39º CONGRESO ARGENTINO DE PEDIATRIA

Dra. Betina Menéndez Porfilio

Pediatra especializada en Alergia e Inmunología.

Hospital Provincial de Niños “Dr. Roberto Carrá”.
Hospital Provincial Centenario.

¿ QUE DEBE SABER EL PEDIATRA PARA INDICAR EN FORMA SEGURA AINES ? (ANTINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS)

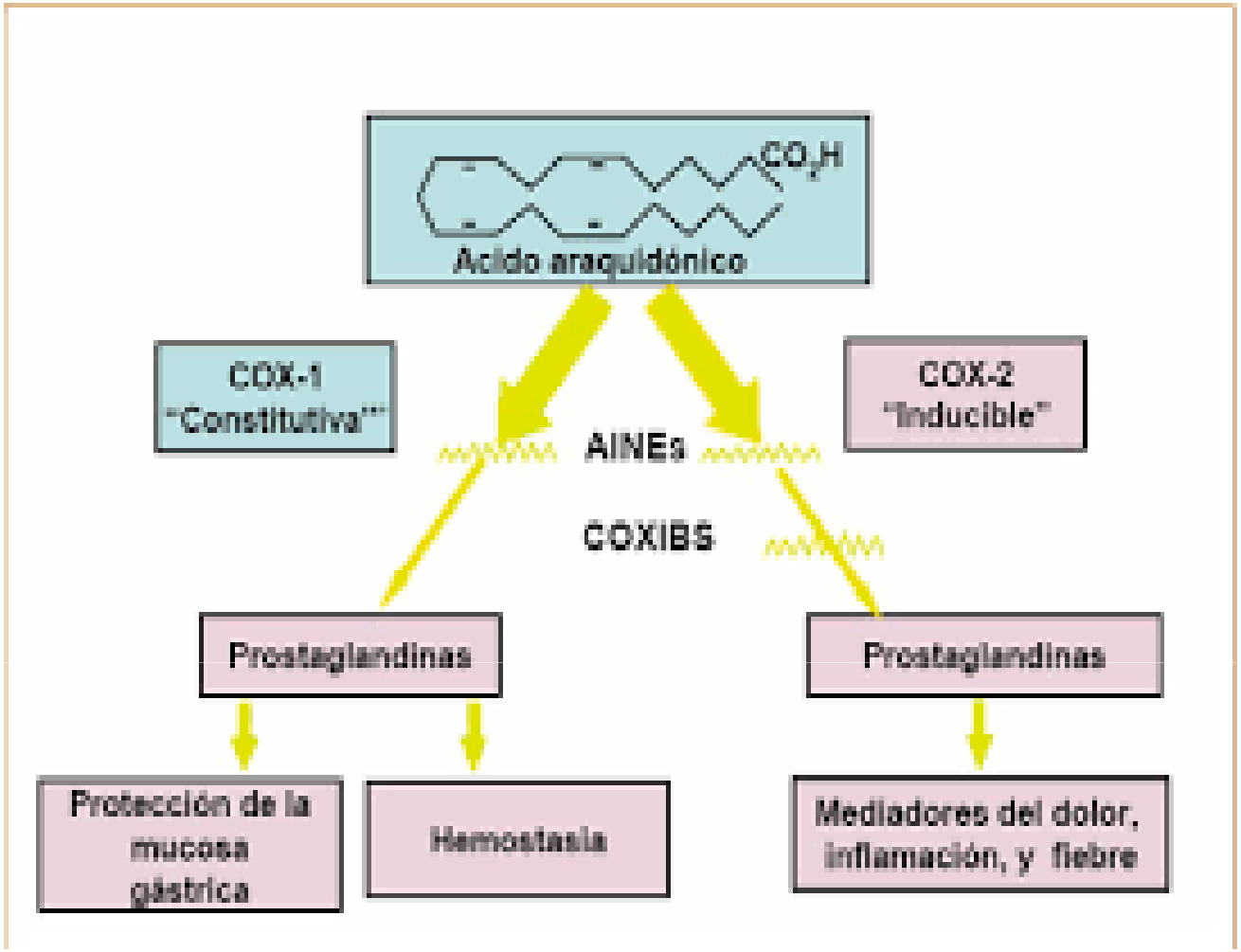
“Los AINE son fármacos con propiedades analgésicas, antinflamatorias y antipiréticas, ampliamente utilizados tanto por prescripción médica como por automedicación. Su mecanismo de acción lleva a efectos beneficiosos en numerosos cuadros clínicos, y a efectos adversos que en ocasiones son graves”. (1)

FISIOPATOGENIA

- Actúan a través de la inhibición de la Cicloxigenasa (COX), que convierte el Ácido Araquidónico a Prostaglandinas y Tromboxanos.

