatoria ya que aumenta la migración de los neutrófilos, la producción del Interferon gamma y otras citoquinas responsables de la eliminación de virus y bacterias. Aunque las IVAS virales son la mayor razón del uso de antipiréticos en niños, hay pocos estudios realizados al azar para evaluar el impacto del tratamiento de la fiebre en la evolución de estas infecciones. No hay evidencias en humanos que muestren que la reducción de la temperatura alta disminuya el riesgo de complicaciones.

Desde el punto de vista médico es más importante investigar la etiología de la fiebre que el reducir la temperatura. Sin embargo muchos padres dan drogas antipiréticas a sus niños aun cuando este tiene una fiebre leve. Muy frecuentemente los AAP/AINES se dan en dosis mayores o menores que las indicadas o a intervalos mas cortos, para evitar que el niño no tenga fiebre aunque no haya signos de malestar. Es necesario afirmar que suprimir la fiebre no significa que no hay enfermedad y en algunas situaciones puede hacer mas difícil la evaluación y el diagnóstico de las complicaciones.

Aunque algunos AINES reducen la respuesta con estudios en pesquisas experimentales en relación a la otitis media, algunos estudios realizados al azar y controlados realizados en niños con Otitis Media con Efusión (OME) y amigdalitis compara la acción del paracetamol con ibuprofen o con placebo, y ambas drogas tienen un efecto comparable en la resolución de los síntomas. Es importante resaltar que el proceso inflamatorio en las IVAS es auto-limitado y las dosis de ibuprofen recomendadas en casos de proceso inflamatorio crónico son mayores (30 a 40 mg/kg) que aquellas usadas para tratar la fiebre (5 a 10 mg/kg).

#### **4) ¿Cuáles son los analgésicos/antipiréticos para los niños menores de seis años de edad?**

Los únicos antipiréticos recomendados actualmente para tratar el dolor en la infancia y/o la fiebre asociada con IVAS son el paracetamol, dipirona e ibuprofen. El ácido acetil salicílico esta contraindicado en niños menores de seis años debido a la mayor toxicidad cuando se compara con otras drogas antipiréticas (sangrado digestivo, reacciones de hipersensibilidad, Síndrome de Reye)

La seguridad de los medicamentos varia de acuerdo al tipo, la dosis, la duración del tratamiento, uso concomitante de otras drogas, estado nutricional e historia clínica previa (úlceras pépticas, alergias respiratorias, deshidratación, enfermedades del riñon o hígado). En cada caso todos esos factores deben de tomarse en consideración.

La **Tabla 1** muestra la dosis recomendada para los niños y adultos, tiempo de intervalo entre dosis y las restricciones al uso de esas drogas. Debe recordarse que la dosis para que un AINES trate un proceso inflamatorio es mayor que la requerida para tratar el dolor y la fiebre.

**Tabla 1.** Características importantes de acetaminofen, dipirona e ibuprofen

	Acetaminofen	Dipirona	Ibuprofen
Características			
Edad	Desde el periodo neonatal	Después de los tres años de edad	Después de los 6 meses de edad
Uso	Oral, rectal 1	Oral, rectal, IM, IV	Oral
Dosis para adultos*	10 a 15 mg/kg 2 g/ día	10 a 20 mg/kg 2 a 4 g/ día	5 a 10 mg/kg / 30 a 40 mg/kg* 800 a 1200 mg/ día
Toxicidad	Gastrointestinal: Hepática Hipersensibilidad: reacciones (muy raro)	Gastrointestinal Medular: agranulocitosis / aplasia Hipersensibilidad: reacciones Renal Piel: erupción	Gastrointestinal Adherencia plaquetaria disminuida Hipersensibilidad reacciones Renal Piel: exantema, urticaria, Stevens-Johnson syndrome Broncoespasmo
Contra-indicaciones	Enfermedad del hígado aguda o crónica Uso concomitante de drogas metabolizadas por el citocromo P450	Neutropenia previa Reacción de hipersensibilidad	Enfermedad péptica Alteraciones plaquetarias Asma o rinitis severa Enfermedad renal Hipertensión arterial Hipersensibilidad previa Hipersensibilidad al ibuprofen u otros AINES Uso concomitante de otros AINES

