

# Comparación del efecto antipirético del ibuprofeno, metamizol, nimesulide y paracetamol en niños

## (Comparison of the antipyretic effect between ibuprofen, metamizol, nimesulide and paracetamol in children)

Cecilia Barba Cruz,\* Domitila Martínez Licona,\* Perla Pérez Téllez Girón,\*  
Elio López Sánchez,\* Luis A Chavarría Bautista\* Mario I Ortiz\*\*

### RESUMEN

**Objetivo.** Comparar la efectividad del ibuprofeno, metamizol, nimesulide y paracetamol para el control de la fiebre en niños.

**Material y métodos.** Participaron en el estudio 119 niños con fiebre que ingresaron al Servicio de Urgencias del hospital. Fueron divididos de manera aleatoria en cuatro grupos de tratamiento con distintos antipiréticos. El efecto terapéutico se midió por los grados de temperatura registrados en los niños en las primeras 2 horas después de recibir el medicamento.

**Resultados.** La edad promedio fue de  $27 \pm 14$  meses. La temperatura media general de ingreso fue de  $38.6 \pm 0.5$  °C. Los cuatro fármacos redujeron de manera significativa la fiebre y no se observó que hubiese una diferencia estadísticamente en el efecto antipirético observado con los cuatro fármacos, ni se presentaron efectos indeseables.

**Conclusiones.** Los cuatro medicamentos redujeron la fiebre. Por lo tanto, se puede recomendar cualquiera de los fármacos para disminuir la temperatura en niños con fiebre que ingresan a los servicios de Urgencias Pediátricas.

**Palabras clave:** Fiebre, uso de antipiréticos, eficacia de antipiréticos.

### SUMMARY

**Objective.** To compare the effectiveness of ibuprofen, metamizol, nimesulide and paracetamol for fever control in children.

**Material and methods.** One hundred nineteen children with fever admitted to the Urgencies Service of the hospital were study. All of them were divided randomly in four groups of treatment. Primary outcome was maximal change in temperature in the 2-hour study period, after initial treatment.

**Results.** One hundred nineteen patients were included in the study. The mean age of the children was  $27 \pm 14$  months and the mean temperature at entrance to the Urgencies Service was  $38.6 \pm 0.5$  °C. All the treatments were able to decrease significantly the fever and there was not a statistically significant difference in the antipyretic effects seen in the four groups of treatment.

**Conclusions.** The fever decreased in the four groups of children receiving the antipyretics studied, thus, anyone of the present drugs could be recommended for the fever in children treated in the hospital Urgencies Services.

**Key words:** Fever, antipyretic drugs, antipyretic efficacy.

El criterio de fiebre se define en términos de una temperatura rectal igual o mayor de 38.0 °C;<sup>1</sup> es uno de los signos de enfermedad con los que los pediatras se enfrentan diariamente.<sup>2</sup> La Comisión Internacional de Ciencias Fisiológicas, define la fiebre como «un estado de temperatura elevada, la cual frecuentemente, pero no necesariamente, responde a un mecanismo de defensa del huésped

ante la invasión de microorganismos o material inorgánico reconocido como un agente patógeno o un material extraño al huésped.<sup>3</sup> El hipotálamo actúa como punto de ajuste térmico; es, de cierta manera, un termostato situado en el área preóptica del hipotálamo anterior, el cual es activado por la prostaglandina E2 que envía mensajes axonales a otros grupos celulares para continuar la respuesta febril, la que va siendo cada vez más compleja: porque se integra a componentes autonómicos, endocrinos y conductuales.

Para el control de la fiebre en los niños hay varias formas de abordaje terapéutico, pero el tratamiento mayor-

\* Hospital del Niño DIF, Pachuca, Hgo.

\*\* Área Académica de Medicina del ICSa. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

mente usado es con fármacos antipiréticos, capaces de disminuir la temperatura de los niños a un nivel normal. Estos medicamentos pertenecen al grupo de los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs); son un grupo de compuestos con estructura química diferente cuyo efecto primario, común en ellos, es inhibir la síntesis de prostaglandinas mediante la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX). Estos medicamentos comparten acciones farmacológicas y efectos indeseables semejantes.