- Se reduce la liberación de mediadores inflamatorios, previniendo la activación de nociceptores terminales, puede inducir en “individuos susceptibles” Reacciones de Hipersensibilidad.

- 2 Isoformas : COX-1 y COX-2, la COX-1 presente en todas las células, constitutiva. La COX-2 asociada con la inflamación inducible por diferentes agentes (Citocinas, Mitógenos y Endotoxinas) de células endoteliales, macrófagos, fibroblastos, sinoviales, músculo liso, granulosa ovárica y mucosas. (6)


CO2H
Acido araquidónico
COX-1
"Constitutiva"
COX-2
"Inducible"
AINEs
COXIBS
Prostaglandinas
Prostaglandinas
Protección de la mucosa gástrica
Hemostasia
Mediadores del dolor, inflamación, y fiebre

(6)

CLASIFICACIÓN DE AINES SEGÚN SU GRUPO QUÍMICO

Grupo Químico	Aines
Acidos Carboxílicos	Acetilados: Acido Acetil Salicílico
Acidos Acéticos	Ketorolaco, Diclofenaco, Aceclofenaco
Acidos Propiónicos	Ibuprofeno, Naproxeno, Ketoprofeno, Flurbiprofeno
Acidos Antranílicos	Acidos Mefenámico, Meclofenámico y Niflúmico
Oxicams	Meloxicam, Piroxicam, Tenoxicam y Lornoxicam
Pirazolonas	Metamizol (Dipirona), Fenilbutazona
Coxibs	Celecoxib y Etoricoxib

(6)

CLASIFICACION DE LOS AINES SEGÚN LAS ISOFORMAS PARA INHIBIR LA COX

Selectividad	Aines
Inhibidores débiles de la COX-1 y de la COX-2	Paracetamol
Inhibidores potentes de la COX-1 y de la COX-2	Aspirina, Piroxicam, Diclofenaco, Ketorolaco, Naproxeno, Ibuprofeno
Inhibidores parcialmente selectivos de la COX-2 (inhiben la COX-1 de forma dependiente de la dosis)	Meloxicam
Inhibidor altamente selectivo de la COX-2	Celecoxib, Etoricoxib

(6)

CLASIFICACIÓN REACCIONES ADVERSAS DE AINES

- Tipo A: relacionada con los efectos del medicamento, predecibles, frecuentes, dosisdependientes y rara vez fatales. Intolerancia al mecanismo de acción.

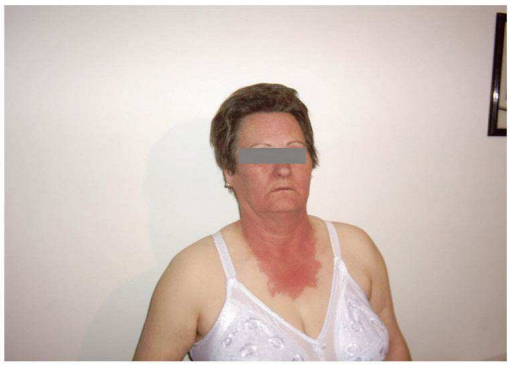
- Tipo B: relacionada con la respuesta inmunológica de cada individuo (“individuo susceptible”), impredecibles, infrecuentes, pueden poner en peligro la vida del paciente. De tipo alérgico específico, inducida por un grupo químico.

TIPOS DE REACCIONES Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS INDUCIDAS POR AINES

Tipo de reacción	Manifestaciones clínicas	Tipo de reacción	Enfermedad de base	Reactividad cruzada	Mecanismo de acción
Enfermedad respiratoria	Obstrucción bronquial, disnea, congestión nasal y rinorrea	Aguda inmediata a varias horas después a la exposición	Asma Rinosinusitis	Reactividad cruzada no alérgica	Inhibición de la COX-1
Enfermedad cutánea	Ronchas y/o Angioedema		Urticaria Crónica		Inhibición de la COX-1
Urticaria/ Angioedema	Ronchas y/o Angioedema		No enfermedad crónica de base		Desconocido
Urticaria, Anioedema y Anafilaxia	Ronchas, Angioedema y Anafilaxia		No enfermedad crónica de base	No reactividad cruzada	Alérgica mediada por Ig"E"
Reacciones de Hipersensibili-dad Retardada	Lesión fija por drogas, SJS/NET, nefritis.	Tardía >de 24 horas tras la exposición	No enfermedad crónica de base		Mediada por células

(6)

A.D.A.M.



