

Fiebre y tos. Desmontando mitos.

Ramón Ugarte
Pediatra de Atención Primaria
Centro de Salud de Olaguibel
OSI Araba ESI
Vitoria-Gasteiz
rugarte@gmail.com



La fiebre y la tos constituyen los motivos más frecuentes de consulta en pediatría de atención primaria. Ambos comparten la característica de ser mecanismos de defensa del organismo pero además, son objeto de tratamientos innecesarios, en ocasiones produciendo iatrogenia grave y percepciones equivocadas de las familias de cómo se deben manejar estos síntomas tan comunes.

La fiebre ha sido el síntoma visible de muchas enfermedades infecciosas a lo largo de la historia y aparentemente para muchas generaciones la causa del mal, de la muerte y de las secuelas de los procesos infecciosos febriles. Es obvio que la cultura sanitaria se ha transmitido en la sociedad mediante criterios acientíficos por anacrónicos y sería ilógico pensar que las secuelas de una meningitis se atribuyeran a la infección por virus o bacterias cuando no se tenía conocimiento de ello y sí del síntoma más conspicuo que era sin duda la fiebre. Por tanto, no es de extrañar que desde hace siglos se considere a la fiebre como causante de muchos males que hoy se explican por otros motivos científicamente constatados. También es cierto que en la Grecia Clásica la fiebre se consideraba como un proceso beneficioso¹ y esta idea fue también recogida por Thomas Sydenham (siglo XVII) que dijo que ***“la fiebre es un poderoso motor que la naturaleza trae al campo de batalla para vencer al enemigo”***.

Conviene recordar que la fiebre es una respuesta cardinal frente a la infección que se ha conservado en animales de sangre caliente y en los vertebrados de sangre fría durante más de 600 millones de años de evolución y que confiere un beneficio frente a la infección². La fiebre, como la temperatura está permanentemente controlada por el núcleo preóptico medial del hipotálamo. Solo cuando estas funciones termorreguladoras se alteran, situación enormemente infrecuente en la edad pediátrica, hablamos de hipertermia maligna o cuando se producen golpes de calor donde nuestro organismo es incapaz de soportar el estrés térmico exógeno.

El sistema inmune, y su respuesta febril ante las infecciones, genera una serie de funciones que favorecen la respuesta contra la infección.

- ✓ Quimiotaxis leucocitaria.
- ✓ Producción de intermediarios reactivos del oxígeno.

- ✓ Estimulación de la proliferación de células T, facilitación de la actividad T helper y citotóxica.
- ✓ Favorece la producción de interferón e interleucinas, importantes para la respuesta inmune.
- ✓ Aumenta la producción hepática de reactantes de fase aguda: fibrinógeno, haptoglobina, ceruloplasmina y proteína C reactiva.
- ✓ Aumenta el procesamiento de antígenos y afecta el crecimiento bacteriano y la replicación viral.
- ✓ Impide el crecimiento bacteriano limitando la cantidad de hierro y zinc circulante, importantes para el metabolismo bacteriano.

En los reptiles vertebrados se ha observado que cuando se ha provocado una infección mediante inoculación bacteriana se produce una mayor exposición al sol para aumentar su temperatura corporal, es decir, “se fabrican la fiebre”, incluso con más riesgo de ser atacados por sus depredadores³.

La respuesta febril ante las infecciones también está documentada en otros ámbitos del reino animal como en insectos y peces e incluso en el reino vegetal.

Cada vez se conocen mejor los mecanismos responsables de la fiebre. Los lipopolisacáridos bacterianos, los ácidos nucleicos virales y ciertos sacáridos de los hongos interactúan con los receptores reconocedores de patógenos como los receptores Toll-like (TLR) dando lugar a la producción de interleucinas pirógenas (IL-1, IL-6), prostaglandinas (PGE) y factor de necrosis tumoral (TNF). Estos mediadores inmunitarios atraviesan la barrera hematoencefálica actuando sobre el núcleo preóptico del hipotálamo. Desde este núcleo y mediante factores humorales como la noradrenalina y la acetilcolina se produce combustión del tejido adiposo pardo, vasoconstricción periférica y contracción muscular para aumentar la temperatura corporal central.