Entre los niños, tal vez el grupo más afectado por la fiebre sea el de los menores de 5 años, por ser el grupo más susceptible, más expuesto a los agentes de infecciones, por lo que las complicaciones asociadas a la fiebre tienen mayor impacto en este grupo de edad.

Esta circunstancia ha dado lugar a controversias acerca del empleo de fármacos en el control de la fiebre. En España y en Estados Unidos de América se han hecho estudios comparando el empleo de ibuprofeno y paracetamol en niños afectados por fiebre, considerando al primero de éstos como fármaco de elección.<sup>4,5</sup> No obstante los resultados obtenidos en estos dos estudios, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) considera al paracetamol como el fármaco de elección.<sup>6</sup>

Por otra parte, el metamizol ha sido motivo de controversias;<sup>7</sup> un estudio comparativo multicéntrico mostró que el metamizol redujo significativamente la fiebre y este efecto fue más duradero que con el empleo de paracetamol e ibuprofeno.<sup>8</sup> En cambio no hay aún suficientes estudios que comparen el efecto antitérmico de nimesulide con los otros antitérmicos y, por el contrario, se ha retirado del mercado en países como Finlandia, España y Portugal; por los efectos hepatotóxicos reportados en niños,<sup>9</sup> en México no hay informes controlados en los que se hayan empleado en niños, con fines de comparación, todos estos medicamentos.

El hecho de no haber ningún estudio que valore estos cuatro antipiréticos estimuló el interés por responder a la siguiente interrogante: ¿cuál de los fármacos antipiréti-

cos del mercado mexicano, utilizados en el control agudo de la fiebre, muestra ser más eficaz en los niños atendidos en el Servicio de Urgencias del hospital? Fue así que se planteó como objetivo de este estudio evaluar, describir y determinar el tiempo y efecto en el control agudo de la fiebre en niños de cuatro medicamentos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó una investigación de carácter prospectivo, longitudinal, doble ciego y comparativa, en 119 niños: 67 (56.3%) del sexo masculino y 52 del femenino (43.7%). Todos fueron atendidos en el Servicio de Urgencias del hospital entre junio y diciembre de 2007. La edad de los niños varió entre 12 a 60 meses de edad; todos registraron fiebre entre 38 °C a 39.5 °C, asociada a diversos padecimientos y la dosis de los antipiréticos motivo del estudio se calcularon de acuerdo al peso y recomendación de los fabricantes para su empleo en niños (paracetamol 10 mg/kg, nimesulide 2.5 mg/kg, metamizol sódico 15 mg/kg e ibuprofeno 10 mg/kg).

Según lo indicado para cada medicamento por el fabricante (*Cuadro 1*). La selección del antipirético por administrar a cada niño se hizo de manera aleatoria: treinta niños recibieron paracetamol, 31 nimesulide, 31 metamizol sódico y 27 recibieron ibuprofeno.

Los antipiréticos se entregaban a la enfermera en turno quien tomaba la temperatura basal con termómetro de mercurio, por vía rectal y por 1 minuto (T0). El medicamento se administró por vía oral y se registró la temperatura a los 30 (T1), 60 (T2), 90 (T3) y 120 (T4) minutos. Se excluyeron los niños que no concluyeron el periodo de observación por alta voluntaria solicitada por los padres; también fueron excluidos los que mostraron intolerancia a la vía oral o quienes mostraron incremento de la temperatura a los 60 minutos de observación.

El protocolo del estudio fue revisado y autorizado por la Comisión Mixta de Ética e Investigación del hospi-

**Cuadro 1.** Características generales de los grupos de niños con fiebre tratados con cuatro distintos antipiréticos y las dosis indicadas para cada uno de éstos.

