

TREBALLS DE REVISIÓ

Febre: fisiopatologia i tractament.

J.C. FREIXAS i BENAVIDES.

C.A.P. Ciutat Badia. Unitat pilot. Barberà del Vallès.

RESUM

El pediatre que treballa en l'ambient extrahospitalari s'ha d'enfrontar freqüentment i regularment amb la síndrome febril, que és la primera causa de consulta en pediatria extrahospitalària assistencial.

La febre és un augment de la temperatura corporal termoregulat pel termòstat de l'hipotàlem i provocat per l'acció dels pirògens endògens gairebé sempre.

Si la febre és beneficiosa o no, està encara en controvèrsia. Hi ha raons a favor del seu tractament i altres en contra; del seu balanç traurem les indicacions del tractament simptomàtic.

L'aspirina i el paracetamol són els fàrmacs d'elecció dependent dels seus efectes secundaris. El refredament extern és un intent no fisiològic de reduir la febre, encara que té les seves indicacions.

RESUMEN

El pediatra que trabaja en el ambiente extrahospitalario se enfrenta frecuentemente y regularmente con el síndrome febril que es la primera causa de consulta en pediatria extrahospitalaria asistencial.

La fiebre es un aumento de la temperatura corporal termoregulado por el termostato del hipotálamo provocado por la acción de los pirogenos endógenos casi siempre.

Si la fiebre es beneficiosa o no, aún está en controversia. Hay razones a favor de su tratamiento y otras en contra; de su balance obtendremos las indicaciones del tratamiento sintomático.

La aspirina y el paracetamol son los fármacos de elección dependiendo de sus efectos secundarios. El enfriamiento externo es un intento no fisiológico de reducir la fiebre, pero tiene sus indicaciones.

SUMMARY

The pediatrician who works in an extrahospital environment has to face the febrile syndrome frequent and regularly, which is the main cause of consultation in ambulatory pediatrics.

The fever is the increase of the temperature of the body thermoregulated by the hypothalam thermostat and caused by the action of the endogenous pyrogen nearly always.

The fever being beneficial or not is still now in discussion. There are some reasons in behalf of its treatment and some against it; anyhow the direction of the symptomatic treatment will be extracted from its balance.

The aspirine and the acetaminophen are the choosing drugs, both uses depending on their secondary effects.

The external cooling is a non-psychological purpose to reduce the fever, having its own indications.



INTRODUCCIÓ

La febre és probablement la més freqüent i amb seguretat una de les més importants manifestacions patològiques en el nen. Suposa 1/3 de totes les visites a la consulta del pediatre i la primera causa de consulta en pediatria extrahospitalària.

La síndrome febril suposa un alt percentatge de les visites d'urgència fora d'hora, visites a domicili i innumbrables trucades telefòniques.^{1, 2}

La febre és un símptoma del qual cap nen se salva i difícilment un pediatre passa un dia sense trobar-la. És un problema freqüent tant en malalts hospitalitzats com en la pràctica extrahospitalària; pot ésser un signe d'una malaltia banal o d'un trastorn letal.

La febre afecta totes les edats, ambdós sexes, totes les races, rics i pobres.

Tenint en compte petites excepcions, la majoria dels llibres de text de pediatria no tenen un capítol dedicat a la febre.

DEFINICIONS

D'entrada, és útil fer la diferència entre febre i altres formes d'elevació de la temperatura corporal.

Definim la febre com aquella situació en la qual els termoreguladors de l'organisme eleven la seva temperatura com una resposta organitzada i coordinada a la malaltia o agressió. Aquelles situacions en les quals la temperatura augmenta, malgrat que l'organisme intenta mantenir l'eutèrmia, haurien de referir-se més a hipertèrmia que a febre.

Així, doncs, no tota elevació de la temperatura corporal és necessàriament patològica; en determinades circumstàncies, un augment de la temperatura no és anormal. Per exemple, la temperatura corporal varia segons l'hora del dia, activitat física, temperatura ambiental, ingesta, roba i estat emocional.³

REGULACIÓ DE LA TEMPERATURA CORPORAL

Els mamífers, inclòs l'home, són homeotèrmics; aquest mot es refereix a la capacitat de regular la temperatura corporal en un estret marge de pocs graus malgrat les àmplies fluctuacions del medi ambient. Els mamífers són, també, endotèrmics, és a dir, tenen la capacitat de regular la seva temperatura corporal alterant la producció i eliminació de calor.

La regulació i control de la temperatura és realitzada primordialment pel Centre Termoregulador localitzat a la regió preòptica de la porció anterior de l'hipotàlem a prop del sòl del 3.º ventricle.⁴ (Figura 1). La seva destrucció, desconnexió amb la resta del cos o manipulació química provoquen una pèrdua molt important de la capacitat de controlar la temperatura corporal.⁵

Perifèricament hi ha uns centres espinals, normalment inhibits pel mesencèfal i que sols funcionen en cas de destrucció dels centres superiors.

Les estructures superiors del SNC també tenen un paper, segons les necessitats: podem escollir la roba, fer exercici, elegir un tipus d'alimentació o escollir un ambient segons les informacions recollides per la zona cortical, i que es transmeten al Centre Termoregulador de l'hipotàlem.

1. El Centre Termoregulador

El Centre Termoregulador està format per diverses unitats anatòmicament i funcionalment separades i cada una d'elles amb una funció pròpia.

