

# Análisis de los factores pronósticos de la respuesta antipirética del ibuprofeno

F. Martín Sánchez<sup>a</sup>, J. Antelo Cortizas<sup>b</sup>, R. Morales Redondo<sup>c</sup>, E. Moreno Carretero<sup>d</sup> y R. Domínguez Granados<sup>d</sup>

Servicios de Pediatría. <sup>a</sup>Hospital Nuestra Señora del Cristal. Orense. <sup>b</sup>Hospital Xeral Cies. Vigo. Pontevedra. <sup>c</sup>Hospital Xeral Calde Lugo. Lugo. <sup>d</sup>Departamento Médico. Laboratorios Knoll, S.A. Madrid.

(*An Esp Pediatr* 2000; 53: 431-435)

## Objetivo

Analizar los factores que influyen en la respuesta anti-térmica del ibuprofeno.

## Pacientes y métodos

Niños de entre 1 y 10 años que acudieron al servicio de urgencias con temperatura superior a 38 °C. Se les administró una dosis de 7 mg/kg de ibuprofeno, anotándose después la temperatura a los 30, 60, 90, 120, 180 y 240 min. Se analizó la influencia de la edad, sexo, peso, superficie corporal, entidad nosológica, administración previa de antitérmicos y asociación de medidas físicas sobre la evolución de la temperatura.

## Resultados

Se estudiaron 384 niños, con temperatura corporal comprendida entre 38 y 42 °C (39,1 ± 0,6 °C), en el 77,8% la fiebre duraba más de 6 h y el 59,5% habían recibido al menos un antitérmico.

El 93,5% de los niños redujeron su temperatura hasta 37,5 °C o menos, alcanzándose dicha temperatura en el 80,2% de los niños entre 1 y 2 horas después del tratamiento. El 95% de los pacientes alcanzó un descenso de la temperatura corporal de al menos 1 °C. La temperatura inicial más alta (*odds ratio* [OR] 0,008; intervalo de confianza [IC] 95%, 0-0,14) y la mayor superficie corporal (OR, 0,004; IC 95%, 0-0,89) facilitan la consecución de dicho objetivo, mientras que la mayor edad la dificulta (OR, 1,67; IC 95%, 1,03-2,7).

## Conclusiones

El ibuprofeno es un fármaco muy eficaz en el tratamiento de la fiebre infantil y la magnitud de su efecto antitérmico guarda cierta relación con la edad, el grado de temperatura inicial y la superficie corporal.

## Palabras clave:

*Fiebre. Ibuprofeno. Factores pronósticos.*

## ANALYSIS OF PROGNOSTIC FACTORS FOR THE ANTIPYRETIC RESPONSE TO IBUPROFEN

### Objectives

To assess the factors influencing the antipyretic activity of ibuprofen in children.

### Methods

Children aged between 1 and 10 years attending the emergency department with a temperature of > 38 °C were given one dose of ibuprofen (7 mg/kg). Temperature was recorded before and 30, 60, 90, 120, 180 and 240 min after ibuprofen administration. The influence of age, sex, weight, body surface, nosologic entity, previous antipyretic administration, and the association between physical measurements and temperature evolution were assessed.

### Results

A total of 384 children were studied. Baseline temperatures were between 38 °C and 42 °C (mean: 39.1 ± 0.6). Most of the patients (77.8%) had been feverish for more than 6 hours and 59.5% had received antipyretic treatment.

In 93.5% of the children temperature was lowered to 37.5 °C or less. In 80.2% of the children this temperature was reached 1-2 hours after treatment. In 95% of their children a decrease of at least 1 °C was achieved. Older age (OR 1.67; 95% CI: 1.03-2.7), smaller body surface (OR 0.004; 95% CI 0-0.89) and lower baseline temperature (OR 0.008; 95% CI 0-0.14) were associated with a smaller antipyretic response (decrease in body temperature lower than 1 °C).

### Conclusions

Ibuprofen is effective in the treatment of fever in children. Its effectiveness is related to age, the degree of fever and body surface.

### Key words:

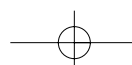
*Fever. Ibuprofen. Prognostic factors.*

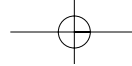
Trabajo financiado por Laboratorios Knoll, S.A. (estudio BR2106).

