

Actualización del manejo farmacológico de la fiebre en pediatría

Pharmacological management of fever in pediatrics: update

NORBERTO DAMIAN GIGLIO^a, VANESA EDELVAIS CASTELLANO^b, NATALIA TALAMONA^c, ANGELA GENTILE^d

RESUMEN

La fiebre es uno de los motivos de consulta más comunes en la práctica pediátrica. A pesar de la relevancia y lo frecuente de este signo, todavía existen controversias en el manejo de la misma. Si bien los antitérmicos en muchos países son de venta libre, los pediatras son responsables de la prescripción con el objetivo de que se realice un manejo adecuado de la fiebre y un uso racional de los antitérmicos.

Esta publicación tiene como objetivo realizar una actualización de los conceptos más importantes vinculados al uso de los antitérmicos en pediatría.

Los niños presentan particularidades relacionadas a la farmacocinética y la farmacodinamia de los medicamentos diferente a la de los adultos. Sin duda, entre los más utilizados en nuestro medio se encuentran los antitérmicos como el paracetamol, ibuprofeno y dipirona. En esta publicación se describen características particulares en el manejo farmacológico de la fiebre, basado en la revisión de guías de práctica clínica y artículos originales sobre eficacia, vías de administración y seguridad. También se agregan nuevas evidencias sobre el tratamiento de la fiebre de enfermedades emergentes como dengue y COVID -19.

Palabras clave: Fiebre, Antipiréticos, Personal de Salud, Guía Farmacología, Pediatría.

ABSTRACT

Fever is one of the most common reasons for consultation in pediatric practice. Despite the relevance and frequency of this sign, there are still controversies in its management. Although antipyretics in many places are available over the counter, pediatricians are responsible for prescribing in order to ensure proper management of fever and rational use of antipyretics.

This publication aims to update the most important concepts related to the use of antipyretics in pediatrics. Children are not miniature adults and have particularities related to the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs. Definitely, among the most widely used drugs in our environment are antipyretic drugs such as paracetamol, ibuprofen and dipyrone. This publication describes particular characteristics in the pharmacological management of fever, based on the review of clinical practice guidelines and original articles on efficacy, routes of administration and safety. New evidence is also added on the treatment of fever from emerging diseases such as dengue and COVID-19.

Key words: Fever, Antipyretics, Health Personnel, Pediatricians, Guideline Pharmacology, Pediatrics.

INTRODUCCIÓN

La fiebre es uno de los motivos de consulta más comunes en la práctica pediátrica y se estima que el 20-40% de los niños consultan por un cuadro febril.¹

A pesar de la relevancia y lo frecuente de este signo, todavía existen controversias en el manejo de la misma. La decisión de tratar farmacológicamente la fiebre o no, continúa siendo un tema controversial ya que ha surgido evidencia sobre los beneficios en los mecanismos inmunológicos de defensa del huésped frente a una infección.² Además, se trata de uno de los tratamientos más frecuentemente administrados por los padres.³

Es necesario entonces el asesoramiento adecuado sobre el manejo de la fiebre y el uso racional de los antitérmicos.⁴

a. Médico pediatra. División Promoción y Protección de la Salud, área epidemiología, HNRG.

b. Médica especialista en pediatría. División Promoción y Protección de la Salud, área epidemiología, HNRG.

c. Médica especialista en pediatría. Servicio de Consultorios Externos de Pediatría, HNRG.

d. Médica especialista en pediatría, infectóloga pediatra. Jefa de la División Promoción y Protección de la Salud, área epidemiología, HNRG.

Correspondencia: norbergiglio@gmail.com

Financiación: Este estudio recibió colaboración irrestricta del Laboratorio Sanofi Aventis.

Conflicto de interés: Los autores Castellano V., Giglio N. y Gentile A. han participado como disertantes de conferencias auspiciada por el laboratorio Sanofi Aventis.



Existe un número considerable de recomendaciones y guías para el tratamiento de la fiebre que presentan discrepancias entre ellas.⁵

El objetivo de este trabajo fue realizar una actualización de los conceptos más importantes vinculados al uso de los antitérmicos en pediatría. Se incluyen las siguientes secciones:

1. Conceptos básicos de farmacología pediátrica.
2. Uso de antipiréticos en el niño febril: tipos de antitérmicos, mecanismo de acción, indicaciones, eficacia, vías de administración/dosis y alternancia.
3. Seguridad de los antitérmicos: precauciones y eventos adversos.
4. Precauciones en el tratamiento antitérmico para enfermedades infecciosas, como varicela, dengue y COVID-19.

1. Conceptos básicos de farmacología pediátrica

A partir de las experiencias trágicas acontecidas a lo largo de la historia como las malformaciones asociadas a talidomida en embarazadas, síndrome gris del neonato asociado al cloranfenicol entre otras, la comunidad científica comenzó a considerar que en diferentes etapas de la vida de cada persona, como el nacimiento, infancia, adolescencia, senectud, y embarazo, tendrían implicancias farmacocinéticas y farmacodinámicas diversas para el uso de medicamentos.⁶

Existen diferencias de acuerdo a la edad, entre neonatos e infantes como los mecanismos de metabolismo, biotransformación y excreción de los fármacos. Por ejemplo, la expresión ontogénica de algunas enzimas del citocromo P450 en todas sus isoformas.