Las unidades mayores son el Termóstato i el «Set-point»*

1.1. El Termóstato

El termóstato és una regió sensible a la temperatura (fins i tot a canvis de $0,01^{\circ}\text{C}$) que mesura la temperatura de la sang arterial que irriga el cervell i rep i integra continuament la informació dels receptors centrals i perifèrics de temperatura.

Encara que el mecanisme exacte de la regulació neuroquímica no està ben definit, podem parlar de la noradrenalina i de la 5-hidroxitriptamina com a mediadors químics del termostat.



Fig. 1. — Control central de la temperatura corporal.

1.2. El «Set-point»

L'altra unitat major és el «Set-point», que és un conglomerat de neurones que determinen la temperatura adient en cada instant i constitueixen un punt de referència per al mecanisme termoregulator.

El seu mediador químic seria l'acetil-colina, tot i que també és sensible a canvis en la relació Na/Ca .⁶

* S'ha respectat el mot anglès en no trobar una traducció adient que reflectís fidelment el seu significat.

Les prostaglandines E₁ i E₂ no semblen tenir acció sobre el «Set-point» en condicions normals, però, com veurem, aquestes són el seu mediador neuroquímic en la febre.

2. El Centre de guany de calor

L'acció del Centre de guany de calor es basa en l'activitat metabòlica en conjunt, el major component de la qual es el metabolisme del múscul esquelètic. Quan el «Set-point» activa aquest Centre, primer es produeix un augment del to muscular, inicialment imperceptible, que s'anomena «termogènesi sense calfred». Si aquesta activitat no pot produir prou calor, es produeix la «termogènesi amb calfred», que pot arribar a multiplicar per cinc l'activitat metabòlica basal.

3. El Centre de pèrdua de calor

A l'hipotàlem també existeix un Centre de pèrdua de calor; el seu mecanisme d'acció és a través de mecanismes evaporatius i no evaporatius.

Els mecanismes no evaporatius són la radiació, la conducció i la convecció, que són controlades per variacions en la perfusió de la pell.

Els mecanismes evaporatius són la perspiració insensible i la sudació. La sudació es el mecanisme més important i el més sensible al control fisiològic.³

LA TEMPERATURA CORPORAL I LES SEVES VARIACIONS

No es poden establir exactament els límits normals de la temperatura corporal com en les altres funcions fisiològiques. Podem trobar diferents xifres, dependents del punt on mesurem la temperatura i de tota una sèrie de factors que determinen la temperatura corporal en cada moment.

La temperatura té un ritme circadià que no es troba en nounats, en el qual es produeixen variacions de 0,25° a 0,80° C entre les 6 p.m. i les 3 a.m. El ritme circadià varia d'un individu a un altre i pot veure's afectat, o fins i tot invertir-se, en aquelles persones que dormen de dia i treballen de nit.^{5, 6}

L'exercici físic pot augmentar la temperatura de manera considerable; després d'un important i prolongat exercici podem trobar temperatures de fins i tot 40° C.⁷

La temperatura ambiental també pot modificar la temperatura corporal, així com l'stress emocional també la pot elevar. També és ben coneguda la variació de la temperatura durant el cicle menstrual de les noies.⁶

Un menjar ric en proteïnes pot produir un discret augment de la temperatura, i de tots és coneguda l'anomenada «febre» del lactant massa abrigat.

MESURAMENT DE LA TEMPERATURA CORPORAL

El primer termòmetre de mercuri apareix l'any 1714 gràcies a Fahrenheit, i se'n troba publicitat en revistes mèdiques l'any 1800, encara que no va ser fins 70 anys més tard quan Wunderlich publicà un tractat sobre l'ús clínic del termòmetre de mercuri per mesurar la temperatura corporal.

Actualment és un procediment rutinari i una de les determinacions clíniques quantitatives més freqüents en pediatria.

Els punts més comuns per prendre la temperatura són: la cavitat oral, el recte i l'axil·lar. (Taula I)

El 1984, l'Acadèmia Americana de Pediatria recomanà la presa de la temperatura axil·lar en els nadons, degut al risc de perforació rectal. Tanmateix, Kresch determinà que la temperatura axil·lar és variable i té poca sensibilitat per determinar la febre, poc valor de predicció positiva i tarda 8 minuts a registrar la febre amb un termòmetre de mercuri.⁸

Quant el tipus de termòmetre, tenim el clàssic de mercuri, els electrònics i els de tira de plàstic que detecten els canvis de temperatura per esters termofototrópics del colesterol. Aquest mètode ha estat estudiat per Resinger, Lewit i Scholefield,^{9, 10 + 11} i s'ha trobat que la sensibilitat i l'especificitat d'aquests termòmetres no són suficients per justificar el seu ús general.

Taula I. — *Temperatures corporals segons el punt de mesurament*

	Temps	Graus C°
Recte.	↑ a 4 minuts	37,2
Boca.	↑ a 11 minuts	36,9
Axil·lar	↑ a 7 minuts	36,4
Pell.	↓ a 3 minuts	36,1

El termòmetre electrònic és capaç de llegir la temperatura en menys de 30 segons. Pràcticament és tan útil com el de mercuri, però és entre 5 i 10 vegades més car, i de totes maneres és necessari el de mercuri per calibrar el nivell basal.

Finalment una situació molt habitual en pediatria extrahospitalària és la capacitat i habilitat de la mare per determinar la febre per palpació. Bergeson¹² demostrà que la palpació no és un bon mètode; i que la majoria de les mares llegeixen bé la columna de mercuri.¹³

FISIOPATOLOGIA DE LA FEBRE

El coneixement de la fisiopatologia és essencial per adoptar una conducta racional davant del nen amb elevació de la temperatura.

