

tar al acuerdo entre métodos de medición (sesgos y errores aleatorios), Altman<sup>(1)</sup> propuso un nuevo método (alternativo, no complementario). Mediante la media de las diferencias se cuantifica el sesgo, mediante la desviación estándar de las diferencias se cuantifica el error aleatorio, y mediante los límites de acuerdo se predice la máxima diferencia esperable entre los dos métodos.

No creemos, por tanto, que el cálculo del CCI sea un método fundamental como afirma el Dr. Andrés. Pese a que en el pasado lo hemos utilizado<sup>(2,3)</sup>, creemos que su cálculo da una falsa seguridad al clínico, y que existen muchas limitaciones para que sea considerado como fundamental. En su lugar abogamos por el uso del método de Altman, debido a sus ventajas: es sencillo de realizar y de entender. Dada su sencillez, no entendemos la objeción de que debe ser realizado de forma correcta: en primer lugar se presentan las medias de cada par de valores frente a su diferencia. Por costumbre, se colocan las medias en el eje de las abscisas y las diferencias en el de ordenadas. Se dibuja una línea horizontal en el valor de la media de las diferencias y otras dos en los valores correspondientes a esta media más y menos 1,96 desviaciones estándar. El siguiente paso, de significado desconocido para el Dr. Andrés, consiste en un estudio de regresión lineal entre los valores medios y las diferencias, tomando esta última como variable dependiente. Debe calcularse y mostrarse el nivel de significación. Niveles de significación menores al 5% indican una tendencia a variar (aumentar o disminuir) la diferencia entre las mediciones a lo largo del rango de medición. Las gráficas obtenidas, lejos de ser confusas, son fácilmente enten-

dibles por el clínico con una somera explicación.

Parece evidente que, lejos de recomendaciones simplistas, los estudios de concordancia exigen conocer bien cuál es el propósito del estudio (evidenciar sesgos, conocer influencia de «outliers», etc.). Si la elección es el cálculo de un CCI, debemos ser cuidadosos en su elección, conociendo exactamente el tipo de muestreo al que hemos accedido. Frente al cálculo del CCI preferimos el análisis gráfico de Altman, que permite descubrir «outliers» y examinar tendencias (sesgos) mediante un análisis de regresión lineal. Su inconveniente<sup>(4)</sup> es que no proporciona una cifra numérica única y que, por lo tanto, la evaluación del acuerdo debe recaer finalmente en el juicio clínico. Para nosotros este último inconveniente, lejos de serlo, permite al clínico huir del criterio estadístico, frecuentemente rígido, e incorporar su propia maestría y experiencia clínica en la decisión. Una ventaja añadida importante es que puede ser fácilmente entendido por personas sin formación estadística.

## Bibliografía

- 1 Altman DG, Bland JM. Measurement in medicine: the analysis of method comparison studies. *The Statistician* 1983;**32**:307-317.
- 2 Areses R, Empanaza JI, Arriola M, Urbietta MA. Estudio haurtxo. Valores de referencia de la calcemia y de la calciuria en nuestra población infantil normal. *Calcio en la infancia. Nefrología* 1994;**14**:584-590.
- 3 González E, Mintegui J, Garmendia A, Callén MT, Empanaza JI. Los «monitores de bolsillo» de la función respiratoria: ¿son útiles en niños? *An Esp Pediatr* 1994;**41**:388-390.
- 4 Lee J. Evaluating agreement between two methods for measuring

---

J. Díez Domingo, A. Ballester Sanz

*An Esp Pediatr* 1999;**50**:105-106.

*Sr. Director:*

Una práctica muy extendida entre los pediatras, tanto de Atención Primaria como de los servicios de urgencias hospitalarios, es la administración secuencial de dos antitérmicos, de forma que cada dos a cuatro horas el niño recibe un antitérmico distinto.

---

Centro de Salud de Nazaret. Valencia.

Correspondencia: Javier Díez Domingo. C.S. Nazaret. C/ Parque, 7. 46024 Valencia.