\*dosis de anti-inflamatorios recomendadas para niños con artritis y miositis

Los eventos adversos más frecuentes asociados a AAP/AINES son el dolor y el malestar abdominal (10 a 30%) pero la toxicidad específica de las drogas se relaciona con su clase. El paracetamol y la dipirona son analgésicos y antipiréticos sin acción anti-inflamatoria. Los AINES de otro lado son generalmente ácidos débiles que actúan inhibiendo la ciclo oxigenasa (COX),

Las COX son enzimas que convierten el ácido araquínico en prostaglandinas PGH<sub>2</sub> que es inestable y más tarde se transforma en una forma estable (PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub> y PGI<sub>2</sub>) y tromboxano (TBA<sub>2</sub>). Las prostaglandinas (PGs) se asocian a la inflamación y la fiebre, pero también tienen un importante papel en las funciones fisiológicas. Por tanto los medicamentos que llevan a su inhibición pueden causar mucho daño al cuerpo.

Hay al menos dos isoformas de ciclo oxigenasa (COX-1 y COX-2) con 60% de semejanza. Los AINES actúan de una manera más selectiva o específica en la COX-1 o COX-2. La aspirina, ketoprofen, indometacina, ibuprofen, y el fenoprofen son potentes inhibidores COX-1. El diclofenaco, nimesulide y piroxicam se consideran inhibidores selectivos de COX-2, y los coxibs (rofecoxib y celecoxib) son inhibidores COX-2 específicos.

COX-1 está presente en casi todo tejido, tiene una acción cito protectora en el tracto GI, está presente en los riñones y el endotelio donde actúa inhibiendo la formación de TBA<sub>2</sub> (la sustancia que ayuda a la coagulación de la sangre). Por

tanto los medicamentos con potente acción inhibitoria del daño del COX-1 en el tracto GI causan sangrado y alteraciones renales. El riesgo de sangrado depende no solo de la droga si no tambien de la dosis, el tiempo de uso y la presencia de enfermedad péptica. La administración concomitante de aspirina aún en bajas dosis y de otros AINES puede duplicar o triplicar el riesgo de sangramiento gastrointestinal.

Cuando es comparado con el ácido acetil salicílico, el ibuprofen tiene una menor acción específica en el COX-1 y causa menos daño al tracto gastrointestinal. Sin embargo si se usa en altas dosis, el riesgo de sangrado aumenta.

Los inhibidores específicos de COX-2 fueron desarrollados con el objetivo de evitar el sangramiento y otros daños al tracto digestivo y las plaquetas. Estudios en adultos han demostrado que el uso de inhibidores COX-2 específicos están asociados con eventos tromboembólicos en estos pacientes. Este efecto se debe a la presencia de COX-2 en el endotelio vascular y en los riñones. donde inhibe la adherencia de los neutrófilos a la pared vascular y causa vasodilatación. Los coxibs pueden causar vasoconstricción, edema, hipertensión y tromboembolos, y su uso no ha sido aprobado para niños, por la FDA

Las reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir después de la exposición a cualquier tipo de drogas pero son más frecuentes en pacientes con asma severa, pólipos nasales o historia previa de hipersensibilidad a la aspirina. Estas reacciones pueden poner en riesgo la vida y una nueva exposición a la droga que la causó está contraindicada así como el uso de otras drogas antipiréticas que pueden tener reacción cruzada. Entre los APP/AINES el paracetamol es responsable por menos reacciones de hipersensibilidad. Aunque el paracetamol se considera como una de las drogas más seguras para uso en los niños y adultos, la ingesta de dosis excesivas de este medicamento ha causado varias muertes debido a falla hepática aguda. La mayoría de reacciones adversas en adolescentes y adultos se debe a sobredosis intencional. Sin embargo en los niños la mayor causa de toxicidad se relaciona a errores en su administración.

Aunque el ibuprofen se considera tan seguro como el paracetamol para los niños mayores de seis años, esta droga debe ser usada con cuidado en pacientes con historia de atopia, reacciones alérgicas a otros AINES, riesgo de enfermedad péptica o enfermedad renal. Algunos estudios han demostrado que la administración de ibuprofeno a recién nacidos con persistencia de *ductus arteriosus* es tan seguro y efectivo como el uso de la indometacina. Sin embargo el número de casos es pequeño y es necesario tener cuidado cuando se prescribe este medicamento ya que los datos sobre la farmacodinámica son muy limitados en los recién nacidos. Durante el período neonatal el clearance de paracetamol y el ibuprofeno se reduce. Mientras que los casos de hepatotoxicidad pocas veces están asociados con el uso de paracetamol, el ibuprofeno reduce la función renal en 20% en estos niños.