El mecanisme més freqüentment observat és una elevació de la temperatura de referència del «Set-point» del Centre Termoregulador. Quan el «Set-point» programa un augment de la temperatura ho fa activant el Centre de guany de calor i desactivant el Centre de pèrdua de calor.

En un sentit estricte, doncs, parlem de febre quan el Centre Termoregulador s'activa ell mateix per arribar a una elevació de la temperatura normal de l'organisme. El fet que la febre gairebé mai no sobrepassi de 42,2° C rectal i rarament passi de 41° C ve a demostrar que la febre és un fenomen termoregulat.^{14, 15}

Totes les altres situacions d'elevació de la temperatura s'anomenen hiperpirèxia.

L'elevació del «Set-point» és gairebé sempre, produïda per l'acció dels pirògens endògens que són alliberats pels fagòcits i macròfegs;¹⁶ els limfòcits no en produeixen.¹⁷

Hi ha una considerable evidència que els mediadors neuroquímics que eleven el «Set-point» com a resposta als pirògens endògens són les prostaglandines E₁ i E₂; ja que la inhi-



bició de la prostaglandin-sintetasa per l'aspirina i el paracetamol fan disminuir la temperatura quan hi ha febre.¹⁸

Atkins¹⁹ va reportar l'existència d'alguns tumors capaços de produir pirògens o substàncies «like».

L'alliberació dels pirògens és produïda per l'acció de les endotoxines bacterianes.¹⁷ Les bacteries i els virus vius són eliminats a través del sistema reticulendotelial, provoquen febre i estimulen la formació i l'alliberació de pirògens endògens per aquestes cèl·lules en el fetge i la melsa.²⁰

Tanmateix, l'alliberació de pirògens endògens no és exclusiva de les infeccions. Així, l'alliberació de pirògens es produeix en processos d'al·lèrgia, malalties del teixit connectiu i inflamacions reactives a tumors.²¹

TRACTAMENT SIMPTOMÀTIC DE LA FEBRE

Avui en dia encara no s'ha pogut aclarir si la febre és el nostre amic o enemic i, per tant, si és necessari o no el seu tractament.

Aleshores es plantegen les següents preguntes: La febre, és un mecanisme de defensa ben orquestrat i beneficiós? O és una resposta incidental davant d'un stress, que en el millor dels casos és neutral i en el pitjor perjudicial?

1. Raons en contra d'un tractament simptomàtic de la febre

Per començar, és un fet comprovat que la febre és breu i autolimitada. No es té evidència d'una morbiditat significativa o lesions produïdes per la febre «per se», tot i que la malaltia causant sí que pot produir lesions i, de vegades, pot ésser mortal. Tanmateix, la convulsió febril podria ésser una excepció a aquesta regla (5 %).²²

Fins i tot els animals de sang freda o poiquiloterms poden desenvolupar «febre» en resposta a una infecció. D'això Kluger²³ en va concloure que la febre és un mecanisme de defensa primitiu amb un valor variable que evolucionà cap a un autocontrol en animals homeotermes.

D'altre banda, la febre perjudica el creixement i la vida d'alguns microorganismes. L'exemple més conegut és la destrucció del gonococ i treponema a 40 – 41° C, mesura que fou utilitzada quan encara no existien els antibiòtics.

Un mecanisme podria ésser pel fet que la febre produeix un augment en les necessitats de Fe, necessari per al creixement d'algunes soques bacterianes, ja que a 40°C hi ha una disminució del Fe lliure en sèrum i un augment de la ferritina sèrica.

Segons Roberts i Steigbigel,²⁴ a 40°C es produeix un augment de la capacitat bactericida dels polimorfonuclears i també un augment de la transformació dels limfòcits a fetohe-maglutinina.

Un augment de l'interferon fou trobat ja en 1963 per Ruiz-Gomez²⁵ quan uns certs virus infectaven fibroblasts a altes temperatures.

No hi ha dubte que la febre pot enllitar el nen. Tanmateix, si això repercuteix en la morbiditat de la malaltia, és purament especulatiu, de moment.

Com hem comentat abans, la febre és, sovint, l'únic signe de malaltia en el nen. Un tractament indiscriminat pot encobrir l'evolució de la corba febril, que pot ésser important per al diagnòstic i el pronòstic de la malaltia.

Una bona informació als pares sobre la febre, signes d'alarma i l'ús dels antipirètics és molt útil per disminuir les consultes telefòniques, però no les visites al consultori.²⁶



2. Raons a favor d'un tractament simptomàtic de la febre

És ben conegut que mentre hi ha nens que a 40° C es troben perfectament, l'habitual és la presència de la «sensació febril» amb malestar general, mal de cap, esgarifances i a vegades deliri. Per tant, la medicina ha assolit una fita amb el tractament simptomàtic de la febre.

La febre augmenta el nivell metabòlic basal en un 10-12 % per cada grau ²⁷ amb un augment del consum d'O₂ i de l'eliminació de CO₂ proporcionalment a l'elevació de la temperatura, que produeixen un augment del rendiment cardíac de fins i tot un 27 % amb taquicàrdia i un ECG amb un interval PR disminuït i ones T esborrades.

En el sediment d'orina es pot trobar una proteïnúria tubular.²⁸

És coneguda l'afectació del SNC per altes temperatures, però és difícil establir quina és la temperatura límit a la qual succeeix, suggerint-se que és a partir de 42,2° C oral; però aleshores es planteja l'interrogant: és que pocs graus per sota de 42,2° C són innocus?