	Grupo				Valor de p
	Paracetamol (n = 30)	Nimesulide (n = 31)	Metamizol (n = 31)	Ibuprofeno (n = 27)	
Dosis (mg/kg, dosis)	10.0	2.5	15.0	10.0	
Género masculino (%)	17.0 (56.7)	18.0 (58.06)	16.0 (51.61)	16.0 (59.3)	0.07
Peso en kg (± DE)	13.7 (4)	15.5 (9.7)	12.2 (3.2)	13.3 (3)	0.09
Edad en meses (± DE)	27.0 (15.2)	26.7 (13)	26.2 (13.3)	28.3 (13.2)	0.12
Temperatura basal °C (± DE)	38.6 (0.5)	38.6 (0.4)	38.7 (0.5)	38.6 (0.5)	0.15

DE = desviación estándar

tal y el estudio se hizo de acuerdo a las Normas dictadas en la Declaración de Helsinki y sus enmiendas. En todos los niños se obtuvo por escrito el consentimiento informado por parte de los padres o tutores de los niños. La base de datos fue analizada con el programa estadístico «Statistical Packagen for the Social Sciences» versión 12. El nivel de significancia estadística fue de  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

La edad promedio fue  $27.0 \pm 14$  meses de edad. En el cuadro 1 se muestran las características generales de los pacientes a su ingreso a los diferentes grupos de tratamiento con antipiréticos sin que hubiesen diferencias estadísticamente significativas entre ellos ( $p > 0.05$ ).

La temperatura media al ingreso al Servicio fue de  $38.6 \pm 0.5$  °C y después de recibir el antipirético la temperatura media en el total de niños en estudio fue: a los 30 minutos  $37.95 \pm 0.7$  °C; a los 60 minutos de  $37.43 \pm 0.6$  °C; a los 90 minutos de  $37.15 \pm 0.5$  °C y a los 120 minutos de  $36.95 \pm 0.5$  °C. Este descenso promedio global de la temperatura mostró significancia estadística ( $p < 0.05$ ).

En el grupo que recibió paracetamol la temperatura media al ingreso fue de  $38.6 \pm 0.5$  °C y después de la terapia medicamentosa a los 120 minutos de  $37.0 \pm 0.5$  °C. El grupo con nimesulide tuvo antes de iniciar la terapia un promedio de  $38.6 \pm 0.4$  °C y a los 120 minutos de  $36.9 \pm 0.5$  °C. Los que recibieron metamizol sódico tuvieron a su ingreso  $38.7 \pm 0.5$  °C y a los 120 minutos

$36.9 \pm 0.4$  °C. Por último, el grupo con ibuprofeno tuvo a su ingreso una temperatura de  $38.6 \pm 0.5$  °C y a los 120 minutos de  $36.8 \pm 0.5$  °C; la figura 1 muestra la tendencia al descenso de la temperatura durante el lapso de observación, en los cuatro grupos de niños tratados con los antipiréticos. Cabe señalar que en los cuatro grupos hubo un descenso de la temperatura que fue en todos estadísticamente significativo ( $p < 0.05$ ). No se encontraron diferencias significativas en las temperaturas de los niños en los cuatro grupos de estudio ( $p > 0.05$ ).

En términos generales, los cuatro antipiréticos fueron bien tolerados, los niños no mostraron manifestaciones clínicas y de laboratorio atribuibles a los medicamentos, durante el tiempo del estudio y en su estancia en el hospital. No obstante, tres niños que habían sido asignados al grupo de metamizol fueron eliminados del estudio por mostrar intolerancia a la vía oral.

## DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio muestran que el paracetamol, nimesulide, metamizol e ibuprofeno, administrados por vía oral a niños con fiebre, disminuyeron de manera significativa la temperatura en un lapso de 2 horas sin que hubiese diferencia alguna en la eficacia de estos cuatro antipiréticos.

Con respecto al paracetamol, la Norma Oficial Mexicana (NOM-031-SSA2-1999)<sup>10</sup> para la atención a la salud del niño, recomienda este medicamento para el tratamiento de dolor, fiebre y malestar general de niños, a

