

Fiebre, Dolor y Analgésicos

Kelin Janeth Ávila Godoy, Luis José Ramírez Osorto, Fernando Javier Caceres Carranza, Gabriel Ricardo Oliva Hernández, Nancy Danubia Zelaya Sorto, German Humberto Ramos Baca, Rodolfo Danilo Suazo Barahona, Kristopher Joshuá Varela Barrientos, María Elena Silva Estrada, María Fernanda Aldana Galo, Sonia Alejandra Alemán García

Resumen

El dolor es una experiencia desagradable, asociada a daño tisular real o potencial. Se produce por mecanismos periféricos que involucran a los nociceptores y sus vías centrales. El dolor se clasifica en somático y visceral, este se conduce por la vía espinotalámica lateral y es controlado ya sea, por el mecanismo de la teoría de la compuerta y/o el SAE. Se considera fiebre cuando la temperatura corporal supera los 38 °C. La elevación de la temperatura está regulada por el hipotálamo en respuesta a pirógenos que activan la producción de PGE2 y AMPc. El dolor se maneja de acuerdo con la Escalera Analgésica, que incluye el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), opioides y coadyuvantes como los esteroides o los antidepresivos. En cambio, la temperatura puede regularse principalmente con el uso AINEs ya que estos inhiben la síntesis y liberación de prostaglandinas.

Palabras clave:

Dolor; Fiebre; Neurofisiología

OBJETIVOS DEL CAPÍTULO:

- Definir detalladamente el concepto de dolor y sus mecanismos fisiopatológicos.
- Describir el mecanismo de acción, las indicaciones y los efectos adversos de los fármacos analgésicos de uso frecuente.
- Explicar de manera plena los procesos fisiopatológicos involucrados en la producción de fiebre.
- Resumir el mecanismo de acción, las indicaciones y los efectos secundarios de los fármacos utilizados en el manejo de la fiebre.

CÓMO CITAR

Ávila Godoy, K. J., Ramírez Osorto, L. J., Caceres Carranza, F. J., Oliva Hernández, G. R., Zelaya Sorto, N. D., Ramos Baca, G. H., Suazo Barahona, R. D., Varela Barrientos, K. J., Silva Estrada, M. E., Aldana Galo, M. F., y Alemán García, S. A. (2024). Examen físico. En L. J. Ramírez Osorto, F. J. Caceres Carranza, G. H. Ramos Baca, K. J. Ávila Godoy, R. D. Suazo Barahona, G. R. Oliva Hernández, G. S. Henríquez Pérez, y N. D. Zelaya Sorto(Eds). *Manual esencial de fisiopatología y farmacología. Tomo I.* (pp. 73-89). Religación Press. <http://doi.org/10.46652/religacionpress.177.c215>



INTRODUCCIÓN

Desde su propio nacimiento, la humanidad ha luchado contra el dolor. Este fue definido con cierta poesía por Albert Schweitzer quien lo llamó “el más terrible de los Señores de la Humanidad”. Tan antiguo es su tratamiento que en “La Odisea”, Homero describe acerca de un medicamento que “tomado con el vino producía el absoluto olvido de las penas”.

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor, lo define como una experiencia sensorial o emocional desagradable, asociada a daño tisular real o potencial, o bien descrita en términos de tal daño. El dolor es, por tanto, una experiencia subjetiva.

Así como el dolor, la fiebre ha sido un fiel acompañante de la humanidad. Los sumerios, fueron los primeros en registrarla en reportes médicos a través de pictogramas. En ellos el dibujo de pequeñas hogueras representaba las zonas corporales afebradas.

Hoy en día, se sabe que la fiebre es una respuesta adaptativa estereotipada, que se expresa como una elevación regulada de la temperatura corporal por encima de los valores normales, en función del ritmo circadiano.

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS GENERALES DEL DOLOR

Los mecanismos fisiopatológicos del dolor son múltiples, complejos y están compuestos por la interacción de neuronas de primer, segundo y tercer orden.² Estos mecanismos se dividen en:

Mecanismos Periféricos

Los mecanismos periféricos están dados por los nociceptores, su principal función es diferenciar los estímulos inocuos de los lesivos, esto lo realizan ignorando los estímulos de baja intensidad, codificando los estímulos lesivos de acuerdo a un rango de intensidad y trasmitiéndolos al SNC.³

Los nociceptores están constituidos por nervios periféricos, en su interior contienen los axones de tres clases de neuronas: axones de neuronas sensoriales aferentes, axones de neuronas motoras y axones de neuronas simpáticas posganglionares. (Ver figura 3-1)

Las neuronas aferentes se clasifican por su diámetro, su grado de mielinización y por su velocidad de conducción, definiéndose como:

- Fibras aferentes A β : son de mayor calibre, mielínicas y producen respuestas máximas a roces ligeros como el tacto superficial.
- Fibras aferentes A δ : son de menor calibre, con diámetro de 1.5 μ m, mielínicas, transmiten impulsos a velocidades entre 6m/s y 30 m/s. Se han clasificado en tipo I, que son específicas para estímulos mecánicos y tipo II, sensibles a los estímulos térmicos.^{4,5}
- Fibras aferentes tipo C: amielínicas, con diámetro entre 0.3 y 1.5 μ m, son nociceptores polimodales que transmiten impulsos a velocidades entre 0.5m/s y 2m/s.⁴

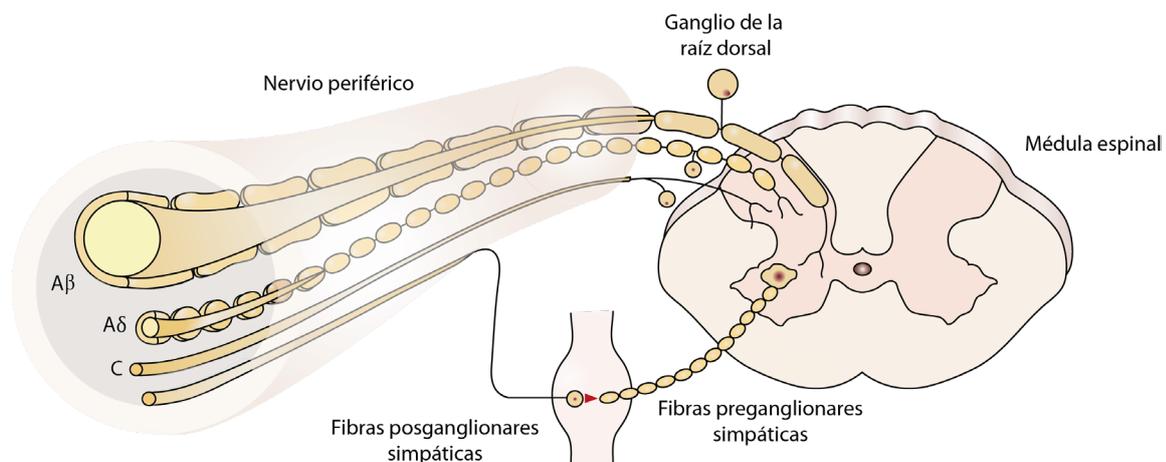


Figura 3-1 Fibras nociceptivas.

Las fibras nociceptivas aferentes primarias, incluyen las grandes fibras mielínicas tipo A, mismas que se subdividen en fibras A β y A δ ; y las fibras amielínicas tipo C. Los cuerpos celulares de las fibras A se encuentran en el ganglio radicular posterior. Imagen por: Luis José Ramírez Osorto. Editado de: Jameson (2018). Harrison Principios de medicina interna: Volumen 1.