Aquest tema és molt discutit, ja que en els humans no s'han pogut comprovar lesions histològiques. Mentre alguns autors com Byum ²⁹ sols van trobar discrets augments d'enzims sèrics (no es va realitzar, naturalment, cap examen microscòpic del teixit cerebral, altres com Livingston ³⁰ van trobar alteracions de l'EEG amb alentimen i ones d'alt voltatge que indiquen un efecte cerebral, probablement no permanent.

No són infreqüents el deliri, la desorientació i les al·lucinacions, que desapareixen en disminuir la febre.

En contra del que s'ha dit abans hi ha estudis que vénen a demostrar una interferència en diverses respostes immunològiques amb febres altes i perllongades i una disminució de la funció limfocitària a 40° C. Tanmateix, Kramer ³¹ el 1984 presentà un estudi a doble cec amb paracetamol i un placebo en nens amb febre de 38,5° C o més de suposada etiologia vírica on no es va demostrar una perllongació o empitjorament del procés en els nens tractats amb paracetamol.

No obstant, això és coneguda la pitjor evolució del shock endotòxic amb febre alta i alguns autors han suggerit que l'efecte beneficiós dels corticoides en el shock endotòxic seria per al seu efecte hipotermitzant.³²

La febre produeix una disminució de la motilitat gàstrica i del seu buidat que provoca una anorèxia i una predisposició al vòmit.³³

Estudis en animals i humans han demostrat una relació encara que no necessàriament causa-efecte, entre la febre i anormalitats fetals,³⁴ en especial l'anencefàlia.³⁵

Una dada important és l'aportada per Pleet ³⁶ el 1981 en un estudi en 28 nens amb disfunció cerebral i dismorfogènesi facial, les mares dels quals van patir temperatures de 38,9° C o més durant el primer trimestre de l'embaràs, en 3 d'elles degudes a la sauna o bronzejat artificial perllongat.

Finalment cal no oblidar que el nen enfebrat no col·labora en l'exploració i hi ha canvis fisiològics induïts per la febre com la taquicàrdia, la taquipnea, i la desorientació que poden simular altres signes de la malaltia.

3. Indicacions d'un tractament simptomàtic

Malgrat les conflictives dades ja esmentades podem treure unes conclusions que ens permetran determinar, segons el nostre parer, unes indicacions per iniciar un tractament simptomàtic del nen febril. (Taula II).



TRACTAMENT FARMACOLÒGIC DE LA FEBRE

El tractament més racional és tornar al seu punt inicial, al «Set-point»; l'aspirina i el paracetamol són específics en aquesta acció.

El refredament extern constitueix un intent de reduir la febre no fisiològica, en el qual l'organisme continuarà treballant per mantenir la temperatura fixada per l'hipotàlem.²¹

Sigui fisiològic o no, el refredament extern pot reduir la febre,³⁷ i encara que no sigui fi-

Taula II. — Indicacions d'un tractament simptomàtic de la febre

INDICACIONS ABSOLUTES

- Temperatures superiors a 40° C.
- Edat entre 6 mesos i 3 anys.
- Edat inferior a 6 anys si ha tingut convulsions.
- Trastorns cardio-pulmonars.
- Trastorns de la funció renal.
- Trastorns hidroelectolítics.
- Malalties neurològiques agudes.
- Sepsis i shock.
- Trastorns de la termoregulació
 { Lesió cerebral
 { Fàrmacs.
- Malaltia de les cèl·lules falciformes

INDICACIONS RELATIVES

- Temperatures entre 38,8 i 40° C
- Edat inferior a 5 anys
- Malalties neurològiques cròniques.

siològic s'utilitzarà en aquelles situacions en què els antipirètics poden ésser perillosos o són contraindicats.

També pot utilitzar-se quan la febre és extremadament alta i no respon bé als antipirètics, o quan es cal reduir la temperatura ràpidament i completament.

1. Aspirina i paracetamol

Davant de la pregunta, aspirina o paracetamol?, hem de tenir en compte dues qüestions fonamentals: la seva eficàcia i innocuïtat.

Se suposa, en general, que l'aspirina té una acció més enèrgica que el paracetamol, però en realitat mil.ligram a mil.ligram, ambdós medicaments tenen la mateixa activitat antipirètica.

Els seus mecanismes d'acció són els mateixos; bloquegen la prostaglandín-sintetasa inhibint la síntesi de prostaglandines. A grans dosis l'aspirina té indubtablement major activitat analgèsica i antiinflamatòria, però, a part dels casos d'otitis inflamatòria, és indiferent

l'ús de l'un de l'altra quant a eficàcia i la decisió de recomanar l'un o l'altre medicament depèn de la seva relativa innocuitat. En aquest cas, i segons veurem més endavant, el paracetamol té un avantatge, ja que les reaccions secundàries a aquest medicament son raríssimes.

De vegades aquests fàrmacs s'administren de forma combinada, ja sigui simultàniament o alternats, però no hi ha una diferència estadística significativa.³⁸

En els dos fàrmacs el seu efecte s'observa al cap de 30-60 minuts fins a un màxim a les 3 hores i es prolonga fins a 6 hores.

La via rectal té una absorció irregular i incompleta i en alguns casos no sobrepassa el 20-40 % en l'aspirina rectal i entre el 68 i el 88 % en el paracetamol rectal. En general, és preferible l'administració oral a la rectal, però si hi ha vòmits s'ha d'utilitzar la via rectal i la dosi s'haurà d'augmentar en un 20 a 50 % segons el fàrmac.