En la **Tabla 2** están las mayores condiciones en que no debemos utilizar los AINES en niños.

**Tabla 2.** Mayores condiciones en que debe evitarse el uso de AINES

<b>1. Presencia de:</b>
- Signos y síntomas de enfermedad renal, péptica y cardiaca, diabetes
- Hipovolemia, deshidratación (> 10% del peso corporal total)
- Hipertensión arterial
- Alteraciones de coagulación
- Pólipos nasales, angioedema y broncoespasmo
<b>2. Historia clínica previa:</b>
- Reacción alérgica a AINES
- Enfermedad úlcero péptica
- Enfermedad renal
- Falla cardíaca congestiva
- Diabetes
<b>3. Uso concomitante de medicamentos:</b>
- Otros AINES (incluyendo dosis bajas de AAS )
- Medicamentos con acción anticoagulante
- Corticoesteroides
<b>4. Enfermedades Virales</b>
<b>5. Uso de alcohol</b>

La dipirona se utiliza ampliamente en Brasil, España, Austria, Bélgica, Italia, Holanda, Suiza, Africa del Sur, Rusia, Israel e India, pero su uso esta prohibido en los Estados Unidos, Canada, y algunos países Europeos como Suecia debido al riesgo de toxicidad medular. La agranulocitosis (1.1 a 4.9 por millon) y aplasia medular (0.7 a 4.1 por millon) son eventos poco frecuentes y es difícil determinar si hay una relación causal entre la exposición a la dipirona y la aparición de esas reacciones. Como hay enormes variaciones regionales en la presentación de la agranulocitosis y la aplasia medular se cree que otros factores (genéticos, ambientales) están envueltos en la toxicidad medular.

### **5) ¿Cuál AAP es la más efectiva en el tratamiento del dolor y la fiebre en los niños?**

Hay pocos estudios bien diseñados que comparan la efectividad y la seguridad de los diferentes medicamentos antipiréticos en los niños. El efecto de una dosis única de ibuprofeno (4-10 mg/kg) se compara con una dosis única de acetaminofen (7-15 mg/kg) para tratar el dolor en los niños. Sin embargo un estudio con niños con trauma mostraron que la mejoría del dolor era mayor despues de la administración de ibuprofen. En relación a la fiebre, una dosis de 10 mg/kg es más efectiva cuando el niño tiene una temperatura rectal  $\geq 39^{\circ}\text{C}$ , pero a menores temperaturas su efectividad es comparable a la del paracetamol.

### **6) ¿Cuáles son las ventajas de usar diferentes AAP/AINES simultáneamente?**

Un estudio aleatorio controlado demostró que el uso simultaneo de paracetamol e ibuprofeno disminuyó la temperatura menos de  $0.5^{\circ}\text{C}$ . Por tanto, el uso simultaneo de estas drogas no es recomendado.

### 7) ¿Hay alguna ventaja en alternar el uso de diferentes medicamentos antipiréticos?

Los resultados de dos estudios aleatorios controlados diseñados para evaluar el uso alternado de medicamentos antipiréticos mostraron que el uso alternado de ibuprofeno y el paracetamol fue más efectivo que la monoterapia para mantener al niño afebril. No se encontró ningún estudio que compare el uso alterno de estas drogas antipiréticas y la dipirona. Como estas drogas se metabolizan por vías diferentes y no hay interacción entre ellas, consideramos apropiado el uso alternado de medicamentos diferentes cuando el niño tiene fiebre alta, pero la misma droga no debe darse con un intervalo menor de cuatro horas. **Sin embargo es necesario ser muy cuidadoso cuando se prescribe estas drogas a dosis diferentes e intervalos de tiempo y debe evitarse cualquier confusión.** Son comunes los errores en la administración de AAP/AINES así como el uso concomitante de jarabes para la tos o descongestionantes asociados con antipiréticos. Es esencial preguntarle a los padres sobre el uso previo de medicamentos incluyendo los de compra libre sin receta .