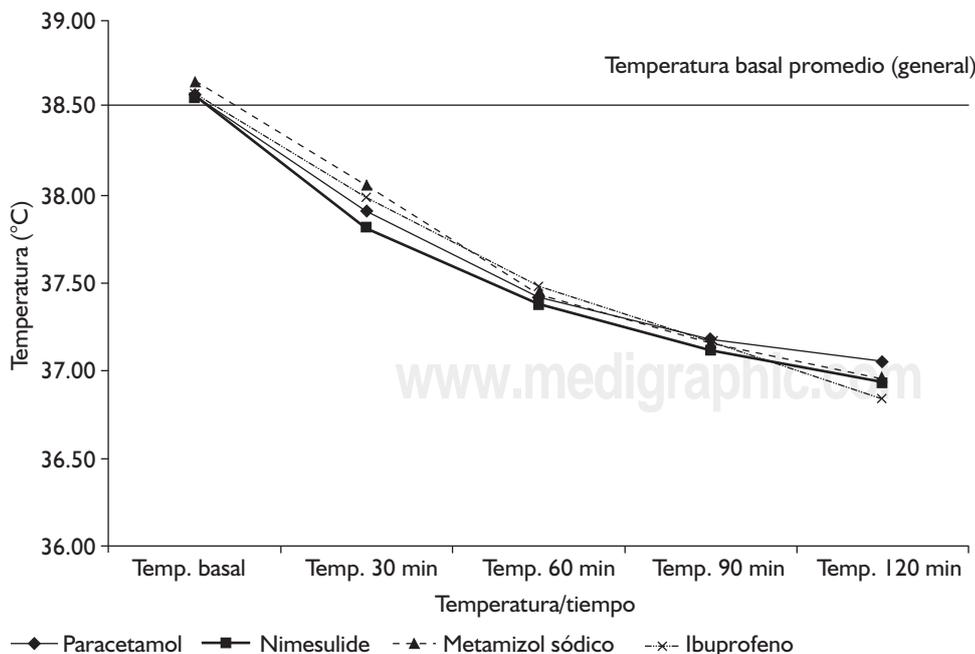


Figura 1. Temperatura promedio de los cuatro grupos de tratamiento.

dosis de 60 mg/kg/día, vía oral, dividido en 4 a 6 tomas (10 a 15 mg/kg/dosis). A pesar de que es el antipirético recomendado de «primera línea» por sus características farmacológicas y seguridad,<sup>11</sup> éste no mostró ninguna diferencia con respecto a los otros tres antipiréticos. Es conveniente mencionar que los efectos adversos de este medicamento son raros y usualmente leves, aunque hay reportes acerca de su hepatotoxicidad, particularmente en casos de sobredosis.<sup>12</sup> En los niños del presente estudio no se observaron manifestaciones de hepatotoxicidad.

En cuanto al papel del nimesulide como antipirético, hay en la literatura varios estudios con niños y adultos en que el nimesulide a diferentes dosis y vías de administración es tan efectivo como el paracetamol para decrecer la temperatura corporal a nivel de normalidad.<sup>13-16</sup> Sin embargo, otros estudios han mostrado que nimesulide es superior al paracetamol como antipirético en niños con fiebre de origen diverso<sup>17,18</sup> y por sus características farmacocinéticas el nimesulide tiene además la ventaja de prescribirse cada 12 horas.

Pero a un lado de estos hechos positivos, se han reportado varios casos en los que se le atribuye hepatotoxicidad, aunque al parecer no ha sido atribuida a la dosis administrada, sino por idiosincrasia de los pacientes; de cualquier manera, por el reporte de estos casos la venta de nimesulide se suspendió en España, Finlandia, Venezuela y Portugal, y es aún una controversia por definir, ya que la incidencia de hepatotoxicidad por este antipirético es similar a la observada con el empleo de otros AINES como diclofenaco y sulindac.<sup>19,20</sup> A este respecto en un estudio hecho en niños de La India no se encontró que el nimesulide tuviese relación con hepatotoxicidad<sup>21</sup> y la EMEA (The European Agency for the Evaluation of Medical Products; 2003) hizo una evaluación acerca de la seguridad de los productos comerciales con nimesulide, en base al sistema de reporte mundial de farmacovigilancia de ensayos clínicos y estudios epidemiológicos, llegando a la conclusión de que la frecuencia de hepatotoxicidad grave por nimesulide es similar a la observada con otros AINES, incluyendo en la observación efectos indeseables en los riñones y el tracto gastrointestinal. En el presente estudio no se encontraron casos en que hubiese habido hepatotoxicidad con nimesulide.