En 1980 el Dr. Barton Schmitt publicó un artículo crucial en la comprensión de la fiebre y el manejo de la misma por las familias titulado “fiebre fobia: conceptos erróneos de los padres sobre la fiebre”⁴. En este estudio se comprobó como la mayoría de los padres creían que la fiebre era responsable de alteraciones neurológicas graves y en consecuencia empleaban tratamientos agresivos contra la fiebre, tanto farmacológicos como físicos. De este estudio se desprendía la necesidad de educar a las familias sobre la fiebre, hacer ver que es un mecanismo de defensa necesario y de los riesgos de fármacos antipiréticos. Está bien claro que desde la Medicina no se ha hecho suficiente en estos años para que ese miedo desaparezca, al contrario, parece estar fuertemente instalado en muchas familias y en no pocos sanitarios, pediatras incluidos. La fiebre fobia es un fenómeno instaurado en nuestro medio⁵ y en muchos países.

Recientemente se ha publicado un editorial con el sugestivo título de “fiebre 35 años después: hemos fallado?”⁶ en el que indefectiblemente se reconoce este fracaso en la educación sanitaria a familias y en el conocimiento y rigor sobre este síntomas tan común para muchos sanitarios.

En 2012 intervine en el IX Curso de la AEPap⁷ con este mismo tema e inicié una cuenta de Twitter, @fiebreytos, que se ha mantenido activa hasta hace unos meses. Como consecuencia de esto se generaron los decálogos de la fiebre y de la tos. El decálogo de la fiebre está disponible en castellano⁸ y en euskera⁹. El uso de este decálogo es cada vez más común en pediatría de atención primaria pero ni sus recomendaciones ni los conceptos que expresa están asumidos por la medicina de familia que atiende a niños ni por muchos pediatras que atienden urgencias hospitalarias. Estas recomendaciones están de acuerdo con la Guía de Práctica Clínica NICE referente a fiebre en niños¹⁰.

Una de las supuestas razones por las que se ha aconsejado bajar la fiebre desde el ámbito sanitario ha sido la prevención de las convulsiones febriles. Este criterio no está avalado ni para medios físicos ni farmacológicos, incluidos el paracetamol y el ibuprofeno¹¹, una vez que la recomendación de no usar aspirina en niños se ha universalizado.

Otro aspecto reseñable de interés práctico es el uso de paracetamol profiláctico previo a las inmunizaciones. Desde la desaparición de la aspirina del arsenal terapéutico pediátrico se recomendaba premedicar con paracetamol antes de las vacunaciones sistemáticas para minimizar el dolor de la inyección y limitar la fiebre que suele ocurrir después de las vacunas. En 2009 se publicó un estudio en el que se observó que el paracetamol disminuía la reacción febril pero también ocasionaba una menor generación de anticuerpos frente a algunos antígenos¹². Este hecho hace pensar que la limitación de la fiebre en sí o que el propio paracetamol ocasiona una respuesta indeseada como es la menor producción de anticuerpos y este fenómeno se podría extrapolar a otros procesos infecciosos.

Medicamentos antitérmicos

Estableciendo que la fiebre es un mecanismo defensivo contra las infecciones, su tratamiento no solo es una contradicción formal *per se* sino que es una fuente potencial de complicaciones que pueden presentarse a corto y a largo plazo y que deberían evitarse, máxime cuando su indicación es tratar la fiebre en sí misma y no el dolor o malestar como se recomienda en las guías de práctica clínica.

El paracetamol es el descendiente de un fármaco administrado por error¹³, acetanilida, perteneciente a las anilinas. Su toxicidad hepática es conocida y se asocia a dosis excesivas administradas accidentalmente o por la combinación de varios fármacos que contienen este producto. Al margen de sus efectos a corto plazo, existe preocupación porque interaccione mediante

mecanismos epigenéticos en enfermedades tan prevalentes como la rinitis alérgica y el asma¹⁴ o el autismo¹⁵, habiéndose descrito también sus posibles efectos en forma de trastornos hiperkinéticos y de atención en la infancia por la exposición fetal al paracetamol¹⁶.

