

Fiebre en pediatría

Coordinador: Román Ruiz Arcos

Participantes: Magdalena Cerón, Leticia Ruiz González, Francisco García Segur,
Guillermo Valle Cervantes, Jesús Alberto Elizondo Villarreal, Huiádes Urbina-Medina

INTRODUCCIÓN

La fiebre es el principal motivo de consulta pediátrica, constituye un síndrome que acompaña a enfermedades banales y autolimitadas y a enfermedades graves que ponen en peligro la vida, la etiología no necesariamente es infecciosa, puede tener un fondo inmunológico, alérgico y neoplásico, pero lo esencial es que la presencia de fiebre indica actividad inflamatoria. La fiebre en los niños es causa de angustia en los padres, más que ningún otro síntoma.^{1,2}

En la consulta pediátrica, la fiebre ocupa sin lugar a dudas el primer lugar, se habla que entre 25-30% de la consulta a nivel privado, así como en los servicios institucionales de consulta externa y de urgencias el porcentaje se eleva hasta 60%, ese porcentaje es todavía mayor si se incluyen las consultas telefónicas. Cuando las llamadas son nocturnas generalmente transmiten la angustia y desesperación de los padres por controlar la fiebre más que por la verdadera causa de la misma. Esta «fobia» de los padres ha sido provocada ancestralmente por los propios médicos al «satanizar» los efectos negativos de los cuadros febriles.^{3,4}

Cuando un organismo sufre una agresión muestra una respuesta generalizada, concertada y eficientemente orquestada. El objeto de todos estos cambios conductuales, hormonales y de funcionamiento de todos los órganos del cuerpo es como una alerta general, un apresto a la defensa a la agresión cualquiera que sea el origen de ésta, que ahora se denomina «respuesta de fase aguda». Vista así la fiebre, no es posible entenderla como una respuesta negativa del organismo, sino todo lo contrario, tiene un efecto favorable, por un lado se debe tomar como un aviso de que algo está agrediendo al organismo y sirve como indicador para apreciar la respuesta terapéutica. La fiebre es considerada como un verdadero síndrome y está constituido invariablemente por el alza térmica, aumento de la frecuencia cardíaca, aumento de la frecuencia respiratoria, anorexia, concentración de la

orina, cefalea, sed, escalofríos, sueño, fatiga, irritabilidad, mialgias, artralgias, delirio febril y mal estado general.^{5,6}

DEFINICIÓN

El síndrome febril se define como «la elevación térmica del cuerpo como una respuesta específica, mediada por el control central, ante una agresión determinada». Se ha llegado al consenso internacional para considerar fiebre a la temperatura corporal central sobre 38°C.²

FISIOPATOLOGÍA DE LA FIEBRE

Dinarello y Cannon en 1988 encontraron en sus investigaciones los mecanismos de la producción de la fiebre; para que se presente se necesita que haya un pirógeno exógeno que puede ser un virus, una bacteria, un parásito, un hongo, sustancias tóxicas, medicamentos o cualquier material que actúe como un cuerpo extraño (antígeno); éste es captado principalmente por los macrófagos que pertenecen a las células fagocíticas y que liberan interleucina I, dentro de sus múltiples funciones destaca la liberación de mediadores internos conocidos como prostaglandinas, especialmente la E2 (PGE2), la cual se libera a partir del ácido araquidónico por acción de la ciclooxigenasa I (COX1), desempeñando un papel muy importante en la producción de fiebre e inflamación y tienen actividad como mensajeros para activar los linfocitos T y B. Existen otros elementos que producen interleucina I como el factor de necrosis tumoral (respuesta inducida principalmente por células neoplásicas) y el interferón beta que produce la interleucina I en respuesta a los virus. Estos tres elementos: interleucina I, el interferón y el factor de necrosis tumoral se denominan pirógenos endógenos, que actúan directamente sobre el endotelio del hipotálamo incrementando la producción de prostaglandina E2 y otros metabolitos del ácido araquidónico, provocando con ello que las neuronas termorreguladoras eleven el nivel de respuesta del termostato hipotalámico. Existe otro elemento intracelular llamado