CONTROVERSIAS EN EL TRATAMIENTO DE LA FIEBRE EN PEDIATRIA

- **La fiebre es un síntoma frecuente que acompaña a muchas enfermedades y suele provocar malestar e incomodidad en el niño además de ansiedad en sus padres.**
- **Los antifebriles permiten aliviar ese cuadro y los síntomas asociados por lo que son utilizados ampliamene.**
- **Los estados febriles suelen provocar malestar general, apatía, anorexia, somnolencia, cefales, artralgias, mialgias, nauseas y vómitos, repercutiendo sobre diversos órganos y sistemas.**
- **Se reconocen efectos positivos a través de sus acciones en el sistema inmunitario, acción bactericida y fagocitaria, disminución de la disponibilidad de nutrientes para el desarrolllo de gérmenes invasivos y el aumento de la síntesis y liberación de mediadores en la respuesta inflamatoria.**
- **"Todo esto contribuye a ver a la fiebre como un balance de repercusiones negativas y positivas sobre los pacientes".**

CONSIDERACIONES EN EL TRATAMIENTO DE LA FIEBRE

- **Tratar la fiebre cuando afecte el confort del paciente o cuando constituye por sí misma un riesgo.**
- **La falsa sensación de seguridad que provoca el descenso de temperatura y el riesgo potencial requieren precaución en la fiebre de origen desconocido, particularmente en niños pequeños, ya que puede retrasar el diagnóstico y el tratamiento.**
- **La acción de fármacos es tanto central como periférica , pero la diana básica son las células microvasculares endoteliales del hipotálamo, donde se produce prostaglandina E2 (PGE2), tras la represión de la COX-2. Actúan sobre el centro hipotalámico provocando artificialmente una vuelta a la normotermia.**
- **2 al 5% de los niños entre 6 y 36 meses sufren convulsiones febriles con tº superiores a los 39º C. Las vías productoras de convulsiones febriles son distintas a las del aumento de la tº corporal, por lo que el descenso no constituye un tto efectivo, sí lo son las benzodiacepinas . Teniendo en cuenta que no tienen consecuencias importantes, la indicación del antitérmico (ATT) debe basarse en la seguridad que brindan.**
- **Hay opciones que han caído en desuso como el Acido Acetil Salicílico (AAS) que debe evitarse por su asociación con el "Sme. De Reye", de baja frecuencia pero grave.**

OPCIONES DIPONIBLES DE FARMACOS ANTIFEBRILES EN ARGENTINA

Paracetamol

- No es un AINE.
- Es el antitérmico más usado en el mundo sobre todo en menores de 6 meses y constituye la primer alternativa en los mayores de esa edad.
- Tiene efectos periféricos (inhibidor de la COX) como centrales (COX del SNC, vía serotoninérgica y descendente neuronal, Arginina y sistema carabinoide).
- En menores de 12 años la vía de conjugación principal es la sulfatación y en el adulto la glucuronización, las formas conjugadas son eliminadas por orina Un 5 % del total es convertido en un metabolito activo por la oxidación de la P-450 de las células hepáticas (N-acetil-para- benzoquinoneimina NAPBQ). A dosis terapeúticas éste metabolito es eliminado por orina. En el paciente sobredosificado su cantidad se incrementa y produce necrosis hépatocelular.

Dosis:
10 a 15 mg/k cada 6 horas (60mg/k/día).

“Se puede considerar intoxicación aguda con daño hepático cuando las cifras superan los 150 mg/k/día”.

Otros efectos:
Se han descripto síntomas de broncoconstrcción leve en un 15 % de Asma Inducido por Aspirina (AIA) y 34% de reacción cruzada con dosis de 1000 a 1500 mg.