**Correspondencia:** Dr. E. Moreno Carretero. Departamento Médico. Laboratorios Knoll, S.A. Avda. de Burgos, 91. 28050 Madrid. Correo electrónico: emilio.moreno@knoll-ag.de

Recibido en febrero de 2000.

Aceptado para su publicación en julio de 2000.





## INTRODUCCIÓN

El ibuprofeno es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE), del grupo del ácido propiónico, cuya actividad antipirética, analgésica y antiinflamatoria ha sido ampliamente demostrada tanto experimentalmente<sup>1,2</sup> como en el hombre<sup>3,4</sup>. La eficacia antipirética, analgésica y antiinflamatoria del fármaco se ha comprobado también en los niños<sup>5-8</sup>. Se ha confirmado su perfil de seguridad<sup>9</sup>, ya conocido desde hace años debido a su uso en el tratamiento de enfermedades reumáticas de los adultos y de la enfermedad de Still<sup>8</sup>.

En la bibliografía se han encontrado referencias aisladas indicando que el efecto antipirético del ibuprofeno depende de algunos factores como la edad<sup>10</sup>, con un efecto antipirético más intenso en los niños más pequeños, o que la fiebre se debiera a infecciones de vías respiratorias altas<sup>11</sup>. Por ello, se decidió llevar a cabo este estudio con objeto de conocer los factores que influyen en la respuesta antitérmica del ibuprofeno. Objetivos secundarios fueron la evaluación de su tolerabilidad y la confirmación de su eficacia antipirética.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Participaron en el estudio niños de edades comprendidas entre 1 y 10 años que presentaban fiebre (temperatura rectal igual o superior a 38 °C) y que acudieron a los servicios de urgencias de cuatro hospitales de Galicia.

Se excluyeron aquellos cuyo peso estaba por debajo del percentil 3, en los que no estaba indicada la administración de AINE, los que padecían enfermedades hepáticas, renales o cardíacas de carácter grave y aquellos con antecedentes de asma o reacciones anafilácticas.

En el control basal se anotaron los datos demográficos, somatométricos y el motivo de consulta. En relación con el proceso febril se anotó su duración y la utilización de antipiréticos antes de acudir al hospital. A los pacientes se les realizó una breve historia clínica, se les exploró, incluyendo la temperatura rectal, y se les administró una dosis de 7 mg/kg de ibuprofeno, anotándose después la temperatura a los 30, 60, 90, 120, 180 y 240 min.

Cuando se consideró necesario se utilizaron además medidas físicas para tratar la fiebre. Se registró la evolución del cuadro febril, las complicaciones y los acontecimientos adversos. Una vez finalizado el período de seguimiento, los padres debían acudir de nuevo al servicio de urgencias si el paciente presentaba algún acontecimiento adverso.

Se obtuvo autorización del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Xeral de Galicia (Santiago de Compostela, La Coruña). El estudio se llevó a cabo siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki.

## Estudio estadístico

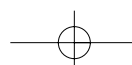
Las variables numéricas se presentan como media y desviación estándar (DE) y las categóricas como frecuen-