2. Dosificació

La dosi, en relació al pes, pels dos fàrmacs, en nens de 10 anys, serà de 10 a 15 mg/Kg. cada 4 o 6 hores. En nens de 6 mesos de 5 anys la dosi de 15 mg/Kg. és la ideal per al paracetamol.^{39, 40}

S'ha de tenir en compte que l'aspirina a dosis molt elevades pot arribar a produir hipertèmia paradoxal.

1.1. Efectes tòxics de l'aspirina

Mentre que tots dos, aspirina i paracetamol, inhibeixen la prostaglandin-sintetasa a nivell cerebral, l'aspirina la inhibeix en tot l'organisme.

1.1.1. Trastorn àcid-base

És el pitjor dels trastorns observats en la intoxicació per l'aspirina.

Es produeix un trastorn mixte àcid-base (acidosis metabòlica i alcalosi respiratòria) que està clarament en relació amb la dosi.

Estudis en animals indiquen que és la concentració intracel·lular de salicitat, sobretot en el cervell, la responsable del fatal desenllaç.⁴¹

Com que el pic màxim de salicilat en sèrum es correlaciona bé amb la simptomatologia clínica i la mortalitat després d'una sola dosi tòxica, podem utilitzar el normograma per fer un pronòstic evolutiu.⁴² (fig. 2).

Després d'una única dosi no es produeixen trastorns àcid-base amb dosis inferiors a 150-200 mg/Kg. de pes, i la mort no es produeix amb dosis inferiors a 500 mg/kg.⁴¹

1.1.2. Efectes sobre el S.N.C.

Clínicament podem veure una desorientació, al·lucinacions, irritabilitat o letargia, convulsions i finalment coma.

Encara que remotament s'ha de pensar en l'hemorràgia cerebral secundària a trastorns de les plaquetes i la protombina.

1.1.3. Lesions gastrointestinals

Els efectes secundaris sobre l'estómac són en forma de gastritis erosiva, en la qual l'hemorràgia gastrointestinal marasfòpica no és estranya (1 %) i de forma oculta en un 28-30 %; fins i tot després d'una sola dosi.⁴³

Però no sempre l'efecte de l'aspirina sobre l'aparell digestiu serà nociu; així, l'efecte podria ésser beneficiós en determinades diarrees agudes.⁴⁴

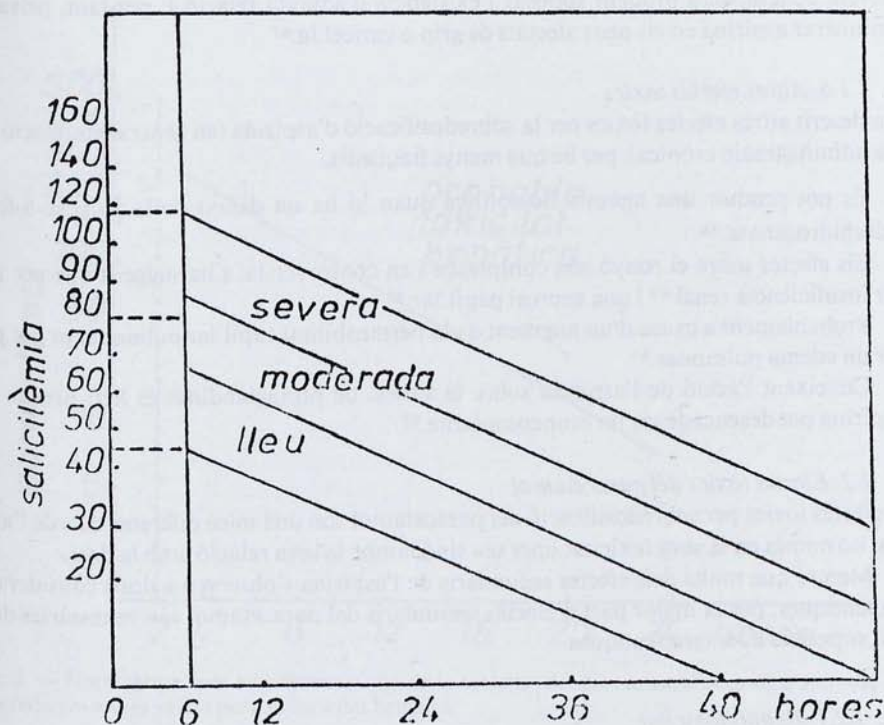


Fig. 2. — Monograma per a la determinació de la toxicitat del salicilat després d'una sola dosi. La predicció sols és vàlida per als trastorns àcid-base.

1.1.4. Trastorns de l'hemostàsia

El seu efecte és per interferir la formació de protrombina en el fetge i en l'agregació plaquetària per inhibició de la síntesi de prostaglandines. Aquest trastorn depèn de la fracció acètil i no del salicilat.

S'han observat petèquies i púrpura després de petites dosis d'aspirina.⁴⁵

1.1.5. Toxicitat hepàtica

L'hepatotoxicitat en nens que prenen aspirina sols s'ha referit associada a la seva administració crònica en pacients amb malalties del teixit connectiu, artritis reumatoide juvenil o lupus eritematós disseminat.

Un apartat molt important és la relació entre aspirina i Sdme. de Reye; la síndrome de Reye es manifesta per edema cerebral i infiltració grassa del fetge.