Estas reacciones deben diferenciarse de la hipersensibilidad de tipo inmediato al paracetamol, que no se asocian con intolerancia a Aas y son Ig”E” mediadas. (3)

IBUPROFENO

- Es la opción más utilizada en niños de más de 6 meses de edad, la razón es que tiene un excelente sabor y cuenta con aceptación de sus formas líquidas.
- Es un fármaco más eficaz que el paracetamol tanto en el manejo de la fiebre como en el bienestar del niño.
- Advertencia: “Síndrome de Shock Tóxico” mortal por Estreptococo Betahemolítico Grupo A (EBGA) posterior a la Varicela.
- Un punto de debate es la asociación entre la mencionada enfermedad y el uso de AINES. El nivel de evidencia actual no autoriza a restringir su uso en los niños con varicela.
- La recomendación en los casos con varicela es un antifebril no AINE como el paracetamol y plantearles a los padres pautas de alarma. (2)

USO CLÍNICO

- **Oral:** - Tto. Sintomático de fiebre y dolor leve o moderado en niños de > 3 meses. – Tto. de la Artritis Reumatoide Juvenil (ARJ) en niños > de 3 meses. – Tto. De la Artritis Idiopática Juvenil (ARJ) en niños > de 6 meses. – Tto. de Enfermedades Inflamatorias y Procesos Reumáticos Agudos y crónicos a partir de los 6 meses. – Tto. sintomático de la Inflamación no reumática en niños >de 12 años o con peso de 40 kg o más. – Tto. Fibrosis Quística de páncreas (FQP).
- **EV:** -Tto de Conducto Arterioso Persistente (CAP) en niños recién nacidos prematuros menores de 34 semanas de edad gestacional.
- **Tópico:** - Alivio del dolor local y de la inflamación leve de contusiones, golpes, distensiones, tortícolis, contracturas, lumbalgias y esguinces leves en niños > a 12 años.

DOSIS

- Tto. de CAP 3 inyecciones EV: 1º después de las 6 horas de vida 10 mg/k, 2º y 3º 5mg/k.
- Tto. Tópico: aplicar fina capa sobre la zona afectada 3 a 4 veces por día.
- En los pacientes con Insuficiencia Renal o Hepática leve a moderada reducirse la dosis inicial. Evitar su uso en pacientes con Enfermedad Hepática severa y no recomendado en Insuficiencia Renal Aguda.
- Vía oral Antipirético y analgésico en > de 6 meses: 40 mg/k/día c/ 6- 8 horas. Dosis máxima 2400 mg/día.
- ARJ > 6 meses 40 mg/k/día c/ 6- 8 horas. Dosis máxima 2400 mg/día.
- Administrar el medicamento antes de las comidas o con leche para evitar molestias digestivas.

CONTRAINDICACIONES

- Asma severa, Urticaria o Reacción Alérgica al AAS.
- Paciente con tríada Asma/Rinitis/ con o sin Poliposis Nasal. Intolerancia al AAS.
- Pacientes con antecedentes de Hemorragia o Perforación Gastrointestinal.
- Insuficiencia Renal y/o Hepática Severa.
- Pacientes con Cardiopatía Congénita Ductus dependiente.
- Cirugía “Bypass”.
- Enterocolitis Necrotizante.
- Prematuros con sospecha de infección.
- Enfermedad Inflamatoria Intestinal.
- Sangrado activo intracraneal o gastriointestinal en casos de trombocitopenia o defectos en la hemostasia.

DIPIRONA

- Droga proscripta desde hace más de 10 años en los EEUU y varios países de Europa.
- En Argentina existen las formas de presentación oral y parenteral. A pesar de su baja seguridad por sus afectos adversos no tan frecuentes pero graves (Agranulocitosis y Anafilaxia) se sigue asociando su potencial antifebril para casos severos.
- No es recomendable por el riesgo de hipersensibilidad tóxico alérgicas del tipo Urticaria, Shock Anafiláctico y alteraciones hematológicas tipo Agranulocitosis.
- En el boletín de la OMS se estima el índice de Agranulocitosis entre el 0,2 y 2 casos por millón, con 7% de casos mortales. (2)
- Se han reportado cuadros de Sepsis, Shock Anafiláctico, Hipotensión y Reacciones Hematológicas severas.
- Precaución en < de 6 meses y Hepatopatías.
- Contraindicada en Porfiria, Síndromes Hemorrágicos y Leucopenias.
- Dosis: 40- 60 mg/k/día c/ 6 horas. (5)

