

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS Fundada en 1551

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

UNIDAD DE POST GRADO

Comparación de la eficacia antipirética de ibuprofeno oral, metamizol oral y metamizol intramuscular en pacientes pediátricos

TESIS para optar el Título de: ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

AUTOR

JUDITH PRADO CORRALES

ASESORES Dr. CARLOS ÁLAMO Dra. LOURDES AGÜERO

LIMA – PERÚ 2003

Agradecimientos .	1
RESUMEN .	3
ABSTRACT .	5
INTRODUCCIÓN .	7
TERMORREGULACIÓN .	8
FISIOPATOLOGÍA DE LA FIEBRE .	9
MEDICIÓN DE TEMPERATURA .	10
SITIOS DE MEDICIÓN DE TEMPERATURA . .	10
TRATAMIENTO DE LA FIEBRE .	11
MÉTODOS FÍSICOS . .	12
FÁRMACOS ANTIPIRÉTICOS . .	13
IBUPROFENO .	14
METAMIZOL O DAPIRONA .	17
MÉTODOS .	21
POBLACIÓN DE ESTUDIO .	21
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN . .	21
DESARROLLO DEL ESTUDIO .	22
MEDICAMENTOS EN ESTUDIO .	23
EVALUACIONES .	24
TAMAÑO DE MUESTRA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO . .	24
RESULTADOS . .	27
DEMOGRÁFICOS .	27
EFICACIA ANTIPIRÉTICA . .	29
SÍNTOMAS ASOCIADOS A FIEBRE . .	30
REACCIONES ADVERSAS . .	32
DISCUSIÓN .	33
BIBLIOGRAFÍA .	37

ANEXOS .	43
Anexo 1 . .	43
Anexo 2 . .	44
Anexo3 .	45
TEXTO COMPLETO EPUB . .	47

Agradecimientos

A mis padres, por ser quienes son.

A mis hermanos, por su apoyo permanente.

A mis pacientes, por ser la razón de mi vida profesional.

A mis maestros, por la bondad de compartir su sapiencia y experiencia.

A mis amigos, por ser mis hermanos mas allá del nexo sanguíneo.

A mis tutores, Dr. Álamo y Dra. Agüero por la guía y apoyo constantes.

A mis coautores, Raúl Daza, Oscar Chumbes e Iván Loayza, por el compromiso y responsabilidad como investigadores.

Al personal del Instituto de Salud del Niño, por contribuir día a día en la capacitación de pediatras y personal de salud comprometidos con nuestra niñez.

Al personal de Emergencia del HONADOMANI “San Bartolomé” por el apoyo desinteresado en la culminación del presente trabajo.

A los Laboratorios ROEMMERS y SANITAS, por la confianza.

RESUMEN

Objetivos: Comparar la eficacia antipirética de ibuprofeno oral (10 mg/kg), metamizol oral (15 mg/kg) y metamizol intramuscular (15 mg/kg) en pacientes pediátricos a las dos horas de seguimiento; comparando además el tiempo de remisión de fiebre, el tiempo de remisión de síntomas asociados a fiebre y los efectos indeseables inmediatos.

Diseño: Ensayo clínico randomizado, ciego simple, realizado en el Servicio de Emergencia del HONADOMANI “San Bartolomé”-Lima.

Participantes: 75 niños con edades de 6 meses a 6 años de edad, con temperatura rectal mayor o igual a 38,3°C y menor a 39,8°C, que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión; fueron asignados de manera randomizada a cualquiera de los tres grupos de estudio.

Resultados: Se incluyeron 25 pacientes para recibir ibuprofeno oral, 24 para metamizol oral y 26 para metamizol intramuscular. La reducción de temperatura fue similar en los tres grupos de estudio, la gradiente de caída de temperatura fue similar, excepto en la medición los 30 minutos, en la que el grupo de ibuprofeno oral tuvo una mayor disminución de temperatura ($p=0,033$). No se encontró diferencia en cuanto a la disminución de síntomas asociados a fiebre. Solo un paciente presentó efectos indeseables inmediatos, urticaria leve, del grupo ibuprofeno.

PALABRAS CLAVE: fiebre, metamizol, ibuprofeno, pediatría.

ABSTRACT

The most frequent antipyretics used in Perú are acetaminophen, ibuprofen and metamizol; however, there are a few studies which compare the antipyretic efficacy between metamizol and acetaminophen or metamizol and ibuprofen.

Objectives: the aim of this study was to compare the antipyretic efficacy of oral ibuprofen (10mg/kg), oral metamizol (15 mg/kg) and intramuscular metamizol (15 mg/kg) in pediatric patients at two hours-follow up; it was also to compare time of fever remission, time of symptoms associate to fever remission and immediate undesirable effects.

Design: it was performed a randomized clinical trial, simple blinded, at the emergency department of HONADOMANI "San Bartolomé"- Lima.

Participants: this study was conducted among 75 children aged 6 months to 6 years presenting with rectal temperature ≥ 38.3 °C and < 39 °C, who fulfilled inclusion and exclusion criterions; they were random assigned in one of the three groups of study.

Results: the 75 patients had similar demographics characteristics. 25 patients received oral ibuprofen, 24 patients received oral metamizol and 26 patients received intramuscular metamizol. Temperature remission was similar in the three groups of study, the gradient of temperature fall was similar too, except at 30 minutes follow-up. At that time, the oral ibuprofen group had a mayor diminishing of temperature ($p =,03$). There were no difference in diminishing of fever associated symptoms. Only one patient of the ibuprofen group had a slight urticaria as an immediate undesirable effect.

Key words: fever, children, ibuprofen, dipyrone.

INTRODUCCIÓN

La fiebre es uno de los síntomas motivo de consulta pediátrica más frecuentes, llegando a ser cerca del 20% los niños que acuden a emergencia por presentarla. Es la manifestación más común e irrefutable de enfermedad y como tal, es reconocida por médicos y pacientes ^{(1) (2) (3)}.

La fiebre es una respuesta integrada compleja, autonómica, neuroendocrina y ambiental, adaptativa; que es usada como parte de la respuesta de fase aguda en reacciones inmunes. Se encuentra en una variedad de infecciones y también en condiciones inflamatorias no infecciosas. Existe considerable evidencia in vitro de que una variedad de funciones de defensa inmune funcionan mejor a temperaturas febriles que a temperatura normal ^{(4) (5) (6) (7)}.

La temperatura corporal, similar a otros aspectos fundamentales de la biología humana, esta estrechamente regulada por mecanismos de control intrincados. Ese control homeostático posee una ritmicidad diurna previsible, incrementando desde su nadir de 36°C en la madrugada, hasta aproximadamente 37,5°C al terminar la tarde. Una variedad de desordenes pueden elevar la temperatura corporal; cuando ellos resultan de la alteración del centro termorregulador son llamadas hipertermia, mientras si resulta de una respuesta homeostática intacta, son categorizadas como fiebre. Según las observaciones originales de Wunderlich mediante medición oral de la temperatura corporal en pacientes de 18 a 40 años, la temperatura promedio es de $36,8 \pm 0,4^{\circ}\text{C}$ con su nadir a las 6am y el cenit a la 4pm., la temperatura oral máxima normal a las 6am es 37,2°C y a las 4pm 37,7°C. El ritmo circadiano normal a 24 horas tiene una variación de

0,5°C, pero ocasionalmente la fiebre se puede ver cuando es mayor a 1°C (8) (9) (10) (11).

La fiebre se define como una temperatura por encima del rango normal. Temperatura rectal mayor de 38,2°C, oral mayor de 37,8°C, y axilar mayor de 37,2°C. Mientras la temperatura corporal normal se reporta como 37°C. La elevación media de 38 a 38,5°C puede ser causada por el ejercicio, sobre abrigo, baño con agua caliente, o alimentos y bebidas calientes. Si se sospecha una de esas causas, el factor debe ser eliminado y reevaluar la temperatura dentro de una hora. La temperatura corporal, medida en arteria pulmonar, es 0,4°C mayor que la oral, y 0,2 °C menor que la rectal. La temperatura en membrana timpánica es 0,8°C menor que la rectal; y la temperatura oral es 0,4°C menor que la rectal (10) (3).

Entre los signos que acompañan la fiebre se incluyen taquicardia (elevación de la frecuencia de 10 latidos por minuto aproximadamente por cada grado centígrado), taquipnea (incremento de la frecuencia respiratoria aproximadamente 2,5 respiraciones por minuto por cada grado centígrado) con estertores ocasionales, reducción de la actividad, hipersomnolia, escalofríos, artralgias, mialgias, anorexia, y fatiga, entre otros (11).

Una de las razones dadas con frecuencia para justificar la supresión de fiebre es que el costo metabólico de la fiebre excede sus beneficios clínicos. En efecto, el costo metabólico y cardiovascular de la fiebre es substancial, con aumento de la respuesta metabólica con escalofríos, vasoconstricción periférica mediada por norepinefrina y aumento de la presión arterial asociada. Por las potenciales consecuencias adversas de esos efectos metabólicos en la función cardiovascular y pulmonar, la fiebre ha sido tratada con énfasis en pacientes con enfermedades respiratorias o cardíacas conocidas (12). Una elevación de temperatura genera un incremento del consumo de energía cercano a 10% por cada grado centígrado. Estos cambios se acompañan de aumento del consumo de oxígeno de 10 a 12% por cada grado centígrado de elevación (1).

Los principales beneficios de la reducción sintomática de fiebre son, mejoría del estado general y disminución del riesgo de deshidratación y de crisis convulsivas (13).

TERMORREGULACIÓN

La temperatura corporal es dada por un balance entre la producción y pérdida de calor. La temperatura corporal central es mantenida normalmente por el hipotálamo anterior en un punto prefijado de $37 \pm 1-1,5$ °C, mediante un grupo neuronal especializado que responde a la integración de información para frío y calor periféricos y de la temperatura de la sangre circulante en el hipotálamo, conocido como centro termorregulador (1) (9).

La fiebre aparece cuando hay un ajuste a la elevación transitoria del punto prefijado del centro termorregulador, la cual se produce como resultado de la interacción de diversos procesos infecciosos y no infecciosos (inflamatorios) con el mecanismo de defensa del huésped, mediado por citoquinas. Este ascenso es manifestación de la

existencia de un centro termorregulador funcional y aunque las temperaturas pueden llegar a ser altas, son reguladas mediante mecanismos termolíticos dependientes de un control hipotalámico siempre presente, que impide se produzca la muerte o daños irreversibles al huésped⁽¹⁾.

La fiebre es diferente a la hipertermia, ya que durante la fiebre la temperatura del huésped se comporta como si el punto del termorregulador estuviera elevado, y se incrementa la producción de calor, mientras que durante la hipertermia la temperatura corporal esta por encima del punto del centro termorregulador. Durante la hipertermia la temperatura corporal es mayor que el centro termorregulador, y el individuo usa ambos medios fisiológicos y adaptativos para disminuir la temperatura corporal⁽¹⁴⁾. En contraste con la fiebre, la hipertermia no es mediada por pirógenos o por la interleucina 1⁽¹¹⁾.

FISIOPATOLOGÍA DE LA FIEBRE

En la producción de fiebre la investigación se centra en la hipótesis global de que la fiebre es resultado de procesos fisiológicos puestos en marcha por un estímulo externo. En 1948, Becson aisló una sustancia inductora de fiebre de los leucocitos del huésped, leucocitos pirógenos que luego se conocieron como pirógenos endógenos⁽¹¹⁾.

Los pirógenos endógenos se originan dentro del cuerpo y tienen la capacidad de inducir fiebre actuando sobre el centro termorregulador hipotalámico. Los pirógenos exógenos se originan fuera del cuerpo y son capaces de inducir la producción de IL-1⁽¹¹⁾.

