

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE MEDICINA HUMANA

**“EFICACIA ANTIPIRÉTICA COMPARADA DE
PARACETAMOL, IBUPROFENO Y METAMIZOL EN NIÑOS**

ATENDIDOS EN EL PRIMER NIVEL DE ATENCIÓN

HOSPITAL CHEPÉN – MINSA”

TESIS PARA OPTAR EL TITULO

DE MÉDICO CIRUJANO

AUTOR: CHRISTIAN JOSÉ CHAFLOQUE GUAYLUPO

ASESOR: PABLO ALBUQUERQUE FERNÁNDEZ

TRUJILLO – PERÚ

2014

MIEMBROS DEL JURADO:

Dra. Elena Cáceres Andonaire

PRESIDENTE

Dra. Leslie Díaz Garrampie

VOCAL

Dr. Julio Albinez Pérez

SECRETARIO

Dr. Pablo Albuquerque Fernández

ASESOR

Dedicatoria

Ante todo a Dios

Por darme la bendición de la vida, la salvación y el privilegio de estudiar la carrera que tanto amo.

A mis padres

Isabel y Raúl, porque me aman, creyeron en mí y me apoyaron incondicionalmente con todo su esfuerzo en cada momento de mi vida, ya que gracias a ello fue lo que me motivó siempre a superarme; a mi hermano Alhexis por comprenderme y hacerme su ejemplo, lo que me impulsa día a día a ser mejor en la vida.

Agradecimientos

A Dios

Por darme la oportunidad y las fuerzas necesarias para afrontar cada situación con éxito sin nunca abandonarme.

A mi asesor

Doctor Pablo Albuquerque Fernández, por el invaluable apoyo para la realización de esta tesis, sus consejos y sugerencias, así también como ejemplo de investigador, científico y médico.

A mi hospital

Hospital de Apoyo de Chepén, por permitirme realizar mi estudio dándome las facilidades necesarias, a cada uno de los médicos, personal de salud y pacientes que me brindaron la información idónea para esta investigación.

INDICE

| | |
|------------------------------|----|
| I. RESUMEN | 6 |
| II. INTRODUCCIÓN | 8 |
| III. MATERIAL Y MÉTODOS..... | 16 |
| IV. RESULTADOS..... | 24 |
| V. DISCUSIÓN | 30 |
| VII. CONCLUSIONES | 33 |
| VIII. RECOMENDACIONES..... | 34 |
| VIII. BIBLIOGRAFÍA..... | 35 |
| IX. ANEXOS | 38 |

I. RESUMEN:

Objetivos: Comparar la eficacia antipirética de Paracetamol, Ibuprofeno y Metamizol en niños menores de 5 años en el primer nivel de atención.

Diseño: Analítico .Observacional. Cohortes.

Ámbito de estudio: Hospital I Chepén MINSA

Poblaciones: 96 niños con fiebre en cohortes de 32 niños cada grupo en Paracetamol, Ibuprofeno y Metamizol respectivamente.

Medidas principales del seguimiento: Temperatura al inicio, 30, 60 y 120 minutos post tratamiento.

Resultados En todas las mediciones a los 30,60 y 120 minutos metamizol tiene los menores niveles de temperatura, en segundo lugar Ibuprofeno y en tercer lugar Paracetamol. La Media y Desviación Estándar (DE) fueron al inicio- 30min- 60min -120 min ;TOTAL: 38,733(DE=0.488)-38.161(DE=0.474),37,639 (DE=0,49) Y 37,18(0.45) metamizol: 38,83(0.52)-37,96(0.52)-37,34(0.32)-37,02(0.54); ibuprofeno: 38,7(0.48)-38.20(0,42)-37,62(0,56)-37,07(0.35); paracetamol: 38,65(0.45)-38.31(0.41)-37.95(0.35)-37.02(0.54). La diferencia en el tamaño del efecto es significativo a los 60 p=0.000 y a los 120 minutos p=0.000

Conclusiones: Metamizol tiene mayor eficacia antipirética que ibuprofeno y este que paracetamol, en niños menores de 5 años en el primer nivel de atención.

Palabras claves: fiebre, eficacia antipirética, metamizol, ibuprofeno, paracetamol.

ABSTRACT:

Objectives: To compare antipyretic efficacy between Paracetamol, Ibuprofen and Metamizol in children between 0 to 5 years old in first level attention.

Design: Prospective. Observational. Analytic. Cohorts.

Setting: Chepen's Hospital Perú.

Subjects: 96 children assigned 3 cohorts' treatment antipyretic paracetamol, ibuprofen and metamizol.

Main outcome measures: Temperature levels at onset, 30, 60 and 120 minutes posttreatment. **Results:** At onset 30, 60 and 120 minutes metamizol were the lower levels of temperature, second ibuprofen and higher paracetamol. Mean And Standard Deviation (SD) were onset- 30min- 60min -120 min ;total 38,733(0.488)- 38.161(0.474)- 37,639 (0,49) and 37,18(0.45): metamizol: 38,83(0.52) -37,96(0.52) - 37,34(0.32) -37,02(0.54) ibuprofeno 38,7(0.48)- 38.20(0,42) -37,62(0,56)- 37,07(0.35) paracetamol 38,65(0.45)- 38.31(0.41)- 37.95(0.35)- 37.02(0.54). at 60min p=0.000 and 120 min p=0.000

Conclusions: Metamizol have higher antipiretic efficacy that ibuprofen and paracetamol in children between 0 to 5 years old in first level attention

key words: fever, antipiretic efficacy, metamizol, ibuprofen, paracetamol.

II. INTRODUCCIÓN:

La fiebre es muy común en niños pequeños, así se reporta en niños menores de 6 meses al menos un episodio en el 40% de los niños, y en 60 % de niños entre los 6 meses y los 5 años¹. La tasa de consultas al médico por fiebre en la infancia oscilan entre 20% y 40% con el más alto porcentaje entre los 6 y 18 meses. Se estima que en promedio ocho cuadros de infección ocurren en niños sanos en los primeros 18 meses de vida².