interleucina 2, la cual incrementa la generación de linfocitos cooperadores, quienes también se asocian a la fisiopatología de la fiebre, activando un ciclo de retroalimentación para la producción de interleucina 1, que una vez liberada, induce que se liberen prostaglandinas. Las más importantes son las del grupo E, que son los principales mensajeros para inducir al centro termorregulador, localizado en el eje hipotálamo-hipófisis y éste, a su vez, envía mensajes a las neuronas termorreguladoras de la corteza cerebral, aquí se inicia una doble respuesta periférica, una a través del centro vasomotor, para iniciar un estímulo simpático de tipo vasoconstricción periférica, a fin de conservar calor por medio de la piloerección. La otra respuesta a través de las vías eferentes produciendo el escalofrío o titiriteo característico de las contracciones musculares que son grandes productoras de calor.^{7,8}

TERMOMETRÍA CLÍNICA

Termometría clínica es el estudio de la temperatura del cuerpo humano. Las determinaciones más utilizadas son: rectal, axilar, bucal, y ótica. La técnica más confiable es la rectal que requiere tres minutos, la axilar requiere tres a cinco minutos para hacer la lectura. Hasta hace pocos años se introdujeron termómetros electrónicos o digitales que utilizan sensores de temperatura rápidos y de fácil lectura, muy seguros y además exactos, lo último ha sido la termometría timpánica basada en el conocimiento que es la más confiable (un segundo en el conducto auditivo externo) de fácil lectura, siempre y cuando la técnica sea la adecuada.⁵

SEMIOLOGÍA DE LA FIEBRE

Por la magnitud: menos de 38°C como febrícula, de 38 a 39.5°C, fiebre moderada, de 39.6 a 40.9°C elevada o hiperpirexia, más de 41°C se trata de una hipertermia.

Por el tiempo de evolución: aguda cuando tiene menos de dos semanas y generalmente se trata de un proceso infeccioso. La subaguda cuya duración es mayor de dos semanas y que denota una falla o resistencia al tratamiento. Crónica traduce un proceso de larga evolución.

De acuerdo con las variaciones de la curva térmica: cuando hay variaciones menores de 0.5°C se denomina fiebre continua, a las variaciones mayores de 0.5°C, pero sin llegar a lo normal se les conoce como remitentes. Variaciones mayores de 0.5°C. hasta llegar a la normal durante el mismo día se les llama intermitentes. En la práctica la mayoría de los cuadros febriles es

remitente o intermitente. Fiebre recurrente se denomina a la que transcurre en días de fiebre alternando con días sin fiebre, pueden ser tercianas, cuartanas.³

MANEJO DEL NIÑO CON FIEBRE EN EL DEPARTAMENTO DE URGENCIAS

Uno de los grandes retos en la pediatría, sobre todo institucional, lo constituye el manejo del paciente en los Servicios de Urgencias, fundamentalmente por el sobrecenso de estos servicios, se habla que hasta 60% de las consultas solicitadas no son verdaderas urgencias; de los problemas que con mayor frecuencia reclaman atención en este Servicio son precisamente los niños febriles, se ha establecido el porcentaje hasta en 50%. Es por ello que el médico de urgencias pediátricas debe estar capacitado para evaluar de una manera más o menos rápida, a los niños portadores de una enfermedad aguda banal e identificar entre ellos a quienes presentan una enfermedad grave y que requieran atención inmediata y a pacientes que incluso necesiten atención hospitalaria.⁹

El estudio clínico del menor debe encaminarse a determinar la causa de la fiebre, en primer lugar si la elevación térmica puede ser considerada como fiebre y diferenciarla de una hipertermia. Al descartar hipertermia, el estudio clínico debe buscar la etiología a través de una completa y detallada observación clínica independientemente del grado de temperatura que se presente en ese momento, uno de los aspectos más importantes es la evidencia del compromiso del estado general o toxemia, también se debe valorar y ser incisivo en el comportamiento de la fiebre, considerar igualmente importante la edad del paciente y los factores de riesgo asociados, como los problemas respiratorios, cardíacos, neurológicos, etc. El estudio clínico debe continuar y debe ser cuidadoso y bien dirigido, considerando que el pediatra de urgencias no conoce de antemano al paciente, ni sus antecedentes patológicos, la información que se va obteniendo, es a través del interrogatorio indirecto, y por lo tanto importa mucho la preparación y educación de los padres, así mismo se debe considerar la excesiva preocupación y temor que presentan por la llamada «fiebre fobia» que puede en un momento dado alterar las respuestas del interrogatorio, que también debe incluir si al paciente se le han administrado antitérmicos, antibióticos y otros medicamentos y las dosis.¹⁰