El resultado final de los complejos mecanismos termorreguladores es una elevación del punto fijo termostático a un nivel febril, que a continuación estimula a nervios eferentes, especialmente fibras simpáticas que inervan vasos sanguíneos periféricos, para iniciar la conservación de calor (vasoconstricción) y la producción de calor (temblores). Esto puede apoyarse también por medio de conductas orientadas a incrementar la temperatura central, como buscar un ambiente cálido o cubrirse con cobertores. El aumento resultante persiste hasta que la temperatura corporal se eleva para aproximarse al nuevo nivel fijado en el centro termorregulador. El nuevo nivel fijado retorna a la normalidad si la concentración de IL-1 desciende o cuando se administran antipiréticos bloqueadores de la síntesis de prostaglandinas. La normalización de la temperatura se inicia por vasodilatación y sudoración mediante incremento del riego sanguíneo cutáneo controlado por fibras simpáticas⁽¹¹⁾.

El calor corporal se pierde por medio de cuatro modalidades físicas: radiación, evaporación, convección y conducción. En general, 60% del calor total se pierde por radiación, que es la transferencia de calor desde la superficie cutánea al medio externo por medio de ondas electromagnéticas. Casi una cuarta parte se pierde por evaporación en piel y pulmones, y ocurre cuando el agua se convierte de líquido en gas. Convección es la transferencia de calor a través del movimiento de aire o líquido que rodean la superficie de la piel. Conducción es la transferencia de calor entre dos objetos en

contacto directo y a diferentes temperaturas. Es la principal manera de perder calor desde regiones centrales hacia la superficie ⁽¹¹⁾.

MEDICIÓN DE TEMPERATURA

Anders Celsius en 1742 estableció la escala Celsius, utilizando como índices los puntos de congelación y ebullición del agua. En 1835 Antoine Becquerel y Gilbert Breshet establecieron como temperatura promedio normal 37°C ⁽¹¹⁾.

En condiciones ideales la temperatura debe medirse en los receptores centrales del hipotálamo, donde se fija la temperatura corporal, o en tórax cerca de la arteria pulmonar. Por razones obvias, esto no puede efectuarse en el ser humano. En vez de ello, se sugiere considerar como temperatura central la registrada en esófago o en la membrana timpánica, muy relacionadas con la temperatura de la sangre que irriga hipotálamo. Sin embargo, en la práctica clínica, el registro de temperatura rectal, aunque ligeramente menos precisa que la temperatura en esófago o en membrana timpánica, es el método utilizado con mayor amplitud para medir la temperatura central ⁽¹¹⁾.

El termómetro mas utilizado en nuestro medio es el termómetro capilar de vidrio lleno de mercurio, que funciona con la expansión del mercurio líquido con cada unidad que se eleva la temperatura del cuerpo. La tensión superficial en el punto de constricción evita que el mercurio regrese al bulbo, permitiendo la lectura en cualquier momento posterior. El termómetro de mercurio puede fallar para satisfacer los requerimientos de precisión, por lo que se recomienda usar el mismo termómetro a todo lo largo de la enfermedad de un niño. Es muy específico y económico, pero su medición puede tomar varios minutos ⁽¹¹⁾ (10).

SITIOS DE MEDICIÓN DE TEMPERATURA

La medición de temperatura en niños puede ser difícil, sobre todo por la dificultad de conseguir su cooperación. Dado que muchas veces el manejo terapéutico dependerá de una adecuada y confiable medición de temperatura, es necesario saber que esta varía según los distintos sitios de medición ⁽¹⁵⁾.

La medición de temperatura rectal es frecuentemente preferida por el personal de salud, pero poco aceptada por niños y padres ⁽¹⁵⁾. La principal indicación para medir la temperatura rectal es cuando se requieren mediciones precisas, como ocurre en unidades de cuidados intensivos pediátricos, en pacientes con hipertermia o hipotermia, o con fines de investigación ⁽¹¹⁾. La temperatura rectal debe medirse al menos durante 3 a 5 minutos con el termómetro de mercurio, la medición rectal adecuada es a 2 cm por dentro de la ampolla rectal, si la lectura se realiza antes la temperatura puede ser subestimada ⁽¹⁵⁾. Un argumento para la no utilización de la termometría rectal es por el

riesgo de ruptura del termómetro, injuria rectal e infecciones. El riesgo ha sido exagerado, ya que el riesgo de perforación rectal por termómetro es de menos de uno en dos millones ⁽¹⁶⁾. La temperatura rectal media normal es habitualmente de 36,9°C por la mañana y 37,5°C por la tarde, con intervalo de 36 a 37,9°C, siempre desciende durante el sueño nocturno ⁽¹¹⁾.

Existe la practica inadecuada de calcular la temperatura corporal agregando 0,5°C a la temperatura axilar, o restando 1°C a la temperatura rectal. Craig et al. realizó una revisión de 34 estudios randomizados controlados, incluyendo 5528 pacientes, en los cuales la temperatura axilar fue menor que la rectal. La diferencia media de temperatura rectal con axilar para termómetros de mercurio fue de 0,25°C (rango -0,15 – 0,65°C) y para termómetros electrónicos fue de 0,85°C (-0,19-1,9°C) ⁽¹⁵⁾.

Al correlacionar la temperatura corporal con la temperatura arterial, la medición de la temperatura ótica ha demostrado cambiar en tiempo real con la temperatura arterial, mientras que la temperatura rectal se incrementa poco tiempo después del incremento de la temperatura arterial aunque se ha reportado que no existe diferencia significativa entre ambas ⁽¹⁷⁾ ⁽¹⁰⁾. Al comparar la temperatura timpánica y rectal en pacientes hospitalizados en UCI con la temperatura arterial pulmonar, se encontró que la temperatura rectal correlaciona mejor con la pulmonar. La diferencia de la temperatura rectal y ótica fue encontrada en 0,1°C, teniendo una correlación altamente significativa. Comparada con la temperatura rectal, la temperatura timpánica es mas fácil de tomar, el resultado es rápido, seguro y no invasivo. ⁽¹⁸⁾. Otros estudios tratando de determinar el sitio de medición de temperatura más exacto, encontraron que la temperatura timpánica se aproxima a la temperatura hipotalámica. En niños anestesiados se determino la variación de temperatura en relación con la temperatura de la arteria pulmonar, y se encontró que la temperatura esofágica varia 0,1°C ± 0,5°C, la temperatura timpánica 0,6 a 0,8°C ± 1°C, la temperatura rectal 0,7°C ± 1,7°C, la temperatura de vejiga 0,9°C ± 1,4°C y la temperatura axilar 1,3°C ± 1,3°C ⁽¹⁹⁾.

TRATAMIENTO DE LA FIEBRE

La decisión de tratar la fiebre en un niño debe basarse en el equilibrio entre los probables beneficios, como son el bienestar y el confort, y los riesgos, como los efectos secundarios del medicamento. Es recomendable tratar la fiebre en los niños cuando la temperatura rectal excede de 39°C si hasta ese momento ha sido bien tolerada. A partir de esa cifra siempre se recomienda aplicar medidas terapéuticas ⁽²⁾.

Acerca de los efectos beneficiosos y perjudiciales de la fiebre han existido opiniones discordantes en el tiempo. Son precisamente los efectos que en el niño causan malestar o amenazan con complicar el cuadro clínico los que orientan al médico a aplicar medidas terapéuticas de inmediato ⁽²⁾.

La intervención medica incluye el uso de medicamentos antipiréticos, medidas de enfriamiento físico, antibióticos y hospitalización ⁽⁸⁾ ⁽¹⁵⁾ ⁽²⁰⁾.

Existe en la población un inapropiado conocimiento acerca de los posibles “efectos nocivos” de la fiebre, y ello conlleva a monitorización y tratamiento excesivo, utilizando inadecuadamente medios físicos para disminuir la temperatura, o administrando antipiréticos con temperatura normal o en dosis e intervalos incorrectos, olvidando que la dosificación inapropiada de acetaminofen e ibuprofeno conllevan riesgo de toxicidad ⁽⁵⁾.

En 1980 Barton Schmitt demostró que los padres tenían numerosos conceptos equivocados sobre los niños febriles. En su estudio inicial, demostró que el 94% creía que la fiebre puede causar efectos indeseables y 63% creen que representa una enfermedad seria; todos esos conceptos fuera de la realidad fueron llamados “fiebre fobia” ^{(3) (5)}.

Los antipiréticos se encuentran entre los medicamentos usados con mayor frecuencia y se prescriben casi de manera rutinaria. El reto para el medico es diferenciar enfermedad grave de enfermedad autolimitada y es mucho mas importante para ello el cuadro clínico del niño que el grado de fiebre. La fobia a la fiebre esta muy extendida entre los padres, quienes, muestran una tendencia a iniciar tratamiento antipirético cuando la temperatura del niño es igual o incluso menor a 37,8°C ^{(3) (11)}.

Una de las complicaciones mas temidas son las convulsiones febriles, que se presentan en aproximadamente 2 a 4 % de niños en Estados Unidos, América del Sur y Europa Occidental, siendo su frecuencia mayor en países de Asia. La temperatura elevada es un factor de riesgo para su desarrollo, sin embargo no se ha encontrado ningún dato que demuestre que la fiebre es la causa de las convulsiones. El control vigoroso de la fiebre con antipiréticos o medios físicos no ha demostrado disminuir el riesgo de convulsiones febriles recurrentes ⁽³⁾⁽¹⁴⁾⁽²¹⁾. Tanto el acetaminofen como el ibuprofeno no han demostrado tener efecto significativo para prevenir la recurrencia de convulsiones febriles, así como tampoco la combinación de antipiréticos y anticonvulsivantes ^{(22) (23)}.

MÉTODOS FÍSICOS

Los métodos físicos para la disminución de la temperatura corporal datan de mas de 2500 años. Métodos de conducción, convección y evaporación han sido utilizados; pero los beneficios de tales, siguen siendo inciertos hasta el día de hoy. En pacientes febriles al utilizar el enfriamiento externo para bajar la temperatura puede ser contraproducente porque induce vasoconstricción cutánea y escalofríos. Los escalofríos no solo impiden el enfriamiento durante la fiebre, sino que implican un gasto metabólico adicional. Estudios en voluntarios han demostrado que con los escalofríos el consumo de oxígeno se duplica así como el volumen minuto respiratorio, se incrementa el porcentaje de dióxido de carbono expirado durante la exposición al frío, e incrementa el cociente respiratorio, además de incrementar la actividad del sistema nervioso adrenérgico ^{(8) (24)}.

Los métodos físicos deben ser usados solo cuando existen indicaciones específicas para ello o el niño encuentra mayor confort en el baño. De todos los métodos físicos, el baño por inmersión es el mas eficaz, pero su principal efecto indeseable es el llanto, en

aproximadamente el 50% de pacientes⁽²⁰⁾ (8). La acción del baño consiste en que se forma una cubierta fina de agua que esta constantemente en movimiento, reemplazando al agua en contacto con la piel con capas de agua mas fría, así se maximiza la conducción de calor. En este mecanismo la convección y evaporación contribuyen menos (20) (11). El empleo de baño de esponja con agua helada esta contraindicado, ya que como se mencionó es contraproducente pues presenta temblores y vasoconstricción, logrando finalmente que la temperatura corporal se eleve⁽¹¹⁾.

En un estudio reciente comparando la técnica de desnudar al paciente, baño de esponja con agua tibia y paracetamol, se concluyó que el uso de paracetamol es mas eficaz que el empleo de medios físicos y es mejor aceptado por los niños y sus padres como tratamiento en el hogar⁽¹¹⁾ (3).