El ibuprofeno es el otro fármaco empleado con frecuencia para el tratamiento de la fiebre. Es un medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que actúa mediante inhibición de la enzimas ciclooxigenasas inhibiendo la producción de prostaglandinas. En niños, dosis de hasta 200 mg/kg por día se considera que no sobrepasa el umbral tóxico. El ibuprofeno, y en general todos los AINE, tienen riesgo de toxicidad digestiva y renal¹⁷. Ingestas de más de 400 mg/kg se asocian a toxicidad grave con depresión del sistema nervioso central y acidosis metabólica.

.....

Tos

La tos es un mecanismo de defensa del aparato respiratorio. El aire es expulsado a una velocidad de 150 km/hora (en el estornudo incluso llega a 200 km/h) con una aceleración 2 G. La tos es inespecífica y procesos diversos pueden ocasionarla (infección, alergia, cuerpos extraños, etc.). El tratamiento de la tos debe ir orientado a la causa y no al síntoma, no obstante el consumo de antitusígenos y anticatarrales es muy habitual en la edad pediátrica.

Los remedios y medicamentos contra la tos se pierden en la historia. Desde tiempos inmemoriales se tienen referencias de plantas y remedios herbales para tratar la tos. En el siglo XVIII se usaba la quinina como antitusígenos. En 1827 la morfina y la codeína empezaron su camino en el arsenal terapéutico, la primera comercializada hasta 1913 y la segunda sigue siendo referencia de medicamento antitusígeno. A mediados de los cincuenta del siglo pasado se comercializaron el dextrometorfano y la cloperastina, ambos muy utilizados en nuestro país.

El uso de antitusígenos y anticatarrales es muy frecuente¹⁸ y los datos presentados en España deben ser motivo de reflexión. En una encuesta realizada en el País Vasco¹⁹ en 2012 el 67,5% de los pediatras de atención primaria prescribían antitusígenos, principalmente dextrometorfano (78,9% de los prescriptores), cloperastina y codeína (65,4%); el 73,1% lo indicaban a mayores de dos años y el 21,1% a mayores de seis años. Las entidades clínicas que justificaban su uso eran mayoritariamente el catarro de vías altas y con menos frecuencia la laringitis y la rinitis. Este perfil de prescripción coincide en muchos aspectos por el realizado en Castilla y León por A. Cano *et al.*²⁰.

La cloperastina es un fármaco con acción antihistamínica utilizado como antitusígeno desde hace más de 50 años pero del que no se conocen más allá de 20 publicaciones indexadas en PubMed, siendo solo seis artículos

referidas a su eficacia antitusígena y siempre con la sospecha de conflicto de intereses.

El dextrometorfano (DXM) fue comercializado por primera vez en 1960 y al parece como sustitutivo de la codeína para paliar la dependencia a este narcótico que se observaba entre los jóvenes norteamericanos. A dosis altas presenta un efecto disociativo similar a la ketamina y actualmente un 10% de los jóvenes de Estados Unidos de América de 12-17 años han usado el DXM como droga recreacional. Los efectos secundarios consisten en vértigos, mareos, nerviosismo, náuseas, vómitos, e intranquilidad. La sobredosis genera taquicardia, alteraciones de la visión, alucinaciones y coma.

La codeína actúa en el sistema nervioso central (SNC) con efectos analgésicos, narcóticos y antitusígenos. Se metaboliza en morfina y sus efectos secundarios más relevantes son depresión del SNC, vértigos, disnea, hipotensión, trastornos del ritmo cardiaco, náuseas, vómitos, etc. Existe riesgo de complicaciones graves en metabolizadores rápidos del citocromo P4502D6 (CYP2D6)²¹. La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) en marzo de 2015 restringió su uso como antitusígeno en Pediatría estableciendo que no debe utilizarse la codeína en menores de 12 años de edad y en los jóvenes de 12 a 18 años que presenten compromiso de la función respiratoria²². En Gran Bretaña y en Estados Unidos²³ las restricciones en el uso de codeína también afectan a los menores de 18 años.