En general se consideran tres grupos de edad bajo los cuales se debe evaluar a los pacientes: menores de 28 días, 29 días a 90 días y de tres meses a tres años.¹¹

Menores de 28 días: son los pacientes con mayor riesgo de presentar una infección grave, se suman en este grupo los factores perinatales, neonatales, mane-

jo hospitalario al nacimiento y su arribo al ambiente familiar o macroambiente que para algunos es negativo. Todo cuadro febril mayor de 38°C central en esta etapa debe manejarse en el hospital para monitoreo estrecho y para manejo empírico de antibióticos mientras se obtienen los resultados de cultivos.¹²

Pacientes de 29 días a tres meses de edad: el manejo en este grupo depende de la observación estrecha del paciente, con base a las escalas de valoración (escala de Rochester) se puede manejar como paciente externo con vigilancia estrecha cada 24 horas o antes si fuera necesario.¹³

Pacientes de 3 a 36 meses: generalmente se encuentra con la evidencia clínica de un foco infeccioso.¹²

TRATAMIENTO DEL PACIENTE PEDIÁTRICO FEBRIL

Cuando ya se tiene el diagnóstico etiológico del proceso febril o bien si no se ha podido establecer, pero la fiebre causa mucha inconformidad al menor o éste presenta alguna complicación o factor de riesgo asociado, debe iniciarse el control de la fiebre ya sea por medios físicos o con antipiréticos.¹⁴

TRATAMIENTO POR MEDIOS FÍSICOS

Existen algunos procedimientos basados en la fisiología de la temperatura corporal y comprobados por la experiencia clínica como útiles para disminuir la temperatura corporal y que tienen la ventaja de ser fáciles de aplicar por cualquier persona, tanto en los servicios especializados como en casa: primeramente se debe colocar en un ambiente fresco y ventilado, con lo que se logra favorecer la pérdida de calor por conducción 15%, si se desnuda al paciente se pierde por irradiación 50%, y por evaporación 30% (25% por la piel y 5% por la vía aérea) al retirar la ropa se favorece la pérdida por convección (5%).¹⁵

En caso de fiebre de difícil control se hace necesaria la inmersión o mejor baño continuo con agua templada a 35-36°C durante 20 minutos, en caso de presentar escalofríos se debe suspender el procedimiento. El mismo efecto se consigue con los baños de esponja con agua tibia, con ambos sistemas se favorecen los dos principales mecanismos de pérdida de calor: la radiación (50%) y la evaporación (30%).¹⁶

No se recomiendan los baños con agua fría y menos helada, ya que con ellos se produce vasoconstricción y escalofríos, con lo que ocasiona incremento en la temperatura central con consecuencias francamente perjudiciales que pueden provocar cri-

sis convulsivas, estados de sopor e incluso deterioro cerebral irreversible y muerte. Otras medidas contraindicadas son los enemas de agua helada y fricción con alcohol.¹⁶

USO DE ANTIPIRÉTICOS

El consumo de antipiréticos en la población pediátrica es muy amplio y con frecuencia no son recetados por el médico sino por automedicación, por lo que es importante hacer de esta práctica un uso racional. Dentro de los antipiréticos tradicionalmente conocidos, la actividad varía de uno a otro, sobre todo en el grado de disminución de la fiebre, el tiempo en que se consigue el efecto, vida media, las indicaciones para determinada población (edad, patología de base) y la presencia de efectos secundarios que deben tenerse en cuenta antes de decidir la prescripción. Así mismo no debemos omitir la actividad clínica de cada AINE, ya que no comparten la misma potencia como antipirético, analgésico y antiinflamatorio, por lo que algunos tienen ventajas sobre otros que los hacen de primera elección para cada caso en particular.¹⁷