## Utilización secuencial de antitérmicos. ¿Basado en la evidencia o en la costumbre?

Esta pauta es llamativa, ya que en pediatría es excepcional la utilización de dos fármacos como primera elección para un proceso, y cuando se hace, por ejemplo con los antibióticos, se utilizan sustancias con mecanismos de acción diferentes y sinérgicos. Los tres fármacos más utilizados en nuestro medio para el tratamiento de la fiebre, el ácido acetil salicílico (AAS), el paracetamol y el ibuprofeno, tienen, sin embargo, un mecanismo de acción común, que es la inhibición de la ciclooxigenasa.

Para localizar las pruebas científicas que apoyen la utiliza-

ción simultánea de antitérmicos buscamos en MEDLINE y EMBASE las palabras (en inglés) antipirético #y# combinación #y# ensayo clínico. Además se buscó la combinación de antipirético #y# ensayo clínico y se buscó manualmente estudios sobre utilización combinada o secuencial. Asimismo, se hizo una búsqueda de estudios de revisión del tratamiento de la fiebre.

Únicamente encontramos dos ensayos clínicos<sup>(1,2)</sup> publicados en los años setenta. En ambos se estudia la administración conjunta de AAS y paracetamol, en una sola dosis frente a cada uno de ellos por separado, con dosis similares o superiores en el caso de utilización combinada. No se encontró ningún ensayo clínico donde se estudie la eficacia de la administración secuencial.

En el ensayo clínico publicado por Steele y cols.<sup>(1)</sup> se concluye que la disminución de la temperatura es similar en los tres grupos, pero cuando se dan fármacos conjuntamente la reducción de la temperatura se mantiene más tiempo. Este ensayo clínico es muy criticable, ya que se utilizan dosis subterapéuticas de los fármacos cuando se administran aisladamente, y la administración conjunta tiene un efecto estadísticamente beneficioso (aunque no clínicamente relevante) pasadas las cuatro horas de la administración, cuando perfectamente se puede repetir la dosis de cualquiera de los fármacos utilizados en monoterapia.

El segundo ensayo clínico<sup>(2)</sup> carece de aleatorización ciega, lo que puede producir un sesgo de selección que lo invalide. Además, el grupo que recibe la medicación combinada utiliza mayor dosis de cada uno de los fármacos que cuando los dan aislados, introduciendo un factor que confunde los resultados. Es posible que el discreto efecto beneficioso de la combinación, si existe, sea debido a la mayor dosis de fármaco utilizado en la combinación.

No hay, por tanto, evidencia o pruebas de que la administración combinada de dos antipiréticos sea superior a la de cada uno de ellos por separado, es decir, que tengan una acción sinérgica, y no se ha investigado nunca la eficacia de la administración secuencial.

No obstante, se puede argüir que mediante la administración secuencial se da menos dosis de cada uno de los antipiréticos y, por tanto, disminuir los efectos adversos; sin embargo, se han descrito casos de intoxicación durante regímenes de utilización combinada<sup>(3)</sup>, incluso provocando la muerte.

La administración conjunta de AAS y paracetamol en el hombre modifica su metabolismo, encontrando niveles plasmáticos superiores a cuando se administran aisladamente<sup>(4)</sup>. En animales la excreción de paracetamol se afecta cuando se administra AAS y es posible que la hepatotoxicidad sea entonces mayor<sup>(5)</sup>.

Igualmente la administración de AAS modifica el metabolismo del ibuprofeno<sup>(6)</sup> y su administración conjunta apenas si tiene efecto aditivo como antiinflamatorio<sup>(7)</sup>. También existe riesgo, al menos teórico, de un aumento de nefrotoxicidad cuando se dan dosis alternantes de paracetamol y un antiinflamatorio no esteroideo (AINE)<sup>(8)</sup>, o de más de un AINE<sup>(9)</sup>.

