

Artículos originales

ESTUDIO COMPARATIVO DEL EFECTO ANTIPIRETICO DE ACETAMINOFEN VS IBUPROFENO EN NIÑOS

Dr. Mauro De La O-Vizcarra*, Dr. Adán Medrano-Rojas **, Dr. Waldemar Mújica-Díaz**
Dr. Francisco Cano-Quintanilla **, Dra. Yuritzi Valencia-Canchola **, Dr. Víctor De La Rosa-Morales***

* Servicio de Pediatría, Hospital Militar Regional, Irapuato, Guanajuato, México

** Residentes de Pediatría, Hospital Militar Regional de Irapuato Guanajuato. México

*** Servicio de Pediatría, Policlínica de Especialidades Médicas, Tlaxcala, Tlaxcala, México

Resumen:

Objetivo: Comparar la eficacia de ibuprofeno y acetaminofen en niños con fiebre

Diseño: Se realizó un estudio experimental, con diseño de ensayo clínico, controlado, aleatorizado, doble ciego.

Participantes: Pacientes pediátricos febriles de 4 meses a 10 años de edad, atendidos en un servicio de urgencias

Intervenciones: Cada niño de manera aleatoria fue asignado para recibir una sola dosis de acetaminofen (15mg/kg/), ibuprofeno (10mg/kg/) ó placebo (5 ml/kg)

Resultados: Se incluyeron en el estudio 197 pacientes, a 64 se les administró acetaminofen, a 67 ibuprofeno y a 66 placebo. Se les midió la temperatura a su ingreso, a los 10, 20, y 30 min y 1, 2, 3, 4, 5 y 6 hs. Se logró disminuir la temperatura por debajo de 38°C en 55 que recibieron acetaminofen, en 56 que recibieron ibuprofeno y 32 que recibieron placebo. Se realizó la comparación entre cada uno de ellos para valorar la eficacia, entre acetaminofen e ibuprofeno se obtuvo una $X^2 = 0.14$, $p = 0.70$. Entre acetaminofen y placebo $X^2 = 20.43$; $p = 0.000006$. Entre ibuprofeno y placebo $X^2 = 18.16$, $p = 0.00004$

Conclusiones: La eficacia antipirética tanto del acetaminofen como del ibuprofeno en comparación con el placebo es significativamente mayor. Entre acetaminofen e ibuprofeno no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Palabras clave: Acetaminofen, ibuprofeno, fiebre, ensayo clínico controlado.

CORRESPONDENCIA. Sobreiros: Dr. Mauro De La O Vizcarra. Niños Héroes 777C.P. 36660 Irapuato Gto.
Tel: 01462-6251749 Email: mdelaov@prodigy.net.mx

SUMMARY

Objective: To compare the effectiveness of the ibuprofen and acetaminophen in children with fever.

Design: An experimental study was done, with design of clinical test, controlled, randomized, double blind.

Participants: Febrile children from 4 months to 10 years of age, medical care in a emergency service.

Interventions: At random each boy was assigned to receive a single dose of acetaminophen (15mg/kg), ibuprofen (10mg/kg) or placebo (5 ml/kg)

Results: 197 patients were included in the study, 64 were administered with acetaminophen, 67 ibuprofen and 66 placebo. The temperature was measured at the moment the patient arrival then it was measured 10, 20 and 30 minutes and 1, 2, 3, 4, 5 and 6 hours later too. It was managed to diminish the temperature below 38°C in 55 patients that received acetaminophen, in 56 patients that received ibuprofen and in 32 patients that received placebo. The comparison between each of them was made to value the effectiveness. Between acetaminofen and ibuprofeno was obtained $\chi^2 = 0.14$, $p = 0.70$. Between they acetaminofen and placebo $\chi^2 = 20.43$; $p = 0.000006$. Between ibuprofeno and placebo $\chi^2 = 18.16$, $p = 0.00004$

Conclusions: The antipyretic effectiveness that acetaminophen and ibuprofen is significantly greater than placebo. Between acetaminophen and ibuprofen, we did not observe statistically significant differences.

Key words: Acetaminophen, ibuprofen, fever, controlled clinical test.

Introducción.