cias absolutas y porcentajes. La etiología del proceso febril se clasificó en 4 grupos principales: procesos infecciosos de vías respiratorias altas (amigdalitis, faringitis, otitis, etc.), de vías respiratorias bajas (neumonía, bronquitis), viriasis (enfermedades exantemáticas) y otros (infección urinaria, adenitis mesentérica, apendicitis, etc.). La evolución de las temperaturas medias a lo largo del estudio se analizó por medio de un modelo lineal general con un factor intrasujetos, *tiempo*, con siete rangos (correspondientes a la temperatura basal y las seis determinaciones a largo del estudio) y un factor entre sujetos, *grupo*, con tres rangos (correspondientes a tres categorías de temperatura basal: < 39; 39-39,9 y ≥ 40 °C). Para estudiar los factores que influyen en la respuesta antipirética se utilizó el procedimiento de regresión logística. Se estableció como criterio de respuesta antitérmica el descenso de la temperatura rectal de al menos 1 °C en algún momento a lo largo del estudio. Utilizando dicho criterio los pacientes se clasificaron en respondedores y no respondedores. Se consideraron las siguientes variables independientes: sexo (varón/mujer), edad (años), peso (kg), superficie corporal (m<sup>2</sup>), talla (cm), utilización previa de antitérmicos para el actual episodio febril (sí/no), temperatura rectal a la admisión en urgencias (°C), utilización de medidas físicas complementarias (sí/no), estado físico general (bueno/regular-malo), entidad nosológica (infección respiratoria de vías altas/infección respiratoria de vías bajas/infección vírica/otras). El procedimiento utilizado consistió en realizar el análisis de regresión logística mediante tres métodos: primero la estimación mediante el análisis univariado de las *odds ratio* brutas (OR<sub>b</sub>), segundo la estimación del modelo completo mediante la introducción forzada de todas las variables consideradas y tercero la estimación de un modelo por pasos mediante la eliminación hacia atrás (método de Wald, probabilidades para la salida de variables, 0,10) de las variables no significativas a partir del modelo completo y estimación de las *odds ratio* ajustadas (OR<sub>a</sub>). Se consideraron significativos valores de p < 0,05. Para realizar el análisis se utilizó el programa estadístico SPSS 8.0.

## RESULTADOS

Se incluyeron 384 niños, cuya edad media fue de 4,4 (DE, 2,1) años, siendo 195 varones (50,8%). La temperatura corporal basal, en el momento de incorporarse al estudio, estaba comprendida entre 38 y 42 °C (39,1; DE, 0,6 °C). La mayoría (77,8%) llevaba más de 6 h con el cuadro febril y el 59,5% había recibido uno o más antitérmicos (tabla 1).

La mayor parte de los pacientes (88,5%) presentaba un estado general bueno. El 30,2% había presentado vómitos en el curso del proceso que les había llevado al servicio de urgencia y el 3,1% tenía historia previa de convulsiones. El 93% de los pacientes presentó una faringe anormal y el 55,2% tenía adenopatías. Un 65,3% de los



pacientes fue diagnosticado de infección de vías respiratorias altas.

Sólo en 279 de 384 pacientes se dispone de determinaciones de temperatura a los 30, 60, 90, 120, 180 y 240 min de la administración de ibuprofeno. El resto de los pacientes abandonaron el estudio antes de completar las 4 h de observación por haberse reducido la temperatura lo suficiente como para que los padres considerasen innecesario continuar la estancia en el hospital. En los 279 pacientes de los que se dispone de un registro completo, la temperatura media descendió de 39,1 °C (DE, 0,6) en el momento basal a 38,7 °C (DE, 0,6) a los 30 min; 38,2 °C (DE, 0,6) a los 60 min; 37,7 °C (DE, 0,5) a los 90 min; 37,4 °C (DE, 0,5) a los 120 min; y 37,3 °C (DE, 0,5) a los 180 min, y; 37,4 °C (DE, 0,6) a los 240 min (ANOVA,  $F_{4, 846}$  1.011;  $p < 0,0005$ ), con diferencias estadísticamente significativas a nivel 0,05 (corrección de Bonferroni) entre pares de medidas consecutivas entre las medidas basal, a los 30, a los 60 y a los 120 min, momento en que se alcanza una meseta, no encontrándose diferencias entre las temperaturas medias observadas a los 120, 180 y 240 min después de la administración de ibuprofeno. Cuando la muestra se subdivide en tres grupos en función de la temperatura basal, se detecta una interacción significativa tiempo-grupo ( $p < 0,0005$ ), ya que partiendo de diferentes temperaturas medias, en los tres grupos se alcanza la meseta entre 37,3 y 37,5 °C (fig. 1). En el 93,5% de los pacientes la temperatura se redujo a 37,5 °C o menos en algún momento del estudio, alcanzándose dicha temperatura dentro de las primeras 2 h tras la administración del ibuprofeno en el 80,2% de los pacientes.