El paracetamol y el ibuprofeno tienen un efecto antitérmico

dosis-dependiente, como se ha demostrado en diversos ensayos clínicos donde la utilización de 20 mg/kg/dosis de paracetamol es más eficaz que 10 mg/kg/dosis. Igualmente el ibuprofeno a dosis de 10 mg/kg/dosis es superior a su utilización a 7,5 mg/kg/dosis, sin evidenciarse un aumento de nefrotoxicidad<sup>(10)</sup>. En EE.UU. la dosis terapéutica recomendada de ibuprofeno es de 5 a 10 mg/kg/dosis cada 4 a 6 horas, con un máximo de 40 mg/kg/día<sup>(11)</sup>, es decir, superior a la aconsejada en España.

Respecto a la utilización secuencial de antitérmicos, hay un estudio teórico donde se hace una simulación computarizada y se demuestra que no se mantienen concentraciones terapéuticas de fármacos cuando se alternan AAS y paracetamol cada cuatro horas. Si se administran cada dos horas hay un riesgo de acúmulo de AAS y se pueden alcanzar niveles tóxicos<sup>(12)</sup>.

Por tanto, en casos de fiebre rebelde al tratamiento cabe preguntarse si verdaderamente es necesario mantener una normotermia (pregunta sin respuesta hoy en día y en la que no entraremos en discusión). Si se considera necesario, es más recomendable incrementar las dosis de antitérmico hasta alcanzar la dosis terapéutica máxima, que su administración secuencial.

## Bibliografía

- 1 Steele RW, Young FSH, Bass JW, Shirkey HC. Oral antipyretic therapy. Evaluation of aspirin-acetaminophen combination. *Am J Dis Child* 1972;**123**:204-206.
- 2 Similä S, Keinänen S, Kouvalainen K. Oral antipyretic therapy. Evaluation of benorylate, an Ester of Acetylsalicylic acid and paracetamol. *Eur J Pediatr* 1975;**121**:15-20.
- 3 Bickers RG, Roberts RJ. Combined aspirin/acetaminophen intoxication. *J Pediatr* 1979;**94**:1001-1003.
- 4 Genaro AR, Packman EW, De Long AF. Plasma levels of aspirin and acetaminophen produced by a single combined dose of aspirin and acetaminophen in man. *Am J Pharm* 1981;**153**:12-18.
- 5 Whitehouse W, Paul CJ, Thomas BH. Effect of aspirin on fate of 14C-acetaminophen in guinea pigs. *J Pharm Sci* 1975;**64**:819-822.
- 6 Kaiser DG, Glen EM. Aspirin-ibuprofen interaction in the adjuvant-induced polyarthritic rat. *Res Com Chem Path Pharmacol* 1974;**9**:583-586.
- 7 Grennan DM, Ferry DG, Ashworth ME, Kenny RE, Mackinnon M. The aspirin-ibuprofen interaction in rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol* 1979;**8**:497-503.
- 8 McIntire SC, Rubenstein RC, Gartner JC, Gilboa N, Ellis D. Dolor agudo en los flancos y disfunción renal reversible asociado con el uso de antiinflamatorios no esteroideos. *Pediatrics (ed esp)* 1993;**36**:159-161.
- 9 Henrich WL, Agodoa LE, Barrett B, Bennett WM, Blantz RC, Buckalew VM Jr y cols. Analgesics and the kidney: summary and recommendations to the scientific advisory board of the National Kidney Foundation from an Ad Hoc Committee of the National Kidney Foundation. *Am J Kid Dis* 1996;**27**:162-165.
- 10 Sidler J, Frey B, Baerlocher K. A double-blind comparison of ibuprofen and paracetamol in juvenile pyrexia. *Br J Clin Pract* 1990;**44** (Suppl 70):22-25.
- 11 Royal Pharmaceutical Society. Martindale. The extra pharmacopoeia, 31ª edición. Londres: 1996. p. 50-51.
- 12 Wilson JT, Brown RD, Pocchini JA. Efficacy, disposition and phar-