También se han observado fenómenos de maduración similares vinculados al proceso de glucuronización de medicamentos, donde este proceso de eliminación de drogas es variable de acuerdo a la edad de los niños.⁷ Finalmente los mecanismos de excreción renal de fármacos son más inmaduros en neonatos que en infantes.⁷

Pero no sólo se presenta la ontogenia (entendida como fenómenos madurativos de expresión fenotípica) en los mecanismos farmacocinéticos, sino también los farmacodinámicos.⁸⁻¹⁰

En conclusión, las variaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas en pediatría deben ser consideradas para definir dosis, intervalos interdosis, indicación del tratamiento farmacológico de acuerdo con el tipo de pacientes, enfermedad

y evidencia científica disponible. Es de destacar que la dosificación basada en el uso racional se encuentra descripta en los prospectos de los medicamentos.

2. Uso de antipiréticos en el niño febril: Diferentes tipos de antitérmicos, mecanismo de acción, indicaciones, eficacia, vías de administración/dosis y alternancia

El objetivo del tratamiento de la fiebre es mejorar el confort del niño, para permitir la hidratación, alimentación, así como disminuir el gasto metabólico y valorar el estado general en condiciones más favorables.¹¹

Resulta importante diferenciar el concepto de fiebre con el de hipertermia. La fiebre es una respuesta fisiológica que resulta en un aumento en el "punto de ajuste" hipotalámico en respuesta a pirógenos endógenos (IL 1, IL6, FNT, Interferón β y γ) o exógenos (patógenos infecciosos y fármacos), que inducen la actividad de las ciclooxigenasas (COX), activando la cascada del ácido araquidónico, aumentando la síntesis de prostaglandinas E2 a nivel del sistema nervioso central. En contraste, la hipertermia es también un aumento de la temperatura corporal por encima de lo normal, pero a diferencia de la fiebre, la hipertermia no responde a una respuesta del hipotálamo sino a la incapacidad de disipar el calor que produce el cuerpo de forma efectiva.¹²

En base a la fisiopatología de la fiebre, los antitérmicos de uso común interfieren en diferentes circuitos de las COXs y prostaglandinas provocando la disminución de la temperatura.

En Latinoamérica los fármacos más utilizados para el tratamiento del niño febril son: el paracetamol, ibuprofeno y la dipirona. La utilización de ácido acetil salicílico (AAS) para el tratamiento de la fiebre, sobre todo causada por infecciones virales, dejó de ser recomendada debido a la asociación de síndrome de Reye en los niños.^{3,13,14}

Después de la publicación de Hurwitz y col. en Estados Unidos la FDA (*Food and Drug Administration*) obligó a los laboratorios fabricantes a advertir sobre el riesgo de síndrome de Reye en los envases o prospectos de las formas infantiles de AAS. Del mismo modo otros organismos regulatorios del mundo reforzaron esta alerta. En consecuencia, el uso del AAS para el tratamiento sintomático de la fiebre disminuyó en todo el mundo.^{15,16}

Estos tres antitérmicos tienen características particulares relacionadas con el mecanismo de acción, efectos, edad y vías de administración y dosis, que se resumen en la *tabla 1*. Existen algunas diferencias de acuerdo a la bibliografía consultada en términos de dosificación y vías de administración.¹⁷⁻¹⁹

La vía de administración oral es la más adecuada si las condiciones clínicas del paciente lo permiten, lo que garantiza una correcta biodisponibilidad. De todas formas, existen formulaciones de uso parenteral para la dipirona y paracetamol en caso de no ser posible la vía oral.¹⁵

En un estudio realizado por Prado J y col.²⁰ se observó que la eficacia y tolerabilidad fueron similares cuando se comparó una dosis única de ibuprofeno oral, dipirona oral o intramuscular en niños de 6 meses a 6 años.

En relación a los efectos relacionados con el descenso de la temperatura y tiempo de normalización de la fiebre se ha observado en dos metaanálisis que, cuando se compara paracetamol con

ibuprofeno, el segundo genera mayor duración del descenso de la temperatura a la hora 6 de la administración²¹ y un efecto antipirético más efectivo a lo largo de las 2, 4 y 6 horas.²² En un estudio multicéntrico donde participaron niños de los países de Argentina, Brasil, México y Chile, cuando se compararon los tres antitérmicos se observó que los mismos son eficaces para bajar la fiebre, aunque la dipirona mostró un mayor descenso de la temperatura, y comparada con el paracetamol mayor duración del periodo afebril.²³

No hay evidencia de la eficacia sobre el uso de tratamiento antitérmico para la prevención de convulsiones febriles.²⁴

La alternancia de antipiréticos para el manejo de la fiebre por parte de los pediatras es una práctica que se utiliza con bastante frecuencia^{13,25} y ha sido asociada en poblaciones con nivel socioeconómico y educativo elevado.²⁶

De acuerdo al metaanálisis de Nabulsi en base a cinco ensayos aleatorizados y controlados, donde se comparó un esquema alternado con la

Tabla 1: Características de los tres antitérmicos más frecuentemente utilizados en pediatría