Clínicament es caracteritza per vòmits persistents i una alteració de la consciència que pot progressar fins al deliri seguit de coma i mort (25 %). Aquesta alteració de la consciència apareix de 3 a 7 dies després de l'inici d'una infecció vírica, generalment grip o varicel·la.

Segons l'«American Academy of Pediatrics», en el seu «Committee on Infectious Diseases» va recomanar que s'evités de prendre salicilats en nens amb grip o varicel·la. Posteriorment, la F.D.A. d'Estats Units en una anàlisi independent va determinar que, certament, hi ha una relació entre els salicilats i la síndrome de Reye.⁴⁶ Mentre no hi hagi una

absoluta certesa, serà prudent suposar l'existència d'aquesta relació i, per tant, **privar-se** administrar aspirina en els nens afectats de grip o varicel·la.⁴⁷



1.1.6. Altres efectes tòxics

S'ha descrit altres efectes tòxics per la sobredosificació d'aspirina (en general en relació a la seva administració crònica), per bé que menys freqüents.

Es pot produir una anèmia hemolítica quan hi ha un dèficit de la glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa.⁴⁸

Els efectes sobre el ronyó son complexos i en controvèrsia; s'ha suggerit que pot produir insuficiència renal⁴⁹ i una necrosi papil·lar.⁵⁰

Probablement a causa d'un augment de la permeabilitat capil·lar pulmonar es pot produir un edema pulmonar.⁵¹

Coneixent l'acció de l'aspirina sobre la síntesi de protaglandines és lícit pensar que l'aspirina pot desencadenar un broncoespàsme.⁵²

1.2. Efectes tòxics del paracetamol

Els efectes tòxics per sobredosificació del paracetamol són una mica diferents dels de l'aspirina, no només en la seva toxicitat «per se» sinó també la seva relació amb la dosi.

Mentre que molts dels efectes secundaris de l'aspirina s'observen a dosis considerades terapèutiques, per la major part d'efectes secundaris del paracetamol són necessàries dosis molt superiors a les terapèutiques.

1.2.1. Hepatotoxicitat

L'hepatotoxicitat és l'efecte tòxic més important d'una sobredosificació de paracetamol. Es tracta d'un trastorn caracteritzat per canvis inflamatoris i necrosi centre-lobulillar en grau variable. La mort es produeix en un 1-2 % per necrosi hepàtica aguda, encara que probablement deu ser menys des de l'us de la N-Acetilcisteïna o la Metionina.

Clínicament hi ha una hepatomegàlia; l'interícia és freqüent, per bé que no sempre; els enzims GOT i GPT estan habitualment elevats als seus límits màxims. Si no es produeix la mort, la recuperació clínica i histològica és completa.⁵³

Si tots els tests de funció hepàtica es normalitzen al 2.º dia la lesió hepàtica és improbable; però si la bilirubina és superior a 4 mg per cent al 5.º dia la lesió hepàtica és greu.⁵⁴

Malgrat que és molt difícil establir un pronòstic, si coneixem el temps transcorregut des de la ingesta i la concentració plasmàtica entre 4 i 15 hores, podem recórrer al normograma per establir un pronòstic. (Fig. 3).

Com a tractament de la intoxicació s'utilitzen els diferents precursors del Glutathion, com la N-Acetilcisteïna.

Si no hi ha contraindicacions (náusees i vòmits) s'utilitzarà la via oral. Primer una dosi de 150 mg/Kg., seguida de 70 mg/Kg. cada 4 hores fins a completar 17 dosis.⁵⁵

1.2.2. Altres efectes tòxics

Malgrat que la lesió hepàtica és la més greu, poden produir-se lesions en altres òrgans.

En el ronyó es pot produir una necrosi tubular aguda.⁵⁶

En autòpsies s'han observat pericarditis, necrosi miocàrdica i hemorràgia subendocàrdica.⁵⁷

En l'actualitat no s'ha pogut comprovar cap relació entre el paracetamol i la síndrome de Reye.

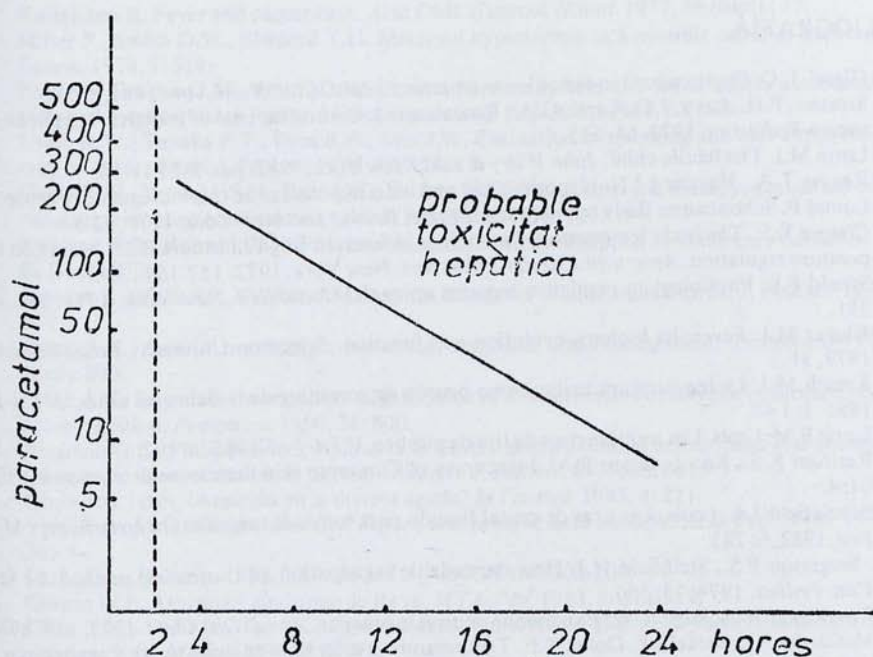


Fig. 3. — Normograma per a la determinació de la toxicitat del paracetamol després d'una sola dosi. La predicció sols és vàlida per a la toxicitat hepàtica.