De los antiinflamatorios más utilizados como antipiréticos destacan: ácido acetilsalicílico, derivados de las pirazolonas (metamizol), naproxeno, ibuprofeno, meloxicam, AINEs tradicionales, inhibidores COX1, paracetamol que no corresponde en estructura y actividad a un AINE, diclofenaco y nimesulide, inhibidores selectivos de COX2 (de acción intermedia y prolongada).¹⁷

Paracetamol es el antipirético más utilizado en pediatría debido a la seguridad que existe entre la dosis terapéutica 10-15 mg/kg/dosis, pudiendo utilizar cuatro a seis dosis por día, y la dosis tóxica de 160 mg/kg/día, el amplio rango confiere seguridad aun con dosis repetidas. Paracetamol inhibe la síntesis de prostaglandinas por medio de la ciclooxigenasa 1 del encéfalo, por lo que logra una importante actividad antipirética y analgésica, no así para el potencial antiinflamatorio, ya que su actividad es débil en tejidos con concentraciones elevadas de peróxido, como en el tejido inflamado, de ahí que se le reconoce su débil efecto antiinflamatorio. Es un excelente antipirético, seguro en niños mayores de tres meses, sin embargo la vida media es muy corta, por lo que el efecto antipirético es breve, lo que condiciona que tanto los padres, como los mismos médicos, prescriban dosis repetidas o bien es posible caer en excesos de combinaciones y alternancia con otros AINEs como el ibuprofeno y naproxeno e incluso metamizol, con la finalidad de conseguir el control de la fiebre, lo cual favorece la «fiebre fobia», pues es muy amplio el concepto difundido en la población abierta de que la fiebre debe de ser inhibida y controlada rápidamente, ya que puede

ser dañina, sobre todo para el sistema nervioso central, concepto que es erróneo.

Si bien es cierto que paracetamol representa el antipirético más seguro y ampliamente utilizado en pediatría, no se deben dejar de considerar los efectos de toxicidad como es la hepatotoxicidad. La intoxicación por paracetamol es una causa frecuente de ingreso en los servicios de urgencias, en donde podemos encontrar datos de insuficiencia hepática cuya gravedad puede evolucionar hasta la hepatitis fulminante. Además de la hepatotoxicidad se debe tener presente que la práctica actual de alternancia de paracetamol e ibuprofeno cada 4 horas, ha favorecido la evolución a insuficiencia renal aguda, ya que el paciente febril se encuentra deshidratado, ambos fármacos bloquean la síntesis de prostaglandina E2 (encargada del preservar el flujo renal) sometiendo así a baja perfusión renal y causando necrosis tubular aguda, misma que revierte en la gran mayoría de los casos al hidratar al paciente y suspender los medicamentos. Finalmente, el uso recurrente de paracetamol puede causar sensibilización en niños y confiere riesgo de desarrollo de asma bronquial, rinitis alérgica y eccema, por lo que su uso debe ser racional.¹⁷

Ibuprofeno es un AINE cuyo mecanismo de acción es el tradicional de inhibición de la síntesis de prostaglandinas a través de la COX1; su actividad antipirética es superior a paracetamol, posee una vida media más larga, lo cual favorece una posología más cómoda, ya que se administra c/8 h a dosis de 10 mg/kg/dosis; la ventaja además es que tiene un buen efecto antiinflamatorio y analgésico, es seguro en niños mayores de seis meses, sin embargo la existencia de efectos adversos se ha incrementado a medida que crece la práctica de la asociación con otros antipiréticos, como la alternancia de paracetamol, por lo que aumenta la frecuencia de insuficiencia renal aguda asociada al uso de AINEs en pacientes febriles.¹⁸

Los derivados de las pirazolonas como metamizol, han sido ampliamente utilizados a través de los años, para el control de pacientes muy febriles, cuyo control térmico no ha sido posible con otros fármacos, la dosis terapéutica es de 10 mg/kg/día con un máximo de cuatro dosis, presentando un rápido descenso de la temperatura, pero aun a dosis terapéutica, la hipotermia es un riesgo frecuente en niños por debajo del año de edad y el uso parenteral puede causar hipotensión. Mucho se ha descrito en la literatura del riesgo de agranulocitosis por el uso de dipirona, de la misma forma existen ensayos clínicos que fomentan el uso de metamizol con seguridad y baja presencia de efectos hematológicos. De tal forma que el metamizol continúa siendo la primera elección para muchos pediatras en aquellos pacientes con difícil control de la temperatura, por lo cual deben tenerse las precauciones pertinentes.¹⁹