FÁRMACOS ANTIPIRÉTICOS

Los padres y la mayoría de los médicos se sienten impulsados a suministrar antipiréticos siempre que un niño presenta fiebre. Sin embargo, los antipiréticos deben emplearse con discreción y no administrarse de manera automática. Emplear o no antipiréticos depende del bienestar del niño y no de las lecturas termométricas. La practica actual se caracteriza por una prescripción excesiva, los antipiréticos se prescriben con demasiada frecuencia, mas para tranquilizar a los padres que para beneficiar al niño. Su empleo no muestra efectos adversos definidos sobre la evolución clínica de las enfermedades febriles, pero se debe considerar que pueden ser nocivos⁽¹¹⁾ (12).

El uso de medicamentos antipiréticos para el tratamiento sintomático de la fiebre en niños continua siendo controversial, considerando que son comúnmente usados tanto con y sin prescripción medica⁽⁸⁾ (25). Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) incluyen muy diversos compuestos que casi nunca tienen relación química alguna (aunque casi todos son ácidos orgánicos), pero que comparten algunas actividades terapéuticas como antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos; así como efectos colaterales. El compuesto prototipo es el ácido acetilsalicílico⁽²⁶⁾.

Los AINES actúan centralmente al hacer descender el punto del centro termorregulador hipotalámico. Esto se logra por inhibición de la ciclooxigenasa, enzima encargada de la síntesis de prostaglandinas (PG) y otras sustancias autacoides mediadores en la inducción de fiebre⁽¹¹⁾ (26).

La mayor parte de los AINES inhiben los efectos de PG sobre los receptores del dolor, permeabilidad capilar y circulación, así como migración de leucocitos y, por tanto, reducen los signos típicos de inflamación. Las PG también producen broncodilatación y tienen un efecto importante sobre el tubo digestivo y medula renal. Por ende, los efectos colaterales esperados de estos fármacos incluyen espasmo bronquial, hemorragia digestiva y daño renal⁽¹¹⁾.

Se ha intentado relacionar la respuesta al tratamiento antipirético con la etiología bacteriana de las infecciones, sin embargo, existen múltiples estudios que cuestionan tal

relación, así, la respuesta a la terapia antipirética no ayuda a distinguir la etiología de la enfermedad febril en los pacientes pediátricos. Sin embargo la evaluación clínica, la experiencia del evaluador, acompañada por el prudente uso de exámenes auxiliares continua siendo la mejor guía para el manejo de niños febriles ⁽²⁷⁾.

Los antipiréticos mas usados en practica pediátrica en nuestro país son acetaminofen (paracetamol), ibuprofeno y dipirona (metamizol).

IBUPROFENO

Ibuprofeno es una droga antiinflamatoria, no salicilato, no esteroidea con marcado efecto analgésico, antiinflamatorio y antipirético, mundialmente usado ⁽²⁵⁾. En Estados Unidos la venta libre de tabletas sin indicación medica fue aprobada en 1984 para uso de adultos y niños mayores de 12 años, y en Reino Unido desde 1990 ^{(11) (25)}.

El ibuprofeno es un derivado del ácido fenilpropiónico, y al igual que otros antipiréticos y AINES actúa bloqueando la síntesis de PGE2 a través de la inhibición de la ciclooxigenasa ⁽¹¹⁾.

Después de ingerido el ibuprofeno se absorbe con rapidez, y en termino de una o dos horas se advierten sus concentraciones máximas en plasma. La vida media en plasma es de unas dos horas. En la presentación de supositorios, la absorción también es eficaz aunque mas lenta ^{(11) (28)}. Se liga ampliamente a proteínas plasmáticas (99%) ^{(11) (28)}. La excreción es rápida y completa. Mas de 90% de la dosis ingerida se excreta por la orina en forma de metabolitos hidroxilados y carboxilados, y sus conjugados ⁽⁸⁾ ⁽²⁸⁾. La eliminación ocurre en 2 a 2,5 horas ^{(11) (26)}.

La concentración efectiva máxima para antipiresis (casi 10 mg/L) se puede lograr con una dosis de 5 mg/kg, que produce una reducción promedio de 2°C en la temperatura corporal, cuando menos durante tres a cuatro horas. Se ha comunicado que una dosis de 10 mg/kg es mas potente y suprime la fiebre durante mas tiempo que una dosis igual de paracetamol ⁽¹¹⁾. La dosis recomendada es variable, se acepta como dosis antipirética 7 mg/kg/día a 20 mg/kg/día, y un máximo de 40 mg/kg/día ⁽²⁹⁾.

El inicio de la antipiresis tiende a ser mas temprano y mayor el efecto en lactantes comparados con niños de mayor edad. Ibuprofeno es el segundo antipirético mas ampliamente utilizado en pediatría después de paracetamol debido a su eficacia, su disponibilidad en suspensión y su relativa seguridad y tolerabilidad ⁽¹¹⁾.

Muestra beneficios terapéuticos favorables con pocas reacciones adversas en relación a su utilización tan difundida. Algunos síntomas adversos comunicados pueden ser causados por enfermedad previa del niño y no necesariamente debidos al propio medicamento. Sin embargo, las reacciones adversas atribuidas al fármaco están relacionadas con dosis y son ligeramente mas comunes que con paracetamol en dosis antipirética. Así, a dosis de 5 a 10 mg/kg se ha reportado molestias digestivas, como vómitos, nauseas, dolor abdominal, diarrea; además, cefalea, irritabilidad, mareo, y erupciones dérmicas. A dosis de 20 a 40 mg/kg puede existir además heces con sangre,

hemorragia digestiva, retención renal de sodio con edema, proteinuria, retención nitrogenada, incremento de las enzimas hepáticas, anemia hemolítica, agranulocitosis, hipertermia e incluso pérdida de audición. Y con dosis mayores de 100 mg/kg se puede llegar a convulsiones, coma, insuficiencia renal, acidosis metabólica, hepatopatía aguda y lupus eritematoso⁽¹¹⁾. En el 1% de casos se reporta hipotermia⁽¹³⁾.

Existen pocos reportes sobre los efectos indeseables del ibuprofeno en específico, la mayoría se refieren a los efectos nocivos de los AINES en general, que incluyen una variedad de alteraciones renales, como insuficiencia renal, nefritis aguda tubulointersticial, síndrome nefrótico, hiperkalemia e hipertensión. Los estudios en adultos estiman la prevalencia de alteraciones renales relacionados a su uso en 1 a 2%⁽³⁰⁾. En adultos se ha comunicado la aparición de insuficiencia renal aguda (IRA) post uso de AINES, pero los reportes en niños son muy escasos⁽³¹⁾. Algunos reportes han documentado la presentación de alteraciones renales durante el tratamiento con AINES en niños, pero los datos de prevalencia son escasos⁽³²⁾.

El ibuprofeno inhibe la producción de prostaglandina renal, disminuye la función renal en situaciones clínicas asociadas con volumen circulatorio inefectivo; y en pacientes con lupus eritematoso sistémico causa cambios reversibles similares a glomerulonefritis crónica⁽³³⁾. Los AINES han demostrado inhibir la PGE2 y así disminuir la función renal (afecta la fracción de filtración glomerular, flujo plasmático renal efectivo cuando el riñón se encuentra en un estado de dependencia de prostaglandinas, en el que las PGE2 y PGI2 actúan vasodilatando y ayudando contrarrestar el estímulo vasoconstrictor hormonal y neural)^{(8) (26) (34)}. Los estudios previos han mostrado que los AINES causan daño renal en las personas con insuficiencia renal preexistente, disminuyendo la tasa de filtración glomerular y por su efecto anti prostaglandina. Todos los AINES no tienen el mismo efecto renal algunos son más nefrotóxicos que otros⁽³⁵⁾.

En un estudio prospectivo realizado durante 4 años se determinó la prevalencia de alteraciones renales en niños con artritis reumatoide juvenil tratados con AINES en 0,4%, aproximadamente cinco veces menos de la prevalencia reportada para adultos, concluyendo que el uso prolongado de AINES es seguro en cuanto al riesgo de daño renal se refiere en pediatría⁽³²⁾.

En pacientes sin enfermedad renal preexistente se ha descrito IRA después de sobredosis de ibuprofeno y nefritis intersticial por ibuprofeno a dosis clínicas. Dado que es frecuente su uso en casos de fiebre, que se puede acompañar de deshidratación; la deshidratación aumentaría la probabilidad de complicaciones renales. Sin embargo, los informes de casos no demuestran causalidad ni proporcionan estimaciones de la tasa a la cual se produce IRA en pacientes sanos en tratamiento con ibuprofeno por periodos cortos⁽³¹⁾. El monitoreo de la función renal es muy importante en el cuidado de niños que reciben estos medicamentos de manera crónica⁽³²⁾.

Lesko en un ensayo clínico estudió el riesgo de alteración renal a corto plazo en niños, por uso de ibuprofeno, ninguno de los participantes que recibió ibuprofeno fue hospitalizado con IRA (el riesgo observado fue cero), con intervalo de confianza 95%; por ende, el riesgo real probablemente no es mayor a 5,4 por 100000. No obstante, esta estimación no nos permite valorar el riesgo de afectación renal después de la utilización a

largo plazo de ibuprofeno, o entre niños con patologías preexistentes o deshidratación grave⁽³¹⁾.

Otro efecto indeseable atribuible es el broncoespasmo en adultos y niños sensibles, y en pacientes con síndrome de poliposis nasal, angioedema y broncoespasmo inducido por aspirina. En un estudio con una población de pacientes con diagnóstico de asma, que recibieron ibuprofeno 5 y 10 mg/kg y acetaminofen; no se encontró evidencia de que el ibuprofeno precipite los ataques de asma más frecuentemente, que el acetaminofen. Por el contrario, se demostró que los niños que tomaron ibuprofeno tuvieron menor porcentaje de hospitalización y visitas médicas por asma en relación a los que recibieron acetaminofen. Ya que no se tuvo un grupo placebo control, no se puede determinar si el acetaminofen incrementa o el ibuprofeno disminuyó la morbilidad por asma a corto plazo en estos niños. Los datos proporcionan evidencia de la relativa seguridad del uso de ibuprofeno en niños con asma⁽³⁶⁾.

A los AINES también se les relaciona con efectos adversos en el tubo digestivo, que en pacientes adultos se observa en 5 a 15% de quienes reciben ibuprofeno. Las molestias más comunes son dolor epigástrico, náusea, pirosis y sensación de distensión de vías gastrointestinales⁽²⁸⁾. La gastrotoxicidad se ve influenciada por factores propios del paciente y uso concomitante de drogas gastrolesivas⁽³⁷⁾. Los efectos indeseables gastrointestinales son probablemente debidos a la inhibición en la síntesis de prostaglandinas, así como un efecto directo local a nivel intestinal⁽³⁷⁾⁽³⁸⁾.

Lesko en un ensayo clínico que incluyó a 84192 niños menores de 12 años, y de ellos 27065 menores de 2 años para recibir tratamiento antipirético con ibuprofeno y acetaminofen encontró que en menores de 2 años el riesgo de hospitalización por sangrado gastrointestinal fue de 11/100000 (CI 95%). Esto no varió con la dosis de ibuprofeno, pero no fue mayor el riesgo que los pacientes que recibieron acetaminofen ($p < 0,06$)⁽³⁹⁾.

En los últimos años se han realizado diferentes estudios comparando la eficacia antipirética del ibuprofeno con otros AINES, principalmente paracetamol. Walson en un ensayo clínico con 64 niños febriles comparando la eficacia de multidosis de acetaminofen e ibuprofeno a diferentes dosis con seguimiento de 48 horas, encontró que la disminución de temperatura del grupo que recibió ibuprofeno a dosis de 2,5 y 5 mg/kg fue menor que en los grupos que recibieron ibuprofeno a 10 mg/kg y acetaminofen a 15 mg/kg. No encontró diferencia significativa en la eficacia antipirética de ibuprofeno a 10 mg/kg y acetaminofen a 15 mg/kg aplicados cada 6 horas⁽²⁵⁾.