Taula III. — *Altres antipirètics i els seus efectes secundaris més freqüents.*

Fàrmac	Efectes secundaris
Fenacetina	Metahemoglobinèmia
Dipirona	Agranulocitosi
Naproxé	Hemorràgia digestiva
Derivats de l'àcid Antranílic	
Ac. Mefenàmic	} Canvis en el moll de l'os
Ac. Tolfenàmic	
Ac. Flufenàmic	

3. Altres agents antipirètics.

Finalment recordem que hi altres fàrmacs amb capacitat antitèrmica, però, davant l'aspirina o el paracetamol, tenen poc o cap lloc en el tractament de la febre en el nen. (Taula III).

Tanmateix, hem de tenir en compte L'ibuprofen actualment en estudi per a l'obtenció d'una solució estable per via oral, ja que, a dosis adequades, els seus efectes secundaris són similars als de l'aspirina, per bé que menys severs i freqüents i, en cas de sobredosificació massiva, és més inofensiu que l'aspirina o el paracetamol.⁵⁸

Per acabar el meu agraïment al Dr. J.M. Cervera Luque, per la seva col·laboració en el recull de tota la bibliografia d'aquesta revisió.



BIBLIOGRAFIA

1. Giesel, L.O. Fever control in the office and home. *Pediatr. Clin. North. Am.* 1961, 8: 73.
2. Strasser, P.H., Levy, J.C., Lamb G.A., Rosenkrans J. Controlled trial of pediatric telephone protocols. *Pediatrics*, 1979, 64: 553.
3. Lorin M.I. The febrile child. *John Wiley & sons*, New York, 1982, pgs. 3-7 i 11-12.
4. Reaves T.A., Hayward J.N. Hypothalamic and extrahypothalamic thermoregulatory centers. in Lomas P. Schonbaum: Body temperature. *Marcel Dekker Inc.* New York, 1979, 52-54.
5. Cooper K.E. The body temperature «set-point» in fever. in Bligh J., Moore R.E.: Assays on temperature regulation. *American Elsevier Publishers*. New York, 1972, 157-160 i 380.
6. Stradd F.L. Physiology, a regulatory systems approach. *MacMillan*, New York, 1978, 384, 681, 381.
7. Kluger M.J. Fever: Its biology, evolution and function. *Princeton University Press*. Princeton, 1979, 31.
8. Kresch M.J. La temperatura axilar como prueba de screening de la fiebre en niños. *MTA-Ped.* 1985, 1: 143.
9. Lewit E.M. i cols. Los termómetros de tira de plástico *MTA-Ped.* 1982, 4: 192.
10. Resinger K.S., Kao J., Grant D.M. Inaccuracy of Clinitemp skin thermometer. *Pediatrics*, 1979, 64: 4.
11. Scholefield J.A. i cols. Las tiras de cristal líquido para tomar la temperatura en la frente. *MTA-Ped.* 1982, 6: 285.
12. Bergerson P.S., Steinfield H.J. How dependable is palpation as a screening method for fever. *Clin. Pediatr.* 1974, 13: 350.
13. Tomlinson W.A. High fever: Experience in private practice. *Am. J. Dis. Child.* 1975, 129: 893.
14. McCarthy P.L., Jeckel J.F., Dolan T.F. Temperature greater than or equal to 40° C in children less than 24 months of age: a prospective study. *Pediatrics*, 1977, 59: 663.
15. McCarthy P.L., Dolan T.F. Hyperpyrexia in children eight-year; emergency room experience. *Am. J. Dis. Child.* 1976, 130: 849.
16. Bligh J. Temperature regulation in mammals and other vertebrates. *American Elsevier Publishers*. New York, 1973, 230-234.
17. Dinarello C.A., Wolff S.M. Pathogenesis of fever in man. *N. Engls. J. Med.* 1978, 298: 607.
18. Pittman Q.J., Veale W.L., Cooper K.E. Observations on the effect of salicylate in fever and the regulation of body temperature against cold. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1976, 54: 101.
19. Atkins E., Bodel P. Fever. *N. Engl. J. Med.* 1972, 286: 27.
20. Gander G.W., Goodale F. The role of granulocytes and mononuclear leukocytes in fever. in Lomax P., Schonbaum E., Jacob J. Temperature regulation and drug action. *S. Karger. Basel*, 1975, 51-58.
21. Stern R.C. Pathophysiologic basis for symptomatic treatment of fever. *Pediatrics*, 1977, 59: 92.
22. Nelson K.B., Ellenberg J.H. Prognosis in children with febrile seizures. *Pediatrics*, 1978, 61: 720.
23. Kluger M.J. The evolution and adaptative value of fever. *Am. Sci.* 1978, 66: 38.
24. Roberts N.J., Steigbigel R.T. Hyperthermia and human leukocyte function. *Infect. Immun.* 1977, 18: 673.
25. Ruiz-Gomez J., Isaacs A. Interferon production by different viruses. *Virology* 1963, 19: 8.
26. Casey R. i cols. Fiebre, consejos a los padres. *MTA-Ped.* 1982, 7: 314.
27. Weil W.B., Bailie M.D. Fluid and electrolyte metabolism in infant and children. *Grune & Stratton*, New York, 1977, 40.
28. Hemmingsen L., Skaurup P. Urinary excretion of ten plasma proteins in patients with febrile diseases. *Acta Med. Scand.* 1977, 201: 359.
29. Brynum G.D., Pandolf K.B., Schett W.H. Induced hyperthermia in sedated humans and the concept of critical thermal maximum. *Am. J. Physiol.* 1978, 235: 228.
30. Livingston S., Pausi L.L., Puce I., Kramer I.I. Febrile convulsions: Diagnosis, treatment and prognosis. *Pediatr. Ann.* 1979, 8: 11.
31. Kramer M.S., Naimark L.E., Leduc D.G. ¿Es nociva la antipirexia?. 24ª Reunion anual de la Ambulatory Pediatric Association, 30 abr. 2 may, 1984, San Francisco C.A. en *MTA-Ped.* 1984, 9: 431-432.
32. Klatersky J., Kass E.H. Is suppression of fever or hypothermia useful in experimental and clinical infectious diseases. *J. Infect. Dis.* 1970, 21: 81.
33. Van Miert A. Fever and gastric function. in Lipton J.M. Fever. *Raven Press*. New York, 1979, 57-62.