	Aceptación - prescripción	Dosis como antifebril		Mecanismo de acción			Unión proteínas plasmáticas	Metabolismo	Inicio de acción	Efectos adversos	Advertencias	Uso pediátrico (prospecto)	Intoxicación	Presentaciones y algunas marcas comerciales
PARACETAMOL (acetaminofeno)	Antifebril más indicado en Europa y EE. UU	10-15 mg/kg/dosis.	Cada 6 - 8 hs	Baja inhibición de la COX periférica	No posee un efecto anti inflamatorio importante (no considerado AINE). No afecta la función plaquetaria, la opsonización de microorganismos ni su fagocitosis.	Inhibe la COX en SNC específicamente. No inhibe la activación de neutrófilos	Baja (20 - 50%)	Hepático. Glucuronización (60%) y conjugación con ácido sulfúrico (35%) , N-hidroxilación (NAPBQ). (citocromo P450) (<5%). En dosis normales de paracetamol, la pequeña cantidad de este metabolito activo producido es detoxicado mediante conjugación preferentemente con glutation reducido y eliminada en la orina como conjugados no tóxicos de cisteína y ácido mercaptúrico.	30-60 min	Muy Pocos en general. Muchos menos gastrointestinales que los AINE. Sin efecto en la agregación plaquetaria ni en la coagulación	Evitar en casos de insuficiencia hepática - hepatitis y antecedentes familiares de asma	Uso en todas las edades pediátricas y adultos	La intoxicación tanto aguda como crónica es particularmente peligrosa por hepatotoxicidad. Dosis únicas de más de 150 mg/kg/día son claramente tóxicas (pueden llevar a necrosis hepática completa e irreversible). El antídoto es la N-acetilcisteína (EV u oral) preferentemente dentro de las 10 hs de la ingestión.	Termofren. Gotas (1gota = 5mg). Solución 5 ml=100 mg
IBUPROFENO	Antifebril más utilizado en los últimos 10 años en Argentina	5 - 10 mg/kg/dosis	Cada 6 hs	AINE	Inhibidor no selectivo de la COX		Alta (99%)	Hígado (hidroxilación / carboxilación). Estos metabolitos se eliminan por orina	15-30 min	Pocos (10-15%). Especialmente gastrointestinales.	Evitar en casos de varicela. Especial precaución en pacientes con hiperbilirrubinemia, insuficiencia renal e hipertensión arterial	No se ha establecido la eficacia y seguridad en niños menores de 6 meses de edad.	La intoxicación aguda requiere principalmente tratamiento de soporte. En casos de sobredosificación aguda, por ingestión de dosis menores de 100 a 200 mg/kg en niños se aconseja la evacuación gástrica por acción del vómito. Con dosis de 200 a 400 mg/kg se debe practicar inmediatamente el lavado gástrico. La administración de carbón activado puede disminuir la absorción de la droga.	Febratic - Ibupirac (2 y 4%)
DIPIRONA (metamizol)	Proscripta en la mayoría de los países (EE. UU y Europa)	5 - 10 mg/kg/dosis	Cada 6 a 8 hs	AINE	Inhibidor no selectivo de la COX		Alta	Se hidroliza completamente a su fracción activa, la 4-N-metilaminoantipirina. Se excretada por orina	30-60 min	Muchos (>15%). Algunos de ellos infrecuentes pero graves (agranulocitosis - anafilaxia)	Especial precaución en pacientes con asma bronquial, insuficiencia renal e hipertensión arterial	Por prospecto > 3 meses de edad	Después de sobredosis aguda: náuseas, vómitos, dolor abdominal, deterioro de la función renal / falla renal aguda (por ej. debido a nefritis intersticial) y, más raramente, síntomas centrales nerviosos (mareos, somnolencia, coma, convulsiones) y caída de la presión sanguínea (llegando a veces hasta el shock) así como también arritmias cardíacas (taquicardia). Después de dosis muy altas, la excreción de un metabolito inactivo (ácido rubazónico) puede causar coloración roja en la orina. No se conoce antídoto específico para dipirona. El metabolito principal (4-N-metilaminoantipirina) puede ser eliminado por hemodiálisis, hemofiltración, hemoperfusión o filtración plasmática.	Novalgina. Dioxadol (en asoc. con paracetamol)

MANEJO DEL DOLOR

- El dolor ha sido objeto de preocupación a lo largo de la Medicina, como lo demuestran las frases de Hipócrates:
- “lo primero es no hacer daño” (primum non nocere)
- “obra divina es aliviar el dolor” (divinum opus est sedare dolorem)

- El dolor y el miedo al dolor provocan gran parte del sufrimiento que un niño padece cuando acude a la consulta médica.

- El dolor debe ser controlado en forma segura y eficaz. No tratarlo tiene consecuencias fisiológicas y psicológicas.

- Los profesionales de la salud deben hacer un correcto manejo del niño que acude con dolor como el que va a sufrirlo por algún procedimiento diagnóstico-terapeútico.

- El tratamiento del dolor incluye su correcta valoración mediante escalas apropiadas así como la elección de la opción terapeútica farmacológica o no más adecuada.