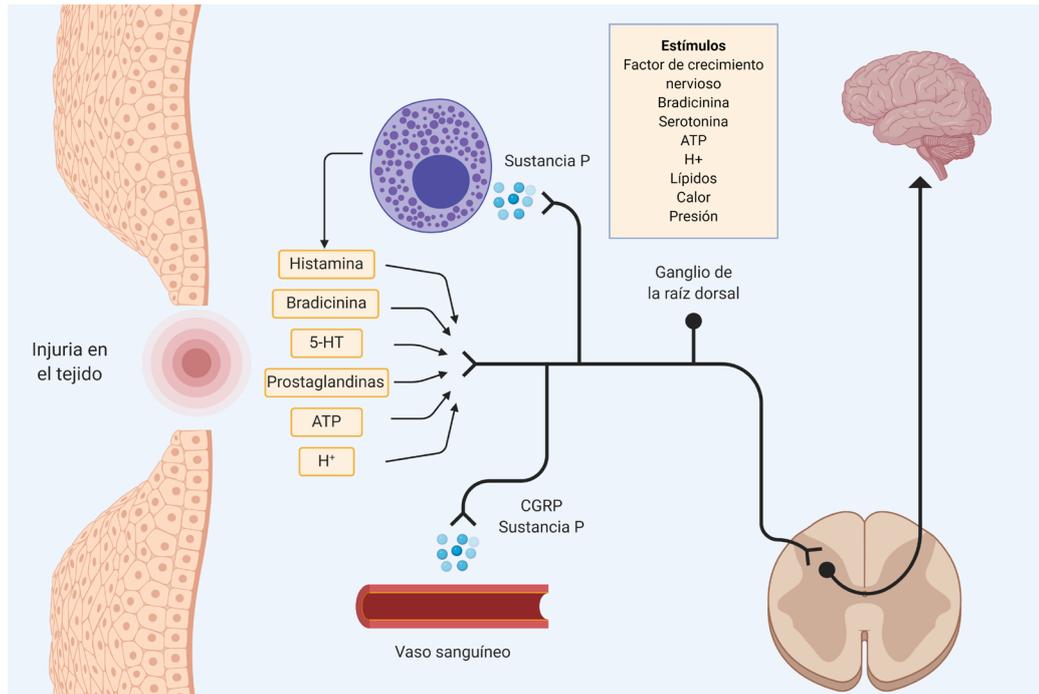


Figura 3-2 Mediadores periféricos del dolor.

Cuando un tejido se lesiona, se liberan moléculas inflamatorias, estas además de estimular las células inmunes, también estimulan las terminaciones nociceptivas. Las prostaglandinas son esenciales para la sensibilización periférica, estas aumentan los conductos iónicos activados por voltaje y por sustancias químicas, como consecuencia aumenta la excitabilidad por reducción en el umbral del dolor. Imagen por: Luis José Ramírez Osorto, adaptada de Biorender. Editado de: Ganong (2012). Fisiología médica.

Estimulación de los Nociceptores

Los nociceptores responden a varios tipos de estímulo, incluidos mecánicos, térmicos y químicos. Algunos receptores responden a un solo tipo (mecánico o térmico) y otros, llamados receptores polimodales responden a los 3 tipos de estimulación.

Sensibilización de los Nociceptores

Al aplicar estímulos intensos, repetidos o prolongados a un tejido lesionado o inflamado, se observa que el umbral de excitación de los nociceptores sufre un descenso y que la frecuencia de descarga aumenta, independiente de la intensidad del estímulo. La sensibilización puede ser:

- Se considera periférica cuando en los tejidos dañados, los mediadores inflamatorios activan la transducción de la señal intracelular en los nociceptores ², disminuyendo el umbral nociceptivo y facilitando la recuperación tisular. ³
- La sensibilización central ocurre cuando la actividad generada por los nociceptores durante la inflamación, intensifica la

excitabilidad de las células nerviosas en el asta dorsal de la médula espinal. Así los estímulos que normalmente serían inocuos, pueden producir dolor, fenómeno que se llama alodinia. ²

Los nociceptores aferentes contienen mediadores periféricos, que se liberan cuando las terminales se estimulan, estos son: (Ver figura 3-2)

- **Prostaglandinas, prostaciclina, leucotrienos y tromboxanos:** producen y potencian el dolor, sensibilizan los receptores y promueven la hiperalgesia.
- **Sustancia P, Histamina, Serotonina:** son sensibilizadores de nociceptores.
- **Bradicinina:** Activa los nociceptores a través de la fosfolipasa C y los sensibiliza mediante la fosfolipasa A2.
- **Hidrogeniones y ATP:** los primeros aumentan la conductancia iónica de sodio y calcio, el ATP aumenta el potasio, produciendo dolor agudo.
- **Opioides endógenos:** activan los receptores delta y kappa en las terminaciones posganglionares simpáticas y bloquean la síntesis de prostaglandinas E2, reduciendo la hiperalgesia en áreas inflamatorias y en tejidos lesionados. ³

Mecanismos Centrales o Vía del Dolor

Los axones de los nociceptores penetran a través de las raíces dorsales de los nervios periféricos en la médula espinal y terminan en las astas posteriores de la sustancia gris medular.

Los axones de las neuronas medulares posteriores, forman el Haz espinotálamico contralateral, llamado así por su decusación hacia el asta anterior de la sustancia blanca medular, lleva sus fibras hacia bulbo raquídeo, la protuberancia y el mesencéfalo. (Ver figura 3-3)

En su ascenso el haz espinotálamico se subdivide en:

- **Haz neoespinalámico:** sus axones ascienden directamente al tálamo y envía proyecciones a la corteza somatosensorial, mediando los componentes sensoriales del dolor, es decir, su sitio, intensidad y características.
- **Haz paleoespinalámico:** se proyecta hacia el sistema de activación reticular (SARA), este a su vez lleva el estímulo doloroso hacia el tálamo y a la corteza, en particular a la corteza prefrontal.

La sustancia gris periacueductal (SGPA) es conocida como el Centro Analgésico Endógeno y se asocia al sistema límbico, sus neuronas descienden al núcleo magno del rafé (NMR) y junto con la formación reticular, constituyen la médula ventromedial rostral (RVM).

Las neuronas de la RVM se proyectan hacia el asta posterior de la médula espinal por medio del fascículo dorsolateral, en donde modulan las fibras de dolor primarias. 2,4 Esta modulación es bidireccional debido sus grupos neuronales, que son:

- **Células On:** son activadas por el estímulo doloroso. Pueden inhibirse directamente por los opioides ya que posees receptores para estos.
- **Células Off:** se inhiben por los estímulos dolorosos y se activan con la administración de morfina. Otros compuestos relacionados a la producción de analgesia son las encefalinas y endorfinas.⁶

- **Células Neutrales:** son la red de interneuronas entre la SPGA y la RVM, estas se han dividido en dos subpoblaciones:

- » **Interneuronas GABAérgica:** se inhiben por los opioides y los endocannabinoides, ya que poseen receptores para ambos; al hacerlo, una señal activa las células Off. La inhibición On y activación Off, produce la analgesia.
- » **Interneuronas Glutamatérgica:** al excitarse liberan glutamato que favorece la activación de receptores

¿SABÍAS QUE...

Las cortezas prelímbica e infralímbica, integran el dolor y la liberación de endocannabinoides, por lo que se han asociado a la inducción de analgesia condicionada por el miedo.

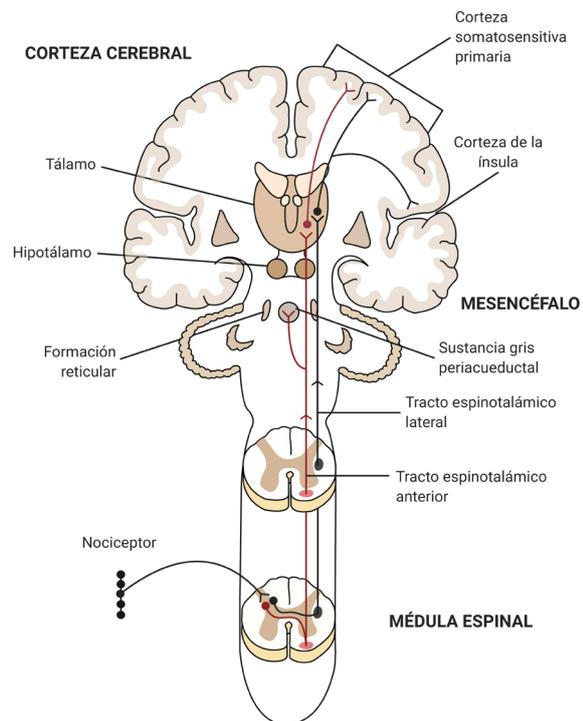


Figura 3-3 Fascículos de la Vía del Dolor.

Los estímulos que activan las terminaciones aferentes nociceptivas entran por el asta posterior de la médula espinal, aquí las fibras para el dolor rápido hacen sinapsis con la lámina marginal en la neurona de segundo orden, esta envía fibras hacia el lado contralateral y ascienden como el fascículo espinotálamico lateral, las fibras para el dolor lento hacen sinapsis con la sustancia gelatinosa de Rolando, donde surgen fibras que cruzan hacia el lado contralateral anterior y ascienden como el fascículo espinotálamico anterior. Imagen por: Luis José Ramírez Osorto.