En un estudio multicéntrico doble ciego en el que se estudió la efectividad antipirética del metamizol, paracetamol e ibuprofeno, en niños con fiebre por causas diversas, se reporta que después de 4 a 6 horas de haber sido administrados estos antipiréticos, el metamizol mostró ser más efectivo para normalizar la temperatura de los niños y tiene la ventaja de mantener la temperatura normal por mayor tiempo; señala también que los tres medi-

camentos tuvieron una buena y similar tolerabilidad.<sup>8</sup> En el mismo sentido Izhar informa que en niños de 3 meses a 12 años de edad con fiebre, la administración de metamizol a razón de 10-15 mg/kg cada 6 a 8 horas, disminuye la temperatura a nivel normal y es un medicamento seguro.<sup>22</sup> Los efectos adversos de este medicamento en el tratamiento de infecciones respiratorias agudas, no difieren significativamente de los observados con un placebo pero su empleo prolongado puede dar lugar a agranulocitosis, en ocasiones irreversibles, y a leucopenia, trombocitopenia, anemia hemolítica, síndrome de Stevens-Johnson y síndrome de Lyell, pero es conveniente señalar que la frecuencia relativa de eventos graves (incluyendo agranulocitosis y trombocitopenia) no es diferente a la frecuencia con la que estos eventos ocurren en la población abierta;<sup>23</sup> en el presente estudio no se presentaron datos clínicos de reacciones adversas en aquellos niños tratados con metamizol.

En lo que atañe al efecto antipirético del ibuprofeno, un estudio en niños con fiebre de diversos orígenes, informa de la efectividad antipirética de este medicamento con una sola dosis ( $10.3 \pm 1.9$  mg/kg) y el mismo efecto con una dosis de paracetamol ( $9.8 \pm 1.9$  mg/kg). En ese reporte ambos fármacos fueron eficaces como antipiréticos.<sup>24</sup> Otro estudio similar mostró que con el ibuprofeno y el paracetamol los niños tuvieron un efecto semejante, pero que el ibuprofeno fue más efectivo a las 6 y 8 horas de haber sido administrado y tuvo además mayor duración.<sup>25</sup>

Por otra parte Perrott et al,<sup>26</sup> en un estudio de meta-análisis para determinar la eficacia del ibuprofeno y paracetamol en niños con fiebre, encontraron que el ibuprofeno (5-10 mg/kg) es mejor que el paracetamol (10-15 mg/kg) a las 2, 4 y 6 horas de su administración oral. En este estudio, el grupo de niños tratado con ibuprofeno tuvo a los 120 minutos una disminución de la temperatura corporal mayor a lo observado en los tres grupos de niños tratados con los otros antipiréticos, pero la diferencia no fue significativa ( $p > 0.05$ ) por lo que cualquiera de los antipiréticos empleados en este ensayo terapéutico pueden ser utilizados en el tratamiento a corto plazo de la fiebre en niños.

## Referencias

1. Serrano SA, Moguel PG. Hospital Infantil de México. En: *Urgencias en pediatría*. Quinta edición 2002: 223-226.
2. Pesse F. Síndrome febril en el niño. En: Meneghello J. (et al) *Pediatría Meneghello*: t. 1. 5ª edición. Buenos Aires: Panamericana, 1997: 793-800.
3. Grupo Argentino Para el Uso Racional de los Medicamentos. Medicamentos y salud. *Nimesulida: retiro por hepatotoxicidad*. 2001; 4: 60-62.