Nimesulida es un AINE selectivo COX 2 con acción antipirética, antiinflamatoria y analgésica, la eficacia clínica en el control de la temperatura ha sido probada en diversos ensayos clínicos, en donde se compara con paracetamol en el grado de defervescencia y rapidez del descenso de la fiebre en pacientes pediátricos con infección de vías aéreas superiores. La actividad antipirética de nimesulida se considera tan potente como la de dipirona, ambos mostraron una temperatura cercana a la normal en 240 minutos aproximadamente. Dentro de los efectos adversos, la nimesulida comparte el riesgo de hepatotoxicidad de los demás AINEs 1.7 por 100,000 usuarios; el riesgo incrementa cuando el uso es mayor de dos semanas y en pacientes ancianos, además de reportarse casos de hipersensibilidad al fármaco e idiosincrasia, sin poder establecer una acción directa que produzca daño hepático. No obstante, se ha retirado del comercio en su presentación de suspensión en gotas debido a datos de toxicidad.^{20,21}

Naproxeno es un derivado del ácido propiónico, con eficacia clínica demostrada como antiinflamatorio principalmente, así mismo tiene actividad antipirética que particularmente funciona en pacientes oncológicos cuya fiebre está relacionada con actividad neoplásica, el naproxeno se ha utilizado desde hace mucho tiempo en combinaciones comerciales con paracetamol (naproxeno-paracetamol), lo cual ofrece una eficacia antipirética prolongada, aun en pacientes con fiebre de difícil control, sin embargo, dichas combinaciones son poco toleradas debido a la gastritis que aun con pocos días de tratamiento puede causar, o a la presencia de proctitis después de varios días de administrar supositorios; por lo anterior, su uso debe de ser transitorio y se debe suspender una vez logrado el objetivo.²²

Diclofenaco es un inhibidor selectivo de COX2 ampliamente utilizado como antiinflamatorio, sin embargo, dentro de su actividad clínica destaca como antipirético, lo cual ha favorecido el uso sobre todo en infecciones de vías aéreas superiores; existen ensayos clínicos en donde la eficacia de diclofenaco, paracetamol e ibuprofeno es similar y aun mayor para diclofenaco. Al igual que todos los AINEs puede tener efectos secundarios como cambios hematológicos o hepatotoxicidad en una proporción muy baja de la población general; el uso racional disminuye la frecuencia de efectos adversos.²²

El ácido acetilsalicílico es el primer AINE utilizado desde 1890 y en función a éste se mide la actividad antipirética, antiinflamatoria y analgésica; el ácido acetilsalicílico es un excelente antipirético, se absorbe bien por vía oral, la dosis es de 10 mg/kg/dosis, sin embargo, el principal obstáculo para utilizarlo es la edad, pues está contraindicado en niños menores de cuatro años de

edad por el riesgo de desarrollar síndrome de Reye, por lo que actualmente no se usa de rutina en pediatría para el tratamiento de la fiebre, tiene aplicación en el tratamiento reumatológico.²²

El uso de antipiréticos debe de ser racional, pues aunque en términos generales sean fármacos seguros a dosis adecuadas, todos tienen efectos adversos, con manifestaciones en diversos órganos de choque y quizá el efecto adverso más constante en todos sea la hepatotoxicidad. Es importante contemplar que la utilidad de los antipiréticos puede ser ampliamente favorecida por los medios físicos, con lo que se obtendrá un control de la fiebre más duradero.²²

Lo más importante en el tratamiento de la fiebre es tratar la causa fundamental que dio origen a la misma y en caso de ser pacientes bajo tratamiento, evaluar la evolución clínica del paciente antes de continuar una lista interminable de cambio de antipiréticos para conseguir el efecto deseado; la fiebre es el mejor indicador de un proceso inflamatorio que amerita estudio y tratamiento antes de caer en el abuso de los antipiréticos.²²