Para poder excitar a las neuronas a nivel central, se necesitan mediadores:

- El ácido glutámico es el primero en liberarse, es agonista para todos los receptores y transmite la nocicepción rápida.
- La sustancia P se libera ante un estímulo eléctrico periférico y potencia el efecto excitador del ácido glutámico.
- La calcitonina y péptido vinculado al gen de calcitonina (CGRP) aumentan la liberación y el efecto de la sustancia P y del glutamato.
- El ATP y la somatostatina modulan la sensación dolorosa a nivel espinal.^{3,4}

- El **dolor rápido**, viaja a través de las fibras periféricas A-delta de gran diámetro, a una velocidad de 0.1 segundos después del estímulo, alerta al cuerpo para una respuesta protectora temprana. El paciente describe este dolor como afilado, agudo o punzante, estando casi limitado a la piel; se asocia a la percepción somática y se desencadena por estímulos mecánicos y térmicos.
- El **dolor lento**, viaja por fibras periféricas tipo C, se percibe un segundo o más después del estímulo y está relacionado con la percepción visceral.⁶ A diferencia del dolor rápido, este solo puede desencadenarse por estímulos químicos.

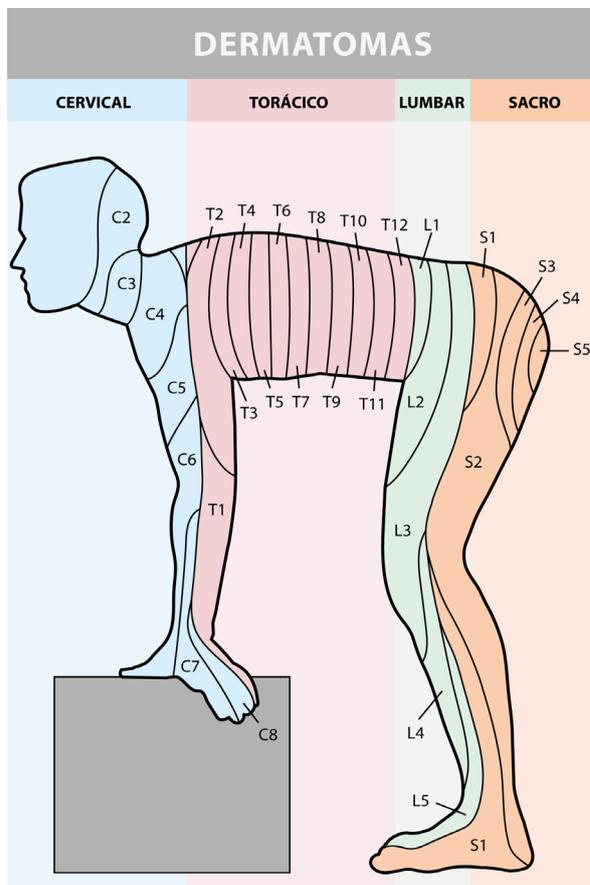


Figura 3-4 Dermatomas. Un dermatoma es un segmento de la piel inervado por un nervio raquídeo. La exploración de la sensibilidad táctil fina se realiza siguiendo la distribución dermatomérica. Es posible identificar el nervio espinal afectado y dar un diagnóstico certero. Imagen por: Luis José Ramírez Osorto. Editado de: Koeppen & Stanton (2018).

Algunos tipos especiales de dolor son el referido, las cefaleas y el neuropático, cuyos mecanismos fisiopatológicos difieren con el mecanismo general del dolor.

El dolor referido, se ve asociado al dolor visceral porque las zonas que abarcan las vías nerviosas de dichas vísceras, se solapan con las zonas abarcadas por las vías del dolor somático, pues realizan sinapsis en las mismas neuronas de segundo orden, situación manifestada en la distribución de los dermatomas.⁷ (Ver figura 3-4)

Las cefaleas pueden clasificarse según su origen:

- Intracraneales, se dan en áreas sensitivas al dolor en la bóveda craneana, estas incluyen los senos venosos, el tentorio, la duramadre e incluso los vasos sanguíneos de las meninges.
- Extracraneales, se dan por espasmos musculares asociados a tensión emocional, por irritación nasal o de sus estructuras accesorias y por alteraciones oculares.⁷

TIPOS DE DOLOR

El dolor puede clasificarse en dos grandes categorías según su aparición:

TABLA 3-1. PROCESOS PRODUCTORES DE DOLOR NEUROPÁTICO	
PERIFÉRICOS	CENTRALES
Una reacción inflamatoria e inmunológica subsecuente a una lesión nerviosa.	Alteraciones medulares de mediadores, receptores y neuronas.
Neurogénesis anormal luego de la lesión.	Sensibilización dependiente de uso (aumento del dolor tras la repetición).
Alteraciones en canales iónicos y receptores de membrana.	Fallo en mecanismos de control.
	Alteraciones en vías noradrenérgicas y serotoninérgicas.

Respecto al dolor neuropático, este es causado por una lesión del sistema nervioso neurosensorial e incluye tres procesos periféricos y cuatro procesos centrales. (Ver tabla 3-1)

Control del dolor

La teoría de la compuerta sugiere que, en la sustancia gelatinosa de la lámina II de Rexed, en las astas posteriores de la médula espinal, puede ocurrir inhibición del dolor por parte de neuronas conectoras, debido a que reciben información sobre tacto y presión no dolorosos.⁵

El cierre de compuerta para el dolor se da por la sobrecarga de estímulos, y por lo tanto al terminar el estímulo no doloroso, el estímulo doloroso se sobrepone.

Se ha descubierto una fuga en la teoría de la compuerta, en el prurito, los pruriceptores convergen con los nociceptores, pero aún permiten la sensación de prurito y dolor leve.⁵

FARMACOTERAPIA DEL DOLOR

La finalidad de los fármacos utilizados en el manejo del dolor, es disminuir los procesos de sensibilización de las vías nerviosas mediante sus acciones en las reacciones inflamatorias asociadas, pueden además bloquear totalmente la transmisión del estímulo nervioso, evitando que éste sea procesado e interpretado en las estructuras corticales superiores.

Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs)

Mecanismo de acción

Los AINEs actúan en la vía del ácido araquidónico bloqueando la producción de prostaglandinas, pueden inhibir de forma selectiva o generalizada, las isoformas de la ciclooxigenasa (COX), COX-1 y COX-2 respectivamente. (Ver figura 3-5)

Formas de unión a la COX-1:

- Unión rápida y reversible. (Ibuprofeno)
- Unión rápida, de baja afinidad, reversible, seguida de una unión más lenta, dependiente del tiempo, gran afinidad y lentamente reversible. (Flurbiprofeno)
- Unión rápida, reversible, seguida de una modificación irreversible covalente. (Aspirina). El efecto es más duradero, ya que las modificaciones irreversibles inducen la síntesis de nuevas moléculas de COX para reemplazar las que han sido modificadas por el fármaco.¹⁰

[RECUERDA]

La acción del paracetamol sobre la COX-1 y COX-2 es ligera a nivel periférico, debido a una elevada concentración de peróxidos, pero si es capaz de reducir la síntesis de prostaglandinas en presencia de escaso peróxido, como en el cerebro, por tanto es un analgésico y un antipirético, pero no es un antiinflamatorio.¹⁰

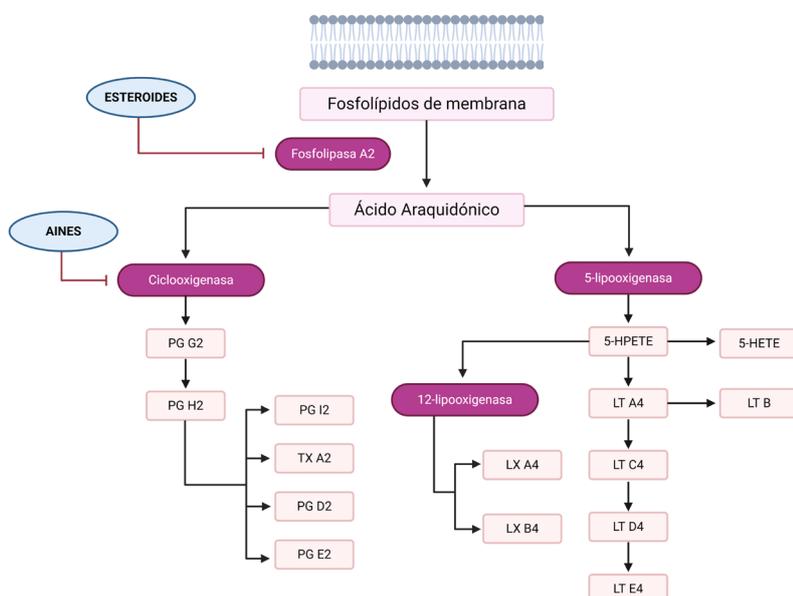


Figura 3-5 Síntesis de eicosanoides.