La fiebre no es en si misma una enfermedad, sino un mecanismo fisiológico con efectos benéficos contra la infección, como son el retardo del crecimiento y reproducción de bacterias y virus, coadyuvando la respuesta de fase aguda. La fiebre es una respuesta fisiológica común que resulta en elevación del “set point” hipotalámico en respuesta al pirógenos endógenos y exógenos. Los pirógenos endógenos incluyen las citocinas IL-1 e IL-6, el factor de necrosis tumoral (FNT), y el interferón (IFN)³.

A diferencia de la fiebre, la hipertermia es una rara respuesta fisiopatológica con falla de la homeostasis normal (no hay cambios en el set point hipotalámico) que lleva a que la producción de calor exceda a la capacidad de disipar el calor. La fiebre no produce como la hipertermia aumento del riesgo de daño cerebral. Estudios en profesionales de la salud, incluyendo médicos, encuentran que la mayoría cree que una temperatura mayor de 40°C aumenta el riesgo de daño térmico, lo cual es cierto para la hipertermia pero no para la fiebre⁴.

Los padres de niños con fiebre se preocupan de mantener temperatura normal en sus hijos y administran antipiréticos, aún si el aumento de temperatura es mínimo o no hay fiebre. Aproximadamente la mitad de padres considera una temperatura menor de 38°C como fiebre y 25% podría dar antipiréticos con temperaturas menores de 37.8°C⁵. La mitad de los padres dan dosis incorrectas de antipiréticos; 15% dan dosis supra terapéuticas de Acetaminofén o Ibuprofeno⁵.

El Paracetamol o Acetaminofén es un antipirético muy utilizado debido a su alta eficacia y buen perfil de seguridad. Es un derivado del para -aminofenol que inhibe la ciclooxigenasa y también la formación y liberación de prostaglandinas. Se absorbe en el tracto gastrointestinal y alcanza las concentraciones plasmáticas pico dentro de los 30 minutos. El tiempo para la reducción máxima de la temperatura es de aproximadamente 2 horas. La dosis recomendada de Paracetamol es de 12 a 15 mg/kg cada 6 horas ⁶.

El Ibuprofeno es un derivado del ácido propiónico que, al igual que el Paracetamol, inhibe la biosíntesis de prostaglandinas. También se absorbe en el tracto gastrointestinal, alcanza concentraciones plasmáticas pico en una hora y la disminución máxima de la temperatura se logra dentro de las 3 horas. La dosis recomendada es de 5 a 10 mg/kg cada 8 horas. Ambos agentes antipiréticos demostraron ser seguros en los niños⁷.

Metamizol o dipirona (metansulfonato sódico no magnésico de la noramidopirina) se utilizan fundamentalmente por su efecto analgésico y antitérmico. Inhibe la ciclooxigenasa plaquetaria y la síntesis del TXA2, dicha inhibición es competitiva.

Se absorbe bien por vía oral, alcanza las concentraciones plasmáticas pico dentro de 1-1,5 horas. La vida media de los metabolitos activos oscila entre 2,5 y 4 horas, y aumenta con la edad. La dosis recomendada es de 15 a 25 mg/kg/dosis cada 8 horas.⁸.

No existen evidencias concluyentes de que el tratamiento con antipiréticos particularmente ibuprofeno solo o en combinación con acetaminofén, incrementa el riesgo de complicaciones con cierto tipo de infecciones⁹. Los beneficios potenciales de la reducción de la fiebre, incluyen liberación de las molestias del paciente y reducción de pérdidas insensibles, lo que puede disminuir la presencia de deshidratación. Riesgos de disminuir la fiebre incluye retardo en la identificación diagnóstica y en la iniciación del tratamiento así como la toxicidad por los fármacos¹⁰.

La American Academy of Pediatrics de Massachussets, realizó un estudio entre sus miembros, para descubrir que 2 de cada 3 personas creían que la fiebre por si misma podía poner en peligro la vida de los niños, y el 25% de los médicos citaban la muerte y el daño cerebral como complicaciones potenciales de una fiebre de solo 40°C. Casi el 75% de los pediatras recomendaban siempre o a menudo tratamiento para la fiebre y dos terceras partes de ellos para temperaturas inferiores a 39°C¹¹.

Pereira y Cols en un estudio efectuado en Brasil en 630 casos de niños con fiebre, cerca del 73% de los médicos emplea fármacos antipiréticos. El uso de antipiréticos alternados fue reportado en 26.7% de los encuestados por carencia de respuesta a monoterapia. Los fármacos más usados fueron Metamizol y Paracetamol.¹²

Sarrell y Cols. , en un estudio de 480 niños efectuado en Israel, diseño experimental, ensayo clínico aleatorizado, comparó Paracetamol (12.5 mg/kg/dosis) y/o Ibuprofeno (5 mg/kg/dosis), encontrando que el régimen combinado fue más efectivo ($p < 0.01$) que la monoterapia para la reducción de la fiebre en niños de entre 6 y 36 meses, independientemente de la medicación inicial de carga.¹³

Hay et al., efectuaron un ensayo clínico en niños entre 6 meses y 6 años con fiebre. La dosis fue Paracetamol de 15 mg/kg e Ibuprofeno 10 mg/kg, por dosis. Para control de la fiebre en las primeras 4 horas, el uso de ambas medicinas fue superior a Paracetamol solo (diferencia 55 minutos) $p < 0.001$] y puede ser igual que Ibuprofeno (diferencia 16 minutos, $p = 0.2$). Para que el paciente no tenga fiebre ambas medicinas fue más rápido que paracetamol solo 23 minutos (95% IC 2-45 minutos; $p = 0.015$), pero no más rápido que Ibuprofeno solo (diferencia -3 minutos, 95% IC 24-18 minutos; $p = 0.8$). Para tiempo adicional sin fiebre en las siguientes 24 horas, ambas medicinas fueron superior a Paracetamol (diferencia 4.4 horas, 95% IC 2.4-6.3 horas; $p < 0.001$) o Ibuprofeno (2.5 horas, 95% IC 0.6-4.5 horas; $p = 0.008$)¹⁴.