CONCLUSIONES

La fiebre es uno de los problemas principales a los que se enfrenta el médico pediatra en la consulta, constituye 25 a 30% de la consulta a nivel privado e institucional. La fiebre se presenta por un estímulo pirógeno que puede ser externo (antígenos) o interno. El estímulo desencadena una respuesta en el cuerpo con liberación de interleucina I, la cual media la liberación de prostaglandinas que se liberan a partir del ácido araquidónico por acción de la COX I. La interleucina 2 aumenta la generación de linfocitos cooperadores que se relacionan con la fisiopatología de la fiebre activando un ciclo de retroalimentación para la producción de interleucina.

La fiebre se clasifica con base en su magnitud como febrícula (menor de 38°C), fiebre moderada (38 a 39.5°C), elevada o hiperpirexia (39.6 a 40.9°C) e hipertermia (mayor de 41°C). Según el tiempo de evolución se clasifica como aguda, subaguda y crónica. Con base en las variaciones de la curva térmica, se clasifica como fiebre continua, fiebre remitente, fiebre intermitente, y fiebre recurrente.

El diagnóstico de la fiebre se lleva a cabo por medio de la termometría clínica, el método más innovador y más confiable en la actualidad es la termometría timpánica, la cual implica la medición de la temperatura con sólo un segundo de tiempo de determinación.

El estudio clínico de la fiebre se debe encaminar en el estudio de la causa, y determinar qué tipo de fiebre es. La etiología de la fiebre se debe determinar a tra-

vés de una observación clínica completa y detallada, un aspecto importante es la evidencia de alteración del estado general o toxemia, se debe considerar la edad del paciente y los factores de riesgo relacionados, como los problemas respiratorios, cardiacos, neurológicos, etc.

El tratamiento de la fiebre siempre debe iniciar con la aplicación de medios físicos por medio de los procedimientos comprobados por experiencia clínica para el descenso de la temperatura corporal como son: colocar al paciente en un ambiente fresco y ventilado, desnudar al paciente, inmersión en baño con agua templada o baños de esponja.

El consumo de antipiréticos dependerá del grado de disminución de la fiebre, el tiempo en el que se consigue el efecto, la vida media, las indicaciones para determinada población y la presencia de efectos secundarios que deben tenerse en cuenta.

En el paciente pediátrico, los antipiréticos recomendados inicialmente son paracetamol, ibuprofeno y diclofenaco.

El paracetamol es el antipirético más utilizado en pediatría por la seguridad que existe entre su dosis terapéutica y dosis tóxica, la cual tiene un amplio rango. No obstante su perfil de seguridad se debe tener en cuenta su hepatotoxicidad y el potencial que tiene de producir insuficiencia renal aguda cuando se alterna con ibuprofeno. Ibuprofeno cuenta con una actividad antipirética superior a paracetamol y tiene una vida media más larga, además de tener un buen efecto antiinflamatorio y analgésico pero presenta riesgos de efectos adversos cuando se combina con otros AINEs. Diclofenaco tiene un uso amplio como antiinflamatorio y antipirético, su eficacia es similar a paracetamol e ibuprofeno, y puede provocar efectos secundarios, que con el uso racional su presencia es poco frecuente. Cuando se combina con otros AINEs los efectos secundarios pueden sumarse.

Otras opciones, dependiendo de las características de los pacientes, pueden ser metamizol, nimesulide, naproxeno, y ácido acetilsalicílico.

El metamizol presenta una respuesta adecuada cuando no se ha logrado con otros AINEs, pero existe el riesgo de hipotermia y el uso parenteral puede causar hipotensión. Nimesulida se considera eficaz en su actividad antipirética y comparte la hepatotoxicidad de otros AINEs, este riesgo aumenta cuando se usa por más de dos semanas. Naproxeno cuenta con una actividad antipirética y antiinflamatoria demostrada que funciona espectacularmente en pacientes con cáncer, su combinación con paracetamol ofrece una eficacia antipirética prolongada, pero el riesgo de gastritis y de proctitis cuando se usa en supositorios hace que sea de uso tran-

sitorio y su uso se debe suspender una vez que la fiebre se ha controlado. El ácido acetilsalicílico fue el primer AINE utilizado y posee un excelente efecto antipirético, sin embargo, el principal obstáculo para su uso es la edad, está contraindicado en los niños menores de cuatro años por el riesgo de síndrome de Reye.