McIntyre y Hull en un estudio doble ciego, con grupo control, con 75 pacientes comparó la eficacia y tolerancia de ibuprofeno a dosis de 20 mg/kg/día y el paracetamol a dosis de 50 mg/kg/día divididos en cuatro dosis al día y no encontró diferencia estadísticamente significativa en cuanto a tiempo de normalización de temperatura ni en la distribución del tiempo para la aplicación de la segunda dosis. El paracetamol y el ibuprofeno mostraron igual efectividad antipirética, así como similar tolerancia en niños febriles. Ambos tratamientos son igualmente seguros⁽⁴⁰⁾.

METAMIZOL O DAPIRONA

El metamizol (dipirona) es un AINES que pertenece a la familia de pirazonas (26) (41). La aminopirina fue introducida como agente analgésico y antipirético en 1897; sus propiedades farmacológicas generales son similares a los salicilatos, así como su efectividad analgésica y antipirética (42). No se conoce bien su mecanismo de acción, aunque se propone que este se ejerce tanto periféricamente como en el SNC (43). Se absorbe bien por vía oral y es rápidamente transformado en hígado a dos metabolitos farmacológicamente activos que son el 4-metil-amino-antipirina y el 4-amino-antipirina. Se une moderadamente a las proteínas plasmáticas (60%), se excreta por orina y en menor proporción por las heces. Puede administrarse también por vía parenteral (endovenosa o intramuscular) (43) (44).

No debe usarse por periodos prolongados. Se contraindica en hipersensibilidad a las pirazonas, insuficiencia renal o hepática, úlcera péptica y discrasias sanguíneas, especialmente si cursan con leucopenia. La administración endovenosa debe hacerse lentamente porque puede provocar hipotensión, vista más frecuentemente con la sal magnésica (43). La incidencia de shock después de uso de dipirona inyectable se estima en 1 en 5000 (45).

Dentro de otros efectos indeseables se mencionan el compromiso de sensorio, las convulsiones, hipoxia de miocardio y menos frecuentemente se reporta el daño hepatorenal (26).

Las reacciones adversas más graves por su uso son las hematológicas, especialmente la agranulocitosis, de curso a veces fatal. Esta puede ser de tipo alérgico o tóxico, siendo la primera la más común. Algunos pocos casos podrían corresponder a reacciones idiosincrásicas más difíciles de manejar. Otras reacciones son leucopenia, hipersensibilidad en piel y mucosas, de relativa escasa frecuencia (43).

La dipirona es un compuesto altamente inmunogénico. No solo causa reacciones alérgicas en la médula ósea, sino también tiene un amplio espectro de enfermedades inmunológicas severas incluyendo nefritis intersticial, hepatitis, alveolitis y neumonitis, así como enfermedades de piel como síndrome de Lyell o Steven-Johnson, además de shock aparentemente por destrucción del endotelio vascular que causa vasculitis con hipovolemia (46). Los metabolitos del metamizol se ligan a la membrana del neutrófilo, como un antígeno que induce la formación de anticuerpos, con subsecuente respuesta inmune que causa lisis celular en sangre periférica y en médula (41). El tratamiento de soporte incluye discontinuar la droga y se ha probado con relativo éxito de manera experimental el factor estimulante de colonias granulocito macrófago en tratamiento de agranulocitosis inducida por dipirona, acortando el curso de la agranulocitosis y disminuyendo la mortalidad en 6 a 10% (47). La mortalidad por agranulocitosis inducida por metamizol varía de 24 – 32%. La recuperación es prolongada y puede demorar hasta un mes. La predisposición genética se asocia al desarrollo de agranulocitosis (41). Si el uso de dipirona es prolongado se recomiendan controles de sangre periférica,

especialmente leucogramas y vigilar estrechamente síntomas que orienten al diagnóstico de agranulocitosis ⁽⁴³⁾.

Estudios epidemiológicos han mostrado conclusiones diferentes en cuanto a la seguridad de dipirona ⁽⁶⁾.

En el reporte conducido por The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study (IAAAS) también conocido como el Estudio Boston publicado en 1986 se examinó la asociación estadística entre el uso de dipirona y agranulocitosis en mas de 22,2 millones de personas en países de Europa e Israel. La agranulocitosis y anemia aplásica son enfermedades raras que pueden ser causadas por diversos factores ambientales, incluyendo gran variedad de drogas. No se dispone de una estimación de la incidencia real de enfermedades o del riesgo asociado con cualquier exposición. En este estudio caso control internacional se buscó conocer el valor estimado de la incidencia de las dos enfermedades y la magnitud del riesgo en relación a varios agentes, particularmente drogas, y dentro de ellas los analgésicos. Se diseñó el estudio para identificar todos los casos con diagnóstico de agranulocitosis y anemia aplásica al ingreso a hospitalización, o aquellos casos que la presentaran durante su internamiento en los hospitales seleccionados. La incidencia estimada varía según las regiones. La incidencia anual general fue de 6,2 casos por millón; con rango de 1,7 por millón en Milán hasta 9 por millón en Budapest, con una tasa de letalidad de 9% y una tasa de mortalidad anual de 0,5 por millón. Los análisis preliminares muestran que existe una variabilidad regional significativa ($p < .001$) en la relación estimada por uso de dipirona. La relación es de 5,2 para todas las regiones, pero varía de 0,9 en Budapest hasta 33,3 en Barcelona. No existe evidencia significativa de la asociación de otras pirazonas, acetaminofen u otros analgésicos. La variabilidad regional en la asociación con dipirona es tan amplia que es mas plausible asumir que algún factor no identificado, presente en algunas regiones, y no en otras, actúe conjuntamente con la dipirona para incrementar el riesgo (como por ejemplo factores genéticos). En las regiones en las que se realizó el estudio la incidencia de agranulocitosis y anemia aplásica es baja. La anemia aplásica es menos común que la agranulocitosis, pero la mortalidad es mayor. Tanto la mortalidad como su incidencia deben ser considerados para interpretar los resultados para el uso de analgésicos. En consideración de las implicancias en salud publica es necesario comparar los analgésicos no solo en términos de discrasias sanguíneas, sino también en término de otros efectos adversos serios. Es muy importante notar que el riesgo absoluto asociado con esa droga parece ser muy bajo, para exposiciones ocurridas en un intervalo de 7 días, el riesgo estimado de agranulocitosis ⁽⁴⁸⁾ varía de 0,2 a 1,1 por millón; para exposiciones ocurridas en un intervalo de 5 meses ⁽⁴⁸⁾.

El estudio concluye que el riesgo absoluto de agranulocitosis asociada a dipirona es muy bajo. Un análisis posterior en Bulgaria demostró que no existe asociación entre dipirona y agranulocitosis, cuestionando los resultados de la IAAAS ⁽⁶⁾.

Existen cuestionamientos al estudio Boston, muchos han criticado que el estudio sobreestima la verdadera incidencia de agranulocitosis inducida por dipirona. En mas de 10 países donde se ha reconocido el riesgo de salud publica por su uso, se ha retirado del mercado, entre ellos Inglaterra y Estados Unidos ⁽⁴¹⁾.

Por ejemplo, estudios posteriores realizados en Bulgaria cuestionan los resultados

presentados. No se tiene evidencia de un riesgo incrementado en Bulgaria, así, la dipirona es el analgésico más comúnmente usado (el consumo es mayor que en cualquier otro país de Europa), pero la agranulocitosis continúa siendo una enfermedad de presentación rara. El riesgo de agranulocitosis inducida por dipirona se ha visto que es menor en países con alto consumo de esta droga, y estos hallazgos son similares a otros reportes ⁽⁴⁹⁾.

El informe del Estudio Boston es cuestionable, sus resultados según algunos analistas tienen un marcado sesgo porque la población (denominador) no fue una serie seleccionada randomizadamente de pacientes expuestos y no tuvieron un adecuado grupo control. La agranulocitosis muy frecuentemente se presenta con fiebre e infección, y se pueden generalmente utilizar antipiréticos antes de que la enfermedad se manifieste con otros síntomas. Así, una droga dada para tratar los síntomas iniciales puede ser implicada como la causa ⁽⁵⁰⁾.

Los defensores de los resultados mostrados en el estudio de relación entre analgésicos y anemia aplásica y agranulocitosis, consideran que por ser alteraciones de presentación inusual, un estudio de caso control es el único medio de examinar las características epidemiológicas y asociación existente con algunas drogas ⁽⁵¹⁾.

Para evitar la mala interpretación del estudio, se debe enfatizar sobre el riesgo total de la droga. Los efectos de los analgésicos tanto gastrointestinal como en otros órganos son más frecuentes que la afección del sistema hematopoyético. Los porcentajes encontrados en el estudio no exceden el porcentaje de mortalidad de 5 por millón de exposiciones a la droga. Para declarar cualquier droga absolutamente segura, se reconoce que la mortalidad por efectos adversos relacionados no debe exceder de 5 a 10 por millón. La seguridad de una droga comparada con otra puede ser difícil de demostrar con un adecuado soporte científico. Así, la elección del analgésico no debe ser hecha solamente basándose en los resultados de toxicidad hematológica descritos en este estudio ⁽⁵¹⁾.

Se calcula (basados en 20 millones de dosis vendidas diariamente, en un riesgo de 1,1 casos de agranulocitosis y 20 casos de shock por millón de usuarios) que la dipirona anualmente causa aproximadamente 7000 casos de agranulocitosis y 145000 casos de shock a nivel mundial. Los cuestionamientos respecto a la venta incrementada en países del tercer mundo persiste ⁽⁵²⁾.

En un metanálisis se comparó estudios epidemiológicos publicados desde 1970 a 1995, la mortalidad estimada debida a agranulocitosis adquirida, anemia aplásica, anafilaxia y complicaciones gastrointestinales serias, siendo de 185 personas por millón para el ácido acetilsalicílico, 20 por millón para el acetaminofen y 25 por millón para la dipirona ⁽⁵³⁾.

La dipirona continúa siendo un medicamento muy utilizado en algunas partes del mundo como analgésico, incluyendo Europa y América del Sur, incluso en algunas áreas de Estados Unidos (de manera ilegal), donde su uso está difundido en pacientes latinos de habla hispana. En otras regiones ha sido cuestionado por su asociación controversial con agranulocitosis. El balance riesgo beneficio de esta droga es particularmente importante para países en desarrollo, donde la dipirona llega a ser un analgésico de

primera elección, y donde otras drogas pueden no encontrarse disponibles ^{(41) (54)}.

El tratamiento mas utilizado en México como antipirético es el metamizol ⁽¹³⁾. Pero la Asociación Mexicana de Estudios para la Defensa del Consumidor remarca que por tratarse de un medicamento sintomático en caso de dolor y fiebre, problemas para los cuales se dispone de otros fármacos menos nocivos ⁽⁵⁵⁾.

El propósito de este estudio es comparar la eficacia antipirética de ibuprofeno vía oral, metamizol vía oral y metamizol vía intramuscular en pacientes pediátricos. Secundariamente queremos comparar el tiempo de remisión de fiebre, la remisión de síntomas asociados a fiebre y comparar los efectos indeseables por el uso de estos medicamentos.