Perrott et al., en Australia, efectuaron un meta análisis de 17 Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA) de 1078 niños menores de 18 años. Ibuprofeno (5-10 mg/kg) y acetaminofén (10-15 mg/kg). Ibuprofeno reduce la temperatura más que acetaminofén a las 2, 4, y 6 horas después del tratamiento (RRR 0.19 [95% CI,

0.05-0.33], 0.31 [95% CI, 0.19-0.44] y 0.33 [95% CI, 0.19-0.47])). No hubo evidencia de incidencia de efectos adversos entre los fármacos y placebo¹⁵.

Southey et al., efectuaron un meta análisis de 24 ECA en 1000 niños menores de 18 años. La tolerancia e inocuidad de ibuprofeno fue similar a placebo. Riesgo relativo Ibuprofeno (RR) 1.39 (95% IC: 0.92, 2.10); Paracetamol versus placebo RR 1.57 (95% CI 0.74, 3.33). Un total de 2937 eventos adversos sistémicos ocurren en 21,305 pacientes con Ibuprofeno comparado con 1,466 en 11,164 con Paracetamol: RR 1.03 (95% CI 0.98, 1.10). No hubo diferencia significativa entre los grupos¹⁶.

Wong et al. Efectuaron un meta análisis de 6 ECA en 915 niños menores de 18 años. La disminución de la temperatura promedio a la hora fue $DM = -0.27^{\circ}$ Celsius, 95% IC -0.45 a -0.08, en 2 ECA, 163 niños. Si ningún antipirético es dado, la terapia combinada también disminuye la temperatura promedio a las 4 horas $DM = -0.70^{\circ}$ Celsius, 95% IC -1.05 a -0.35; en 2 ECA, 196 niños, dando antipiréticos solos alternando la temperatura después de la segunda dosis a la hora disminuye ($DM -0.60^{\circ}C$, 95% IC -0.94 a -0.26, 2ECA, 78 niños¹⁷).

Magni et al. Efectuaron un ECA abierto 1:1, de 80 niños entre 6 meses a 8 años con temperatura axilar basal de 38.0 a 40.3 °C. Los niños fueron divididos en 2 grupos con fiebre alta (> 39.1 °C) y baja (38.0 a 39.1 °C). De los 80 niños, 31 continúan con fiebre durante 8 horas (38.8%), pero 100% tuvieron una disminución de la temperatura en las primeras 2 horas posteriores a la administración de

cualquier medicamento. En el grupo fiebre alta la temperatura cayó en 11 niños, tratados con Ibuprofeno, a la 5a. hora= 100 % y en los 11 que reciben Metamizol a la 3ª hora =100. La diferencia en la eficacia antipirética de Ibuprofeno en el grupo de fiebre alta fue estadísticamente significativa en la 3a y 4a hora, y en el grupo fiebre baja en la 3a hora después de la medicación. Una simple dosis de Ibuprofeno tiene mayor eficacia antipirética que Metamizol especialmente cuando la fiebre es alta. Ambas drogas fueron bien toleradas en el corto plazo¹⁸.

A nivel nacional cabe mencionar que no se han realizado estudios actuales en los cuales confronten la eficacia antipirética de los tres fármacos a comparar específicamente. En los últimos 10 años, **Prado**, en un ensayo clínico rdbdomizado, ciego simple realizado en el servicio de emergencia del HONADOMANI “San Bartolomé” – Lima, que compara 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, encontrándose que no existe diferencia significativa, remisión de síntomas asociados a la fiebre, ni en cuanto a la presencia de efectos indeseables inmediatos ($p>0.05$)¹⁹.

JUSTIFICACION:

Se realiza este trabajo porque la fiebre es un síntoma muy frecuente en la atención de los sistemas de salud, no hay antecedentes de un estudio que precise, que eficacia tiene los antipiréticos en el primer nivel de atención en el manejo de la fiebre en niños en nuestra realidad, a pesar de que el uso de antipiréticos es muy común tanto por los padres, como médicos. Además existe controversia y falta de consenso entre los efectos terapéuticos que este grupo de fármacos producen específicamente sobre la evolución de la fiebre.

2.2. ENUNCIADO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la eficacia antipirética comparada de Paracetamol, Ibuprofeno y Metamizol en el manejo de niños con fiebre menores de 5 años en el primer nivel de atención?
Hospital Chepén - MINSA

2.3. OBJETIVOS

-OBJETIVO GENERAL

Comparar la eficacia antipirética de Paracetamol, Ibuprofeno y Metamizol oral en el manejo de la fiebre en niños menores de 5 años.

- OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Determinar la temperatura axilar inicial, a los 30, 60 y 120 minutos de niños con fiebre que reciben Paracetamol oral 15 mg/kg.
2. Determinar la temperatura axilar inicial, a los 30, 60 y 120 minutos de niños con fiebre que reciben Ibuprofeno oral 10 mg/kg.

3. Determinar la temperatura axilar inicial, a los 30, 60 y 120 minutos de niños con fiebre que reciben Metamizol oral 20 mg/kg.
4. Comparar la eficacia antipirética de Paracetamol, Ibuprofeno y Metamizol oral en el manejo de la fiebre en niños menores de 5 años según edad y sexo.
5. Determinar los efectos adversos asociados al manejo de niños con fiebre con Paracetamol, Ibuprofeno y Metamizol.

2.4. HIPOTESIS

H_0 : No hay diferencia en la eficacia antipirética entre paracetamol, ibuprofeno y metamizol en niños atendidos en el primer Nivel de Atención.

H_a : Hay diferencia en la eficacia antipirética entre paracetamol, ibuprofeno y metamizol en niños atendidos en el primer Nivel de Atención.

III. MATERIAL Y METODOS

3.1 Material

3.1.1 Población diana

Niños mayores de 1 mes y menores de 5 años que acuden a Emergencia y/o Consultorio Externo del Hospital Chepén - MINSA

3.1.2 Población de estudio:

La constituyen los integrantes de la población diana que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

- **Criterios de inclusión:**

1. Niños que tienen fiebre y cuyos padres o tutores aceptan los tratamientos.
2. Temperatura axilar registrada por el investigador en grados Celsius, considerando fiebre $\geq 38C^{\circ}$ hasta $40C^{\circ}$.
3. Niños con fiebre mayores de 1 mes y menores de 5 años.
4. Niños que permanecen en el hospital al menos 2 horas.