El 94,8% (364 pacientes) alcanzaron el criterio de respuesta (descenso de 1 °C), mientras el 5,2% restante (20 pacientes) fueron no respondedores. Las *odds ratio*

TABLA 1. Datos demográficos

Número de pacientes	384
Edad (años)	4,4 (DE, 2,1)
Sexo	
Varón	195 (51%)
Mujer	187 (49%)
Estatura (cm)	104 (DE, 15)
Peso (kg)	18,5 (DE, 6,1)
Duración del proceso febril (horas)	39 (DE, 64)
Temperatura basal (°C)	39,1 (DE, 0,6)
Uso previo de antitérmicos (sí)	228 (59,5%)
Tiempo desde la administración	
Hasta 3 h	39 (13,4%)
Más de 3 h	177 (86,6%)
Entidad nosológica	
Infección respiratoria de vías altas	201 (65,3%)
Infección respiratoria de vías bajas	32 (10,4%)
Viriasis	40 (13,0%)
Otras	35 (11,4%)

DE: desviación estándar.

brutas obtenidas en los análisis univariados ( $OR_b$ ), y ajustadas en el análisis multivariante ( $OR_a$ ), para cada uno de los posible factores de riesgo considerados se presentan en la tabla 2. En el modelo logístico de eliminación por pasos hacia atrás, las únicas variables que quedaron en el modelo definitivo fueron la edad, la superficie corporal y la temperatura al inicio (tabla 2). Mientras que a mayor edad aumenta el riesgo de no alcanzar el criterio de respuesta ( $OR$ , 1,668;  $p = 0,037$ ; IC 95%, 1,032-2,697), el descenso de al menos 1 °C de temperatura corporal se alcanza más fácilmente en los pacientes con mayor superficie corporal ( $OR$ , 0,004;  $p = 0,046$ ; IC 95%, 0,000-0,893), así como en los pacientes con mayor temperatura inicial ( $OR$ ,

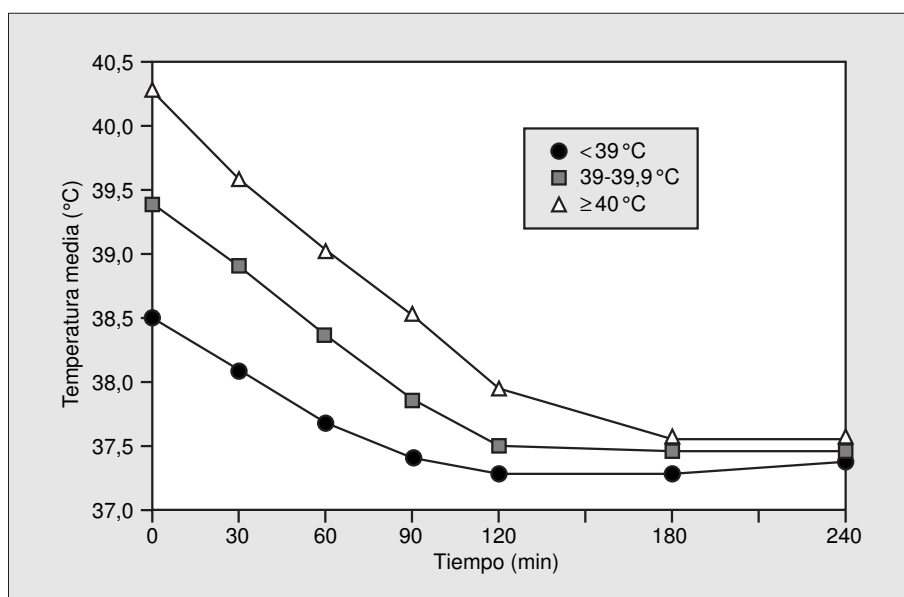


Figura 1. Evolución de la fiebre según el nivel de la temperatura al inicio del estudio.