El uso de medicamentos antipiréticos para el tratamiento sintomático de la fiebre es motivo de controversia. Los riesgos del tratamiento con antipiréticos son alteración de la respuesta inmune, retardo en el diagnóstico de una condición grave y posible toxicidad del medicamento ^{1,4}. Los beneficios de la reducción sintomática de la fiebre son mejoría del malestar general, reducir el riesgo de deshidratación y el riesgo de crisis convulsivas febriles ¹⁻⁵. Sin embargo, estos se utilizan con o sin consentimiento del médico ³⁻⁶. Por esta razón, el fármaco que se emplee con este propósito debe ser muy seguro, pues no se justifica someter a un niño a riesgo de efectos adversos o toxicidad por el único beneficio de aliviar la molestia de la fiebre.

El ácido acetilsalicílico, que por largo tiempo se consideró tratamiento estándar para la fiebre, llegó a ser desplazado por el paracetamol debido a los efectos adversos del primero ^{2, 4-6}. Dado que la fiebre como tal no representa peligro para el niño, el uso de antipiréticos debe considerarse una medida de alivio sintomático ⁷. Las drogas antipiréticas primarias utilizadas por los pediatras son el acetaminofen y el ibuprofeno. Estos medicamentos controlan la fiebre inhibiendo la síntesis de prostaglandinas en el área del cerebro responsable del control de la temperatura.

Muchos estudios han demostrado la actividad antipirética equivalente, con 10 a 15 mg/kg de acetaminofen y 10 mg/kg de ibuprofeno. El acetaminofen está disponible desde los años sesenta. La única contraindicación absoluta a su uso es la reacción alérgica.

En suero alcanza los niveles máximos en 60 minutos y la vida media es aproximadamente de 1 a 2 horas. Las preocupaciones de su seguridad giran alrededor de su potencial hepatotoxicidad. Estos efectos hepatotóxicos se producen con sobredosis. La sobredosis occidental puede ocurrir cuando los padres leen mal las indicaciones, dan las dosis en cucharitas en lugar de usar los cuentagotas o dan dosis adicionales debido a la persistencia de la fiebre. El acetaminofen ha probado su utilidad como antipirético y analgésico, siendo el medicamento antipirético de mayor uso en los Estados Unidos de Norteamérica, Japón y algunos países de Europa ^{8,9}

El Ibuprofeno es otro medicamento antiinflamatorio no esteroideos (AINES) de amplio uso, con marcados efectos analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos ^{3, 4, 6,9}. Los niveles séricos máximos se alcanzan en 1 hora y reduce la fiebre aproximadamente en 2 a 4 hs y su vida media es de 1 a 2 horas. Esta contraindicado en niños con pólipos nasales, angioedema y en reacciones de bronco espasmo a la aspirina u otros agentes antiinflamatorios. Tiene eficacia como antipirético, sin toxicidad grave. Los resultados revisados no son del todo concluyentes sobre, cual de ellos tiene mayor eficacia con menor riesgo de reacciones secundarias.

El uso de antipiréticos en los pacientes pediátricos se realiza al gusto del médico, sin tener en cuenta cual tiene mayor efecto antipirético y sobre todo menos efectos secundarios, se administra en ocasiones acetaminofen, ibuprofeno ó medios físicos y si no se logra descender la temperatura a valores normales, incluso, se utiliza metamizol. Por la problemática mencionada y por algunos resultados contradictorios, referidos en la literatura, se plantea como pregunta de investigación, cual de los dos medicamentos tiene mejor efecto antipirético en pacientes pediátricos.

Se estableció como objetivo general, comparar la eficacia de ibuprofeno y acetaminofen en niños con fiebre, de 4 meses a 10 años de edad, hospitalizados en una unidad de segundo nivel de atención y como objetivos específicos, comparar el tiempo de acción antipirética de ambos, así como comparar la duración del efecto antipirético y por ultimo, comparar la incidencia de complicaciones entre dichos fármacos.