El uso de antipiréticos debe de ser racional; lo más importante siempre será tratar la causa fundamental que dio origen a la fiebre y evaluar la evolución clínica del paciente; la fiebre es el mejor indicador de un proceso inflamatorio que amerita estudio y tratamiento antes de caer en el abuso de los antipiréticos.

Referencias

1. Cortés GG, Castellanos MJ, De Anda G. *Fiebre en el niño*. En: PAC Ped. 2. 1a ed. México: Intersistemas; 2000: 7-53.
2. Acevedo SL. *Síndrome febril*. En: Manual de Pediatría Ambulatoria. Editorial Mediterráneo, Madrid 2003: 328-340.
3. Kramer MS, Naimark L. Parenteral fever phobia and its correlates. *Pediatrics* 1985; 75(1): 110-3.
4. Schmitt BD. Fever Phobia misconceptions of parents about fever. *Am Dis Child* 1980; 134: 176-81.
5. Cuevas AF. Termometría clínica. En: *Manual de Técnicas Propedéuticas*. 10° ed, México: Méndez Cervantes; 1980: 1951.
6. Moreno MS, Sequeiros LE. Fiebre, un signo universal. *Rev Mex Puer Ped* 1996; 6(30): 97.
7. Dinarello C, Cannon J et al. New concepts on the pathogenesis of fever. *Rev Inf Dis* 1988; 10: 168.
8. Rodríguez B, Saltigeral P, Gutiérrez O. *Fiebre*. En: *Infectología Clínica Pediátrica*. 5° ed. Trillas. México D.F. 1993: 59-65.
9. Serrano SA. *Fiebre*. En: *Urgencias en Pediatría*, 4ª ed. Interamericana, México, D.F. 1996: 39-42.
10. Jasso GL, González LCD. *Síndrome Febril*. En: *Manual de procedimientos médico-quirúrgicos* 4ª ed. Méndez Editores 1997: 291-302.
11. Baraff LJ. Management of febrile neonates: what to do with low risk infants. *Pediatr Infect Dis* 1994; 13: 943- 5.
12. Baraff, LP et al. Practice guidelines for the management of infants and children 0-36 months of age with fever with out source. *Pediatrics* 1993; 92: 1-12.
13. Jaskiewicz JA et al. Febrile infant at low risk for serious bacterial infections -an appraisal of the Rochester criteria and implications for management. *Pediatrics* 1994; 94: 390-396.
14. Lifshitz A, González M, Islas S. Tratamiento de la Fiebre. *Rev Med IMSS* 1985; 23: 399-402.
15. Boyton RW, Dun. *Control de la fiebre*. En: *Manual de pediatría ambulatoria*. 2a edición. Salvat. Madrid 1991: 1993.
16. Rodríguez DE, Rangel RL. *Urgencias Pediátricas*. Ediciones Médicas del Hospital Infantil de México. 1996.
17. Burke A, Smyth E, FitzGerald G. *Agentes analgésicos-antipiréticos. Farmacoterapia de la gota*. En: Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11° ed. McGraw-Hill Interamericana, México D.F. 2006: 671-714.
18. Krausel, Cleper R, Einstein B, Davidovits M. Acute renal failure, associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs in healthy children. *Pediatric Nephrol* 2005: 1295-98.
19. Ibañez L, Vidal X, Ballarin E, Laporte JR. Agranulocytosis associated with dypirone (metamizol). *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 60: 821.
20. Rabasseda X. Nimesulide: A selective Cyclooxygenase 2 inhibitor anti-inflammatory drug. *Drugs of Today* 1996; 32 suppl ID: 1-1 S.
21. Walker S, Kennedy F. Nimesulide associated fulminant hepatic failure. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2008; 17: 1108-1112.
22. Hay D, Redmond N, Fletcher M. Antipyretic drugs for children. *BMJ* 2006; 333: 4-5.