Escala visual análoga (EVA 0-10 cm)

0 — Ausencia de dolor

10 — El máximo dolor posible

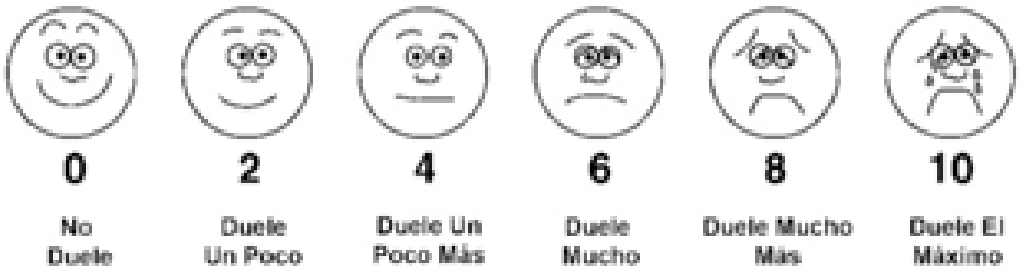
Escala numérica

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Escala descriptiva

Ausencia de dolor | Dolor leve | Dolor moderado | Dolor severo

Wong-Baker FACES® Pain Rating Scale



VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Se seleccionará la vía más rápida y la menos cruenta que pueda garantizar el tratamiento adecuado a la intensidad y situación clínica del paciente.

- **Vía Oral(VO):** la más sencilla y no invasiva, será la primera opción en el dolor leve-moderado.
- **Vía Intramuscular/Subcutánea (VIM/VSC):** dolorosa, se deben evitar salvo en casos excepcionales donde no se pueda administrar VO.
- **Vía Endovenosa (VEV):** Elimina la variabilidad de absorción, los picos plasmáticos y el tiempo necesario para alcanzar concentraciones terapeúticas. Rápida en la instalación de la analgesia 1-3 min. y alcanza el máximo a los 15 min. Desventaja de ser cruenta y poco aceptada por los niños.

RECOMENDACIONES

Pacientes con Intolerancia no Alérgica:

- Proporcionar información sobre la intolerancia recomendando la evitación de los AINES y uso de fármacos alternativos. (7)
- En la edad pediátrica el paracetamol es considerado como alternativa terapeútica en caso de intolerancia a AAS/AINES. (3)
- Cuando la administración de un AINE es imprescindible, como en el caso de pacientes que requieran antiagregación o tto. Antinflamatorio crónico (Enf. Coronaria o Reumática) se puede realizar desensibilización.

- **Pacientes con Reacciones Alérgicas:**
  Se recomienda la evitación del fármaco responsable y aquellos relacionados químicamente. Los pacientes pueden tolerar AINES no relacionados independientemente de su capacidad para inhibir la COX-1. (7)

POSTURA ACTUAL EN EL USO DE AINE PARA EL MANEJO DE LA FIEBRE

- Contemporizar con la fiebre.
- Dar bienestar al niño.
- Atenuar el dolor.
- Desentrañar la condición de enfermedad autolimitada y no autolimitada.
- Educar a los padres combatiendo los mitos.
- Informar que lo más importante es hallar la etiología que el descenso térmico.
- Racionalidad en la prescripción y uso de AINE. (2)

MANEJO DEL DOLOR: TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

- Es esencial tratar el dolor más allá del origen la patología.
- No existe evidencia que el tto. del dolor enmascare síntomas o altere el estado mental, una adecuada analgesia no impide un correcto diagnóstico y oportuno tto.
- La intensidad del dolor determina que grupos de analgésicos es ideal para paliarlo.
- En el dolor crónico la elección del fármaco depende de la intensidad, del origen y situación clínica del paciente.