Material y métodos

Se realizó un estudio experimental, con diseño de ensayo clínico, controlado, aleatorizado, doble ciego, en el cual se incluyeron pacientes pediátricos masculinos y femeninos, hospitalizados en el servicio de urgencias de una institución de segundo nivel de atención, con edad comprendida entre 4 y 120 meses, que presentaron temperatura ótica de 38°C o mayor (se utilizó, termómetro ótico marca Braun Termoscan pro 3000^{10,11}, que no hubieran recibido ningún antipirético 4 hs. antes de su hospitalización; baño o aplicación de medios físicos (compresa, toallas húmedas, etc.) 1 hs. antes de su ingreso. Fueron excluidos del estudio, además de los que no cumplieron los criterios de inclusión, pacientes febriles con intolerancia a la vía oral o con intolerancia o alergia al ibuprofeno, acetaminofen o compuestos similares ó que presentaran alguna complicación (vómito, sangrado de tubo digestivo, crisis convulsivas, hipotermia), pacientes febriles con padecimientos graves (hepáticos, renales, hematológicos o con malignidad) que necesitaran otro tipo de atención y pacientes febriles con antecedentes de crisis convulsivas, ulcera gástrica o sangrado de tubo digestivo.

En la planeación del estudio, se clasificaron a los pacientes en 3 grupos, de acuerdo a su edad, de 4 a 24 meses (lactantes), de 25 a 72 meses (preescolares) y de 73 a 120 meses (escolares) Así como también, de acuerdo a la temperatura inicial, fiebre leve (38 a 38.4oC), moderada (38.5 a 39.9) y severa (40 y > 40oC).

De todos los pacientes que a su ingreso presentaron fiebre, se obtuvo edad, sexo, peso, talla, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y temperatura. Se realizó interrogatorio y exploración física antes de administrar el medicamento para tratar de definir la causa de la fiebre, ya sea de origen respiratorio, urinario, gastrointestinal, exantemático y otros.

A cada paciente incluido en el estudio se le administró vía oral de acuerdo a su peso un medicamento (ibuprofeno, acetaminofen o placebo) que fue previamente rotulado con un número en forma aleatoria por una persona ajena al estudio y en frascos iguales con las siguientes concentraciones: ibuprofeno (motrin) 100mg/5ml, acetaminofen (tylenol) 160mg/5ml y placebo, y previa indicación médica (residente de pediatría de guardia), se administró dosis única de uno de los 3 medicamentos de acuerdo a las siguientes dosis: Ibuprofeno a 10mg/kg/dosis, acetaminofen a 15 mg/kg/dosis y placebo a 0.5 ml/kg/dosis, ignorando la enfermera el medicamento que se está administrando. Junto con la administración del medicamento se le aplicó compresas tibias en cabeza, cara y tronco, por espacio de 60 minutos. Se cuantificó la temperatura ótica inicial (antes de la administración del medicamento o de las compresas húmedas), y después de la administración del medicamento, a los 10, 20 y 30 minutos y luego cada hora hasta completar 6 horas. Fue considerado un tratamiento exitoso cuando la temperatura descendió a niveles normales (36°C a 37.9oC) y fracaso terapéutico, cuando la temperatura ótica no descendió a niveles normales (36 a 37.9oC) 2 horas después de su ingreso a pesar de la aplicación de medios físicos y/o de la administración del medicamento y cuando se incrementó 1°C por arriba de la temperatura de ingreso durante las 6 hs. que duró el estudio. Estos pacientes fueron retirados del estudio y manejados con otras medidas terapéuticas.

Se registraron las complicaciones como, hipotermia, sangrado de tubo digestivo, reacciones alérgicas, vómito y otros.

En aquellos que existieron vómitos también se excluyeron del estudio y se manejaron con antipiréticos vía rectal o intravenosa dependiendo del padecimiento de base. En los que hubo sangrado digestivo alto, se suspendió el medicamento y se excluyeron del estudio, se les colocó sonda oro o nasogástrica dependiendo de la edad, se realizaron lavados gástricos con solución fisiológica y se solicitó valoración por endoscopia para encontrar la causa del sangrado y se tomar las decisiones terapéuticas que se requirieron. En los que se presentó la hipotermia secundaria a los medicamentos se suspendió el medicamento, se sacaron del estudio y se iniciaron líquidos parenterales tibios, así como aplicación de calor mediante lámparas y compresas tibias.

Prevía administración de cualquier medicamento se les informó a los padres de palabra y por escrito (consentimiento bajo información el estudio que se realizaría y el riesgo que podía presentar su hijo con la administración de uno u otro medicamento y las medidas que se tomarían en caso de complicaciones y si estaban de acuerdo entraban al estudio, de no querer firmar el consentimiento se excluían del mismo.