Antitérmico	Mecanismo de acción antitérmico principal	Efectos (propiedades)	Edad y vía de administración recomendada	Dosis
Paracetamol	Inhibidor de la COX 3. (selectivo en el área preóptica hipotalámica)	Analgésicas y antipiréticas. Sin acción antiinflamatoria.	A partir el nacimiento. ¹ Vía oral. ²	10-15 mg/kg/dosis cada 4-6 hs. ³ Dosis máxima: a partir 50 mg/kg
Ibuprofeno	AINE derivado del ácido propiónico. Inhibidor no selectivo de las enzimas COX 1 y 2.	Antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas.	A partir de los 6 meses. Vía oral.	5-10 mg/kg/dosis cada 6-8 hs. Dosis máxima: 40 mg/kg/día.
Dipirona	AINE derivado de las pirazonas. Inhibidor de la COX con un perfil diferente a otros AINEs. ^(73,74)	Analgésicas, antipiréticas y espasmolítico.	A partir de los 3 meses. Vía oral. ⁴	10 mg/kg/dosis cada 6 hs. Dosis máxima varía de acuerdo a la edad.

1. Antes de los 3 meses debe ser indicado por un profesional médico que lo haya examinado previamente.¹²
2. Sólo se debe utilizar la vía EV cuando esté justificado clínicamente por necesidad urgente de tratar el dolor o la hipertermia y/o cuando no se pueda usar la VO.
3. Tener en cuenta no sobrepasar la dosis máxima diaria.
4. Puede ser administrada por vía parenteral (EV o IM) en caso de no ser posible la VO. Si se considerara la administración parenteral en infantes entre 3 y 11 meses sólo debe inyectarse por vía IM. La administración parenteral debe ser supervisada por el médico ya que presenta un mayor riesgo de reacciones anafilácticas/anafilactoides e hipotensión.



administración de ibuprofeno o paracetamol han mostrado resultados controversiales, sólo tres estudios demostraron diferencias en relación al mayor efecto antipirético de la alternancia.²⁷

Una revisión sistemática reciente mostró una diferencia favorable para el control de la fiebre en un esquema de alternancia cada 6 horas, que además mostro una puntuación de disconfort ligeramente más baja en comparación con la monoterapia, sin observaciones de eventos adversos serios.²⁸

La revisión de Zambrano y col. ha descripto que la alternancia de antitérmicos produce temperaturas promedio más bajas, más rápida reducción de la fiebre, pero con mayor riesgo de potencial toxicidad.²⁹

En términos de recomendaciones institucionales, la Academia Americana de Pediatría aconseja que se utilice un solo antipirético.³⁰ El *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) - Reino Unido considera que los regímenes de alternancia deben utilizarse en niños febriles con disconfort persistente o recurrente.¹¹ Las Guías Canadienses sugieren supervisión y evaluación riesgo/beneficio de esta práctica.³¹ Con relación a otras guías de tratamiento de la fiebre existen otras posiciones controversiales respecto a esta práctica descriptas en Chiapinni y colaboradores.⁵ La mayoría de estos autores refieren que no se cuenta con evidencia necesaria para promover la alternancia y se recomienda la monoterapia como primera línea de tratamiento.

En conclusión, esta práctica podría ser utilizada en caso de ser necesario, teniendo en cuenta que requiere una supervisión médica y prescripción adecuada, para evitar errores de dosificación y hacer un uso racional de los antitérmicos.^{30,32,33}

3. Seguridad de los antitérmicos: precauciones y eventos adversos

La seguridad de los antitérmicos debe ser extremadamente alta, teniendo en cuenta los beneficios marginales de tratar la fiebre, además de que no existe evidencia de que la fiebre empeore el curso de la enfermedad, ni genere complicaciones neurológicas a largo plazo.^{4,34,35} En general su uso durante un tiempo limitado no se ha asociado a eventos adversos. Este tipo de reacciones de acuerdo a la clasificación de Rawlins³⁶ se pueden agrupar como de tipo A, aquellas que dependen del mecanismo de acción del fármaco y de tipo B, las relacionadas con respuestas idiosincráticas con un posible origen inmunológico y/o genético.

A continuación, describiremos los efectos adversos más frecuentes:

Efectos gastrointestinales

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) inhiben la COX 1 a nivel del tracto gastrointestinal, con la concomitante disminución de prostaglandinas que protegen la barrera mucosa gástrica, con el consecuente riesgo de úlceras y sangrados.

El perfil de seguridad de este evento difiere ampliamente entre los AINEs. La mayoría de las series que han evidenciado sangrados gastrointestinales, están descriptas en adultos para el tratamiento del dolor y enfermedades crónicas. Algunas series como la de Laporte, en estudios de caso y controles han mostrado que el riesgo de padecer sangrado gastrointestinal alto entre los antitérmicos/analgésicos fue mayor con la aspirina (OR: 8 IC95% 6,7-9,6), seguido por el diclofenac (OR: 3,7 IC95% 2,6-5,4) entre otros. En relación con el ibuprofeno el riesgo observado fue menor (OR: 3,1 IC95% 2-4,9), al igual que la dipirona (OR: 1,9 IC95% 1,4-2,6).³⁷

Los sangrados gastrointestinales por AINEs son mucho menos frecuentes en la población pediátrica. La incidencia de eventos observada en estudios de seguimiento en unidades de emergencia osciló en un valor aproximado de 2,4 cada 10.000 niños.^{38,39}