Los eicosanoides son derivados del ácido araquidónico. La síntesis inicia con una molécula de fosfolípidos de membrana, en dicha reacción participa la fosfolipasa A2, la fosfolipasa C y diglicérido lipasa. Cuando se libera el ácido araquidónico este es el sustrato de las ciclooxigenasas (COX) (COX-1 y COX-2), cuyos productos son las prostaglandinas; si el sustrato es la lipooxigenasa, los productos son los leucotrienos. Tromboxano sintasa es el nombre que recibe la COX en los trombocitos. Imagen por: Luis José Ramírez Osorto.

Formas de Unión a la COX-2: Los agentes específicos producen una unión reversible dependiente del tiempo.

Clasificación de los AINEs

Según su estructura química, los AINEs se clasifican en diversos grupos. Con el objeto de valorar la acción sobre los distintos órganos y la posible toxicidad es útil clasificarlos según el grado de inhibición de las enzimas de la ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2), contando con dos grupos genéricos, los AINEs clásicos o no selectivos y los selectivos de la COX-2. (Ver tabla 3– 2)

Indicaciones

Los AINEs son indicados en condiciones de fiebre, dolor e inflamación. Al enfocarse específicamente en sus efectos analgésicos, éstos son eficaces en dolores de intensidad leve a moderada.¹⁰

Efectos Adversos

Los AINEs presentan una amplia gama de efectos adversos, estos pueden ser minimizados mediante el uso de la menor dosis efectiva durante el periodo de tiempo más corto posible.

Los efectos van desde afecciones renales, algunos efectos neurológicos, hepatotoxicidad y reacciones de hipersensibilidad; pero los efectos adversos de mayor relevancia clínica por su alta incidencia son los efectos gastrointestinales y cardiovasculares.¹¹

- Los **efectos gastrointestinales**, incluyen dispepsia, dolor abdominal, anorexia y náuseas y complicaciones por el uso crónico, como lesiones erosivas o ulcerosas. Esto se debe a la inhibición de la COX-1, que a su vez disminuye la producción de prostaglandinas protectoras de la mucosa gástrica (PGI2 y PGE1).
- Las **afectaciones cardiovasculares** se asocian a la inhibición de la COX-1, ya que al ser esta inhibida induce la agregación plaquetaria; también se asocia a la inhibición selectiva de COX-2, misma que ocasiona inhibición de la formación de PGI2 que es un vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria. Al no inhibir la formación de Tromboxano A2, se genera un desbalance, causando que éste sus efectos protrombóticos y aterogénicos no tengan antagonismo directo, esto incrementa el riesgo de trombosis.

TABLA 3-2 CLASIFICACIÓN DE LOS AINEs		
INHIBIDORES NO SELECTIVOS COX	Derivados del ácido salicílico	Aspirina, salicilato de sodio, acetilsalicilato de lisina,
	Derivados del paraaminofenol	Paracetamol, propacetamol, fenazpiridina
	Derivados de las pirozolonas	Metamizol, propifenazona, fenilbutazona
	Derivados de ácido propiónico	Ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno
	Derivados del ácido acético: Indolacéticos	Indometacina
	Derivados del ácido acético: Pirrolacéticos	Tolmetina, ketorolaco, sulindaco
	Derivados del ácido acético: Fenilacéticos	Diclofenaco, aceclofenaco
	Derivados del ácido acético: Naftilacéticos	Nabumetona
	Derivados del ácido enólico	Piroxicam, Tenoxicam
	Derivados del ácido antranílico	Ácido mefenámico, Ácido meclofenámico
INHIBIDORES SE-LECTIVOS COX-2	Oxicams	Meloxicam
	Sulfoanilida	Nimesulida
	Derivados del ácido acético: Indolacéticos	Etolodaco
	Coxibs	Celecoxib, etoricoxib, valdecoxib

ACCIÓN OPIÁCEA PAG

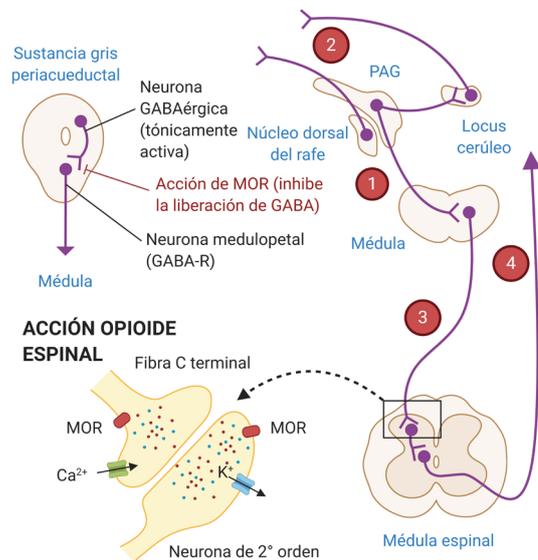


Figura 3–6 Mecanismo de Acción de los Opioides.

Los opioides al unirse a los receptores μ y δ provocan la apertura de los canales de K+, al abrirse estos canales, el potasio sale de la célula y se hiperpolariza la membrana. Cuando se agonizan los receptores K+, se cierran los canales de Ca²⁺ provocando que no libere neurotransmisor, bloqueando la transmisión del impulso. Imagen por: Luis José Ramírez Osorto. Editado de: Goodman, L. S. (2019). Las bases farmacológicas de la terapéutica.

Siendo medicamentos que pueden considerarse “de uso cotidiano”, debe tenerse en cuenta los factores de riesgo como la edad (mayor de 60 años), antecedentes de úlcera péptica y el uso combinado de dos o más AINEs; ya que estas condiciones potencian los efectos adversos.

Fármacos Opioides

Los opioides son un grupo de fármacos, anteriormente conocidos como narcóticos, su propiedad terapéutica principal es la analgesia. Estos incluyen sustancias naturales denominadas opiáceos, como la morfina, y fármacos sintéticos o semisintéticos, con acciones similares a la morfina.¹⁴

Mecanismo de acción

Su acción es el resultado de una interacción combinada sobre cuatro tipos de receptores (μ , δ , κ y ORL), ubicados desde la corteza cerebral a la médula espinal, estos intervienen en las vías de la sensibilidad nociceptiva.¹⁵ (Ver figura 3-6)

Al ser activados, estos receptores afectan la actividad neuronal, así:

- Inhibición de los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje en las neuronas primarias, disminuyendo la liberación de neurotransmisores presinápticos.
- Activación de los canales intracelulares de K^+ , generando una hiperpolarización postsináptica.
- Estas acciones conducen a la disminución de la excitabilidad neuronal.¹⁵

Clasificación de los Opioides

Los analgésicos opioides, se pueden clasificar utilizando diferentes criterios, ya sea por su origen, por su estructura química, por la intensidad del dolor que pueden suprimir; por el tipo de interacción con el receptor (m , d y k), por eficacia o duración. (Ver tabla 3-3)

TABLA 3-3 CLASIFICACIÓN DE LOS OPIOIDES

ANÁLOGOS DE LA MORFINA	Morfina, heroína, codeína, hidromorfona, dextrometorfano, buprenofina, oxycodona
DERIVADOS FENILPIPERIDÍNICOS	Meperidina (petidina), Difenoxilato, Loperamida, Fentanilos
ANÁLOGOS DE METADONA	Metadona y propoxifeno
OPIOIDES DE ACCIÓN MIXTA	Tramadol, tapentadol
PENTAZOCINA	
ANTAGONISTAS	Naloxona, naloxegol, naltrexona, metilnaltrexona

Indicaciones y Efectos adversos

Los opioides son reconocidos por ser los fármacos de mejor eficacia analgésica, pero estos también poseen efectos antitusígenos, antidiarreicos, antidisnéicos y antiastringentes. Debido a sus propiedades analgésicas, el uso de los opioides; contrario al uso de los AINEs, suele ir dirigido al manejo del dolor grave.