Para el análisis de los resultados se utilizó el programa estadístico Epi Info Ver 3..2.2

Resultados

Se revisaron 197 pacientes, de los cuales fueron 83 (42.1%) femeninos y 114 (57.9%) masculinos, la mayoría de ellos fueron lactantes 101 (51.3%), preescolares 82 (41.6%) y escolares 14 (7.1%), presentaron fiebre leve 98 (49.7%), moderada 96 (48.7%) y severa 3 (1.5%).

Con respecto a la administración de medicamentos se dividió a los pacientes en 3 grupos: Grupo A (compuesto de 64 pacientes) recibió Acetaminofen más placebo, Grupo B (compuesto de 67 pacientes) recibió Ibuprofeno más placebo y el Grupo C

(compuesto de 66 pacientes) recibió solo placebo (grupo control). Durante el periodo de estudio, el grupo A tuvo 55 éxitos, el grupo B, 56 éxitos y el grupo C solo 32 éxitos. Al comparar los éxitos y fracasos entre el Grupo A y el Grupo B se obtuvo una X^2 de Mantel Haenszel de 0.14 con una $p = 0.7089$, es decir no hay diferencia estadísticamente significativa. Pero si se compara los éxitos y fracasos entre el Grupo A y el Grupo C, la $X^2 = 20.43$ con un $p = 0.0000062$, es estadísticamente significativo. Los éxitos y fracasos entre el Grupo B y el grupo C reportó una $X^2 = 18.16$ con una $p = 0.0000203$, lo que es significativo.

Al comparar la exposición a acetaminofen (grupo A) contra el grupo B y C (ibuprofeno y placebo respectivamente) se obtuvo una $X^2 = 7.52$ con $P = 0.006$ y al buscar asociación del acetaminofen con los éxitos se encontró un OR = 3.13 IC 95% de 1.34 – 7.47 que es estadísticamente significativo. Al comparar las diferencias entre el Grupo B (ibuprofeno) contra el grupo A y C (acetaminofen y placebo respectivamente) se obtuvo una $X^2 = 5.36$ con $P = 0.02$, con OR = 2.52 IC 95% 1.14 – 5.67 que es significativo.

TIEMPO DE ACCION ANTIPIRETICA. El tiempo que tardaron para lograr disminuir la temperatura a valores por debajo de 38°C , fue muy variable con cada uno de los medicamentos, a los 10 y 20 minutos el porcentaje de pacientes era muy similar en los 3 grupos, a los 30 minutos el mayor porcentaje de pacientes fue para el grupo A con 66%, grupo B = 55% y grupo C = 50%, a los 60 minutos el grupo A y B se mantuvieron con porcentajes similares, lo que se presentó nuevamente a los 120 min. (figura 1).

Se aprecia que entre el grupo A y B no existe diferencia significativa en cuanto a la rapidez con que se logro tener efecto antipirético. Con la comparación entre los Grupos A y C, a partir de los 30 minutos y hasta las 2 horas hay diferencia significativa a favor del acetaminofen.

De la relación entre los Grupos B y C, la diferencia significativa es favorable a la hora y a las 2 horas (cuadro 1).

Al comparar los pacientes que no tuvieron efecto antipirético en los 3 grupos, se encontró diferencia significativa a favor del placebo (acetaminofen vs. placebo $X^2 = 6.42$ y $P = 0.01$ e ibuprofeno vs. placebo $X^2 = 5.79$ y $P = 0.01$), pero no entre acetaminofen e ibuprofeno $X^2 = 0.03$ y $P = 0.85$.

DURACIÓN DEL EFECTO ANTIPIRÉTICO. De acuerdo a los resultados, el promedio de duración en los diferentes grupos fue, grupo A promedio = 3.9 hs, en el grupo B, promedio = 3.8 hs y grupo C, promedio = 3 hs. Se observa que efecto antipirético se alcanza en más pacientes en los primeros 10 minutos por acción del placebo, pero conforme avanza el tiempo el número de paciente con efecto antipirético se incrementa por acción de los medicamentos y disminuye en el caso del placebo. El promedio de reducción de la temperatura es mayor por acción de los medicamentos en comparación con el placebo, pero es muy similar entre ambos medicamentos (figura 2).