Esta baja incidencia observada en el uso de AINEs para el tratamiento de la fiebre se asocia mayoritariamente a infecciones agudas virales que habitualmente tienen una corta duración.^{40,41}

Para evitar este efecto adverso potencial, la recomendación de utilizar protectores de la mucosa gástrica debe ser considerada en niños con factores de riesgo como antecedentes de úlceras, tratamiento prolongado o con altas dosis de AINEs, uso concomitante de anticoagulantes y corticoesteroides.⁴²

Efectos renales

Las prostaglandinas también juegan un papel de relevancia para mantener la integridad de la función renal. El flujo sanguíneo, la filtración glomerular y el sistema renina angiotensina son indirectamente modulados por las prostaglandinas. En función del impacto de los AINEs sobre la COX esta acción farmacológica podría comprometer el funcionamiento renal. El riesgo de daño renal debe ser considerado frente a la deshidratación o comorbilidades asociadas. Los reportes de daño

renal con necrosis papilar y fallos renales reversibles e irreversibles se han observado en niños tratados por tiempo prolongado asociados a factores predisponentes.⁴³

En todos los casos, la hidratación adecuada del niño febril es la norma, además del uso racional de los antitérmicos, que implican la utilización de la mínima dosis eficaz el menor tiempo posible, entre otros.

Efecto sobre la coagulación

La mayoría de los antiinflamatorios no esteroideos tienen inhibición reversible de la enzima tromboxano A2 sintetasa con implicancias en la agregación plaquetaria de la coagulación. Solo la aspirina tiene un mecanismo de inhibición irreversible.

Para niños que van a recibir intervenciones menores como tratamientos dentales y cirugías ambulatorias, el tratamiento por períodos cortos menores a una semana sobre todo con dipirona o paracetamol no estaría asociado con el riesgo de sangrados.⁴⁴ Por otro lado, el uso de AINEs no estaría recomendado en pacientes con púrpura trombocitopénica.⁴⁵

Hepatotoxicidad

El hígado es el sitio principal del metabolismo de muchos fármacos con lo cual existe plausibilidad para que ocurra una lesión hepática. Cuando se administra paracetamol a dosis terapéuticas el riesgo de toxicidad es extremadamente bajo, con una incidencia de 1 a 19 de cada 100 000 personas y menos frecuente en la población pediátrica.^{40,46} Por lo tanto, utilizado a las dosis y períodos apropiados su perfil de seguridad es amplio.^{47,48} De todas formas, debe considerarse que un número considerable de niños que se han intoxicado con paracetamol, lo que resulta fundamental enfatizar en la prevención.⁴⁹

Con respecto al ibuprofeno, la hepatotoxicidad es muy infrecuente. Dado que el cuadro clínico suele acompañarse de un síndrome de hipersensibilidad, el mecanismo que estaría implicado es de una reacción idiosincrática (tipo B). Por otro lado, no puede descartarse que esa lesión pueda ser mediada a través de un metabolito tóxico.

En relación a la dipirona existe riesgo de hepatotoxicidad. Considerando su amplio metabolismo hepático, una revisión reciente demuestra que aún faltan evidencias definitivas sobre este efecto, y debe ser considerado cuando se observe

lesión hepática en pacientes bajo tratamiento con dipirona sin otra causa que lo justifique.⁵⁰

Discrasias sanguíneas

En relación a las reacciones adversas de tipo idiosincráticas (tipo B), la agranulocitosis relacionada al uso de dipirona ha sido un tema de interés en el ámbito científico.^{51,52}

Tanto la dipirona como su metabolito activo no mostraron toxicidad directa medular⁵³ por lo que se postula que el mecanismo es de tipo inmunológico.⁵⁴ En 1986 se publicó el estudio epidemiológico más amplio sobre dipirona, llamado Estudio Boston que arrojó una incidencia de 1,2 casos de agranulocitosis por un millón de personas expuestas a este fármaco, administrado durante una semana y demostró variaciones geográficas en la incidencia de agranulocitosis.⁵⁵

Respecto a la población latinoamericana, el estudio LATIN, describió una frecuencia muy baja de 0,38 casos por millón de personas por año.⁵⁶ González y col. analizaron una cohorte colombiana de 2.747 usuarios de dipirona en un ambiente hospitalario, con una incidencia de eventos adversos globales de 0,3% y no se hallaron casos de agranulocitosis.⁵⁷

La agranulocitosis en niños ha sido menor a la descrita en adultos.⁵⁸⁻⁶¹ En un estudio reciente de farmacovigilancia no se ha reportado este evento entre 1.177 niños.⁶²

4. Precauciones en el tratamiento antitérmico para enfermedades infecciosas, como varicela, dengue y COVID -19

Existe en la literatura información en relación al uso de antitérmicos con la posibilidad de modificar el curso de las enfermedades infecciosas, debido en parte a que el uso de los mismos podría enmascarar la presentación clínica de una complicación bacteriana.