Por sus efectos secundarios infrecuentes, pero deteriorantes y letales, el uso de opioides es regulado.¹⁶ Estas complicaciones suelen clasificarse en:

- Efectos adversos comunes:
 - » Agudos: Náuseas, vómitos, somnolencia, inestabilidad y confusión
 - » Crónicos: Estreñimiento, náuseas y vómitos
- Esporádicos: Sequedad de boca, inquietud, prurito, alucinaciones y mioclonías
- Infrecuentes: Depresión respiratoria y dependencia¹¹

Antiinflamatorios esteroideos

Los glucocorticoides suprimen la mayor parte de la cadena de reacción inflamatoria ya que inhiben la fosfolipasa A2, bloqueando consecuentemente, la síntesis de interleucinas y citocinas proinflamatorias. Su uso como analgésicos es inusual.¹⁰

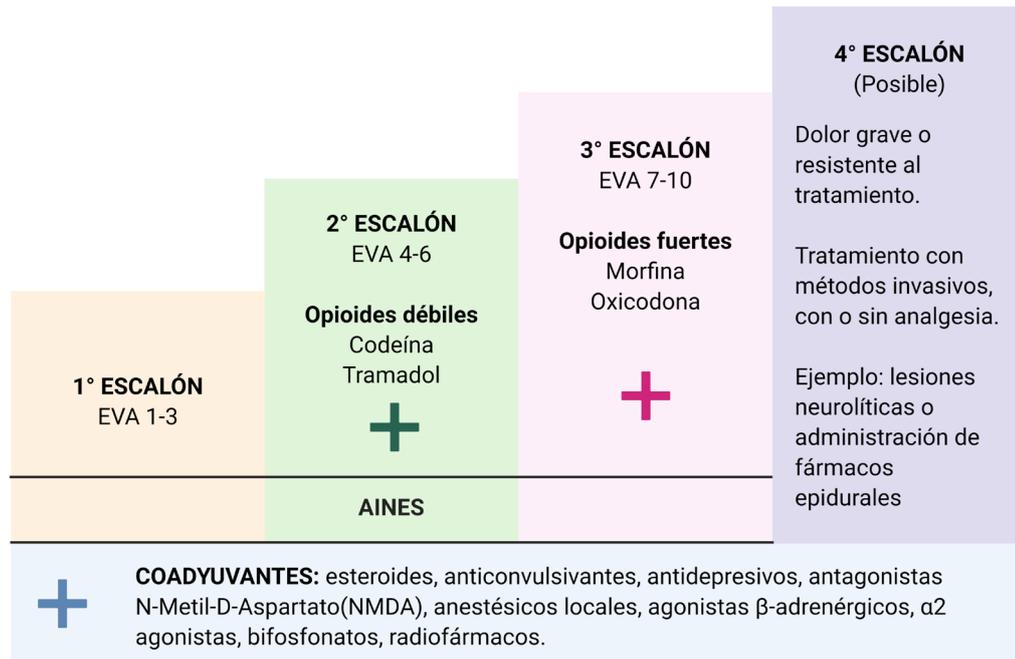


Figura 3-6 Escalera analgésica para el Dolor.

La escalera de la OMS representa el tratamiento escalonado para el dolor. El primer escalón corresponde al dolor leve, indicando la administración de fármacos No opioides +/- un coadyuvante. El segundo escalón corresponde al dolor moderado, el cual debe tratarse con el uso de Opioides débiles +/- No opioides +/- coadyuvantes, el tercer escalón del dolor severo indica el uso de opioides fuertes +/- No opioides +/- coadyuvantes. El último escalón indica las alternativas terapéuticas para casos resistentes al tratamiento previo. Imagen por: Luis José Ramírez Osorto. Editado de: Escalera analgésica de la OMS. Caner Pain Release, Volumen 19, Número 1, 2006

Escalera analgésica

La OMS, en pro del establecimiento de una guía para el manejo del paciente con dolor, elaboró en 1986 una escala de analgesia, para el tratamiento según la intensidad del mismo y orientada al paciente hospitalizado.

Como principio fundamental la terapia analgésica se debe basar en la etiología del dolor, buscando un manejo que permita combinar diferentes vías de administración y distintos fármacos. (Ver figura 3-8)

¿SABÍAS QUE..

Históricamente, la escalera analgésica fue creada para abordar el tratamiento del dolor en los pacientes oncológicos; sin embargo, debido a su alta efectividad terapéutica, se utiliza para el manejo de dolor agudo en general. ¹⁷

A pesar de mencionar los coadyuvantes solo en el primer escalón de la Escalera analgésica, existe la posibilidad de usarlos en cualquier escalón según la situación clínica y la causa del dolor. ^{17, 18}

BASES FISIOPATOGICAS DE LA REGULACIÓN TERMICA CORPORAL

La temperatura corporal, en cualquier momento, representa un equilibrio entre la ganancia y la pérdida de calor. (Ver figura 3-7).

El calor corporal se genera en los tejidos centrales del organismo, se transfiere hacia la superficie cutánea por medio de la sangre y se libera hacia el ambiente que circunda el cuerpo. ³³

¿SABÍAS QUE...

El ejercicio puede incrementar hasta 10 veces la producción de calor metabólico.

La temperatura corporal se eleva cuando existe fiebre, por efecto de los cambios del valor de referencia del centro de regulación de la temperatura ubicado en el hipotálamo, que son mediados por citocinas y receptores tipo Toll.

La temperatura corporal se incrementa en la hipertermia debido a producción excesiva de calor, su disipación inadecuada o un fallo de los mecanismos reguladores.

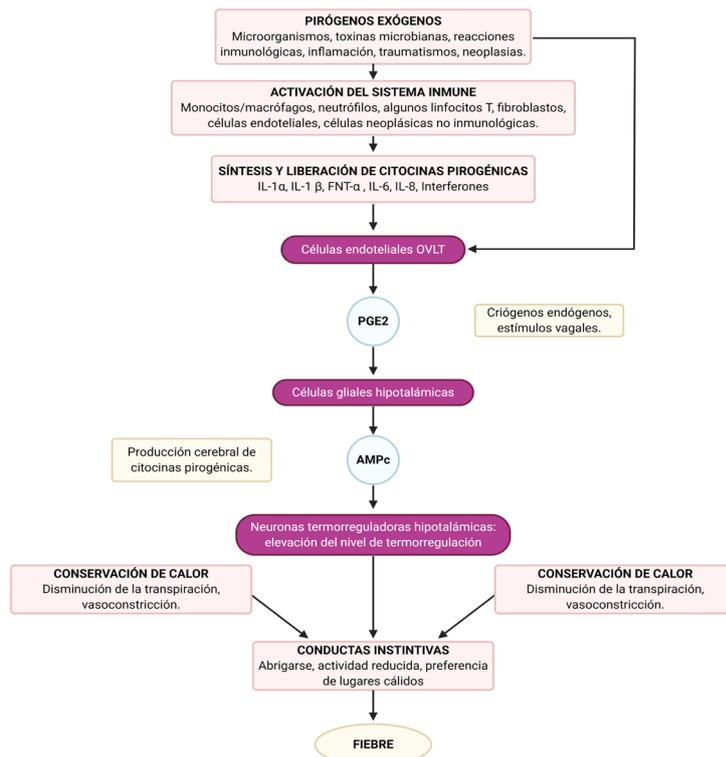


Figura 3–7 Mecanismo Fisiopatológico en la producción de la Fiebre.

En esta intervienen los pirógenos exógenos como principales productores del estímulo lesivo, seguido de la producción de pirógenos endógenos que median la síntesis de citocinas y factores como la prostaglandina E2 y AMPc, principales reguladores del termóstato hipotalámico. Imagen por: Luis José Ramírez Osorto, adaptada de Biorender. Editado de: Argente, H. A., & Álvarez, M. E. (2013). Semiología médica: fisiopatología, semiotecnica y propedéutica : enseñanza-aprendizaje centrada en la persona.

Mecanismos reguladores

La mayor parte de los procesos bioquímicos en el organismo recibe influencia de los cambios de la temperatura. Los procesos metabólicos se aceleran o ralentizan según se incrementa o baja la temperatura corporal, además varía con el ejercicio y los extremos de la temperatura ambiental.