MÉTODOS

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Fueron incluidos en este estudio aquellos pacientes atendidos en el Servicio de Emergencia de Pediatría del HONADOMANI “San Bartolomé” – Lima, que tuvieran al momento del ingreso una temperatura rectal mayor o igual a 38,3°C y menor o igual a 39,8°C, cuyas edades estén comprendidas entre los 6 meses hasta los 6 años, con condición clínica estable, si sus padres o tutores accedieron a ser incluidos firmando el Consentimiento Informado (Anexo 1) y que se comprometieran a permanecer dos horas en el Servicio de Emergencia para la reevaluación continua de la temperatura y cuadro clínico acompañante del paciente.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del HONADOMANI “San Bartolomé”, así como por la Unidad de Post Grado de la Facultad de Medicina San Fernando de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron del estudio a aquellos pacientes que referían uso de tratamiento antipirético las 4 horas previas, o si presentaron vómitos frecuentes durante las 2 horas previas al ingreso, si tenían antecedente de alergia conocida a los medicamentos en estudio, los que tuvieran antecedente de convulsión, o con antecedente de enfermedad hepática, insuficiencia renal, enfermedad hematológica o inmunosupresión demostrada; aquellos pacientes en estado crítico (deshidratación, sepsis, compromiso del sensorio, etc.) y a los que presentaran vómitos dentro de los 20 primeros minutos post ingesta del antipirético si es que era oral.

Se obtuvo una historia clínica detallada y se realizó el examen físico completo para determinar la elegibilidad del paciente para ser incluido en este estudio (ver Anexo 2).

Seis pacientes fueron excluidos por presentar vómitos inmediatamente después de la administración del tratamiento antipirético vía oral (ver Figura 1).

Si durante la realización del estudio y según la evaluación clínica y criterio del médico tratante, se necesitó la administración de algún tratamiento concomitante, este fue proporcionado y registrado para la evaluación posterior en la ficha de recolección de datos.

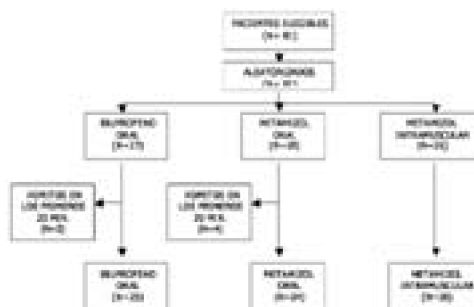


FIGURA 1: POBLACIÓN DE ESTUDIO

DESARROLLO DEL ESTUDIO

Este es un ensayo clínico, randomizado, ciego simple; realizado en el Servicio de Emergencia de Pediatría del HONADOMANI “San Bartolomé”. Los pacientes fueron captados por el equipo de investigadores durante seis días a la semana, seis horas por día, desde el 1 de febrero al 15 de junio del año 2003.

Al cumplir los pacientes con los criterios de inclusión y exclusión, se redactó una historia clínica detallada en un formato preelaborado y se realizó el examen físico completo.

Los pacientes fueron randomizados según las tablas de aleatorización (coordinada 1, primera fila, de arriba hacia abajo, dígito 4), y se les asignó a uno de los tres grupos de estudio (Anexo 3).

Se llenó una ficha de randomización indicando los datos de filiación del paciente, así como el grupo de estudio al que fue asignado, el antipirético y la dosis administrada,

indicada en milímetros (Anexo 4). Los formatos de historia clínica fueron entregados al investigador principal, y las fichas de randomización permanecieron en sobre cerrado hasta el final de la investigación.

Según el grupo de estudio al que se le asignó, el paciente recibió el medicamento indicado, administrado por el personal de enfermería del servicio de emergencia, sin conocimiento del medicamento por parte del médico investigador.

La toma de temperatura rectal se realizó a todos los pacientes, con termómetro de mercurio durante 5 minutos, con el bulbo introducido aproximadamente a 2 centímetros por dentro de la ampolla rectal.

La evaluación del paciente se realizó de manera paralela por el equipo de médicos tratantes del servicio, quienes prestaron la atención habitual que se brinda a todo paciente que acude por Emergencia, disponiendo el plan diagnóstico y terapéutico concomitante.

MEDICAMENTOS EN ESTUDIO

Los medicamentos fueron proporcionados por los laboratorios representantes de los productos Afebril® (Ibuprofeno en presentación de suspensión pediátrica, fabricado por la Corporación Infarmasa S.A. para Droguería Laboratorios Roemmers S.A. Línea Pharma Investi) y Antalgina® (Metamizol sódico en presentación de gotas y ampollas, fabricado por la Corporación Infarmasa S.A. División SANITAS). Las tres presentaciones se encuentran disponibles en el mercado nacional, y están aprobadas por la DIGEMID (Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas).

Los pacientes fueron asignados en los grupos de estudio A (Ibuprofeno vía oral), B (Metamizol vía oral), o C (Metamizol vía intramuscular). Las dosis fueron consideradas según las recomendaciones de Physician's Desk Reference.

La dosis de ibuprofeno fue de 10 mg/kg; se utilizó la presentación en suspensión para aplicación vía oral, que contienen 20 mg/cc de solución.

La dosis de metamizol fue de 15 mg/kg; se utilizó la presentación en gotas para aplicación vía oral, que contienen 500 mg/cc de solución; y la misma dosis para aplicación intramuscular en la presentación de ampollas, que contienen 500mg/cc.

El tratamiento correspondiente fue medido en jeringas milimetradas (tanto para la administración vía oral como intramuscular) y aplicado por el personal de Enfermería del Servicio de Emergencia.

Los antipiréticos utilizados, así como los implementos necesarios para su administración (jeringas, agujas, cucharillas, etc) fueron proporcionados al paciente sin costo alguno por el equipo de investigadores.

EVALUACIONES

Luego de recibir el medicamento antipirético correspondiente, los pacientes recibieron medios físicos con baño por inmersión durante 15 minutos en agua a temperatura neutra (32 a 36 °C) medida con un termómetro de agua; y con secado posterior.

Los controles de temperatura rectal se tomaron en los siguientes 30, 45, 60, 90 y 120 minutos, mediante la técnica ya descrita, por el mismo evaluador y con el mismo termómetro, para evitar variaciones por cambio del instrumento de medición.

El todas las evaluaciones se interrogó a la madre o tutor sobre el cuadro clínico acompañante, llanto, irritabilidad, hiporexia, hipoactividad, escalofríos y vómitos, calificándolos como presentes (+) o ausentes (-) y siendo anotados en el formato de recolección de datos.

Si en las dos horas siguientes no se evidenció variación de la temperatura o se objetivó aumento de 0,5°C en alguna de las mediciones en relación a la temperatura inicial, se aplicó una dosis de rescate del mismo antipirético.

Durante las dos horas el paciente y los padres o tutores permanecieron en el Servicio de Emergencia. Si fue necesario, este fue sometido a evaluaciones, tratamiento concomitante, exámenes auxiliares o procedimientos según lo consideró el medico tratante y según la patología de fondo, debiendo ser reportados en el formato de recolección de datos, no influyendo en tales decisiones el medico investigador.

Los pacientes que presentaron cualquier reacción adversa inmediata debida al uso del medicamento fueron evaluados y tratados según corresponda por el investigador principal, hasta la remisión del evento.

TAMAÑO DE MUESTRA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La muestra necesaria para la realización del estudio se calculó mediante formulas estadísticas según la población pediátrica febril atendida en el Servicio de Emergencia, para proporcionarle una potencia de 90%, siendo necesario incluir a setenta y cinco pacientes en total, distribuidos en los tres grupos de estudio.

La evaluación estadística incluyó la descripción de la población en estudio, la comparación de los valores basales de temperatura de los tres grupos, así como la comparación de la variación en los controles posteriores; además de las características clínicas acompañantes y la presencia de reacciones adversas inmediatas

El análisis estadístico de las variables cualitativas se comparó mediante la prueba Chi cuadrado; mientras las variables cuantitativas fueron comparadas mediante análisis de varianza (ANOVA).

Para la comparación de eficacia antipirética de los tres grupos se consideró la variación de la temperatura desde el inicio hasta el final del estudio, así como la variación de la temperatura en cada medición a los distintos tiempos entre los grupos. La valoración estadística se realizó mediante ANOVA.

La comparación de las características epidemiológicas, del tiempo de remisión de síntomas asociados a fiebre, y la comparación de los efectos indeseables por el uso de estos medicamentos se realizó mediante la prueba Chi cuadrado.

El valor de significancia se definió como $p < 0,05$.

Los datos fueron procesados en el programa SPSS 10,5.

RESULTADOS

DEMOGRÁFICOS

De los 75 pacientes incluidos en este estudio, 25 recibieron ibuprofeno oral (dosis media $10,11 \pm 1,03$ mg/kg), 24 recibieron metamizol oral (dosis media $15,13 \pm 0,78$ mg/kg) y 26 recibieron metamizol intramuscular (dosis media $15,17 \pm 0,59$ mg/kg).

Las características demográficas fueron comparables entre los tres grupos. La Tabla 1, muestra las principales características demográficas, así como el diagnóstico y tratamiento concomitante de los pacientes, estado nutricional (definido como eutrófico con peso para la edad mayor del percentil 5 y desnutrido a aquellos pacientes que estuvieran por debajo del percentil 5) y destino al momento del alta.

La distribución por sexos fue de 39 pacientes del sexo femenino y 36 pacientes del sexo masculino, no encontrándose diferencias en la distribución entre los diferentes grupos. La edad promedio fue de 18.5 meses, y el peso de 10,63 kilogramos.

La temperatura inicial promedio fue de $39,04^{\circ}\text{C}$ para el grupo A, $38,83^{\circ}\text{C}$ para el grupo B y $38,92^{\circ}\text{C}$ para el grupo C, no existiendo diferencia significativa entre ellos.

Tampoco se encontró diferencia significativa en cuanto a diagnóstico al alta, enfermedad concomitante, tratamiento concomitante, destino al momento del alta ni

Comparación de la eficacia antipirética de ibuprofeno oral, metamizol oral y metamizol intramuscular en pacientes pediátricos

estado nutricional.

TABLA 1: CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

CARACTERÍSTICA	IBUPROFENO ORAL	METAMIZOL ORAL	METAMIZOL INTRAMUSCULAR	P
	(N = 25)	(N = 24)	(N = 26)	
SEXO				
FEMENINO	13 (52%)	13 (54%)	13 (50%)	NS
MASCULINO	12 (48%)	11(46%)	13 (50%)	NS
EDAD (MESES)				
MEDIA	17,98	16,29	21,03	NS
RANGO	6,2 – 46,3	6,0 – 58,4	6,8 – 69,2	NS
PESO (KILOGRAMOS)				
MEDIA	10,81	10,10	10,63	NS
RANGO	7,00 – 20,00	7,25 – 17,00	7,00 – 20,00	NS
TEMPERATURA INICIAL (°C)				
MEDIA	39,0400	38,8292	38,9154	NS
RANGO	38,4 – 39,8	38,4 – 39,7	38,3 – 39,8	NS
DIAGNOSTICO				
INFECCIÓN RESP. ALTA	16 (64%)	15 (63%)	16 (61%)	NS
INFECCIÓN RESP. BAJA	1(4%)	1(4%)	1(4%)	
INFECC. GASTROINTESTINAL	6(24%)	7(29%)	7(27%)	NS
INFECC. URINARIA	1(4%)	0	0	NS
OTROS	1 (4%)	1 (4%)	2 (8%)	NS
ENFERMEDAD CONCOMITANTE				
OBSTRUCCIÓN BRONQUIAL	10 (40%)	6 (25%)	8 (31%)	NS
SÍNDROME DOWN	0	2 (8%)	0	NS
OTROS	2 (8%)	1 (4%)	2 (8%)	NS
TRATAMIENTO CONCOMITANTE				
CORTICOIDES	7 (28%)	4 (17%)	3 (12%)	NS
B2 AGONISTAS	7 (28%)	3 (13%)	3 (12%)	NS
SALES DE REHIDRATACIÓN	4 (16%)	4 (17%)	5 (19%)	NS
DESTINO				
ALTA	25 (100%)	23 (96%)	24 (92%)	NS
HOSPITALIZADO	0	1 (4%)	2 (8%)	NS
ESTADO NUTRICIONAL*				
EUTRÓFICO	19 (76%)	23 (96%)	20 (77%)	NS
DESNUTRIDO	6 (24%)	1 (4%)	6 (23%)	NS

NS = no significancia estadística

* Peso para la Edad

EFICACIA ANTIPIRÉTICA

Al realizar la comparación de la media de temperatura inicial (0 minutos) y la temperatura final (120 minutos) encontramos que no se halló diferencia estadísticamente significativa en la reducción de temperatura entre las tres drogas utilizadas ($p > 0,05$) (ver Tabla 2 y Gráfico 1).