Al comparar la duración del efecto antipirético entre los Grupo A y B, hay significancia estadística en forma alternante durante las primeras 4 hs, pero la significancia estadística de las 5 a las 6 hs es a favor del grupo A (acetaminofen) con una $X^2 = 2.14$ y $P = 0.14$. Comparando los grupos A, B y C en relación con la duración del efecto antipirético, durante la primera hora la duración del efecto antipirético es significativo a favor del grupo C (placebo) (Acetaminofen y placebo $X^2 = 19.60$ con $P = 0.00$; Ibuprofeno y placebo $X^2 = 19.01$ con $P = 0.00$) no así a partir de las 3 hs, durante las cuales la significancia estadística es a favor de los Grupo A y B.

COMPLICACIONES:

Fueron 12 (6%) pacientes complicados :

(hipotermia 7, crisis convulsivas 2, vómitos postmedicamentos 1 y otras 2 (altas voluntarias), el medicamento que mas complicaciones presentó fue el Ibuprofeno con 9 pacientes, de los cuales 6 fueron hipotermias, al relacionar las complicaciones de cada uno de los grupos (A, B y C) se encontró una $\chi^2 = 13.065$, con una $P = 0.1096$ lo que traduce significancia a favor del Ibuprofeno (Grupo B). Los padecimientos que más frecuentemente se asociaron a fiebre fueron los respiratorios 155 (77.8%) (faringitis, faringoamigdalitis, crup, bronconeumonias y rinofaringitis), gastrointestinales 45 (22.8%) y otros 11 (5.6%).

Discusión

La eficacia antipirética tanto del acetaminofen como del ibuprofeno en comparación con el placebo es significativamente mayor. No así entre acetaminofen e ibuprofeno en donde no se encontró diferencia significativa.

Existen múltiples estudios en los cuales se ha comparado la rapidez y duración del efecto antipirético entre acetaminofen e

ibuprofeno, algunos de ellos se inclinaron a favor del ibuprofeno y otros tantos en los que no encontraron diferencia significativa entre ellos. Al comparar los resultados obtenidos en este estudio, diferimos de lo publicado por Walson¹, que menciona que el ibuprofeno alcanza con mayor rapidez el efecto antipirético deseado y la duración del efecto es mayor, lo cual no se observó en el presente trabajo donde el acetaminofen alcanzo el efecto antipirético en más pacientes en un lapso de 30 min y el ibuprofeno en 60 minutos, en lo que respecta a la duración del efecto antipirético este fue muy similar entre ambos, presentando un promedio de horas de duración del efecto de 3.9 y 3.8 horas respectivamente, se consideró que lo anterior pudo ser ocasionado por las dosis de acetaminofen e ibuprofeno empleadas en nuestro estudio que fueron de 15 mg/kg/dosis y 10 mg/kg/dosis respectivamente a diferencia de Walson que empleó dosis menor de acetaminofen (10 mg/kg/dosis). Sin embargo Walson⁶, 3 años después emplea múltiples dosis de acetaminofen e ibuprofeno utilizando dosis de 15 mg/kg/dosis y 10 mg/kg/dosis respectivamente encontrando que la efectividad es similar y no encontró diferencias significativas.

Otros autores^{2,3},

encontraron datos similares a los mencionados cuando utilizaron dosis de acetaminofen de 10 mg/kg/dosis y 10 mg/kg/dosis de ibuprofeno, encontrando diferencia significativa a favor de este último y no encontraron diferencias significativas cuando incrementaron la dosis de acetaminofen a 15mg/kg/dosis.