Los medicamentos antitusígenos empezaron a utilizarse en Pediatría sin haberse realizado estudios clínicos en niños referentes a su supuesta eficacia clínica como a su toxicidad, empleando una dosificación estimada según las dosis empleadas en adultos.

La eficacia de estos medicamentos antitusígenos no ha quedado demostrada²⁴ y sus supuestos beneficios no superan a los de la miel^{25,26} o el placebo²⁷. Por el contrario, la toxicidad de estos preparados está ampliamente documentada, formando parte de los medicamentos que con más frecuencia provocan intoxicaciones y consultas a los servicios de urgencias debido a la falsa sensación de seguridad y eficacia por su gran accesibilidad, ineficacia terapéutica y propensión a repetir las dosis junto con errores en la administración de medicamentos por parte de los padres o cuidadores y agravado por la combinación de fármacos. Todo esto ha dado lugar a que muchos países hayan prohibido la venta de medicamentos antitusígenos y anticatarrales para niños. En Estados Unidos está prohibida la venta libre en farmacias (*over the counter*) para niños menores de 4 años pero en otros países como Reino Unido, Canadá, Australia, Nueva Zelanda y Holanda esta prohibición se aplica para los menores de 6 años. La prohibición de la venta de estos medicamentos en Estados Unidos ha ocasionado una notable reducción de las intoxicaciones y sus consecuencias sobre la salud de los niños^{28,29}.

Como consecuencia del Curso de Actualización de la AEPap de 2012 se generó un decálogo sobre la tos, en castellano³⁰ y en euskera³¹, que sería recomendable difundirlo en las consultas de atención primaria para evitar medicamentos innecesarios y potencialmente peligrosos, además de la promoción de medidas higiénicas elementales como es el lavado de manos.

Bibliografía

1. El-Radhi AS. The role of fever in the past and present. *Medical Journal of Islamic World Academy of Sciences*. 2011;19:9-14
2. Evans SS, Repaski EA, Fisher DT. Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat. *Nature Reviews Immunology* 15, 335-349 (2015) doi:10.1038/nri3843
3. Kluger, M. J. Phylogeny of fever. *Fed. Proc.* 38, 30-34 (1979).
4. Schmitt BD. Fever phobia: misconception of parents about fevers. *Am J Dis Child*. 1980 Feb;134(2):176-81.
5. García Puga JM, Callejas Pozo JE, Castillo Díaz L, Hernández Morillas MD, Garrido Torrecillas FJ, Jiménez Romero T, Ortega Páez E, Santos Pérez JL, Expósito Ruiz M, Pérez Vicente S, Ruiz Extremera A. Conocimiento y actuación de los padres sobre la fiebre. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2011;13:367-79.
6. Bertille N, Purssell E, Corrad F, Chiappini E, Chalumeau M. Fever phobia 35 years later: did we fail? *Acta Paediatr*. 2016 Jan;105(1):9-10. doi: 10.1111/apa.13221.
7. Ugarte Libano R. La verdad de las mentiras: fiebre y tos. En AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2012. Madrid: Exlibris Ediciones; 2012. p. 53-60.
8. AEPap. Decálogo de la fiebre. http://www.familiaysalud.es/sites/default/files/decalogo_fiebre_1.pdf (Acceso 15 de diciembre de 2015).
9. AEPap. Sukarraren dekalogo. http://www.familiaysalud.es/sites/default/files/1_decalogo_fiebre_euskera_v3_logo.pdf (Acceso 15 de diciembre de 2015)
10. NICE. Fever in under 5s: assessment and initial management. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg160> (Acceso 10 de diciembre de 2015)
11. Offringa M, Newton R. Prophylactic drug management for febrile seizures in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Apr 18;4:CD003031. doi: 10.1002/14651858.CD003031.pub2.
12. Prymula R, Siegrist CA, Chlibeck R, et al. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomized controlled trials. *Lancet*. 2009;374(9698):1339-1350
13. Brune K, Renner B, Tiegs G. Acetaminophen/paracetamol: A history of errors, failures and false decisions. *European Journal of Pain*. 2015 (19) 7:953-965
14. Beasley RW, Clayton TO, Crane J, Lai CK, Montefort SR, Mutius E, Stewart AW, Group IPTS. Acetaminophen use and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in adolescents: international study of asthma and allergies in childhood phase three. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:171-178.
15. Becker KG, Schultz ST. Similarities in features of autism and asthma and a possible link to acetaminophen use. *Medical Hypotheses*. 2010;74(1):7-11. doi:10.1016/j.mehy.2009.08.033.