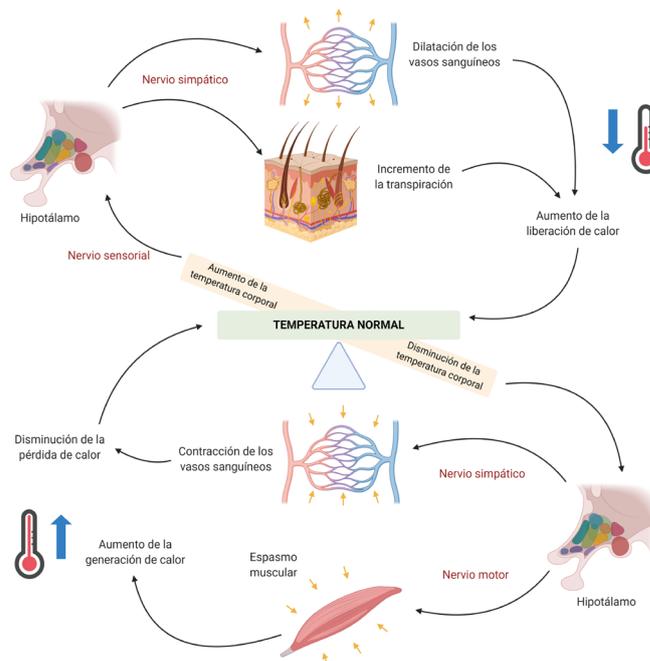


Figura 3–8 Mecanismo productores y disipadores del calor corporal.

Los mecanismos productores de calor y pérdida del mismo, están en constante regulación y equilibrio. Participan las vías sinápticas y el centro hipotalámico para incrementar la transpiración y liberación del calor. Su contraparte la realizan las fibras musculares y vasos sanguíneos. Imagen por: Luis José Ramírez Osorto, adaptada de Biorender.

Mecanismos productores de calor

El metabolismo es la fuente principal del organismo para la producción de calor o termogénesis. Muchos factores tienen impacto sobre la tasa metabólica:

- La **tasa metabólica** de cada célula.
- Cualquier factor que incremente la tasa de metabolismo basal (TMB), como la **actividad muscular**.
- El **metabolismo hormonal** generado por la tiroxina, la hormona del crecimiento o la testosterona.
- Cualquier **metabolismo adicional** consecuencia de la estimulación celular que el sistema nervioso simpático ejerce. O proveniente de la actividad química celular.
- El **efecto termógeno de la digestión**, absorción o almacenamiento de los alimentos.³³

Los neurotransmisores simpáticos, adrenalina y noradrenalina, se liberan cuando se requiere un aumento de la temperatura corporal, a nivel celular desplazan el metabolismo corporal hacia la producción de calor omitiendo la producción de energía. Ésta puede ser una de las razones por las que la fiebre tiende a generar sensaciones de debilidad y fatiga.

El estremecimiento es iniciado por impulsos que provienen del hipotálamo. Si bien es un intento para disminuir la temperatura corporal, en realidad la eleva y aumenta el consumo de oxígeno alrededor del 40%.

El primer cambio muscular que se presenta con el estremecimiento es un incremento general del tono muscular, al que sigue un temblor rítmico oscilatorio que implica un reflejo medular que controla el tono de los músculos.³³

Mecanismos de pérdida de calor

La mayor parte de las pérdidas corporales de calor tiene lugar en la superficie cutánea como calor proveniente de la sangre que se desplaza hacia la piel y desde ahí hacia el ambiente circundante.

Existen anastomosis arteriovenosas (AV) numerosas bajo la superficie cutánea que permiten que la sangre pase de modo directo del sistema arterial al venoso. Estas anastomosis AV son en gran medida como los radiadores de un sistema de calentamiento.

[RECUERDA]

Los **pirógenos exógenos** pueden estimular directamente el **órgano vasculoso** de la **lámina terminal**, debido a que es altamente vascularizado y carece de barrera hematoencefálica, lo que permite su estimulación directa.

La contracción de los músculos pilomotores de la piel, que levantan el vello cutáneo y generan la llamada piel de gallina, también ayuda a conservar calor al reducir el área de superficie disponible para su pérdida.

El calor se pierde del organismo por radiación, conducción y convección en la superficie cutánea; por la evaporación del sudor y la transpiración insensible; por la exhalación del aire que se ha calentado y humidificado; y por la pérdida de calor en la orina y las heces.

De estos mecanismos, sólo las pérdidas de calor que se presentan en la superficie cutánea están bajo el control directo del hipotálamo.

MECANISMO FISIOPATOLÓGICO DE LA FIEBRE

La fiebre se presenta como un reajuste hacia un valor mayor de temperatura del centro termorregulador del hipotálamo; este reajuste se debe a la acción de moléculas que inducen fiebre, llamadas pirógenos. Hay dos tipos de pirógenos:

- Los pirógenos exógenos derivan de moléculas de virus, bacterias, parásitos, hongos e incluso fármacos, estos pirógenos exógenos estimulan la producción de los pirógenos endógenos.
- Los pirógenos endógenos son citocinas producidas por las células del sistema inmunológico innato. Algunos de estos son la interleucina 1, interleucina 6, factor de necrosis tumoral e interferones.

Una vez son sintetizadas las citocinas pirógenas, estas llegan mediante la circulación sanguínea al SNC, específicamente al organum vasculosum de la lámina terminal (VOLT) en el hipotálamo anterior, donde se unen a receptores neuronales induciendo la síntesis de prostaglandinas E2 y adenosina monofosfato cíclico, estos son los responsables del reajuste hacia un valor de referencia mayor de temperatura.

Cuando se estimula el VOLT, aumenta la producción de prostaglandinas, estas actúan sobre el núcleo preóptico hipotalámico disminuyendo la velocidad de descarga de las neuronas sensibles al calor y provocando fiebre.^{22, 24} (Ver figura 3-7)

HIPERTERMIA

Es un incremento no controlado de la temperatura corporal, que rebasa la capacidad del organismo para perder calor. No cambia el nivel umbral o punto de

reajuste del centro termorregulador del hipotálamo, y en su patogenia no participan moléculas pirógenas.³⁴ Factores predisponentes:

- Realizar ejercicios musculares continuos durante periodos prolongados.
- Ancianos con capacidad disminuidas de percibir los cambios de temperatura^{6,9}
- Fármacos que aumentan el tono muscular y el metabolismo, o reducen la pérdida de calor. Ej. Neurolépticos, diuréticos, fármacos anticolinérgicos)
- Lactantes y niños pequeños encerrados en automóviles en climas cálido
- La hipertermia incluye: calambres por calor, agotamiento por calor, golpe por calor, hipertermia maligna y síndrome neuroléptico maligno.

Farmacoterapia de la fiebre

- La aspirina y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) disminuyen la temperatura corporal siempre y cuando esté elevada. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la enzima ciclooxigenasa a nivel central y periférico, con la consiguiente reducción de la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos.²⁸ La clasificación de los AINEs se describe en la tabla 3-2.
- Las principales funciones y reacciones adversas de los antipiréticos, se describen en la tabla 3-4 y 3-5 respectivamente.

TABLA 3-4 FAMILIAS FARMACOLÓGICAS Y SU FUNCIÓN ANALGÉSICA/ANTIPIRÉTICA

FAMILIA	FUNCIÓN ANALGÉSICA	FUNCIÓN ANTIPIRÉTICA
Derivados de paraaminofenoles	Menor	Mayor
Derivados del pirazol	Menor	Mayor
Derivados de salicilatos	Moderada	Moderada
Opiáceos	Alta	Nula
Derivados del ácido acético	Moderada	Moderada
Inhibidores selectivos de la COX-2	Mayor	Menor
Derivados del ácido propiónico	Mayor	Menor

TABLA 3— 5 GENERALIDADES Y EFECTOS ADVERSOS DE LOS ANALGÉSICOS

FÁRMACO	CONSIDERACIONES Y EFECTOS SECUNDARIOS
PARACETAMOL ³⁰	No tiene efecto antiinflamatorio ni antiagregante plaquetario. Sin erosiones ni úlceras gastrointestinales. Riesgo de hepatotoxicidad. Muy seguro a dosis terapéuticas, por lo que es el analgésico antipirético más empleado a nivel mundial.
IBUPROFENO ²⁹	Derivado del ácido propiónico. A dosis altas disminuye la producción de citocinas y la liberación de enzimas lisosomales. Analgésico, antiinflamatorio, antipirético, antiagregante plaquetario reversible. Riesgo de úlcera péptica menor que otros AINEs. Riesgo de nefrotoxicidad.
ÁCIDO ACETILSALICÍLICO ³¹	Analgésico, antiinflamatorio y antipirético. Efecto antiagregante plaquetario prolongado (6-7 días).
DICLOFENACO	Analgésico, antiinflamatorio y antipirético. Riesgo de sangrado gástrico. Efecto espasmolítico.
NAPROXENO	Analgésico, antiinflamatorio y antipirético. Riesgo de úlcera péptica, perforación o hemorragia gastrointestinal, dolor epigástrico, cefalea, náusea, vómito, diarrea, flatulencia, constipación, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de colitis y de enfermedad de Crohn; edema periférico moderado, hipertensión arterial sistémica, vértigo, somnolencia, tinnitus. Efectos secundarios a nivel rectal como tenesmo, proctitis.
KETOROLACO	Potente analgésico, antipirético y antiinflamatorio comparable a los opiáceos, aparentemente sin mayores efectos secundarios que otros antiinflamatorios no esteroideos. Sin embargo, entre los efectos adversos documentados están insuficiencia renal aguda, úlceras, hemorragias digestivas, perforación gástrica y duodenal, y reacciones de hipersensibilidad.
NIMESULIDA	Inhibición preferente de la COX-2, aunque no exclusiva. Se asocia con daño hepático que puede ser fatal. Otros efectos adversos asociados son colestasis, coagulopatía, síndrome de Reye, rash, urticaria/angioedema, edema periférico, estomatitis, parestesias, púrpura trombocitopénica, eritema pigmentado fijo, irritabilidad, cefalea o disminución en la agudeza visual. No se autorizó su uso en países desarrollados, o se retiró del mercado en aquellos países desarrollados donde había sido previamente autorizado.