TRABAJO REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A AINES Y SU TOLERANCIA A FARMACOS ALTERNATIVOS

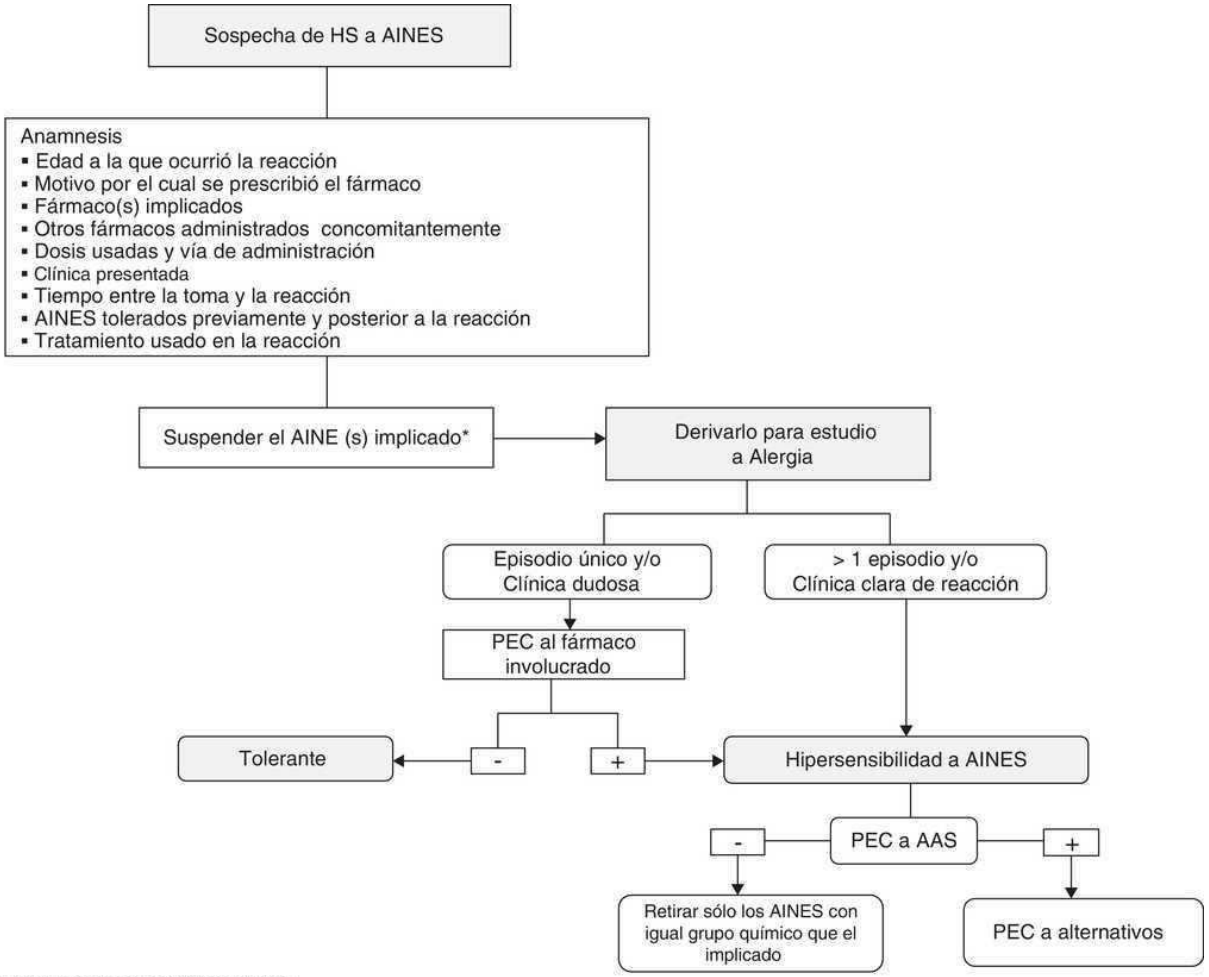
Introducción: La HS a AINES son las reacciones a drogas más frecuentes. Asu prevalencia varía de 0,6 a 5,7% de la población general, no teniendo datos en niños.

Objetivo: Determinar La frecuencia de pacientes diagnosticados de HS a AINES, características clínicas, tipo de HS y tolerancia a fármacos alternativos.

Material y Método: Estudio descriptivo retrospectivo de niños con sospecha a HS a AINE (01/2012-12/2013). El diagnóstico de realizó mediante Prueba de Exposición Controlada (PEC) al fármaco implicado.Posteriormente se practicó una PEC al AAS para diferenciar HS selectiva o múltiple. En los casos + se hizo una PEC con la drogas alternativas

Resultados: Se estudiaron 93 niños, de los que 26 fueron diagnosticados con HS a AINE. Un 50% presentó HS múltiple. El Ibuprofeno estuvo implicado en todas las reacciones. 44% manifestó Angiodema (AE). El fármaco mejor tolerado fue el Paracetamol.

Conclusiones: 28 % HS a AINE, 50% HS múltiple. El Paracetamol es un medicamento seguro en niños con HS a AINE. El Meloxicam es una alternativa en los niños que no toleran el Paracetamol, su uso no está indicado en menores de 15 años.