16. Liew Z, Ritz B, Rebordosa C, Lee P, Olsen J. Acetaminophen Use During Pregnancy, Behavioral Problems, and Hyperkinetic Disorders. *JAMA Pediatr.* 2014;168(4):313-320. doi:10.1001/jamapediatrics.2013.4914.
17. Misurac JC, Knoderer CA, Leiser JD, Nailescu C, Wilson AC, Andreoli SP. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are an important cause of acute kidney injury in children. *J Pediatr.* 162 (2013), pp. 1153-1159
18. Vernacchio L, Kelly JP, MS, Kaufman DW, ScD, Mitchell AA. Cough and Cold Medication Use by US Children, 1999-2006: Results From the Slone Survey. *Pediatrics* 2008;122:e323-e329
19. Blanco Guzmán B, Ruano López A, Ugarte Libano R. Prescripción de antitusígenos por pediatras de Atención Primaria del País Vasco. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2013;15:238.e85-e88.
20. Cano Garcinuño A, et al. Prescripción de fármacos anticatarrales de uso sistémico a niños de 0-13 años. Un problema no resuelto. *An Pediatr.*2013;78:43-50
21. U.S. Food and Drug Administration. Comunicado de la FDA sobre la seguridad de los medicamentos: Actualización del análisis de seguridad sobre el uso de codeína en niños; nueva Advertencia en caja y Contraindicación para su uso después de una amigdalectomía y/o adenoidectomía. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm340796.htm> (acceso: 9/12/2015).
22. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Codeína: nuevas restricciones de uso como antitusígeno en pediatría. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/docs/NI-MUH_FV_03-codeina.pdf (acceso 2/12/2015)
23. U.S. Food and Drug Administration. 2015. The safety of codeine in children 18 years of age and younger. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/pulmonary-allergydrugsadvisorycommittee/ucm475975.pdf>. (acceso 2/12/2015)
24. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 8. Art. No.: CD001831
25. Paul IM, Beiler J, McMonagle A, Shaffer ML, Duda L, Berlin CM. Effect of Honey, Dextromethorphan, and No Treatment on Nocturnal Cough and Sleep Quality for Coughing Children and Their Parents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007;161(12):1140-1146
26. Oduwole O, Meremikwu MM, Oyo-Ita A, Udoh EE Honey for acute cough in children,. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Mar 14;3:CD007094. doi: 10.1002/14651858.CD007094.pub3.
27. Taylor JA, Opel DJ. Using the placebo effect to treat cold symptoms in children. *JAMA Pediatr.* 2014;168:1091-1092.
28. Shehab N, Schaefer MK, Kegler SR, Budnitz DS. Adverse events from cough and cold medications after a market withdrawal of products labeled for infants. *Pediatrics.* 2010;6:1100-7
29. Maxwell D, Smith MD et al. Out-of-Hospital Medication Errors Among Young Children in the United States, 2002-2012. *Pediatrics.* Oct 2014, DOI: 10.1542/peds.2014-0309
30. AEPap. Decálogo de la tos. http://www.familiaysalud.es/sites/default/files/decalogo_tos_0.pdf (Acceso 15 de diciembre de 2015).

31. AEPap. Eztularen dekalogo.

[http://www.familiaysalud.es/sites/default/files/2_decalogo_tos_euskera_v3_lo
go_0.pdf](http://www.familiaysalud.es/sites/default/files/2_decalogo_tos_euskera_v3_lo
go_0.pdf) (Acceso 15 de diciembre de 2015).