34. Kullanders R. Fever and parturition. *Acta Obst. Gynecol. Scand.* 1977, 66 (supl.): 77.
35. Miller P., Smith D.W., Sheperd T.H. Maternal hypertermia as a possible cause of anencephaly. *Lancet*, 1978, 1: 519.
36. Pleet H., Graham J.M., Smith D.W. Central nervous system and facial effects associated with maternal hypertermia at four to 14 weeks gestation. *Pediatrics*, 1981, 67: 785.
37. Steele R.W., Tanaka P.T., Lara R.P., Bass J.W. Evaluation of sponging and oral antipyretic therapy to reduce fever. *J. Pediatr.* 1970, 77: 824.
38. Steele R.W., Young F.S.H., Bass J.W., Shirkey H.C. Oral antipyretic therapy, evaluation of aspirin-acetaminophen combination. *Am. J. Dis. Child.* 1972, 123: 304.
39. Peterson R.B., Rumack B.H. Pharmacokinetics of acetaminophen in children. *Pediatrics*, 1978, 62 (supl): 877.
40. Done A.K., Yaffe S.J., Clayton J.M. Aspirin dosage for infants and children. *J. Pediatr.* 1979, 95: 617.
41. Done A.K. Aspirin overdosage: Incidence, diagnosis and management. *Pediatrics*, 1978, 62 (supl): 890.
42. Done A.K. Salicylate intoxication: Significance of measurements of salicyte in blood in cases of acute ingestion. *Pediatrics*, 1960, 26: 800.
43. Bergman G.E., Philippidis P., Naiman J.L. Severe gastrointestinal hemorrhage and anemia after therapeutic doses of aspirin in normal children. *J. Pediatr.* 1976, 88: 501.
44. Gracey M. i cols. ¿Aspirina en la diarrea aguda? *MTA-Ped.* 1985, 4: 221.
45. Van Daele M.C., De gaetano G. Purpura and acetylic acid therapy. *Acta Ped. Scan.* 1971, 60: 203.
46. FDA, Drug Bulletin. 1982, 12:9. en *MTA-Ped.* 1983, 4: 203-204.
47. Glezen W.P. Aspirina y síndrome de Reye. *MTA-Ped.* 1983, 9: 513-519.
48. Chan T.K., Todd D., Tso S.C. Drug-induced hemolysis in glucose-6-phosphate-dehydrogenase deficiency. *Br. Med. J.* 1976, 2: 1227.
49. Temple A.R. Pathophysiology of aspirin overdosage toxicity, with implication for management. *Pediatrics*, 1978, 62 (supl): 873.
50. Wortman D.W., Kelsch R.C., Kuhns L., Sullivan D.B., Cassidy J.T. Renal papillary necrosis in juvenile rheumatoid arthritis. *J. Pediatr.* 1980, 97: 37.
51. Bywaters E.G.L., Thomas G.T. Rheumatic fever. *Br. Med. J.* 1961, 1: 1628.
52. Weinberger M. Analgesic sensitivity in children with asthma. *Pediatrics* 1978, 62 (supl): 910.
53. Arena J.M., Rourke M.H., Sibrack C.D. Acetaminophen: Report of an unusual poisoning. *Pediatrics* 1978, 61: 68.
54. Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics. Comentario on Acetaminophen. *Pediatrics* 1978, 61: 108.
55. Aranza J.R., Honorato J. Paracetamol: Revisión monográfica sobre el analgésico de actualidad. *Distrib. Funk Lab S.A.* 1984, 32-36.
56. Nogen A.G., Bremner J.E. Fatal acetaminophen overdosage in a young child. *J. Pediatr.* 1978, 92: 832.
57. Wilson J.T., Kasantikul V., Harbison R., Martin D. Death in an adolescent following an overdose of acetaminophen and phenobarbital. *Am. J. Dis. Child.* 1978, 132: 466.
58. Simila S., Kouvalainen K., Keinänen S. Oral antipyretic therapy: Evaluation of ibuprofen. *Scand. J. Rheumatol.* 1976, 5: 81.