En cuanto a la comparación de la temperatura en las mediciones de control a los 0, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos; se encontró diferencia estadísticamente significativa sólo en la medición de la temperatura a los 30 minutos, siendo el grupo que utilizó ibuprofeno oral el que tenía menor temperatura ($p = 0,033$). Las mediciones realizadas en los otros tiempos no mostraron diferencias entre los tres grupos ($p > 0,05$).

Al comparar la gradiente de temperatura promedio de los tres antipiréticos, encontramos que se repite el hallazgo previo, que no existe diferencia significativa entre los grupos, excepto en la medición realizada en los primeros 30 minutos, en los que la reducción de temperatura promedio del grupo de pacientes que recibió ibuprofeno oral fue estadísticamente significativa ($p = 0,033$) (ver Tabla 3 y Gráfico 2).

Un paciente necesito recibir dosis de rescate, correspondiendo al grupo de estudio que recibió metamizol vía oral, ya que presentó temperatura inicial de $38,7^{\circ}\text{C}$ y temperatura final a los 120 minutos de $38,2^{\circ}\text{C}$.

TABLA 2: TEMPERATURA MEDIA

TIEMPO	IBUPROFENO ORAL	METAMIZOL ORAL	METAMIZOL INTRAMUSCULAR	P
	(N = 25)	(N = 24)	(N = 26)	
0 MINUTOS	39,04 ± 0,51 DS	38,83 ± 0,42 DS	38,92 ± 0,47 DS	NS
30 MINUTOS	38,54 ± 0,63 DS	38,49 ± 0,39 DS	38,57 ± 0,58 DS	0,033
45 MINUTOS	38,36 ± 0,51 DS	38,23 ± 0,45 DS	38,35 ± 0,58 DS	NS
60 MINUTOS	38,18 ± 0,47 DS	38,11 ± 0,45 DS	38,26 ± 0,53 DS	NS
90 MINUTOS	37,96 ± 0,38 DS	37,87 ± 0,46 DS	38,03 ± 0,49 DS	NS
120 MINUTOS	37,76 ± 0,41 DS	37,69 ± 0,37 DS	37,94 ± 0,49 DS	NS

NS = NO SIGNIFICANCIA ESTADÍSTICA

DS = Desviación ESTÁNDAR

Comparación de la eficacia antipirética de ibuprofeno oral, metamizol oral y metamizol intramuscular en pacientes pediátricos

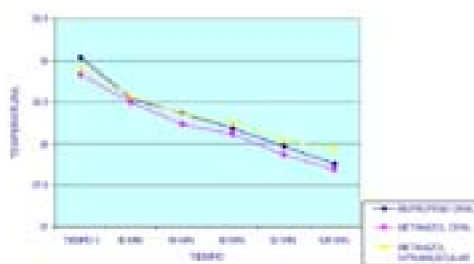


GRÁFICO 1: COMPARACIÓN DE LA TEMPERATURA MEDIA

TABLA 3: GRADIENTE DE TEMPERATURA

TIEMPO	IBUPROFENO ORAL	METAMIZOL ORAL	METAMIZOL INTRAMUSCULAR	P
	(N = 25)	(N = 24)	(N = 26)	
0 A 30 MINUTOS	- 0,5040°C	- 0,3334°C	- 0,3500°C	0,033
30 A 45 MINUTOS	- 0,1720°C	- 0,2666°C	- 0,2116°C	NS
45 A 60 MINUTOS	- 0,1800°C	- 0,1167°C	- 0,0923°C	NS
60 A 90 MINUTOS	- 0,2240°C	- 0,2458°C	- 0,2269°C	NS
90 A 120 MINUTOS	- 0,2000°C	- 0,1792°C	- 0,0961°C	NS

NS = NO SIGNIFICANCIA ESTADÍSTICA

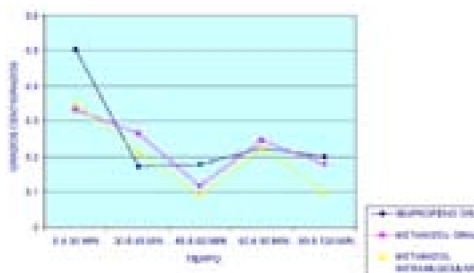


GRÁFICO 1: COMPARACIÓN DE LA GRADIENTE DE TEMPERATURA

SÍNTOMAS ASOCIADOS A FIEBRE

Se evaluó los síntomas asociados, irritabilidad, llanto, hiporexia, hipoactividad, escalofríos y vómitos. No se reportó ningún caso de vómitos en los pacientes incluidos en el estudio.

La evaluación de irritabilidad, llanto, hiporexia, hipoactividad y escalofríos fue similar entre los diferentes grupos de estudio, tanto al inicio, como en las evaluaciones realizadas en los siguientes 30, 45, 60, 90 y 120 minutos. No se reportó diferencia significativa en cuanto a la remisión de síntomas entre los tres grupos de estudio ($p < 0,05$).

Los resultados se muestran en las Tablas 4, 5, 6, 7 y 8.

TABLA 4: PRESENCIA DE IRRITABILIDAD

TIEMPO	IBUPROFENO ORAL		METAMIZOL ORAL		METAMIZOL INTRAMUSCULAR		P
	NO	SI	NO	SI	NO	SI	
	(N=25)		(N=24)		(N=26)		
	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NS
0 MINUTOS	11 (44%)	14 (56%)	8 (33%)	16 (67%)	9 (35%)	17 (65%)	NS
30 MINUTOS	16 (64%)	9 (36%)	13 (54%)	11 (46%)	14 (54%)	12 (46%)	NS
45 MINUTOS	23 (92%)	2 (8%)	16 (67%)	8 (33%)	18 (69%)	8 (31%)	NS
60 MINUTOS	25 (100%)	0	19 (79%)	5 (21%)	23 (88%)	3 (12%)	NS
90 MINUTOS	25 (100%)	0	23 (96%)	1 (4%)	25 (96%)	1 (4%)	NS
120 MINUTOS	25 (100%)	0	24 (100%)	0	25 (96%)	1 (4%)	NS

NS = NO SIGNIFICANCIA ESTADÍSTICA

TABLA 5: PRESENCIA DE LLANTO

TIEMPO	IBUPROFENO ORAL		METAMIZOL ORAL		METAMIZOL INTRAMUSCULAR		P
	NO	SI	NO	SI	NO	SI	
	(N=25)		(N=24)		(N=26)		
	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NS
0 MINUTOS	12 (48%)	13 (52%)	13 (54%)	11 (46%)	11 (42%)	15 (58%)	NS
30 MINUTOS	19 (76%)	6 (24%)	16 (67%)	8 (33%)	18 (69%)	8 (31%)	NS
45 MINUTOS	22 (88%)	3 (12%)	18 (75%)	6 (25%)	20 (77%)	6 (23%)	NS
60 MINUTOS	24 (96%)	1 (4%)	20 (83%)	4 (17%)	22 (85%)	4 (15%)	NS
90 MINUTOS	25 (100%)	0	24 (100%)	0	23 (88%)	3 (12%)	NS
120 MINUTOS	25 (100%)	0	24 (100%)	0	24 (92%)	2 (8%)	NS

NS = NO SIGNIFICANCIA ESTADÍSTICA

TABLA 6: PRESENCIA DE HIPOREXIA

TIEMPO	BUPROFENO ORAL		METAMIZOL ORAL		METAMIZOL INTRAMUSCULAR		P
	NO	SI	NO	SI	NO	SI	
	(N=25)		(N=24)		(N=26)		
	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NS
0 MINUTOS	19 (76%)	6 (24%)	20 (83%)	4 (17%)	21 (81%)	5 (19%)	NS
30 MINUTOS	25 (100%)	0	23 (96%)	1 (4%)	25 (96%)	1 (4%)	NS
45 MINUTOS	25 (92%)	0	23 (96%)	1 (4%)	26 (100%)	0	NS
60 MINUTOS	25 (100%)	0	24 (100%)	0	26 (100%)	0	NS
90 MINUTOS	25 (100%)	0	24 (100%)	0	26 (100%)	0	NS
120 MINUTOS	25 (100%)	0	24 (100%)	0	26 (100%)	0	NS

NS = NO SIGNIFICANCIA ESTADÍSTICA

Comparación de la eficacia antipirética de ibuprofeno oral, metamizol oral y metamizol intramuscular en pacientes pediátricos

TABLA 7: PRESENCIA DE HIPOACTIVIDAD

TIEMPO	IBUPROFENO ORAL		METAMIZOL ORAL		METAMIZOL INTRAMUSCULAR		P
	NO	SI	NO	SI	NO	SI	
	(N=25)		(N=24)		(N=26)		
0 MINUTOS	22 (88%)	3 (12%)	19 (79%)	5 (21%)	22 (85%)	4 (15%)	NS
30 MINUTOS	25 (100%)	0	23 (96%)	1 (4%)	26 (100%)	0	NS
45 MINUTOS	25 (100%)	0	24 (100%)	0	26 (100%)	0	NS
60 MINUTOS	25 (100%)	0	24 (100%)	0	26 (100%)	0	NS
90 MINUTOS	25 (100%)	0	24 (100%)	0	26 (100%)	0	NS
120 MINUTOS	25 (100%)	0	24 (100%)	0	26 (100%)	0	NS

NS = NO SIGNIFICANCIA ESTADÍSTICA

TABLA 8: PRESENCIA DE ESCALOFRÍOS

TIEMPO	IBUPROFENO ORAL		METAMIZOL ORAL		METAMIZOL INTRAMUSCULAR		P
	NO	SI	NO	SI	NO	SI	
	(N=25)		(N=24)		(N=26)		
0 MINUTOS	24 (96%)	1(4%)	24 (100%)	0	23 (88%)	3 (12%)	NS
30 MINUTOS	25 (100%)	0	24 (100%)	0	26 (100%)	0	NS
45 MINUTOS	25 (100%)	0	24 (100%)	0	26 (100%)	0	NS
60 MINUTOS	25 (100%)	0	24 (100%)	0	26 (100%)	0	NS
90 MINUTOS	25 (100%)	0	24 (100%)	0	26 (100%)	0	NS
120 MINUTOS	25 (100%)	0	24 (100%)	0	26 (100%)	0	NS

NS = NO SIGNIFICANCIA ESTADÍSTICA

REACCIONES ADVERSAS

Se reportó solo un caso de urticaria leve, en una paciente mujer de 9,1 meses de edad, con antecedente de rinitis alérgica en tratamiento con cetirizina desde 7 días antes de ingresar al estudio, sin antecedente de alergia conocida a ibuprofeno o metamizol. Recibió ibuprofeno vía oral, y 30 minutos después se evidenció lesiones maculo eritematosas pruriginosas en cara y tórax anterior. La remisión total de las lesiones fue de manera espontánea y progresiva. El evento remitió totalmente 3 horas después de la ingesta.

DISCUSIÓN

Las consultas por fiebre en pediatría son muy frecuentes, tanto como la demanda de tratamiento antipirético. Dentro de los métodos mas utilizados para manejo de fiebre en los Servicios de Emergencia, tenemos la aplicación de métodos físicos y medicamentos antipiréticos.

