

## Combinar o alternar antitérmicos es más eficaz contra la fiebre, pero ¿es esa la cuestión?

M.ª Jesús Esparza Olcina<sup>a</sup>, David Pérez Solís<sup>b</sup>

Publicado en Internet:  
2-junio-2025

M.ª Jesús Esparza Olcina:  
[mjesparza8@gmail.com](mailto:mjesparza8@gmail.com)

<sup>a</sup>Pediatra de Atención Primaria. Madrid. España

• <sup>b</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Cabueñes. Gijón. Asturias. España.

### Resumen

**Conclusiones de los autores del estudio:** la biterapia podría ser superior a la monoterapia en el tratamiento de la fiebre para mantener a los niños afebriles a las 4 y 6 horas. El ibuprofeno a dosis alta también se mostró algo superior al paracetamol a las 4 horas, pero no a las 6 horas.

**Comentario de los revisores:** el tratamiento alternante, y sobre todo el combinado, pueden propiciar la sensación de que la fiebre es un síntoma que es crucial eliminar, cuando el objetivo debiera ser tratar el malestar. Puede, además, ser fuente de administraciones erróneas. Por estos motivos, el tratamiento combinado o alternante de antitérmicos, aunque posiblemente más eficaz, resulta innecesario por no haber demostrado su utilidad clínica.

### Palabras clave:

- Antipiréticos
  - Fiebre
- Ibuprofeno
- Paracetamol

### Abstract

**Authors' conclusions:** dual therapy may be superior to single therapy in the treatment of fever in keeping children afebrile at 4 and 6 hours. High-dose ibuprofen was also slightly superior to acetaminophen at 4 hours, but not at 6 hours.

**Reviewers' commentary:** alternating and, especially, combination treatment can promote the notion that fever must be suppressed, when the actual goal of treatment should be to manage discomfort. They can also be a source of administration errors. For these reasons, combination or alternating antipyretic treatment, though probably more effective, is unnecessary, as there is no evidence of its clinical usefulness.

## REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA DEL ARTÍCULO ORIGINAL

De la Cruz-Mena JE, Veroniki AA, Acosta-Reyes J, Estupiñán-Bohorquez A, Ibarra JA, Pana MC, et al. Short-term Dual Therapy or Mono Therapy With Acetaminophen and Ibuprofen for Fever: A Network Meta-Analysis. *Pediatrics*. 2024;154:e2023065390. <https://doi.org/10.1542/peds.2023-065390>

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Objetivo:** comparar la efectividad del paracetamol y el ibuprofeno en monoterapia, alternados o combinados para el tratamiento de la fiebre en niños.

**Diseño:** revisión sistemática (RS) con metanálisis en red (MAR).

Este artículo se publica simultáneamente con la revista electrónica *Evidencias en Pediatría* ([www.evidenciasenpediatria.es](http://www.evidenciasenpediatria.es)).

**Cómo citar este artículo:** Esparza Olcina MJ, Pérez Solís D. Combinar o alternar antitérmicos es más eficaz contra la fiebre, pero ¿es esa la cuestión? *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2025;27:199-202. <https://doi.org/10.60147/7903be1c>

**Fuentes de datos:** se realizaron búsquedas en las bases de datos Medline, Embase, CENTRAL, LILACS y Google Scholar hasta octubre de 2023 sin restricción de idioma. También se buscó en registros de ensayos clínicos y actas de congresos.

**Selección de estudios:** se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con paracetamol, ibuprofeno o ambos en alternancia o combinados, en niños con fiebre de origen presumiblemente infeccioso.

Se consideraron como resultados principales la ausencia de malestar, el tiempo de desaparición de la fiebre y la proporción de niños afebriles a las 4 y 6 horas. La medición de la temperatura se podía hacer con cualquier método validado. Los resultados secundarios incluyeron temperatura a las 4 y 6 horas y efectos secundarios. El sesgo de publicación se valoró visualmente mediante gráficos en embudo (*funnel plots*).

De los 4315 estudios identificados inicialmente, finalmente se incluyeron 31 en la RS.