### 8) ¿Cuál es la efectividad y los riesgos asociados con el uso de AAP? Los AINES son empleados para mejorar el dolor post-operatorio después de procedimientos en Otorrinolaringología?

La amigdalectomía y la colocación de tubos de ventilación en el oído medio son cirugías muy comunes en niños pero los efectos de los AAP-AINES no han sido muy estudiados. Hay pocos estudios bien diseñados que comparan los varios tipos de AAP/AINES para evaluar su efectividad y seguridad en niños.

En meta análisis realizado para evaluar los riesgos de sangramiento antes, durante y después de la cirugía se encontró que los pacientes tratados con AINES tenían dos veces más riesgo de sangrado cuando se comparaban con pacientes que estaban recibiendo opioides. De cada 60 pacientes tratados con AINES había un caso de sangrado. Los pacientes tratados con AINES tenían menos náuseas y vómitos y se estima que uno de cada nueve pacientes tratados con opioides van a presentar náuseas y vómitos en el período post-operatorio.

Un estudio reciente publicado en Canadá demostró que la acción del paracetamol por vía oral fue tan efectiva como el uso tópico de lidocaina en reducir el dolor asociado con la inserción de los tubos de ventilación

### Lecturas recomendadas

1. Bhananker SM, Azavedo L, MacCormick J, Splinter W. Topical lidocaine and oral acetaminophen provide similar analgesia for myringotomy and tube placement in children. *Can J Anaesth.* 2006; 53: 1111-6.
2. Bricks LF, Silva CAA. Recomendações para uso de antiinflamatórios não hormonais em crianças *Pediatria (S. Paulo)* 2005; 27(2): 114-25.
3. Bricks LF, Silva CAA. Toxicidade dos antiinflamatórios não hormonais. *Pediatria (S Paulo)* 2005; 27 (3): 114-25.

4. Clark E, Plint AC, Correll R, Gaboury I, Passi B. A randomized, controlled trial of acetaminophen, ibuprofen, and codeine for acute pain relief in children with musculoskeletal trauma. *Pediatrics*. 2007; 119:460-7.
5. Foxlee R, Johansson A, Wejfalk J, Dawkins J, Dooley L, Del Mar C. Topical analgesia for acute otitis media. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jul 19;3: CD005657.
6. Eccles R. Efficacy and safety of over-the-counter analgesics in the treatment of common cold and flu. *J Clin Pharm Ther*. 2006; 31:309-19.
7. Jacqz-Aigrain E, Anderson BJ. Pain control: non-steroidal anti-inflammatory agents. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006; 11: 251-9.
8. Kaufman DW, Kelly JP, Issaragrisil S, Laporte JR, Anderson T, Levy M et al. Relative incidence of agranulocytosis and aplastic anemia. *Am J Hematol*. 2006; 81:65-7.
9. Krishna S, Hughes LF, Lin SY. Postoperative hemorrhage with nonsteroidal anti-inflammatory drug use after tonsillectomy: a meta-analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003 129:1086-9.
10. Marret E, Flahault A, Samama CM, Bonnet F. Effects of postoperative, nonsteroidal, antiinflammatory drugs on bleeding risk after tonsillectomy: meta-analysis of randomized, controlled trials. *Anesthesiology*. 2003 98:1497-502.
11. Moiniche S, Romsing J, Dahl JB, Tramer MR. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of operative site bleeding after tonsillectomy: a quantitative systematic review. *Anesth Analg*. 2003 96:68-77.
12. Nabulsi MM, Tamim H, Mahfoud Z, Itani M, Sabra R, Chamseddine F et al. Alternating ibuprofen and acetaminophen in the treatment of febrile children: a pilot study [ISRCTN30487061]. *BMC Med*. 2006; 4:4:4.
13. Rovers MM, Glasziou P, Appelman CL, Burke P, McCormick DP, Damoiseaux RA, et al. Predictors of pain and/or fever at 3 to 7 days for children with acute otitis media not treated initially with antibiotics: a meta-analysis of individual patient data. *Pediatrics*. 2007; 119: 579-85.
14. Sarrell EM, Wielunsky E, Cohen HA. Antipyretic treatment in young children with fever: acetaminophen, ibuprofen, or both alternate in a randomized, double-blind study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160:197-202.