PEC prueba de exposición controlada
*Sólo sí es necesario el uso de un analgésico – antitérmico previo al estudio, se recomienda el uso de paracetamol

An Pediatr (Barc). 2016;84:148–53

BIBLIOGRAFÍA

1) –Consideraciones de seguridad de los AINES. Boletín de información farmacoterapeútica de Navarra. Dra. Isabel Aranguren Ruiz, Dra. Gabriela Elizondo Rivas, Dra. Ana Azparren Andía, Servicio de salud de Navarra. Año 2016 - Vol 24, Nº 2.

2) - Uso racional de fármacos antifebriles en niños , "Controversias del tratamiento de la fiebre en pediatría". Intramed Dr. Diego S. Enríquez. España. Año 2014.

3) - Alergia a medicamentos en la infancia, "Particularidades de intolerancia de AINES en niños". Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Santiago de Compostela. Dr. J. A. Porto Arceo. Allergol e Inmunopathol Año 2015; 31(3):109-25.

4) - Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría . Edición 2015. ISSN 2531- 2464.

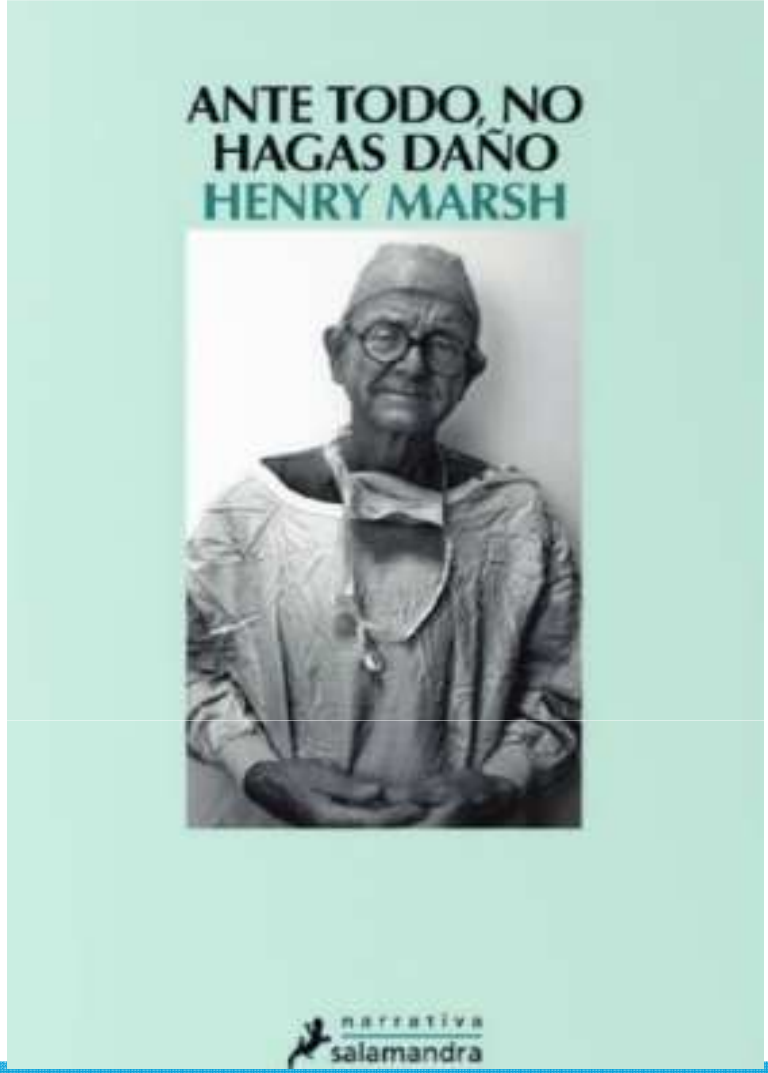
5) - Sociedad Argentina de Pediatría X jornadas de la región Metropolitana, Sesión Interactiva "Errores de Medicación". Dr. Fausto Martín Ferrolla, grupo de trabajo El Niño Febril. Año 2019.

6) Manejo del dolor en Atención. Dres. Miguez Navarro MC, Guerrero Marquez G, de la Mata Navarro S. Curso de Actualización Pediatría 2018. p 377-393.

7) Alergia/Intolerancia a Antinflamatorios No Esteroideos. Servicio de Alergia Hospital La Fe, Madrid España. Marzo 2016.

8) -Reacciones de HS a AINES y su tolerancia fármacos alternativos. Anales de Pediatría Asociación Española de Pediatría. Servicio de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona, España. Dres. K. Calvo Campoverde, M.T. Gimer- Muñoz y cdores. Marzo 2016. Vol. 84. Nº 3. p 148-153.

¡Muchas



Gracias!