**Extracción de datos:** los revisores extrajeron los datos de forma independiente y por duplicado. Para evaluar el riesgo de sesgo de cada estudio se empleó la herramienta Cochrane Risk of Bias (RoB2). Se calcularon *odds ratios* (OR) para resultados dicotómicos y diferencias de medias (DM) para resultados continuos con sus correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC 95).

Para los MA pareados se utilizó un modelo de efectos aleatorios y la heterogeneidad se valoró con el estadístico  $I^2$ . Se evaluó la transitividad mediante un análisis descriptivo de los potenciales modificadores del efecto (temperatura basal, edad, etc.). Se realizó un MAR frecuentista (paquete netmeta de R). Para estudiar la incoherencia global y local se emplearon distintos métodos estadísticos. Se realizaron análisis de sensibilidad y metarregresión, aunque esta última solo para algunos resultados secundarios por falta de estudios suficientes. Se usaron criterios GRADE para evaluar la calidad de la evidencia.

**Resultados principales:** de los 4315 estudios identificados inicialmente, finalmente se incluyeron 31

en la RS, con 21 estudios mostrando alto riesgo de sesgo. La proporción de niños afebriles a las 4 horas resultó superior con tratamientos combinados (OR: 13,2; IC 95: 4,6 a 38,2; 2 estudios;  $I^2$ : 0,66; certeza baja) y alternados (OR: 3,6; IC 95: 1,8 a 7,3; 1 estudio; certeza moderada), así como con ibuprofeno a dosis alta (OR: 1,8; IC 95: 1,2 a 2,6; 5 estudios;  $I^2$ : 0,17; certeza baja) respecto al paracetamol. A las 6 horas los resultados fueron similares para los tratamientos combinados o alternados, mientras que el ibuprofeno a dosis alta no resultó superior al paracetamol. No se encontraron diferencias en cuanto a efectos adversos para ninguna de las pautas estudiadas. El análisis de sensibilidad mostró resultados similares. No se detectó incoherencia global o local.

**Conclusión:** la biterapia podría ser superior a la monoterapia en el tratamiento de la fiebre para mantener a los niños afebriles a las 4 y 6 horas. El ibuprofeno a dosis alta también se mostró algo superior al paracetamol a las 4 horas, pero no a las 6 horas.

**Conflicto de intereses:** no existe.

**Fuente de financiación:** ninguna.

## COMENTARIO CRÍTICO

**Justificación:** en la práctica pediátrica diaria, la fiebre es una de las consultas más habituales, pero su tratamiento es un tema que no está exento de controversia. Se plantea si el objetivo debe ser tratar la fiebre o más bien el malestar y se debate sobre qué fármaco utilizar y con qué pauta<sup>1-3</sup>. Esta revisión sistemática intenta aportar luz a este debate tan frecuente.

**Validez o rigor científico:** esta RS con MAR plantea una pregunta pertinente y la población es comparable a la de nuestro entorno (niños con fiebre de posible origen infeccioso). Existe variabilidad en las definiciones de las medidas; por ejemplo, la fiebre se define con umbrales inferiores que varían entre 37,8 °C y 38,5 °C, y se aceptan mediciones tanto axilares como rectales u óticas, todo ello puede ser

fuente de heterogeneidad. La búsqueda bibliográfica fue amplia, sin restricción de idioma, ampliando la búsqueda a literatura gris. Los estudios incluidos son ECA, combinando los estudios en un MAR, diseño adecuado para hacer múltiples comparaciones. La selección de los estudios, así como la valoración del riesgo de sesgo con la herramienta Cochrane RoB-2 son correctos, encontrando alto riesgo de sesgo en 21 de los 31 estudios incluidos, siete de ellos financiados por la industria. Se valoró el sesgo de publicación en comparaciones directas con más de 10 estudios mediante gráfico de embudo. Evaluaron la transitividad y la coherencia y realizaron análisis de sensibilidad, sin embargo, no se aplicó el método CINeMA, que revelaría cierta incoherencia entre las comparaciones directas e indirectas, lo que haría bajar la calidad de la evidencia de moderada a baja o muy baja. Para las conclusiones aplicaron el sistema GRADE agrupando las intervenciones por su comparación con el paracetamol. El resultado “malestar” no se combinó en MA debido a la heterogeneidad encontrada en su definición.