A continuación, se describen una serie de alertas sobre el uso de algunos antitérmicos en enfermedades infecciosas:

- El uso de ibuprofeno en pacientes con varicela se ha asociado a un mayor riesgo de infección invasiva por estreptococo del grupo A.⁶³ Aunque el grado de evidencia no es suficiente para establecer de forma definitiva una relación de causa-efecto, su uso en varicela ha sido contraindicado en guías canadienses y se ha emitido mayor precaución en las guías de la AAP.⁵



- Siendo el dengue una enfermedad que presenta fiebre, cefalea, dolor retroorbitario y muscular además de exantemas y manifestaciones hematológicas, en su fase febril no es posible reconocer si el paciente va a evolucionar a la curación espontánea o es el comienzo de un dengue de curso grave, asociado a hemorragias y shock; es por ello que el tratamiento con AINE en esta etapa presenta incertidumbre sobre la evolución clínica del cuadro.⁶⁴

Mucho se ha discutido la fisiopatología de los sangrados, sin embargo, en la actualidad no existe una hipótesis confirmada. Las causas de sangrado en el dengue son múltiples, e incluyen fenómenos vasculares y alteraciones de la coagulación por acción cruzada de algunos anticuerpos antivirales contra el plasminógeno. Por otro lado, se ha descrito un desbalance entre los mecanismos de la coagulación y los de la fibrinólisis.⁶⁵

En función de las descripciones clínicas vinculadas a la potencial aparición de dengue hemorrágico y teniendo en cuenta que gran parte de los AINEs y similares tienen una acción inhibitoria sobre ciclooxigenasas y la tromboxano A2 sintetasa, resulta plausible que el tratamiento de la fiebre con AINEs podría agravar aún más la sintomatología hemorrágica ocasionada *per se* por el virus. La Sociedad Argentina de Pediatría y el Centro de Control de Infecciones de Estados Unidos recomiendan el tratamiento del cuadro febril con Paracetamol.^{64,66} La Organización Panamericana de la Salud en su reporte para manejo clínico de Dengue junto al Ministerio de Salud de Paraguay y la Agencia Canadiense de Desarrollo internacional, destaca que los pacientes ambulatorios pueden ser tratados con paracetamol. Sin embargo, agrega que en casos de niños con extremo discomfort por la fiebre se puede utilizar la dipirona.⁶⁷

El uso de dipirona en el tratamiento de fiebre por Dengue se asoció con un riesgo mayor de dengue hemorrágico en un estudio realizado en adultos en Colombia, si bien los autores no explicitan cuáles han sido los factores biológicos que podrían explicar este fenómeno.⁶⁸ Aunque en otro estudio de seguimiento prospectivo no observaron complicaciones en pacientes con dengue tratados con dipirona.⁶⁹

En Bolivia se ha realizado un ensayo clínico controlado aleatorizado en 79 pacientes pediátricos con dengue con signos de alarma

que compara paracetamol y dipirona. Los resultados mostraron que no se observaron diferencias significativas en cuanto a hemorragias importantes y tiempo de hospitalización. Tampoco se observaron cambios significativos en valores de laboratorio como disminución de las plaquetas, glóbulos blancos, los valores del hematocrito ni transaminasas en ambos grupos durante el seguimiento de los pacientes. Los autores concluyeron que el uso de dipirona en el tratamiento de la fiebre en el dengue con signos de alarma es una alternativa al paracetamol razonablemente segura, ya que no se relaciona con alteraciones que aumentan la morbimortalidad.⁷⁰

- Finalmente, frente a la pandemia de COVID-19, la Agencia Francesa de Medicamentos emite una advertencia donde sugiere un aumento del riesgo de complicaciones con el uso de ibuprofeno y ketoprofeno en pacientes con COVID-19 entre otros medicamentos.⁷¹ En contraposición el Colegio Americano de toxicología médica sugirió que no existe prueba de concepto para justificar el valor de riesgo hallado y sugiere continuar con los antitérmicos de uso común.⁷²

Entre el 15 y el 18 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) y las Autoridades Reguladoras como la EMA, el NHS del Reino Unido, la AEMPS en España y la HPRA en Irlanda también se han manifestado que no existe evidencia que permita afirmar un agravamiento de la infección por COVID-19 en pacientes tratados con ibuprofeno y otros antitérmicos. La EMA recomienda que ante la presencia de fiebre por COVID-19 se consideren el uso terapéutico de las opciones disponibles incluyendo paracetamol, ibuprofeno y dipirona.

CONCLUSIONES

El manejo farmacológico del niño febril debe estar basado en guías de recomendaciones, con la mejor evidencia posible, junto con un seguimiento cercano del cuadro por parte del pediatra.

Los principales fármacos para tratar la fiebre tienen un perfil de eficacia y seguridad adecuado.

Las revisiones sobre el manejo del niño febril deben estar actualizadas al igual que la farmacovigilancia, en vistas de la aparición de nuevos conocimientos farmacológicos y eventos asociados a los antitérmicos de uso frecuente. Esto permitirá

realizar la elección del antitérmico basado en un uso racional y adecuado a las circunstancias de cada paciente en su entorno social y epidemiológico.