TABLA 2. Odds ratio brutas (OR<sub>b</sub>) y ajustadas (OR<sub>a</sub>) para los factores pronósticos estudiados

Variable (categoría ref.)	Análisis univariado			Análisis multivariante (eliminación por pasos, método de Wald)		
	Significación	OR <sub>b</sub>	IC 95 %	Significación	OR <sub>a</sub>	IC 95 %
Sexo (varón)	0,563	0,652	0,153-2,780			
Edad	0,481	1,112	0,828-1,495	0,037	1,668	1,032-2,697
Peso	0,780	0,983	0,871-1,109			
Superficie corporal	0,494	0,249	0,005-13,395	0,046	0,004	0,000-0,893
Talla	0,828	1,005	0,961-1,050			
Temperatura inicial	0,008	0,016	0,001-0,178	0,001	0,008	0,001-0,142
Antitérmico previo (no)	0,669	0,736	0,180-3,004			
Estado general (bueno)	0,791	1,335	0,158-1,278			
Medidas físicas (no)	0,089	0,293	0,071-1,207			
Entidad nosológica (IRA)	0,194					
Otras	0,033	6,035	1,161-31,354			
IRB	0,531	2,083	0,209-20,739			
Vírca	0,679	1,577	0,160-15,581			

IC 95 %: intervalo de confianza del 95%; IRA: infección respiratoria de vías altas; IRB: infección de respiratoria de vías bajas; OR<sub>a</sub>: odds ratio ajustadas; OR<sub>b</sub>: odds ratio brutas.

0,008;  $p = 0,001$ ; IC 95 %, 0,001-0,142). Cuando las variables temperatura inicial y superficie corporal se escalan para incrementos de temperatura de 0,25 °C e incrementos de superficie corporal de 0,1 m<sup>2</sup>, las OR escaladas obtenidas son las siguientes: superficie corporal, OR, 0,570; IC 95 %, 0,329-0,989; temperatura inicial, OR, 0,302; IC 95 %, 0,149-0,614.

No se registraron complicaciones durante la estancia de los niños en el hospital, ni se recibió ninguna comunicación espontánea de acontecimientos adversos referente a los niños que participaron en el estudio en los días siguientes a su participación.

## DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio confirman la eficacia y el perfil de seguridad del ibuprofeno en el tratamiento de la fiebre infantil. La totalidad de los niños disminuyeron su temperatura, y en el 93,5% lo hizo hasta cifras inferiores a 37,6 °C rectal.

En general la respuesta terapéutica a los antitérmicos no es la misma en cada individuo. Se han realizado pocos estudios donde se valoren factores predictores de respuesta terapéutica. Únicamente se han encontrado dos estudios donde se relaciona la actividad del ibuprofeno con la edad<sup>10</sup> y con la entidad nosológica causante de la fiebre<sup>11</sup>.

En nuestro estudio la disminución de la temperatura se ha asociado con el grado de fiebre antes del tratamiento, de forma que el grupo de mayor temperatura disminuyó más la fiebre que los otros grupos. Aunque la temperatura final es ligeramente superior en el grupo con mayor temperatura inicial, en los tres grupos se observó una meseta entre los 37,3 y 37,5 °C a partir de los 120 min después de la administración. El estudio de otros factores que pudieran pronosticar el descenso de 1 °C en la tem-

peratura corporal tiene un alcance limitado mientras que en nuestros resultados el 94,8% de la muestra (364 pacientes) alcanzaron el criterio de respuesta y tan sólo el 5,2% restante (20 pacientes) fueron no respondedores. Con dicha limitación, cabe destacar los siguientes hallazgos:

1. La administración de medidas físicas, tales como baños de agua templada o retirada de la ropa, no presentó valor predictivo de respuesta antitérmica, posiblemente porque, como ya se ha demostrado en otros estudios, las medidas físicas únicamente aceleran el descenso de la temperatura pero no se alcanzan cifras inferiores<sup>14</sup>.

2. La mayor superficie corporal relativa a la masa corporal es un factor de protección respecto a la respuesta antipirética, ya que facilita la pérdida calórica.

3. Aunque el 59,5% de los niños habían recibido algún antitérmico para el episodio febril antes de acudir al servicio de urgencia, este factor no presentó valor predictivo sobre la respuesta antitérmica, posiblemente debido a que la administración de dicho antitérmico en la mayoría de los casos (80%) se había producido al menos 3 h antes de acudir al hospital.

4. La edad es un factor de riesgo con respecto a la respuesta antipirética. En otros estudios ya se demostró que los niños mayores obtienen menores disminuciones de la temperatura que los más pequeños<sup>10</sup>.