- **Criterios de exclusión:**

1. Niños que han recibido antipiréticos hasta 4 horas previas al inicio del estudio.
2. Niños con deshidratación severa.
3. Niños con convulsiones al momento del ingreso al estudio.
4. Niños con síndromes hipertérmicos.

3.1.3 Muestra:

-MUESTREO:

No aleatorizado de casos consecutivos.

-UNIDAD DE ANÁLISIS:

Niños con fiebre.

-UNIDAD DE MUESTREO:

Niños con fiebre.

-TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Para el cálculo de la muestra aplicamos la fórmula:

$$N = (z_{\alpha} + z_{\beta})^2 pq / e^2$$

Donde:

Z_{alfa} = valor de z para el error I. = 1.96

Z_{beta} = 0.84 para 80% de potencia del estudio.

p = 0.33, según estudio de Sarral¹³

q = 0.67

E = error máximo tolerada para una validez del 95%.

Reemplazando:

$$N = (1.96 + 0.74)^2 (0.33) (0.67) / (0.05)^2$$

N = 32 niños para cada grupo

3.2 MÉTODOS:

3.2.1 Diseño específico: Se diseñó un estudio descriptivo, prospectivo, ensayo clínico abierto sin placebo de eficacia.

G1:O1 O2

R G2:O1 O2

G3:O1 O2

Donde:

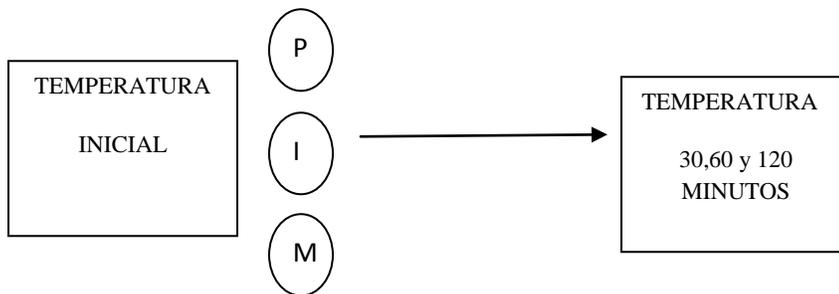
G1: Paracetamol

G2: Ibuprofeno

G3: Metamizol

O1,O2: Temperatura inicial y final

Según el siguiente esquema:



3.3 Descripción de variables y escalas de medición

| Variable INDEPENDIENTE | Tipo | Escala | Indicadores | Índices |
|--|--------------|---------------|---|--|
| Antipirético: -Paracetamol -Ibuprofeno -Metamizol (Grupos de Trabajo) | Cualitativas | Nominal | Dosis medicamento recibidas por el paciente | Recibe SI-NO |
| Variable DEPENDIENTE Temperatura | Cuantitativa | Intervalar | Medición por el Investigador | T axilar En grados Celsius (°C) |
| OTRAS VARIABLES -Rango de edad | Cualitativa | Nominal | Anamnesis | >1mes o < 5 años |

4. DEFINICIONES OPERACIONALES:

***TIPO DE ANTIPIRÉTICO ADMINISTRADO**

Fármaco antipirético utilizado. En el trabajo paracetamol oral, ibuprofeno oral y metamizol oral. La dosis fueron paracetamol 15 mg/kg, ibuprofeno 10 mg/kg dosis y metamizol 20 mg/kg/dosis

***FIEBRE:**

Mecanismo fisiológico altamente integrado de aumento de temperatura como respuesta de activación del set point hipotalámico asociado a estimulación de células y mediadores en respuesta a las acciones de Prostaglandina E2 a nivel central apoyadas por la producción posterior de IL-1.

En nuestro trabajo consideramos a la temperatura axilar mayor o igual a 38°C hasta 40°C en niños en un medio ambiente temperado.

***HIPERTERMIA:**

Aumento de la temperatura corporal como consecuencia de falla en los mecanismos de ganancia o pérdida de calor, generalmente en un medio ambiente caluroso. Incluye los síndromes hipertérmicos y el golpe de calor. Se

llama hipertermia maligna aquella asociada a defecto de los canales de calcio y asociadas a la injuria anestésica.

***EFICACIA:**

Es la capacidad del fármaco para modificar el receptor e iniciar una acción. Se refiere como aquella propiedad intrínseca de cada fármaco que define que tan “bueno” es el agonista. El fármaco que presenta esta característica es denominado agonista y el que no la presenta, es decir, que se une al receptor, pero no lo activa, antagonista.

5. PROCEDIMIENTOS:

1. En los ambientes de Emergencia y Consultorio Externo de Pediatría del Hospital Chepén – MINSA, se capta los niños con fiebre, en la cual se registra inicialmente la temperatura axilar mediante un termómetro de mercurio.
2. Los padres son entrevistados y preguntados para obtener su consentimiento informado.
3. Los tratamientos se indican por los médicos y se hacen directamente en la Emergencia y Consultorio Externo dando el tratamiento previa aleatorización y esperando 30 minutos, 60 minutos y 120 minutos respectivamente; para la nueva medición de temperatura axilar. La dosis fueron paracetamol 15 mg/kg, ibuprofeno 10 mg/kg y metamizol 20 mg/kg.
4. Luego los resultados obtenidos son vaciados en una hoja de recolección de datos diseñada para tal fin.
5. Los datos obtenidos desde la hoja de toma de datos son editados en un archivo del paquete estadístico SPSS-21.0 para su procesamiento.

6. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

El procesamiento de la información será automático y se utilizará una computadora Intel Core i3 con Windows 7 y el Paquete estadístico SPSS 21.0

3.6.1. Estadística Descriptiva:

En la presente investigación se utilizará las medidas descriptivas de resumen: las medidas de tendencia central y las medidas de dispersión como la desviación estándar. Además se elaborarán tablas de doble entrada.

3.6.2. Estadística Inferencial:

Se utilizará en el análisis estadístico para las diferencias de medias entre los 3 grupos; el estadígrafo test de ANOVA ONE WAY s. La significancia se mide según cada estadígrafo para p menor o igual a 0.05.

7. CONSIDERACIONES ÉTICAS:

Está de acuerdo a los principios establecidos en los artículos 10 y 29 de la Declaración de Helsinki.