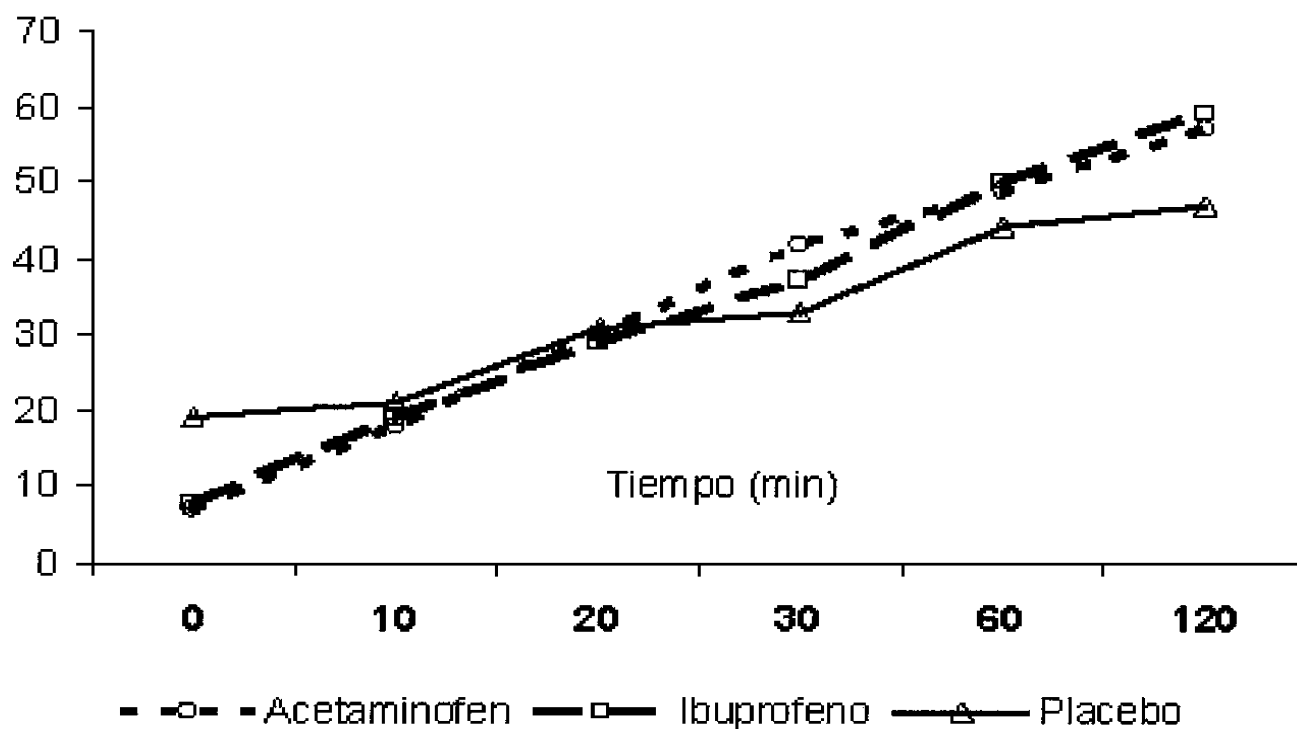
Hubo mas incidencia de complicaciones en los pacientes que recibieron ibuprofeno en comparación con los que recibieron acetaminofen o placebo, siendo esto significativo.

Cuadro 1

Comparación del inicio del efecto antipirético entre ibuprofeno y placebo

EFFECTO ANTIPIRETICO	IBUPROFENO Σ Frecuencia N=67	PLACEBO Σ Frecuencia N=66	χ^2	P
10 min.	19	21	0.19	0.66
20 min.	29	31	0.18	0.67
30 min.	37	33	0.36	0.54
1 hora	50	44	1.01	0.31
2 horas	59	47	5.79	0.01
0 min. (Sin efecto)	8	19	5.79	0.01
TOTAL	67	66		

Figura 1



Cuadro 1.

Comparación del inicio del efecto antipirético entre acetaminofen y placebo

	ACETAMINOFEN	PLACEBO		
EFEECTO	Σ Frecuencia	Σ Frecuencia	X ²	P
ANTIPIRETIICO	N=64	N=66		
10 min.	18	21	0.21	0.64
20 min.	30	31	0	0.99
30 min.	42	33	3.22	0.07
1 hora	49	44	1.55	0.21
2 horas	57	47	6.42	0.01
0 min. (Sin efecto)	7	19	6.42	0.01
TOTAL	64	66		