**Importancia clínica:** para el resultado “afebril a las 4 horas”, comparando con paracetamol, la pauta más eficaz fue el tratamiento combinado, necesitando tratar a tres pacientes para evitar persistencia de la fiebre en uno, con número necesario a tratar (NNT): 3, seguido del tratamiento alternante con NNT: 4, e ibuprofeno a dosis altas con NNT: 8. Para el resultado “afebril a las 6 horas” el resultado fue similar, excepto que el ibuprofeno a dosis altas no fue superior a paracetamol. Para el resultado “malestar” no combinaron los datos debido a la excesiva heterogeneidad y para el resultado “tiempo hasta desaparición de la fiebre” no hubo diferencias. En cuanto a los efectos adversos, no hallaron diferencias con las distintas pautas, aunque muy pocos estudios valoraron este resultado.

Desconocemos si el efecto sobre la fiebre reduce el malestar en el paciente, ya que no hay datos sobre esta comparación, que sería la que aportaría mayor importancia clínica al resultado.

Una revisión sistemática Cochrane<sup>4</sup> abordó esta cuestión y concluyó que las terapias combinadas o alternantes eran más eficaces que la monoterapia, sin diferencias entre ellas, para disminuir la fiebre. No se ha valorado el coste-efectividad de las terapias comparadas.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** el tratamiento de la fiebre casi siempre es administrado en los hogares, con o sin el asesoramiento sanitario, como parte de los autocuidados. El tratamiento alternante y, sobre todo, el combinado, puede propiciar la sensación de que es fundamental eliminar la fiebre, favoreciendo la fiebrefobia, cuando es un síntoma que, en la mayoría de los casos, no es importante tratar. La ausencia de efectos adversos debería ser confirmada en estudios observacionales, por ejemplo, de farmacovigilancia. Puede, además, ser fuente de administraciones erróneas, ya que las dosis y presentaciones son distintas en cada uno de los fármacos. De hecho, la intoxicación por paracetamol es la más frecuente en Pediatría<sup>5</sup>. Por estos motivos, el tratamiento combinado o alternante de antitérmicos, aunque posiblemente más eficaz, resulta innecesario por no haber demostrado su utilidad clínica.

**Conflicto de intereses de los autores del comentario:** no existe.

## ABREVIATURAS

DM: diferencias de medias • ECA: ensayo clínico aleatorizado • IC 95: intervalo de confianza del 95% • MAR: metanálisis en red • NNT: número necesario a tratar • OR: odds ratio • RS: revisión sistemática.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Decálogo de la fiebre. En: Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap) [en línea] [consultado el 5 de marzo de 2025]. Disponible en [www.familiaysalud.es/sintomas-y-enfermedades/infecciones/fiebre-e-infecciones/decalogo-de-la-fiebre](http://www.familiaysalud.es/sintomas-y-enfermedades/infecciones/fiebre-e-infecciones/decalogo-de-la-fiebre)
2. Llerena Santa Cruz E, Guarch Ibáñez B, Buñuel Álvarez JC. No existen pruebas suficientes que avalen el uso de ibuprofeno y paracetamol combinados para el tratamiento de la fiebre. *Evid Pediatr.* 2012;8:18.
3. Buñuel Álvarez JC, Olivares Grohnert M. En niños de 6 a 36 meses controlados en atención primaria, la alternancia de paracetamol e ibuprofeno parece más eficaz que la monoterapia para disminuir la fiebre, sin poderse determinar la seguridad de esta pauta. *Evid Pediatr.* 2006;2:18.
4. Wong T, Stang AS, Ganshorn H, Hartling I, Maconochie IK, Thomsen AM, Johnson DW. Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(10):CD009572.
5. Novoa Carballal R. Intoxicaciones medicamentosas en niños. *Form Act Pediatr Aten Prim.* 2015;8:57-63.