IV.RESULTADOS:

Gráfico No1: Características de la población:

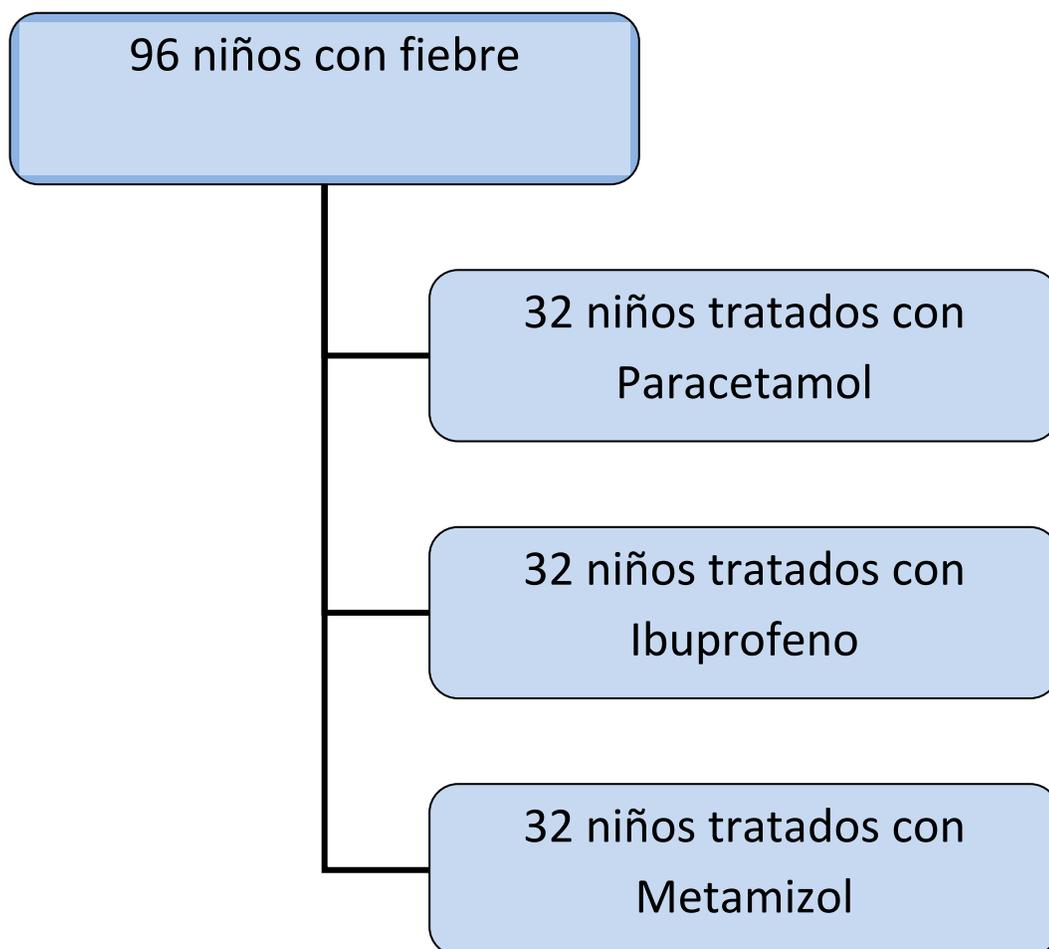


Tabla No1: Intervalos de edad de la población:

| Tabla de contingencia INTERVALOS DE EDAD * GRUPO | | | | | | | | | |
|--|---------------|-------------|--------------------------------|------------|--------------------------------|-----------|--------------------------------|----------|--------------------------------|
| | | GRUPO | | | | | | Total | |
| | | PARACETAMOL | | IBUPROFENO | | METAMIZOL | | | |
| | | Recuento | % dentro de INTERVALOS DE EDAD | Recuento | % dentro de INTERVALOS DE EDAD | Recuento | % dentro de INTERVALOS DE EDAD | Recuento | % dentro de INTERVALOS DE EDAD |
| INTERVALOS DE EDAD | 1 a 12 meses | 9 | 21.4% | 18 | 42.9% | 15 | 35.7% | 42 | 100.0% |
| | 13 a 24 meses | 7 | 41.2% | 3 | 17.6% | 7 | 41.2% | 17 | 100.0% |
| | 25 a 36 meses | 7 | 43.8% | 3 | 18.8% | 6 | 37.5% | 16 | 100.0% |
| | 37 a 60 meses | 9 | 42.9% | 8 | 38.1% | 4 | 19.0% | 21 | 100.0% |
| Total | | 32 | 33.3% | 32 | 33.3% | 32 | 33.3% | 96 | 100.0% |

Tabla No 2: Eficacia de Paracetamol, Ibuprofeno y Metamizol según edad

| Tiempo/ edad | Suma de cuadrados | Grados Libertad | Media Cuadrados | F | Significancia |
|--------------|-------------------|-----------------|-----------------|-------|---------------|
| T inicio | 4.631 | 23 | .201 | .804 | .715 |
| T 30min | 5.218 | 23 | .227 | 1.008 | .468 |
| T60 min | 4.513 | 23 | .196 | .765 | .761 |
| T120min | 5.650 | 23 | .246 | 1.249 | .235 |

En ninguna de las medias de las temperaturas entre los grupos la edad influye sobre el tamaño del efecto ($p > 0.05$)

Tabla No 3: Sexo de los pacientes

| Tabla de contingencia SEXO * GRUPO | | | | | | | | | |
|------------------------------------|---|-------------|------------------|------------|------------------|-----------|------------------|----------|------------------|
| | | GRUPO | | | | | | Total | |
| | | PARACETAMOL | | IBUPROFENO | | METAMIZOL | | | |
| | | Recuento | % dentro de SEXO | Recuento | % dentro de SEXO | Recuento | % dentro de SEXO | Recuento | % dentro de SEXO |
| SEXO | F | 19 | 35.8% | 17 | 32.1% | 17 | 32.1% | 53 | 100.0% |
| | M | 13 | 30.2% | 15 | 34.9% | 15 | 34.9% | 43 | 100.0% |
| Total | | 32 | 33.3% | 32 | 33.3% | 32 | 33.3% | 96 | 100.0% |