4. Straface R, Blanco R, Magariños M. El niño febril de 1 a 24 meses de edad — Premio SAP 1998 — Biblioteca SAP. [on line] [www.elninofebril.com.ar](http://www.elninofebril.com.ar)
5. Díez DJ, Burgos RA, Garrido GJ. Utilización de la alternancia de antipiréticos en el tratamiento de la fiebre en España. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 503-510.
6. Organización Panamericana de la Salud. *Atención del niño con infección respiratoria aguda*. Serie Paltex, No. 21, 1992.
7. Risks of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. *JAMA* 1986; 256: 1749-1757.
8. Wong A, Sibbald A, Ferrero F, Plager M, Santolaya ME, Escobar AM, Campos S, Barragan S, De Leon GM, Kesselring GL. Antipyretic effects of dipyron versus ibuprofen versus acetaminophen in children: results of a multinational, randomized, modified double-blind study. *Clin Pediatr (Phila)*. 2001; 40: 313-24.
9. Grupo Argentino Para el Uso Racional de los Medicamentos. *Medicamentos y salud. Nimesulida: retiro por hepatotoxicidad*. 2001; 4: 60-62.
10. Norma Oficial Mexicana NOM-031-SSA2-1999. Para la atención a la salud del niño.
11. Makariants ML. Safety of paracetamol as a representative of nonprescription analgesics-antipyretics. *Klin Med (Mosk)* 2003; 81: 58-60.
12. Rumack BH. Acetaminophen overdose in young children. Treatment and effects of alcohol and other additional inges-tants in 417 cases. *Am J Dis Child* 1984; 138: 428-33.
13. Reiner M, Massera E, Magni E. Nimesulide in the treatment of fever: a double-blind, crossover clinical trial. *J Int Med Res* 1984; 12: 102-7.
14. Lal A, Gomber S, Talukdar B. Antipyretic effects of nime-sulide, paracetamol and ibuprofen-paracetamol. *Indian J Pe-diatr* 2000; 67: 865-70.
15. D'Apuzzo V, Monti T. Pilot study of the antipyretic and anal-gesic activity of nimesulide paediatric suppositories. *Drugs Exp Clin Res* 1992; 18: 63-68.
16. Cunietti E, Monti M, Vigano A et al. A comparison of nime-sulide vs paracetamol in the treatment of pyrexia in the eld-erly. *Drugs* 1993; 46(Suppl 1): 124-126.
17. Pasquale G, Scaricabarozzi I, D'Agostino R et al. An assess-ment of the efficacy and tolerability of nimesulide vs parace-tamol in children after adenotonsillectomy. *Drugs* 1993; 46: 234-237.
18. Goyal PK, Chandra J, Unnikrishnan G, Kumari S, Passah SM. Double blind randomized comparative evaluation of nime-sulide and paracetamol as antipyretics. *Indian Pediatr* 1998; 35: 519-22.
19. Traversa G, Bianchi C, Da Cas R, Abraha I, Menniti-Ippolito F, Venegoni M. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal antiinflammatory drugs. *BMJ* 2003; 327: 18-22.
20. Gupta P, Sachdev FIP. Safety of oral use of nimesulide in children: systematic review of randomized controlled trials. *Indian Pediatr* 2003; 40: 518-31.
21. Kulkarni SK. On the safety of nimesulide, a preferential COX-2 inhibitor. *Current Scie* 2002; 83: 1442-1443.
22. Izhar T. Novalgin in pain and fever. *J Pak Med Assoc* 1999; 49: 226-7.
23. Arcila-Herrera H, Barragán-Padilla S, Borbolla-Escoboza JR, Canto-Solís A, Castañeda-Hernández G, de León-González M, Genis-Rondero MA, Granados-Soto V, Gutiérrez-García JL, Hernández-Hernández S, Kassian-Rank A, Lara-Perera V, Vargas-Correa JB. [Consensus of a group of Mexican experts: efficacy and safety of metamizol (Dipirone)]. *Gac Med Mex* 2004; 140: 99-101.
24. Vauzelle-Kervroedan F, d'Athis P, Pariente-Khayat A, De-bregeas S, Olive G, Pons G. Equivalent antipyretic activity of ibuprofen and paracetamol in febrile children. *J Pediatr* 1997; 131: 683-7.
25. Sheth UK, Gupta K, Paul T, Pispati PK. Measurement of anti-pyretic activity of ibuprofen and paracetamol in children. *J Clin Pharmacol* 1980; 20: 672-5.
26. Perrott DA, Piira T, Goodenough B, Champion GD. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating chil-dren's pain or fever: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 521-6.

Correspondencia:  
 Dra. Cecilia Barba Cruz  
 Hospital del Niño DIF  
 Calle Arista Núm. 707  
 Col. Surtidora Pachuca, Hgo. 42050  
 Teléfono y fax: 7137898