TABLA 3— 5 GENERALIDADES Y EFECTOS ADVERSOS DE LOS ANALGÉSICOS	
FÁRMACO	CONSIDERACIONES Y EFECTOS SECUNDARIOS
INDOMETACINA	Analgésico, antipirético y antiinflamatorio no esteroideo. Sus efectos tóxicos, como trastornos de la coagulación, cefalea, úlcera gástrica, sangrado gastrointestinal y nefrotoxicidad, limitan sus indicaciones en tratamientos crónicos.
ÁCIDO MEFENÁMICO	Fenamato. Analgésico y antipirético. Riesgo de diarrea, sangrado del recto o erupción cutánea.
DEXKETOPROFENO TRO-METAMOL	Disminuye la síntesis de prostaglandinas por inhibición de la ciclooxigenasa. Riesgo de náuseas, vómitos, dolor abdominal, dispepsia, diarrea y dolor en el lugar de inyección.
METAMIZOL ²⁸	Analgésico potente y antipirético no antiinflamatorio derivado de la pirazolona retirado del mercado en Estados Unidos en 1977. En el caso de metamizol vs paracetamol, se reportó mayor incidencia de hipotensión en los pacientes tratados con metamizol. Algunos de los efectos adversos menores reportados en general son dolor en el sitio de aplicación, vómito, vértigo, mareo, cefalea, sudoración, fatiga o somnolencia. Para uso a corto plazo, se considera una alternativa segura a otros analgésicos de mayor uso.

Ideas Clave

- El dolor es una sensación protectora física y emocionalmente desagradable, se origina en los receptores del dolor que responde a estímulos nocivos que amenazan la integridad.
- Los nociceptores son terminaciones nerviosas receptoras que responden a estímulos dolorosos, transmiten impulsos a las neuronas del asta dorsal de la médula espinal, a través de neurotransmisores químicos.
- La vía para el dolor discriminado rápido, agudo se mueve directamente desde el receptor hacia la médula espinal por medio de fibras A θ mielínicas y desde la médula espinal hasta el tálamo por medio del tracto neoespinalámico.
- La vía para el dolor lento, que se conduce continuamente es transmitida a la médula espinal por medio de fibras C amielínicas y desde la médula espinal hacia el tálamo por medio del tracto paleoespinalámico que es más intrincado y de conducción más lenta.
- El sistema somatosensorial transmite información de 4 modalidades principales: tacto, temperatura, posición corporal y dolor.
- La información somatosensorial se transmite en forma adecuada por 3 tipos de neuronas: neuronas de primer orden, las cuales transmiten información de los receptores sensitivos a las neuronas del asta dorsal; neuronas de segundo orden de asociación del SNC que comunican varios circuitos reflejos y transmiten información al tálamo; y neuronas de tercer orden, las cuales reenvían la información del tálamo a la corteza sensitiva.
- La temperatura corporal central es un reflejo del equilibrio entre la ganancia y la pérdida de calor que ocurren en el organismo. Los

procesos metabólicos producen calor, que debe disiparse.

- El hipotálamo es el centro de control térmico del cuerpo, recibe información de los termorreceptores periféricos y centrales, y la compara con su valor de referencia de temperatura.
- El incremento de la temperatura central es efecto de la vasoconstricción y el estremecimiento, en tanto que su disminución es resultado de la vasodilatación y sudoración.
- La fiebre representa un incremento de la temperatura corporal secundario a una elevación del valor de referencia del centro termostático del hipotálamo inducida por las citocinas.
- La fiebre es una respuesta inespecífica mediada por pirógenos endógenos liberados de las células del hospedero en respuesta a trastornos infecciosos o de otros tipos.
- La hipertermia es un incremento patológico de la temperatura corporal central sin que el valor de referencia hipotalámico se modifique. El centro termorregulador es rebasado ya sea por el exceso de producción de calor, la pérdida anómala del calor o el calor ambiental excesivo.
- Los analgésicos se subdividen en diversas familias, estos incluyen los AINEs, fármacos opioides y los antiinflamatorios esteroideos. Tienen múltiples aplicaciones clínicas pero poseen una gran efectividad en el manejo de enfermedad asociadas al dolor y logran regular la temperatura corporal en casos patológicos.

Autoevaluación del Conocimiento

1. ¿Cuáles son las vías neurales que participan en la transmisión del dolor?
2. ¿Cuáles son las diferencias nociceptivas en la percepción del dolor agudo y crónico, somático o visceral?
3. ¿Qué mecanismo de acción representa a los fármacos opioides?
4. ¿Por qué mecanismos se desencadenan los dolores especiales y cuál es la diferencia de estos con el mecanismo clásico productor de dolor?
5. ¿Qué fármacos representan la escalera analgésica en cada uno de sus escalones?
6. ¿Cómo se desarrolla la vía del ácido araquidónico y que mediadores produce en el transcurso
7. ¿Cuáles son los mecanismos que controlan la regulación térmica corporal?
8. ¿Qué definición describe a los pirógenos y cómo se clasifican estos?
9. ¿Cuál es la secuencia de sucesos para la producción de la fiebre, ante un pirógeno exógeno?
10. ¿Qué diferencia fisiopatológicamente la fiebre de la hipertermia?
11. Por sus mecanismos de acción ¿Qué alteraciones sistémicas ocasiona el uso prolongado de AINEs?
12. ¿Cuáles son mecanismo generadores de la hipertermia y que manejo farmacológico utilizaría?

CASOS CLÍNICOS

CASO CLÍNICO 1

Paciente mujer de 61 años, con antecedentes de cáncer de páncreas en estadio IV acude al servicio de urgencias con insomnio debido a un dolor epigástrico. El dolor había sido constante durante meses, pero ha empeorado en las últimas semanas, además de presentar dolor referido al resto del abdomen, a pesar de que ya está tomando codeína de 10 mg e ibuprofeno 400 mg. Tiene antecedentes médicos de dolor crónico y trastorno depresivo mayor. En el último mes, ha estado tomando sus analgésicos con una frecuencia creciente, pasando de dos a cuatro veces al día. No toma otros medicamentos. Ella describe su estado de ánimo como bajo, pero afirma que no tiene pensamientos suicidas. Parece fatigada y ligeramente caquética. Su temperatura es de 36 ° C , el pulso es de 100 latidos por minuto y la presión arterial es de 128/65 mm Hg. El examen físico muestra una masa en la región mediopigástrica.

Con la información presentada, responda:

1. ¿En qué escalón de la escalera del dolor de la OMS ubicaría a esta paciente?

2. ¿Cuál cree que serían los cambios necesarios en la farmacoterapia actual de la paciente?

3. La paciente también le refiere presentar dispepsia ¿A que fármaco cree que se podría atribuir esto y por qué?

4. ¿Cómo explicaría la presencia de dolor referido en esta paciente?

CASO CLÍNICO 2

Un hombre de 56 años es llevado al servicio de urgencias debido a una historia de una semana de dificultad para respirar progresiva, edema de las extremidades inferiores y un aumento de peso de 4 kg(9 libras), además de presentar fiebre 39° C. Tiene miocardiopatía isquémica para la cual consume nitratos y un betabloqueador y artritis reumatoide para la cual es tratado con diclofenaco para el manejo del dolor. Sus respiraciones son 27 / min. El examen muestra edema con fóvea en las extremidades inferiores, además que su excreción de orina las últimas dos horas es mínima a pesar de la administración de un diurético. También se auscultan crépitos en ápices pulmonares por lo que se sospecha la presencia concomitante de una neumonía.