Cuadro 2

Comparación del inicio del efecto antipirético entre ibuprofeno y placebo

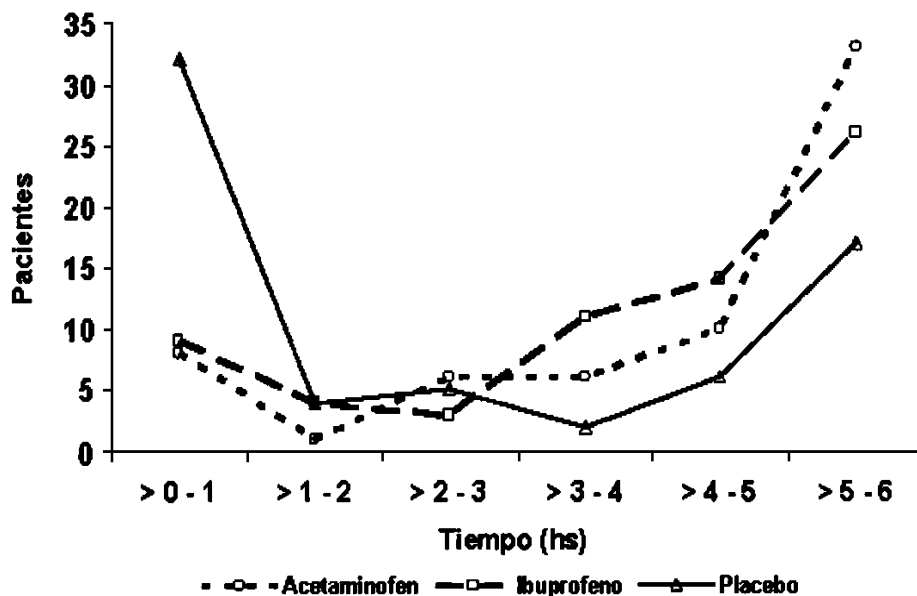
Efecto	IBUPROFENO	PLACEBO		
	Frecuencia	Frecuencia	χ^2	P
Antipirético	N=67	N=66		
10 min.	19	21	0.19	0.66
20 min.	29	31	0.18	0.67
30 min.	37	33	0.36	0.54
1 hora	50	44	1.01	0.31
2 horas	59	47	5.79	0.01
0 min. (Sin efecto)	8	19	5.79	0.01
TOTAL	67	66		

Los padecimientos que más se asociaron a fiebre fueron los respiratorios y gastrointestinales.

BIBLIOGRAFIA

1. Walson PD, Galleta G, Braden NJ, Alexander L. Ibuprofen, acetaminophen, and placebo treatment of febrile children. Clin Pharmacol Ther 1989; 46:9-17.
2. Kauffman RE, Sawyer LA, Scheinbaum ML. Antipyretic efficacy of ibuprofen vs acetaminophen. AJDC 1992; 146: 622-625.
3. Vauzelle-Kervroëdan F, d'Athis P, Pariente-Khayat A, Debregeas S, Olive G, Pons G. Equivalent antipyretic activity of ibuprofen and paracetamol in febrile children. J Pediatr 1997; 131: 683-7
4. Galindo MJ, Gutiérrez BM, Flores NA, Moreno MJ, Sequeiros LE, Richardson LCV, Osnaya RN, Newton SO, Villagómez RM, Treviño GC, Acosta BM, Llamosas GB. Estudio multicéntrico abierto con ibuprofeno (Motrin) para valorar eficacia y tolerancia clínica como antipirético en niños. Rev Méx de Puericultura y Pediatría 2000;8 (44):46-50
5. McIntyre J, Hull D. Comparing efficacy and tolerability of ibuprofen and paracetamol in fever. Arch Dis Child 1996; 74: 64-167.

Figura 2



6. Walson PD, Galleta G, Chomilo F, Braden NJ, Sawyer LA, Scheinbaum ML. Comparison of multidose ibuprofen and acetaminophen therapy in febrile children. AJDC 1992; 146: 626-632.
7. Lesko SM, Mitchell AA. A assessemen of the safety of pediatric ibuprofen. A practitioner-based randomized clinical trial. JAMA 1995 mar 22-29; 273 (12): 929-33.
8. Moreno MJ, Sequeiros LE. Novedades en el tratamiento de la fiebre en pediatría. Rev Méx de Puericultura y Pediatría 2000; 7(39): 70-73.
9. Ey JL y Col. La fiebre: ¿se trata o no se trata?. Clin Pediatr (phila) 2002; 41(1): 14-16.
10. Valle PC, Kildahl AO, Steinvoll K. Infrared tympanic thermometry compared to mercury thermometers. Tidsskr Nor Laegeforen 2000; 120 (1): 15-17

Aunque es de mencionar que el tamaño de la muestra es pequeño para sacar conclusiones de cual medicamento tiene más efectos secundarios. Dichos datos son similares a los reportados por Lesko⁷.

11. Smitz S, Giagoultsis T, Dewe W, Albert A. Comparison of rectal and infrared ear temperatures in older hospital inpatients. Journal of the American Geriatrics society 2000; 48 (1):63-66.