Tabla No 4: Efecto de Ibuprofeno, Paracetamol, Metamizol según sexo de los pacientes

| Temperatura /sexo | Suma de Cuadrados | Grados de libertad | Media cuadrática | F | Significancia. |
|-------------------|-------------------|--------------------|------------------|-------|----------------|
| T inicio | .278 | 1 | .278 | 1.166 | .283 |
| T30min | .003 | 1 | .003 | .012 | .912 |
| T60min | .061 | 1 | .061 | .250 | .619 |
| T 120min | .109 | 1 | .109 | .519 | .473 |

En ninguna de las medias de las temperaturas entre los grupos el sexo influye sobre el tamaño del efecto ($p > 0.05$)

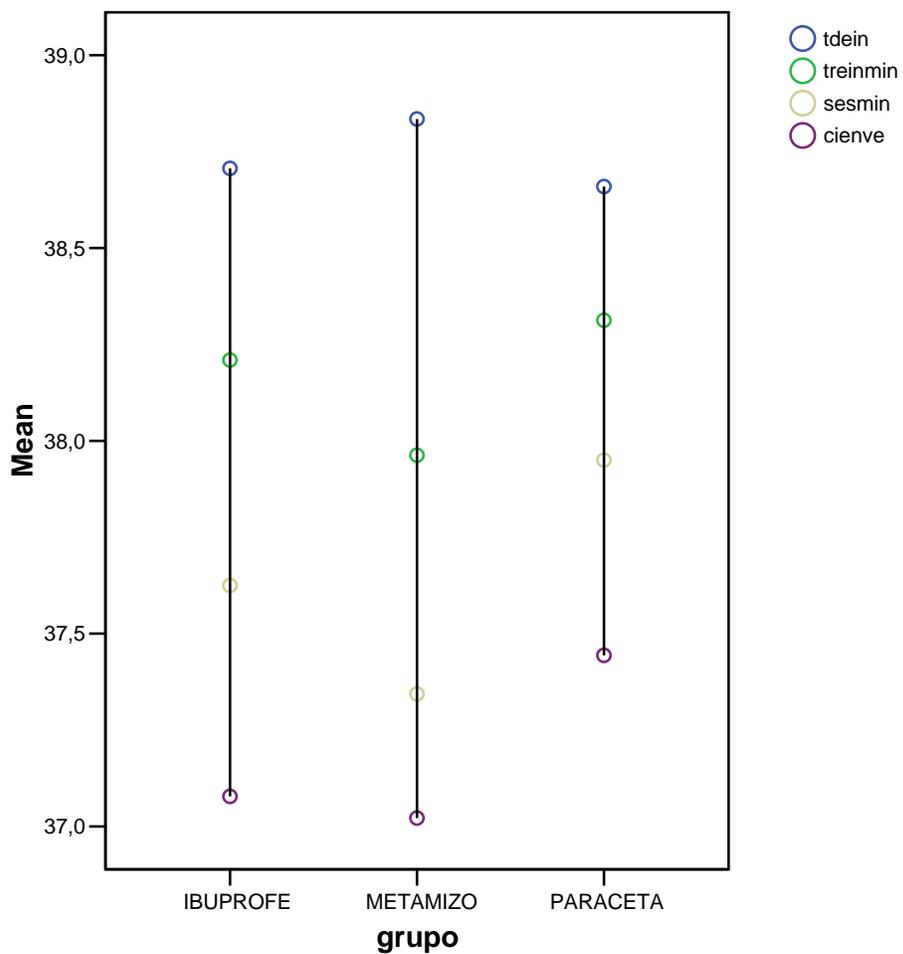
**Tabla No 5: Efectos adversos presentados en niños tratados con Ibuprofeno
Paracetamol, Metamizol para fiebre**

| EFECTO ADVERSOS | | GRUPO | | | Total |
|-----------------|----|-------------|------------|-----------|-------|
| | | PARACETAMOL | IBUPROFENO | METAMIZOL | |
| RASH | NO | 29 | 28 | 32 | 89 |
| | SI | 3 | 4 | 0 | 7 |
| VÓMITOS | NO | 25 | 26 | 23 | 74 |
| | SI | 7 | 6 | 9 | 22 |
| HIPOTERMIA | NO | 32 | 30 | 28 | 90 |
| | SI | 0 | 2 | 4 | 6 |
| Total | | 32 | 32 | 32 | 96 |

**Tabla No 6: Sitio de la Infección de niños tratados con Ibuprofeno, Paracetamol,
Metamizol para fiebre**

| SITIO DE INFECCIÓN | | GRUPO | | | Total |
|--------------------|----|-------------|------------|-----------|-------|
| | | PARACETAMOL | IBUPROFENO | METAMIZOL | |
| RESPIRATORIA | NO | 16 | 9 | 11 | 36 |
| | SI | 16 | 23 | 21 | 60 |
| DIGESTIVA | NO | 21 | 28 | 24 | 73 |
| | SI | 11 | 4 | 8 | 23 |
| DESCONOCIDA | NO | 27 | 27 | 29 | 83 |
| | SI | 5 | 5 | 3 | 13 |

Gráfico No 2: Eficacia antipirética de Ibuprofeno, Paracetamol y Metamizol en niños menores de 5 años



tdein = Temperatura de inicio
trainmin = Temperatura a los 30 minutos.
sesmin = temperatura a los 60 minutos.
cienve = temperatura a los 120 minutos.