Con la información presentada, responda:

1. Explique el mecanismo mediante el cual este paciente desarrollo fiebre.

2. ¿Qué fármaco cree que es responsable de la disminución de la excreción urinaria? ¿Porque mecanismo ocasiono esto dicho fármaco?

3. ¿En qué escalón de la escalera del dolor de la OMS ubicaría a esta paciente? ¿Realizaría algún cambio en la farmacoterapia de su dolor?

REREFENCIAS

1. Vicente-Herrero M.T., Delgado-Bueno S., Bandrés-Moyá F., Ramírez-Iñiguez-de-la-Torre M.V., Capdevilla-García L.. Pain assessment. Comparative review of scales and questionnaires. *Rev. Soc. Esp. Dolor* [Internet]. 2018 Ago [citado 2020 mayo 09]; 25(4): 228-236. [http:// dx.doi.org/10.20986/resed.2018.3632/2017](http://dx.doi.org/10.20986/resed.2018.3632/2017).
2. Norris TL , Lalchandani R. (2019). *Porth. Fisiopatología: alteraciones de la salud, conceptos básicos* (10 ma ed.). Wolters Kluwer. Madrid: Médica Panamericana.
3. García-Andreu Jorge. Manejo básico del dolor agudo y crónico. *Anest. Méx.*[revista en la Internet]. 2017 [citado 2020 mayo 20]; 29(Suppl 1): 77-85.
4. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Locazo J, et. al. *Harrison Principios de Medicina Interna* (20 ma edición). New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division. 2018.
5. Rodríguez Umaña D, Ríos Reyes M, Brenes García O. Bases fisiológicas de la analgesia: Desde la modulación periférica hasta la regulación cortical. *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica* [Internet]. 2020 [citado 25 May 2020];14(1):19-33.
6. Snell R, Splittgerber R. *Snell's Clinical Neuroanatomy*. 8th ed. Philadelphia:Wolters Kluwer; 2019
7. Hall J. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 13th ed. Philadelphia:Elsevier; 2016.
8. Trillo Calvo E, Alonso Verdugo A, Blanco Tarrío E, Ibor Vidal P. *Guías Clínicas. Dolor neuropático*. Badalona: Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria; 2019.
9. Plaghki L, Mouraux A, Le Bars D. Fisiología del dolor. *EMC-Kinesiterapia -Medicina Física*. 2018;39(1):1-22.
10. Velasquez B, Fernandez P, Gonzalez A, Hernandez I, Cerrero J, Sanchez M et al. *Farmacología básica y clínica*. 19th ed. Buenos Aires: Medica Panamericana; 2018.
11. Goodman L, Gilman A, Brunton L, Hilal-Dandan R, Knollmann B. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 13th ed. New York [etc.]:McGraw Hill Education; 2018.
12. Perea-Martínez A, López-Navarrete G, de la Osa-Busto M, et al. Antiinflamatorios no esteroideos y sus aplicaciones terapéuticas (Parte 1). *Boletín Clínico Hospital Infantil del Estado de Sonora* [Internet] 2016; [citado 2020 mayo 18] 33(2):73-82.
13. Sostres, C., Lanás, Á. Prescripción apropiada, adherencia y seguridad de los antiinflamatorios no esteroideos. *Medicina Clínica*, [Internet] 2016; [citado 2020 mayo 18] 146(6), 267–272. : doi:10.1016/ j.medcli.2015.09.022
14. Vester Jaime Mauricio, Rodríguez-Riveros María Isabel. Conocimiento y experiencias de estudiantes de enfermería en la administración de principales opioides en el tratamiento del dolor. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud* [Internet]. 2017 [citado 2020 Mayo 28]; 15(2): 21-29.
15. Harkouk, H., Pares, F., Daoudi, K., & Fletcher, D. *Farmacología de los opioides*. EMC—Anestesia- Reanimación, [Internet]. 2018 Mayo [citado 2020 mayo 18] 44(2), 1–24.
16. Moncada Durruti R. Uso racional de opioides en el medio hospitalario. *Anales Sis San Navarra* [Internet]. 2019 Dic [citado 2020 mayo 08]; 42(3): 355- 356.
17. López, P., Freijeiro, M., Torres, D., Baluja, A., Vidal, I., & Álvarez, J. Avances en el tratamiento del dolor. *Aplicaciones clínicas. Medicina—Programa de Formación Médica Continua Acreditado*, [Internet]. 2016 [citado 2020 mayo 18] 12(23), 1350–1358. : doi:10.1016/j.med.2016.12.004
18. Díaz JYL, Hernández OY, Hernández RLA, et al. Treatment of pain in oncological patients. *Medisur*. [Internet] 2019; [citado 2020 mayo 18]17(4):552-561.
19. Olmos, S. *Fiebre*. Elsevier [Internet]. 2017 [citado el 8 Mayo 2020]; 31(6):18-23.
20. Ayala B, Maruri T. Abordaje clínico y evaluación de la necesidad de antibióticos en enfermedades febriles tropicales como el dengue [Internet]. Machala: Universidad Técnica de Machala; 2019 [citado el 25 Mayo 2020];9-10.
21. Redwood Acuña CE Tesis [Internet]. 2016 [citado el 25 Mayo 2020]. : <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/46946>
22. Sánchez-Díaz JS, Martínez-Rodríguez EA, Peniche-Moguel G, Huanca-Pacaje JM, López-Guzmán C, Calyeca-Sánchez MV. Fiebre en el paciente críticamente enfermo: ¿tratar o no tratar?. *Med. interna Méx.* [Internet]. 2017 [citado el 26 Mayo 2020]; 33(1):50-51.
23. Siles-Mora B. Hipertermia maligna (HM). *Revista médica Sinergia*. [Internet]. 2016 [citado el 26 de Mayo 2020];1(1):3-6.
24. Sanchez JC. Fiebre en pediatría. *Rev.méd.sinerg.* [Internet]. 2016 [Citado 18 de mayo de 2020]; 1(2):15-8. : <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/19>.
25. Walter EJ, Hanna-Jumma S, Carraretto M, Forni L. The pathophysiological basis and consequences of fever. *Crit Care* [Internet]. 2016 [Citado el 18 de mayo de 2020]; 20(1):200. [https:// ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-016-1375-5](https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-016-1375-5)
26. Donoso A, Arriagada D. Fiebre y terapia antipirética en el paciente con sepsis en la unidad de cuidados intensivos: actualización. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* [Internet]. 2018 [citado 26 de Mayo 2020];75(4):203-215.
27. Cruz-Alvarenga A. LOS ANTAGONISTAS FISIOLÓGICOS DE LOS PIRÓGENOS ENDÓGENOS Y SU PAPEL EN LA FIEBRE. *Rev Cient Cienc Méd* [Internet]. 2019 [citado 26 de Mayo 2020];22(2):36-46.
28. Gómez Toscano, V., 2018. *Uso De Antipiréticos En Pediatría*. *Criterios Pediátricos Acta Pediatr Mex*. 2018 Noviembre-Diciembre;39(6):385-388.[online] Medigraphic.com.

29. Casanova Taya, B., 2018. Eficacia Antipirética Del Uso Combinado Frente Al Uso Individual De Paracetamol E Ibuprofeno En Pacientes Pediátricos Febriles. [online]
30. Morales-Hernández, P., Bermúdez-Ocaña, D., Tovilla-Zarata, C., de la O, M., Juárez-Rojop, I. Celecoxib: más allá de su actividad antiinflamatoria, antipirética y analgésica [Internet]. Salud en Tabasco, vol. 22, núm. 1-2, enero-agosto, 2016, pp. 46-50. 2016 [citado 28 de Mayo 2020].
31. Ferreira, T., Lopes, L. Analysis of analgesic, antipyretic, and nonsteroidal anti-inflammatory drug use in pediatric prescriptions [Internet]. Jornal de Pediatria, vol. 92, núm. 1, enero-febrero, 2016, pp. 81-87. 2016 [citado 28 de Mayo 2020].
32. Fabbini, S., Garafoni, F., Catenaccio, V., Speranza, N. Eficacia y seguridad de los AINE tópicos [Internet]. Revista Uruguaya de Medicina Interna Vol. 4 Núm. 3 (2019). 2019 [citado 28 de Mayo 2020].