BIBLIOGRAFÍA

- Hay AD. The prevalence of symptoms and consultations in pre-school children in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC): A prospective cohort study. *Fam Pract.* 2005;22(4):367-74.
- Evans S, Repasky E, Fisher D. Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat. *Nat Rev Immunol* 2015;15(6):335-49. doi: 10.1038/nri3843. Epub 2015 May 15.
- Castellano VE, Talamona N, Giglio N, et al. Conocimientos y manejo de la fiebre en padres de niños menores de 5 años en un Hospital Pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(2):89-94.
- El-Radhi AS. Why is the evidence not affecting the practice of fever management? *Arch Dis Child.* 2008;93(11):918-920.
- Chiappini E, Bortone B, Galli L, et al. Guidelines for the symptomatic management of fever in children: systematic review of the literature and quality appraisal with AGREE II. *BMJ Open* 2017;7:e015404.
- Halpern SA. *American pediatrics: the social dynamic of professionalism, 1880-1980.* Berkeley: University of California Press, 1988:52.
- Giglio D, Malozowski S. Prescripciones fuera de prospecto. *Arch Argent Pediatr* 2004;102(2):121-4.
- Koren G, Cairns J, Chitayat D, et al. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet* 2006;368(9536):704.
- Wilson J. An update on the Therapeutic Orphan. *Pediatrics* 1999;104:585-590.
- Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, et al. Developmental Pharmacology - Drug Disposition, Action, and Therapy in Infants and Children. *N Engl J Med* 2003;349(12):1157-67.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) feverish illness in children younger than 5 years. May 2013. Disponible en [guidance.nice.org.uk/cg160](https://www.nice.org.uk/cg160). Acceso 1 de Septiembre 2020.
- Sullivan J, Henry C. Farrar, and the Section on Clinical Pharmacology and Therapeutics, and Committee on Drugs. Clinical Report-Fever and Antipyretic Use in Children. *Pediatrics* 2011;127:580.
- Giglio N, Talamona N, Castellano VE, et al. Encuesta sobre conocimiento, hábitos de prescripción y manejo de la fiebre en pediatras de un hospital pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(3):204-213.
- Kamel Escalante MC, Abdennour A, Farah A, et al. Prescription patterns of analgesics, antipyretics, and non steroidal anti-inflammatory drugs for the management of fever and pain in pediatric patients: a cross-sectional, multicenter study in Latin America, Africa, and the Middle East. *Pragmat Obs Res.* 2019;10:41-51.
- Hurwitz ES, Barrett MJ, Bergman D, et al. Public Health Service study on Reye's syndrome and medications. Report of the pilot phase. *N Engl J Med* 1985;313(14):849-857. DOI: 10.1056/nejm198510033131403 PMID: 4033715.
- Administración Nacional de Alimentos Medicamentos y Tecnología Médica 2006;14(4):49-64.
- Formulario farmacéutico Hospital Garrahan. [Consulta: 9 de Octubre de 2020]. Disponible en: <https://farmacia.garrahan.gov.ar/Vademecum/Busqueda>.
- ANMAT. Vademecum Nacional de Medicamentos. Argentina. Dipirona Endovenosa/ Intramuscular. N° de Certificado 9418. Disponible en: <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/presentacion.zul> [Consulta: 16 de Enero de 2021].
- ANMAT. Vademecum Nacional de Medicamentos. Argentina. Paracetamol Solución Inyectable. N° de Certificado 57426. Disponible en: <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/presentacion.zul> [Consulta: 16 de Enero de 2021].
- Prado J, Daza R, Chumbes O, et al. Antipyretic efficacy and tolerability of oral ibuprofen, oral dipyrrone and intramuscular dipyrrone in children: a randomized controlled trial. *Sao Paulo Med J* 2006; 124:135-40.
- Purssell E. Treating fever in children: paracetamol or ibuprofen? *Br J Comm Nurs* 2002;7:316-20.
- Perrot DA, Piira T, Goodeenough B, et al. 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. doi: 10.1001/archpedi.158.6.521.
- Wong A, Sibbald A, Ferrero F, et al. Antipyretic effects of dipyrrone versus ibuprofen versus acetaminophen in children: Results of a multinational, randomized, modified double-blind study. *Clin Pediatr* 2001;40:313-24. doi: 10.1177/000992280104000602.
- Offringa M, Newton R, Cozijnsen MA, et al. Prophylactic drug management for febrile seizures in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2(2):CD003031. doi: 10.1002/14651858.CD003031.pub3.
- Mayoral CE, Marino R V, Rosenfeld W, et al. Alternating antipyretics: is this an alternative? *Pediatrics.* 2000;105(5):1009-12. doi: 10.1542/peds.105.5.1009.
- Pereira G, Tavares N, Mengue S, et al. Therapeutic procedures and use of alternating antipyretic drugs for fever management in children. *J Pediatr (Rio J).* 2013;89(1):25-32. doi: 10.1016/j.jped.2013.02.005.
- Nabulsi M. Is combining or alternating antipyretic therapy more beneficial than monotherapy for febrile children? *BMJ* 2009;339:b3540. doi: 10.1136/bmj.b3540.
- Trippella G, Ciarcià M, de Martino M, et al. Prescribing Controversies: An Updated Review and Meta-Analysis on Combined/Alternating Use of Ibuprofen and Paracetamol in Febrile Children. *Front*