**Tabla No 7: Temperatura Media axilar de niños tratados con Ibuprofeno
Paracetamol, Metamizol para fiebre**

| Descriptivos | | | | |
|---------------------------|---------------------|-------------|------------|-----------|
| TEMPERATURAS | | PARACETAMOL | IBUPROFENO | METAMIZOL |
| Temperatura Inicial | Media | 38.659 | 38.709 | 38.859 |
| | Desviación estándar | .4564 | .4781 | .4996 |
| Temperatura a los 30 min | Media | 38.428 | 38.259 | 38.069 |
| | Desviación estándar | .3255 | .3706 | .4497 |
| Temperatura a los 60 min | Media | 37.956 | 37.684 | 37.419 |
| | Desviación estándar | .3618 | .5268 | .3074 |
| Temperatura a los 120 min | Media | 37.444 | 37.131 | 37.113 |
| | Desviación típica | .3262 | .3042 | .4702 |

**Tabla No 8: Diferencias en el efecto antipirético de Paracetamol, Metamizol e
Ibuprofeno en el manejo de fiebre en niños**

| ANOVA de un factor | | | | | | |
|---------------------------|--------------|-------------------|----|------------------|--------|------|
| | | Suma de cuadrados | gl | Media cuadrática | F | Sig. |
| Temperatura Inicial | Inter-grupos | .693 | 2 | .347 | 1.515 | .225 |
| | Intra-grupos | 21.282 | 93 | .229 | | |
| | Total | 21.975 | 95 | | | |
| Temperatura a los 30 min | Inter-grupos | 2.069 | 2 | 1.034 | 6.966 | .002 |
| | Intra-grupos | 13.811 | 93 | .149 | | |
| | Total | 15.880 | 95 | | | |
| Temperatura a los 60 min | Inter-grupos | 4.623 | 2 | 2.311 | 13.788 | .000 |
| | Intra-grupos | 15.590 | 93 | .168 | | |
| | Total | 20.212 | 95 | | | |
| Temperatura a los 120 min | Inter-grupos | 2.216 | 2 | 1.108 | 7.912 | .001 |
| | Intra-grupos | 13.023 | 93 | .140 | | |
| | Total | 15.238 | 95 | | | |

La diferencia es significativa a los 60 minutos $p < 0.05$ y a los 120 minutos $p < 0.05$

V. DISCUSIÓN:

A pesar que no existe evidencia científica que encuentre efecto perjudicial en la fiebre; la mayoría de padres y profesionales de la salud piensan que la fiebre puede hacer daño y la tratan farmacológicamente y por otros medios. Esta fobia a la fiebre ha llevado a que las guías recomienden medicamentos como ibuprofeno y paracetamol; y en nuestro país a pesar de efectos adversos importantes como neutropenia, el metamizol sigue siendo uno de los fármacos preferidos en los primeros niveles de atención.

Por este motivo efectuamos en un hospital del primer nivel de atención un ensayo abierto de eficacia y se estudiaron 96 niños con fiebre, entre 2 meses y 60 meses de edad, divididos en 3 grupos de 32 que recibieron Paracetamol, Ibuprofeno y Metamizol oral respectivamente. Del total de pacientes 71 (73.95%) fueron atendidos en Emergencia; 25(26.04%) fueron atendidos en Consultorio Externo. La mayor parte de infecciones tuvieron foco respiratorio 60(61.85%).

La mayor parte de los niños son de sexo femenino 53/ 96(55.20%) En ninguna de las medias de las temperaturas entre los grupos el sexo influye sobre el tamaño del efecto ($p >0.05$).

La mayor parte de niños fueron menores de 1 año (43.75%): El promedio de edad en meses fue 23.218; mientras que el rango de edad no influye en el tipo de antipirético utilizado En ninguna de las medias de las temperaturas entre los grupos la edad influye sobre el tamaño del efecto ($p >0.05$).

Este es un ensayo abierto, por lo que para evaluar la eficacia se midió la temperatura al inicio del tratamiento, a los 30,60 y a los 120 minutos para medir la respuesta a

los diferentes tratamientos. Encontramos en todas las mediciones a los 30,60 y 120 minutos respectivamente que metamizol tiene los menores niveles de temperatura (es más eficaz), en segundo lugar ibuprofeno y en tercer lugar paracetamol.

La Media y la Desviación Estándar (DE) fueron al inicio-30min-60min -120 min;
Total: 38,733(DE=0.488)-38.161(DE=0.474), 37,639 (DE=0,49) y 37,18(0.45);
metamizol: 38,83(0.52)-37,96(0.52)-37,34(0.32)-37,02(0.54); ibuprofeno:
38,7(0.48)-38.20(0,42)-37,62(0,56)-37,07(0.35); paracetamol: 38,65(0.45)-
38.31(0.41)-37.95(0.35)-37.02(0.54).

Entre los efectos adversos entre 3-10% de los tratamientos; presentaron **rash** 0/32 en Metamizol, 3/32 en Paracetamol y 4/32 en Ibuprofeno; presentaron **vómitos** 9/32 en Metamizol, 7/32 Paracetamol y 6/32 en Ibuprofeno; presentaron **hipotermia** 4/32 en Metamizol, 2/32 Ibuprofeno y ninguno en Paracetamol. Estos resultados indican que existe alta ocurrencia de efectos adversos. Siendo la hipotermia más frecuente en Metamizol, y no ocurrió en Paracetamol. Estos datos son parecidos a los reportados en toda la literatura, así Perrott¹⁵, en Australia, encontró que Ibuprofeno reduce la temperatura más que Acetaminofén a las 2, 4, y 6 horas después del tratamiento (RRR 0.19 [95% CI, 0.05-0.33], 0.31 [95% CI, 0.19-0.44] y 0.33 [95% CI, 0.19-0.47]), a diferencia nuestra él no encontró incidencia de efectos adversos entre los fármacos y placebo, debemos remarcar que nosotros no hemos empleado placebo, por lo que no podemos decir si los efectos adversos se deben a la misma enfermedad o al medicamento. Igualmente Southey¹⁶ no encuentra diferencia significativa entre niños tratados con Ibuprofeno y Paracetamol.

En relación al tiempo y el tamaño del efecto, en todos los casos nosotros encontramos que la temperatura desciende a cifras afebriles a la segunda hora de

tratamiento, siendo la diferencia en el tamaño del efecto significativo desde los 60 p=0.000 y a los 120 minutos p=0.000; igualmente encuentra que a la hora la disminución de temperatura promedio es= -0.27 ° Celsius, 95% IC -0.45 a - 0.08, y a las 2 horas =-0.60 °C, 95% IC -0.94 a -0.26. A diferencia nuestra Magni¹⁸ efectuó un ECA abierto y encontró que una simple dosis de Ibuprofeno tiene mayor eficacia antipirética que Metamizol especialmente cuando la fiebre es alta.