El amplio uso de antiinflamatorios no esteroideos como antipiréticos, nos obliga a conocer de manera adecuada las características de estos fármacos, tanto en cuanto a eficacia, inicio y duración del efecto, interacciones, seguridad de su uso y reacciones adversas.

Los antipiréticos mas frecuentemente utilizados en nuestro país para pacientes pediátricos son el acetaminofen o paracetamol, ibuprofeno y metamizol. En el presente estudio comparamos la eficacia de dos de ellos: metamizol e ibuprofeno. No consideramos incluir a paracetamol en este ensayo clínico, pues en los últimos años se han realizado múltiples estudios en los que se demuestra que la eficacia antipirética del ibuprofeno es superior al acetaminofen ^{(6) (13) (56) (57)}. Así, Meremikwu y Oto-Ita realizaron un metanálisis sobre el uso de paracetamol en el tratamiento de fiebre; analizaron 12 estudios, con una población total de 1509 pacientes, y encontraron que existe insuficiente evidencia que muestre el rol del paracetamol en la prevención de convulsión febril; concluyendo que los datos en cuanto a actividad antipirética del paracetamol comparado con placebo o medios físicos son inconclusos ⁽⁵⁸⁾.

En cuanto al metamizol, antipirético y analgésico utilizado con ciertas restricciones en algunos países por sus efectos indeseables (sobre todo hematológicos); existen pocos

reportes sobre su actividad antipirética en niños (46) (54) (59) (60) (61) (62). Wong (6) realizó un estudio multicéntrico, multinacional en 628 pacientes, comparando la eficacia antipirética de acetaminofen oral (12mg/kg), ibuprofeno oral (5 y 10 mg/kg) y metamizol oral (15 mg/kg) en niños; y concluyó que ibuprofeno y metamizol tienen similar efecto antipirético, ambos superiores a acetaminofen. En otro estudio, Lell (62) no encontró diferencia en el efecto antipirético del metamizol oral (10 mg/kg) comparado con naproxeno rectal (7,5 mg/kg) en niños febriles con malaria. Ninguno de estos reportes menciona la presencia de agranulocitosis como efecto indeseable.

Los escasos estudios sobre uso de metamizol en pediatría utilizan la presentación para aplicación vía oral; sin embargo en nuestro país el metamizol en los Servicios de Emergencia es muy utilizado vía intramuscular, además de la vía oral; por ello incluimos las dos presentaciones de este medicamento.

Se incluyeron a 75 pacientes, distribuidos de manera randomizada en los tres grupos de estudio, con encegucimiento del observador, para recibir ibuprofeno a 10 mg/kg vía oral, y metamizol a 15 mg/kg, tanto vía oral como intramuscular.

La medición de temperatura fue rectal, al ingreso y durante el seguimiento de los pacientes, medida con termómetro de mercurio; por ser uno de los métodos de medición más utilizado, económico y confiable.

En nuestro estudio, de los 75 pacientes que recibieron tratamiento antipirético, en 74 se encontró disminución significativa de la temperatura a las 2 horas de aplicado el tratamiento; solo en un paciente se evidenció aumento de la temperatura en relación al ingreso, del grupo de metamizol oral.

Al comparar la eficacia antipirética de los tres grupos, no encontramos diferencia estadísticamente significativa en cuanto a reducción de temperatura desde el ingreso hasta las 2 horas de seguimiento; sin embargo, encontramos una diferencia significativa solo en la medición de temperatura promedio tomada a los 30 minutos ($p=0,033$), a favor del ibuprofeno oral. Similares resultados encontramos al evaluar la gradiente de temperatura promedio.

Realizamos el seguimiento durante dos horas, pues es el tiempo referido en que se evidencia el efecto antipirético máximo de estas drogas (6); y considerando la permanencia promedio en el servicio por parte de los tutores o padres.

El baño de inmersión se aplicó a todos los pacientes, durante 15 minutos a temperatura neutra, por ser parte del protocolo de tratamiento de fiebre en el Servicio de Emergencia. Al haberse aplicado a la totalidad de pacientes, se disminuyó su poder como variable confusora, ya que influyó en los tres grupos de estudio. Reportes previos sugieren que la reducción de temperatura por medios físicos no es significativa (24) (34) (64). Sin embargo, consideramos que son necesarios estudios randomizados para evaluar el verdadero efecto de los medios físicos en niños febriles, no solo antipirético, sino también el efecto sobre el confort del paciente (63).

Otra posible variable confusora fue la aplicación de medicamentos concomitantes durante la evaluación, tanto corticoides, beta 2 agonistas nebulizados y sales de rehidratación oral. Sin embargo, en la comparación intragrupos mediante chi cuadrado,

no se encuentra diferencia significativa del número de pacientes tratados de cada grupo. Siendo entonces, los resultados en cuanto a tratamiento antipirético comparables.

En cuanto a remisión de síntomas asociados a fiebre, no se encontró diferencia significativa ($p > 0,05$) en los síntomas evaluados, como llanto, irritabilidad, hiporexia, hipoactividad, escalofríos y vómitos; pero se encuentra una discreta diferencia porcentual que refleja el discomfort del grupo de pacientes que recibió metamizol intramuscular. Ninguno de los pacientes incluidos presentó convulsiones.

Las reacciones adversas atribuidas al ibuprofeno con mayor frecuencia son daño renal agudo, broncoespasmo y urticaria. Szerl⁽³²⁾ en un estudio prospectivo realizado durante 4 años determinó la prevalencia de alteraciones renales en niños con artritis reumatoide juvenil tratados con AINES en 0,4%, (cinco veces menos de la prevalencia reportada para adultos). Lesko reporta similares hallazgos en cuanto a seguridad sobre el uso de ibuprofeno, no solo referido a daño renal agudo, sino también relacionando al ibuprofeno como desencadenante de crisis de asma y sangrado gastrointestinal⁽³¹⁾ (36) (39).

Los efectos indeseables fueron reportados en una sola paciente, relacionado directamente con el uso de ibuprofeno oral, teniendo la paciente antecedentes de atopía previa. Por el tamaño muestral, no se puede establecer la real incidencia de tales efectos indeseables.

Existen muy pocos estudios sobre la eficacia antipirética de metamizol, ya que se usa de manera limitada en población pediátrica en países de Europa continental, Asia, América Latina y África. La dipirona causa agranulocitosis, no se cuestiona, pero existe insuficiente información sobre la cantidad de medicamento que determina el riesgo. La asociación ha sido ampliamente estudiada durante años, con reportes de casos y series, revisión de historias hospitalarias, estudios de cohorte y casos control. Sin embargo mucha de esta información es metodológicamente cuestionable⁽³⁹⁾. Si asumimos que la relación de riesgo del Estudio Boston es cierta, debe existir alguna explicación genética para la diferencias reportadas. El único modo de poder determinar esto es realizando estudios amplios en países donde se continúe con uso masivo de metamizol, como el nuestro.

En nuestro país el metamizol es un medicamento de venta libre, tanto en presentación pediátrica como de adultos, sola o en combinación con otros fármacos. Sin embargo, la agranulocitosis y la anemia aplásica continúan siendo enfermedades de presentación inusual. Es necesario realizar estudios adecuados para establecer la incidencia real de estas patologías y su relación (si es que existe) con el uso de ciertas drogas, como el metamizol.

En conclusión, en este ensayo clínico, randomizado, ciego simple, comparando la eficacia antipirética de ibuprofeno oral, metamizol oral y metamizol intramuscular, a las dos horas de seguimiento, encontramos que no existe diferencia significativa en cuanto a su eficacia antipirética, remisión de síntomas asociados a fiebre, ni en cuanto a la presencia de efectos indeseables inmediatos.

BIBLIOGRAFÍA

Alpízar L., Medina E. La fiebre. Conceptos Básicos. Rev Cubana Pediatr 1998; 70(2):79-83.

----- Efectos Nocivos de la Fiebre en el Niño y Medidas Terapéuticas. Rev Cubana Pediatr 1998; 70(4):177-84.

Schmitt B. Fever in Childhood. Pediatrics 1984; (suppl.): 929-36.

Saper C., Breder C. The Neurologic Basis of Fever. The New England Journal of Medicine 1986;330:1880-6.

Crocetti, M., Moghbeli N., Serwint J. Fever Phobia Revisited: Have Parental Misconceptions About Fever Changed 20 Years?. Pediatrics 2001;107(6).

Wong A., Sibbald A., Ferrero F., Plager M., Santolaya M., Escobar A., et al. Antipyretic Effects of Dipyron versus Ibuprofen versus Acetaminophen in Children: Results of a Multinational, Randomized, Modified Double-Blind Study. Clin Pediatr 2001; 40: 313-24.

Kramer M., Naimark L., Robets-Brauer R., McDougall A., Leduc D. Risks and Benefits of Paracetamol Antipyresis in Young Children with Fever of Presumed Viral Origin. The Lancet 1991; 337:591-4.

Chandra J., Kumar S. Antipyretics in Children. Indian Journal of Pediatrics 2002;69:69-74.

Simon, H. Hyperthermia. The New England Journal of Medicine. 1993;329: 483-7.

- Ng DKK, Lam JCY, Chow KW. Childhood Fever Revisited. HKMJ 2002;8: 39 – 43.
- El-Radhi, S., Carroll, J. Fiebre en Pediatría. 1ra. Edición. México: McGraw-Hill Interamericana Editores; 1996.
- Mackowiak, P. Diagnostic implications and clinical consequences of antipyretic therapy. Clinical infectious diseases 2000; 31 (suppl 5): 230-3.
- Galindo J., Gutierrez M., Flores A., Moreno J., Sequeiros E., Richardson V. et al. Estudio Multicentrico abierto con Ibuprofeno (Motrin) para valorar eficacia y tolerancia clínica como antipirético en niños. Rev Mex de Puericultura y Pediatría 2000;8(44):46-50.
- Kluger M. Fever revisited. Pediatrics 1992;90:846-50.
- Craig J., Lancaster G., Williamson P., Smyth R. Temperature measured et the axilla compared with rectum in children and young people: systematic review. BMJ 2000; 320: 1174-8.
- Keeley D. Taking Infants´ temperatures. Forget the Axilla-the rectum is better. BMJ 1992;304:931-2.
- Loveys A., Dutko-Fioravanti I., Eberly S., Powell K. Comparison of Ear to Rectal Temperature Measurements in Infants and Toddlers. Clinical Pediatrics. 1999;38: 463-6.
- Sehgal A., Dubey N., Jyothi M., Jain S. Comparison of Tympanic and Rectal Temperature in Febrile Patients. Indian Journal of Pediatrics 2002;69:305-8.
- Robinson J., Seal R., Spady D., Joffres M. Comparison of Esophageal, Rectal, Axillary, Bladder, Tympanic, and Pulmonary Artery Temperatures in Children. The Journal of Pediatrics 1998;133:553-6.
- Purssell E. Physical treatment of fever. Arch Dis Child 2000;82:238-9.
- Hirtz D. Febrile Seizures. Pediatrics in Review 1997; 18:5-9.
- Uhari M., Rantala H., Vainionpaa L., Kurttila R. Effect of Acetaminophen and of low Intermittent Doses of Diazepam on Prevention of Recurrences of Febrile Seizures. The Journal of Pediatrics 1995;126:991-5.
- Van Stuijvenbrg M., Derksen-Lubsen G., Steyerberg E., Habbema J., Moll H. Randomized, Controlled Trial of Ibuprofen Syrup Administred During Febrile Illnesses to Prevent Febrile Seizure Recurrences. Pediatrics 1998; 102:51-7.
- Axelrod P. External Cooling in the Management of Fever. CID 2000; 31:s224-9.
- Walson P., Galletta G., Chomilo F., Braden N., Alexander L., Sheinbaum M. Comparison of Multidose Ibuprofen and Acetaminophen Therapy in Febrile Children. AJDC 1992; 146: 626 – 32.
- Insel, P. Analgésicos-Antipireticos y Antiinflamatorios, Y Fármacos Antigotosos. En: Goodman y Gilman. 9ª. Ed. México. Editorial McGraw-Hill Interamericana. 1996; Pag. 661-9.
- Douglas M., Fosarelli P., Carpenter R. Childhood fever: correlation of diagnosis with temperature response to acetaminophen. Pediatrics 1987; 80: 315-8.
- Insel P. Autacoides: Farmacoterapia de la Inflamación. En: Goodman y Gilman. 9ª. Ed. México. Editorial McGraw-Hill Interamericana. 1996; Pag. 684-90.