Estudios no diseñados para analizar factores de riesgo indicaron que los sujetos que padecen una infección respiratoria de vías altas disminuyen más la temperatura que cuando la infección presenta otra localización<sup>11</sup>, en nuestros resultados la entidad nosológica origen de la fiebre no presentó carácter pronóstico de la respuesta antitérmica al ibuprofeno, ni en el análisis univariado ni en el aná-

lisis multivariante, lo cual indica que el efecto antitérmico es independiente de la entidad nosológica.

Como en otros estudios, el ibuprofeno administrado a la dosis de 7 mg/kg fue bien tolerado. Los efectos adversos encontrados con ibuprofeno son similares en características e intensidad a los del paracetamol<sup>9</sup> y por ello se puede considerar un fármaco de primera elección en el tratamiento de la fiebre del niño.

En conclusión, el ibuprofeno reduce rápidamente la fiebre infantil alcanzando temperaturas medias inferiores a 37,5 °C independientemente de la temperatura inicial de los pacientes. La magnitud del efecto antitérmico es mayor en fiebres elevadas y más baja en los niños de mayor edad. Asimismo la mayor superficie corporal relativa a la masa corporal condiciona una mejor respuesta antitérmica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Adams SS, McCulloch KF, Nicholson JS. The pharmacological properties of ibuprofen, an antiinflammatory, analgesic and antipyretic agent. *Ach Int Pharmacodynam* 1969; 178: 115-129.
2. Brooks CD, Schagel CA, Sekhar NC, Sobota JT. Tolerance and pharmacology of ibuprofen. *Curr Ther Res* 1973; 15: 180-190.
3. Kotob AA. A comparative study of two dosage levels of ibuprofen syrup in children with pyrexia. *J Int Med Res* 1985; 39:140-143.
4. Amdekar YK, Desai RZ. Antipyretic activity of ibuprofen and paracetamol in children with pyrexia. *Br J Clin Pract* 1985; 39: 140-143.
5. Wilson G, Guerra AJMS, Santos NT. Comparative study of the antipyretic effect of ibuprofen (oral suspension) and paracetamol (suppositories) in paediatrics. *J Int Med Res* 1984; 12: 250-254.
6. Sheth UK, Gupta K, Paul T, Pispati PK. Measurement of antipyretic activity of ibuprofen and paracetamol in children. *J Clin Pharmacol* 1980; 20: 672-675.
7. Díez Domingo J, Planelles MV, Baldó JM, Ballester A, Núñez F, Jubert A, Domínguez-Granados R. Ibuprofen prophylaxis for adverse reactions to diphtheria-tetanus-pertussis vaccination: A randomized trial. *Curr Ther Res* 1998; 59: 579-588.
8. Mäkelä AL, Lempiäinen M, Yrjölä T. Ibuprofen in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis: metabolism and concentrations in synovial fluid. *Br J Clin Pract* 1980; (Supl 6): 23-27.
9. Lesko SM, Mitchell AA. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. A practitioner-based randomized clinical trial. *JAMA* 1995; 273: 929-933.
10. Kauffman RE, Fox B, Gupta N. Ibuprofen antipyresis and pharmacokinetics in children. *Clin Pharm Ther* 1989; 45: 139.
11. Kandath PW, Joshi MK, Satoskar RS. Comparative evaluation of antipyretic activity of ibuprofen and aspirin in children with pyrexia of varied aetiology. *J Int Med Res* 1984; 12: 292-297.
12. Gaitonde BB, Dattani K, Morwani K. Antipyretic activity of ibuprofen. *J Assoc Phys India* 1973; 21: 579.
13. Royal Pharmaceutical Society. *Martindale. The extra pharmacopoeia*, 31.<sup>a</sup> ed. Londres, 1996; 50-51.
14. Aksoylar S, Aksit S, Caglayan S, Yaprak I, Bakiler R, Cetin F. Evaluation of sponging and antipyretic medication to reduce body temperature in febrile children. *Acta Paediatr Jpn* 1997; 39(2): 215-217.
15. Díez Domingo J, Ballester Sanz A. Utilización secuencial de antitérmicos. ¿Basado en la evidencia o en la costumbre? *An Esp Pediatr* 1999; 50: 105-106.