- Pediatr 2019;7:217. doi:10.3389/fped.2019.00217. PMID: 31231621; Citado en: PubMed; PMCID: PMC6560148.
29. Rueda Zambrano F, Caseres Corredor P. Estado actual del manejo de la fiebre en niños. *MedUNAB*, 2011;13(3):146-158.
 30. American Academy of Pediatrics. Health issues. Medications used to treat fever. Disponible en: <http://www.healthychildren.org/English/health-issues/conditions/fever/Pages/Medications-Used-to-Treat-Fever.aspx> Accessed October 1, 2020.
 31. Canadian CPG Infobase: Clinical Practice Guidelines Database. Acceso 1 de Septiembre 2020. Disponible en: www.cma.ca/En/Pages/clinical-practice-guidelines.aspx
 32. Medscape Pharmacists © 2011 WebMD, LLC Cite this: Alternating Acetaminophen and Ibuprofen in Children: Unsafe? - Medscape - Mar 21, 2011.
 33. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. Acetaminophen toxicity in children. *Pediatrics*. 2001;108(4):1020-4. doi: 10.1542/peds.108.4.1020.
 34. Schmitt BD. Fever in childhood. *Pediatrics*. 1984;74(5 pt 2):929-936.
 35. Adam HM. Fever and host responses. *Pediatr Rev*. 1996;17(9):330-331.
 36. Rawlins M, Thompson J. Pathogenesis of adverse drug reactions. In: Davies DM, ed. *Textbook of Adverse Drug Reactions*. Oxford, England: Oxford University Press; 1977.
 37. Laporte JR, Ibáñez L, Vidal X, et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf*. 2004;27(6):411-20. doi: 10.2165/00002018-200427060-00005.
 38. Bianciotto M, Chiappini E, Raffaldi I et al. Drug use and upper gastrointestinal complications in children: a case-control study. *Arch Dis Child*. 2013;98:218-21. doi: 10.1136/archdischild-2012-302100. Epub 2012 Dec 21.
 39. Grimaldi-Bensouda L, Abenhaim L, Michaud L et al. Clinical features and risk factors for upper gastrointestinal bleeding in children: a case-crossover study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010; 66:831-7. doi: 10.1007/s00228-010-0832-3. Epub 2010 May 16.
 40. Schechter N, Berde Ch, Yaster Editors. *Pain in infants and adolescents*. Williams & Wilkins ISBN 0-683-07588-8.
 41. Manukesla E, Olkkola K T. Pediatric Pain Management. *Int Anesthesiol Clin Winter* 1991;29(1):37-55.
 42. Lanza F, Chan F, Quigley E, et al. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009;104(3):728-38. doi: 10.1038/ajg.2009.115. Epub 2009 Feb 24.
 43. Patzer L. Nephrotoxicity as a cause of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(12):2159-73. doi:10.1007/s00467-007-0721-x. Epub 2008 Jan 29.
 44. Jackson DL, Moore PA, Hargreaves KM. Preoperative nonsteroidal of postoperative dental pain. *J Am Dent Assoc* 1989;119:641-647.
 45. Sanz M, García V. Controversias en el manejo de la trombocitopenia inmune primaria. *Unidad de Hematología y Oncología Médica Hospital J.M. Morales Meseguer Murcia*. 2015 P. Permanyer.
 46. Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA. Drug-induced liver injury. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(1):95-106. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.09.016.
 47. Conaghan PG. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatol Int*. 2011;32(6):1491-1502. doi: 10.1007/s00296-011-2263-6.
 48. Zhou Y, Boudreau DM, Freedman AN. Trends in the use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general U.S. population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;23(1):43-50. doi: 10.1002/pds.3463. Epub 2013 May 30.
 49. Mintegui S, Grupo de Trabajo de Intoxicaciones de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría. *Manual de intoxicaciones en Pediatría 3ª edición*. Madrid. 2012: 119-132.
 50. Lutz M. Metamizole (Dipyrone) and the Liver: A Review of the Literature. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2019;59(11):1433-1442. Disponible en: <https://www.studocu.com/pe/document/universidad-nacional-mayor-de-san-marcos/biologia-celular/resumenes/metamizole-dipyrone-and-the-liver-a-review-of-the-literature/5458669/view>. (Acceso 29-10-2020).
 51. Buitrago-González T, Calderón-Ospina C, Vallejos-Narváez Alvaro. Dipirone: ¿Beneficios subestimados o riesgos sobredimensionados? Revisión de la literatura. *Rev. colomb. cienc. quim. farm.* [online]. 2014;43(1):173-195. ISSN 0034-7418. <http://dx.doi.org/10.15446/rcciquifa.v43n1.45472>.
 52. Shah RR. Metamizole (dipyrone)-induced agranulocytosis: Does the risk vary according to ethnicity? *J Clin Pharm Ther*. 2019;44(1):129-133. doi: 10.1111/jcpt.12768. Epub 2018 Oct 11.
 53. García-Martínez JM, Fresno-Vara JA, Lastres P, et al. Effect of metamizol on promyelocytic and terminally differentiated granulocytic cells. Comparative analysis with acetylsalicylic acid and diclofenac. *Biochem Pharmacol* 2003;65:209-217
 54. Espinosa-Rosales F, Bergés-García A, Coronado-Zarco I. Consenso Mexicano para la prescripción de inmunoglobulina G como tratamiento de reemplazo e inmunomodulación. *Acta Pediatr Mex*. 2018;39(2):134-171.
 55. Risks of Agranulocytosis and Aplastic Anemia: A First Report of Their Relation to Drug Use With Special Reference to Analgesics. *JAMA*. 1986;256(13):1749-1757. doi:10.1001/jama.1986.03380130077032.
 56. Hammerschlag N, Maluf E, Paquini R, et al. LATIN Study: incidence of aplastic anemia and agranulocytosis in Latin America. *Sao Paulo Med J* 2005;123:

- 101-4. doi: 10.1590/s1516-31802005000300002. Epub 2005 Jul 8.
57. González-Cárdenas VH, Laverde-Gaona LA, Cabarique-Serrano SH, et al. Análisis de la incidencia de eventos adversos relacionados a aplicación de dipirone. *Rev Colomb Anesthesiol.* 2018;46:125-131.
58. Kötter T, da Costa B, Fässler M, et al. Dipirone-associated adverse events: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(4):e0122918. doi: 10.1371/journal.pone.0122918. eCollection 2015.
59. Andrade S, Martinez C, Walker A. Comparative safety evaluation of non-narcotic analgesics. *J Clin Epidemiol* 1998;51:1357-65. doi: 10.1016/s0895-4356(98)00076-6.
- 60-Blaser LS, Tramonti A, Egger P, et al. Hematological safety of dipirone: retrospective analysis of WHO and Swiss spontaneous safety reports. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71:209-17. doi: 10.1007/s00228-014-1781-z. Epub 2014 Nov 18.
61. Stammschulte T, Ludwig WD, Mühlbauer B, et al. Metamizole (dipyrone) associated agranulocytosis. An analysis of German spontaneous reports 1990-2012. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71:1129-38. doi: 10.1007/s00228-015-1895-y. Epub 2015 Jul 15.
62. De Leew TG, Dirckx M, Gonzalez Candela A, et al. The use of dipyrone (dipirone) as an analgesic in children. What's the evidence. A review. *Paediatr Anaesth* 2017;27(12):1193-1201. doi: 10.1111/pan.13257. Epub 2017 Oct 12.
63. Mikaeloff Y, Kezouh A, Suissa S. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of severe skin and soft tissue complications in patients with varicella or zoster disease. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;65(2):203-9. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.02997.x. Erratum in: *Br J Clin Pharmacol.* 2010;69(6):722. Citado en: PubMed; PMID: 18251759; PMCID: PMC2291221.
64. Kay M. Tomashek. CDC Commentary: Consider Dengue Fever in Patients Returning From the Tropics-Medscape-Jul19,2010. [Consulta: 9 de Octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.medscape.com/viewarticle/724964>
65. Martinez Torres E. Dengue. *Estud. av.* [online]. 2008;22(64):33-52. <https://doi.org/10.1590/S0103-40142008000300004>.
66. Sociedad Argentina de Pediatría. Consenso de Dengue. 2016. [Consulta: 9 de Octubre de 2020]. Disponible en: https://www.sap.org.ar/docs/profesionales/consensos/consenso_dengue_sap2016.pdf.
67. Paraguay. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Organización Panamericana de la Salud. DENGUE: Guía de Manejo Clínico. Asunción: OPS, 2012. [Consulta: 9 de Octubre de 2020]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/10101>.
68. Díaz-Quijano F, Villar-Centeno L, Martínez-Vega R. Efecto de la administración temprana de dipirone sobre la gravedad del dengue en una cohorte prospectiva. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23(10):593-7. DOI: 10.1157/13081567.
69. Rojas Rosaldo A, Toledo Almaraz R, Rojas Rosaldo M. Indicación del metamizol en pacientes con dengue clásico y dengue hemorrágico. *Med Int Mex* 2006;22:297-301.
70. Céspedes M, Gutiérrez S, Torrico A, et al. Efectos de la administración de dipirone en niños tratados por dengue con signos de alarma. *Rev Soc Bol Ped* 2015;54 (3):121-9.
71. Micallef J, Soeiro T, Jonville-Béra AP; French Society of Pharmacology, Therapeutics (SFPT). Non-steroidal anti-inflammatory drugs, pharmacology, and COVID-19 infection. *Therapie.* 2020;S0040-5957(20):30092-5.
72. Chary M, Barbuto A, Izadmehr S, et al. COVID-19: Therapeutics and Their Toxicities. *American College of Medical Toxicology* 2020. *J Med Toxicol.* 2020;16(3):284-294.
73. Malvar Ddo C, Soares DM, Fabrício AS, et al. The antipyretic effect of dipyrone is unrelated to inhibition of PGE(2) synthesis in the hypothalamus. *Br J Pharmacol.* 2011;162(6):1401-1409. doi:10.1111/j.1476-5381.2010.01150.x.
74. Jasińska A, Maślanka T, Jaroszewski JJ. Pharmacological characteristics of metamizole. *Pol J Vet Sci.* 2014;17(1):207-14. doi: 10.2478/pjvs-2014-0030. Citado en: PubMed; PMID: 24724493.

Texto recibido: 18 de noviembre de 2020.

Aprobado: 11 de marzo de 2021.

Financiación: Este estudio recibió colaboración irrestricta del Laboratorio Sanofi Aventis.

Conflicto de interés: Los autores Castellano V, Giglio N, y Gentile A han participado como disertantes de conferencias auspiciada por el laboratorio Sanofi Aventis.

Forma de citar: Giglio ND, Castellano VE, Talamona N et al. Actualización del manejo farmacológico de la fiebre en pediatría. *Rev. Hosp. Niños (B. Aires)* 2021;63 (280):12-20.