- Diez J., Planelles M., Moreno F., Uberos J., Moreno J., Molina A., et al. Evaluación de la Eficacia Antipirética y Seguridad de Dos Formulaciones Pediátricas de Ibuprofeno. *Anales Españoles de Pediatría* 2000; 53: 436- 40.
- Avery C., Hepburn B., Moscaritola J. NSAIDS in Renal Impairment and Diálisis. En: *Therapeutic Applications of NSAIDS Subpopulations and New Formulations*. 1ra. Ed. EEUU. Editorial Marcel Dekker Inc.; 1992; Pag 213-4.
- Lesko S., Mitchell A. Función Renal después de la utilización de ibuprofeno a corto plazo en lactantes y niños. *Pediatrics* (ed. Esp.)1997;44(6):414-8.
- Szer I., Goldenstein C., Kurtin P. Paucity of renal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children with chronic arthritis. *The Journal of Pediatrics* 1991; 119:815-7.
- Ciabattoni G., Cinotti G., Pierucci A., Simonetti B., Manzi M., Pugliese F., et al. Effects of Sulindac and Ibuprofen in Patients with Chronic Glomerular Disease. *The New England Journal of Medicine* 1984;310:279-83.
- Farquilar W., Morgan A., Zambraski E., Kenney W. Effects of Acetaminophen and Ibuprofen on Renal Function in the Stressed Kidney. *J Appl Physiol* 1999; 86: 598-604.
- Perneger T., Whelton P., Klag M. Risk of Kidney Failure Associated with the use ofn Acetaminophen, Aspirin, and Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. *The New England Journal of Medicine* 1994;331:1675-9.
- Lesko S., Louik C., Vezina R., Mitchell A. Asthma Morbidity After the Short-Term Use of Ibuprofen in Children. *Pediatrics* 2002;109:109:20-4.
- Cappell M., Schein J. Diagnosis and Treatment of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug-Associated Upper Gastrointestinal Toxicity. *Gastroenterology Clinics* 2000; 29:97-124.
- Wolfe M., Lichtenstein D., Singh G. Gastrointestinal Toxicity of Nonsteroidal Antinflammatory Drugs. *The New England of Medicine* 1999; 340:1888-1899.
- Lesko S., Mitchell A. The Safety of Acetaminophen and Ibuprofen Among Children Younger Than Two Years Old. *Pediatrics* 1999;104:39-43.
- McIntyre J., Hull D. Comparing Efficacy and Tolerability of Ibuprofen and Paracetamol in Fever. *Archives of Disease in Childhood*. 1996; 74: 164-7.
- Bonkowsky J, et al. Metamizole use by latino Inmigrants: a common and potentially harmful home remedy. *Pediatrics* 119;6:e98.
- Huguley C. Agranulocytosis Induced by Dipirone, a Hazardous Antipyretic and Analgesic. *JAMA* 1964; set 21: 938-41.
- Isaza C. Antiinflamatorios. En: *Fundamentos de Farmacología Terapéutica*. Editorial Postergraph. 3ra. Edicion. Colombia; 1996. Pag.278-88.
- Bakracheva H., Tencheva J., Vlahov V. The Bioavailability Factor and the Risk of Agranulocytosis with the use of Metamizol. Disponible en: <http://www.medfac.acad.bg/mj/br73/text.html>.
- Kiatboonsri P., Richter J. Unethical Trials of Dipyron in Thailand. *The Lancet* 1988; 31:1491.

- Schonhofer P.S. Dipyron (Metamizol): Restored to Good Repute?. *Internistische Praxis* 1999; 39: 184-5.
- Delannoy A., Gehenot M. Colony-Stimulating Factor and Drug-Induced Agranulocytosis. *Annals of Internal Medicine* 1989;110:942-3.
- The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. Risks of Agranulocytosis and Aplastic Anemia. A First Report of Their Relation to Drug Use with Special Reference to Analgesics. *JAMA* 1986; 256:1749-1757.
- Vlahov V., Bacracheva N. Agranulocytosis and Dipyron. *The Lancet* 1989, nov 18:1215.
- Laporte J., Carné X. Blood Dyscrasias and the Relative Safety of Non-Narcotic Analgesics. *The Lancet* 1987, april 4: 809.
- Faich G. Analgesic Risks and Pharmacoepidemiology. Editorial. *JAMA* 1986;256:1788.
- Kiatboonsri P., Richter J. Dipyron Trials in Thailand. *The Lancet* 1989, july 8: 107.
- Andrade S., Martinez C., Walker A. Comparative Safety Evaluation of Nonnarcotic Analgesics. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 1357-63.
- Edwards J., McQuay H. Dipyron and Agranulocytosis: What is the Risk?. *Lancet* 2002;360:1438.
- Lomeli A. Metamizol o Dipirona, un Analgésico de Altísimo Riesgo que Debería ser Retirado del Mercado. Disponibles en:
www.lanic.utexas.edu/project/fármacos...../999com04.htm
- Wilson J., Brown R., Keans G., Eichler V., Johnson V., Bertrand K., et al. Single-dose, Placebo-controlled Comparative Study of Ibuprofen and Acetaminophen Antipyresis in Children. *The Journal of Pediatrics* 1991;119:803-11.
- Vauzelle-Kervoedan F., D'Athis P., Pariente-Khayat A., Debregeas S., Olive G., Pons G. Equivalent Antipyretic Activity of Ibuprofen and Paracetamol in Febrile Children. *The Journal of Pediatrics* 1997; 131:683-7.
- Meremikwu M., Oyo-Ita A. Paracetamol for Treating in Children. *The Cochrane Library*, 2002, issue 3.
- Oborilova A., Mayer J., Pospisil Z., Koristek Z. Symptomatic Intravenous Antipyretic Therapy: Efficacy of Metamizol, Diclofenac and Proparacetamol. *J pain Symptom Manage* 2002; 24:608-15.
- Peñuelas J., Oriol A., Hernández C., Castelazo A. Ketorolaco vs Metamizol Analgesia Preventiva en Niños. *Cir Ciruj* 2003;71:50-4.
- Cruza P., Garuttia I., Diaz S., Fernández-Queroa L. *Rev Esp Anestesiología Reanim* 2002; 49: 391-6.
- Lell B., Sovric M., Schmid D., Luckner D., Herbich K., Yan H., Graninger W., Kremsner P. Effect of Antipyretic Drugs in Children with Malaria. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 32:838-41.
- Sharber J. The Efficacy of Tepid Sponge Bathing to Reduce Fever in Young Children. *American Journal of Emergency Medicine*. 1997; 15: 188- 92.
- Steele R., Tanaka P., Lara R., Bass J. Evaluation of Sponging and of Oral Antipyretic Therapy to Reduce Fever. *The Journal of Pediatrics* 1970; 77: 824-9.

ANEXOS

Anexo 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO

COMPARACIÓN DE LA EFICACIA ANTIPIRÉTICA DE IBUPROFENO ORAL, METAMIZOL ORAL Y METAMIZOL INTRAMUSCULAR EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

Yo:.....
con domicilio en.....
Distrito.....
y DNI. N°
tutor del(a) menor.....
de..... de edad, en calidad de.....
(Representante legal, familiar o allegado)

Declaro que se me ha informado que el tratamiento de la fiebre, que es un motivo de mi actual consulta, puede ser tratado con distintos medicamentos. Entre los más conocidos, ampliamente utilizados se encuentran el IBUPROFENO y el METAMIZOL. El

tiempo en que ellos logran bajar la temperatura es variable, y aun es difícil de conocer cual de todos es mas rápido en actuar; por ello que el presente trabajo de investigación pretende comparar la eficacia de estos dos medicamentos, además de comparar el tiempo en que se consigue mejorar las molestias que se presentan con la fiebre; y comparar las complicaciones inmediatas que se presentan por su utilización, las que sabemos que son poco frecuentes y leves (incluye dolor abdominal, alergia).

Para que mi familiar sea incluido en este estudio debe tener de 6 meses a 6 años de edad, con temperatura rectal mayor o igual a 38,3°C y menor a 39,8°C, debe permanecer en el servicio de emergencia hasta conseguir controlar la temperatura, y yo debo firmar este consentimiento informado.

No será incluido si ha usado tratamiento para la fiebre las 4 horas previas, si antes ha tenido alergia al ibuprofeno o metamizol, si alguna vez ha convulsionado, o si tiene alguna enfermedad crónica del hígado, riñón o sangre, o si el medico de emergencia determina que se encuentra en estado critico.

Se me explica que la medición de temperatura será rectal (por ser mas confiable), y se le administrará uno de los dos medicamentos para la fiebre según una distribución al azar. Los medicamentos y los procedimientos para el control de la fiebre serán gratuitos. Luego se le bañara en agua temperada por 15 minutos. Los controles de temperatura rectal se realizaran en los siguientes 30, 45, 60, 90 y 120 minutos, debiendo permanecer en el servicio de emergencia para ser reevaluado. Aunque es muy raro, si no se evidencia disminución de la temperatura se le aplicara una segunda dosis.

Se me ha informado que los medicamentos a utilizar están autorizados por la DIGEMID (Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas) para su aplicación en niños; además he comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el medico que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

Se me ha proporcionado el numero telefónico de los médicos investigadores Dra. Prado 9025132, Dr. Daza 8660533, Dr. Chumbes 8943958, Dr. Loayza 99488636, para poder realizar cualquier consulta referente al presente estudio y la participacin de mi apoderado.

En tales condiciones; consiento que se incluya a mi apoderado en el presente estudio.

Lima,.....

..... Medico

..... Familiar y Apoderado

Anexo 2

Ficha de recolección de datos N°_____ Comparación de la eficacia antipirética de ibuprofeno oral, metamizol oral y metamizol intramuscular en pacientes pediátricos.



Anexo3

LISTA DE RANDOMIZACIÓN

Comparación de la eficacia antipirética de ibuprofeno oral, metamizol oral y metamizol intramuscular en pacientes pediátricos.

Coordenada 1(4)

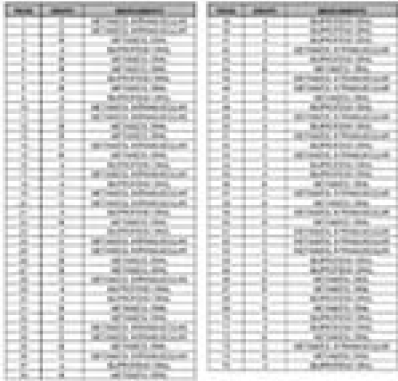
A 1,2,3

B 4,5,6

C 7, 8,9

PERDIDO 0

Comparación de la eficacia antipirética de ibuprofeno oral, metamizol oral y metamizol intramuscular en pacientes pediátricos



The image shows two side-by-side tables with illegible text, likely representing clinical trial data or patient information. The tables are arranged in two columns, each with multiple rows and columns of text that is too small to read.

TEXTO COMPLETO EPUB

Descargar texto completo en formato EPUB en la dirección:

http://www.cybertesis.edu.pe/sisbib/2003/prado_cj/epub/prado_cj.epub