Este trabajo tiene las limitaciones de ser un ensayo abierto, sin empleo de placebo y aparentemente debieran controlarse algunos factores como la intensidad de la fiebre, el empleo de más de un antipirético y el tiempo de control de la temperatura no nos permite decir si posteriormente la temperatura podría subir. Sin embargo nuestra realidad en el primer nivel de atención es que los niños son traídos a Emergencia y/ o Consultorio Externo y desean controlar la temperatura, de preferencia por vía oral a pesar de que es contradictorio el empleo de antipiréticos en relación a una peor evolución de la fiebre. Todavía en nuestro medio se emplea Metamizol a pesar de los efectos adversos de neutropenia, hipotermia e hipotensión reportados, que han llevado a la no aprobación de su uso en la mayoría de países.

VI. CONCLUSIONES:

1. El metamizol oral 20 mg/kg/dosis como antipirético es más eficaz que el ibuprofeno oral 10 mg/kg y éste más que paracetamol oral 15 mg/kg en disminuir la temperatura a los 30, 60 y 120 minutos en niños menores de 5 años.
2. La disminución de la temperatura es significativamente mayor, con el uso de metamizol oral 20 mg/kg que ibuprofeno oral 10 mg/kg y éste que paracetamol oral 15 mg/kg a los 60 y 120 minutos.
3. No existe influencia del sexo y la edad sobre la eficacia antipirética de Metamizol, Ibuprofeno y Paracetamol.
4. Existe ocurrencia de efectos adversos, siendo la hipotermia más frecuente en uso de Metamizol.

VI. RECOMENDACIONES:

Recomendamos el empleo de antipiréticos orales en situaciones especiales donde no existan riesgos de hipotermia, rash y vómitos así como ponderar el riesgo de neutropenia y Síndrome de Reye.

VII. BIBLIOGRAFÍA:

1. Ryder LP, Andersen E, Svejgaard A, Nelson. Tratado de Pediatría. 16ed. Madrid. España. El Sevier. 2002.
2. Mazee A. Atención Primaria. Conceptos, organización y práctica clínica. Madrid. España. El Sevier. 2003.
3. Van den Anker JN. Optimising the management of fever and pain in children. *Int J Clin Pract Suppl.* 2013 Jan;(178):26-32.
4. Chiappini E, Parretti A, Becherucci P, Pierattelli M, Bonsignori F, Galli L, de Martino M: Parental and medical knowledge and management of fever in Italian pre-school children. *BMC Pediatr* 2012, 12:97.
5. Ospina CAC, Salcedo A. Ibuprofen increases soft tissue infections in children. *BMJ.* 2008;337:a1767.
6. Jensen JF, Tonnesen LL, Soderstrom Metal. Paracetamol for feverish children: parental motives and experiences. *Scand J Prim Health Care* 2010;28:115-20.
7. Troconiz IF y cols. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic modelling of the antipyretic effect of two oral formulations of ibuprofen. *Clin Pharmacokinetic.* 38:505-518.2000.
8. Farmacología Humana 5ta Edición. Año 2008. Flórez, Jesús. Fármacos analgésicos-antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos. Antiartríticos. *M. Feria.* Pag. 372.
9. Roberts NJ, Jr. Impact of temperature elevation on immunologic defenses. *Rev Infect Dis* 1991;13:462-72.

10. Blatteis CM. Fever: pathological or physiological, injurious or beneficial? *J Thermal Biology* 2002;28:1-13.
11. American Academy of Pediatrics, Steering Committee on Quality Improvement and Management, Subcommittee on Febrile Seizures. Febrile seizures: clinical practice guidelines for the long-term management of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics*. 2008;121(6):1281–1286
12. Pereira GL, Tavares NU, Mengue SS, Dal Pizzol TS. Therapeutic conducts and alternating antipyretics in the management of fever in children. *J Pediatr (Rio J)*. 2012 Dec 28.
13. Sarrell EM, Wielunsky E, Cohen HA. Antipyretic Treatment in Young Children with Fever.. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 160(2):197-202, Feb 2006.
14. Hay AD, Redmond NM, Costelloe C, Montgomery AA, Fletcher M, Hollinghurst S, Peters TJ. Paracetamol and ibuprofen for the treatment of fever in children: the PITCH randomised controlled trial. *Health Technol Assess*. 2009 May;13(27):iii-iv, ix-x, 1-163. doi: 10.3310/hta13270.
15. Perrott DA, Piira T, Goodenough B, Champion GD. Efficacy and safety acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004 Jun;158(6):521-6.
16. Southey ER, Soares-Weiser K, Kleijnen J. Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever. *Curr Med Res Opin*. 2009 Sep;25(9):2207-22. doi: 10.1185/03007990903116255.

17. Wong T, Stang AS, Ganshorn H, Hartling L, Maconochie IK, Thomsen AM, Johnson DW. Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Oct 30;10:CD009572. doi: 10.1002/14651858.CD009572.pub2.
18. Magni AM, Scheffer DK, Bruniera P. Antipyretic effect of ibuprofen and dipyron in febrile children. *J Pediatr (Rio J)*. 2011 Jan-Feb;87(1):36-42. doi:10.2223/JPED.2060. Epub 2011 Jan 11.
19. Prado J. Comparación de la eficacia antipirética de ibuprofeno oral, metamizol oral y metamizol intramuscular en pacientes pediátrico. Lima – Perú. 2003. Unidad de Post Grado UNMSM.

ANEXOS

ANEXO 1: HOJA DE TOMA DE DATOS

1. GRUPO: Ibuprofeno.....Paracetamol.....Metamizol.....
2. Servicio....Emergencia.....Consultorio Externo.....
3. EDAD.....SEXO.....
4. Temperatura Axilar: INICIO.....

30 minutos.....

60 minutos.....

120minutos...
5. Días previos de fiebre.....
6. Efectos adversos.....rash.....vómitos.....hipotermia.....
7. Diagnóstico de infección.....Respiratoria.....digestiva....desconocida.....

ANEXO 2: GRAFICA DE EDAD, SEXO, EFECTOS ADVERSOS Y SITIO DE INFECCION

