

Artículos originales

Eficacia entre paracetamol e ibuprofeno en el manejo del dolor postoperatorio, en niños programados para cirugía abdominal del HR. “General Ignacio Zaragoza” del I.S.S.S.T.E.

¹Dr. Edgar Enoch Santaella Hernández, ²Dr. Rubén Rodríguez Contreras.

¹Médico Residente 3er Año de Anestesiología, ²Médico Adscrito al servicio de Anestesiología, H.R. “Gral. Ignacio Zaragoza”, ISSSTE.

Correspondencia.- Andalucía num. 261, int. 5, Col. Álamos, Del. Benito Juárez, México D.F. C.P. 03410. Tel. 044 55 26 86 53 16. E-mail edgarenoch@yahoo.com.mx

Recibido 14 de octubre 2004, **aceptado** 16 de febrero 2005

Resumen

Objetivo.- Conocer la eficacia de los medicamentos, Ibuprofeno o Paracetamol, para el manejo del dolor posoperatorio en pediatría. **Material y Métodos.**- Se estudiaron 30 pacientes, de 3 a 8 años de ambos sexos, ASA I-II, programados a cirugía abdominal y urológica ambulatoria, divididos en dos grupos, el grupo I recibió Paracetamol vía oral, el grupo II recibió Ibuprofeno, para evaluar al medicamento más eficaz y proporcionar analgesia posoperatoria, aplicando la escala visual análoga de Oucher en diferentes tiempos en recuperación a la hora, 2, 3, y 4 horas posoperatorias. El monitoreo no invasivo se utilizó el cardioscopio en DII, Fc, oxímetro de pulso, estetoscopio precordial durante todo el procedimiento anestésico, se aplicó bloqueo caudal bajo sedación con benzodiazepina e inductor. En el periodo de recuperación se valoró el grado de dolor por escala de Oucher, en la escala igual o mayor a 6 puntos, y la hora de su aparición para determinar el tiempo de analgesia de cada medicamento en estudio. El análisis de resultados se realizó mediante Chi cuadrada. **Resultados.**- El tiempo de analgesia para el grupo I fue de 200 a 220 minutos, para el grupo II de 220 a 240 minutos ($P < 0.234$) no demostrando diferencia significativa. Del grupo I, 4 pacientes (26,6%) presentaron dolor mayor a 6 puntos, lo cual no se presentó en ninguno de los pacientes del grupo II.

Conclusiones.- Se advierte que ambos medicamentos proporcionan un tiempo de analgesia similar, para cirugía ambulatoria pediátrica, siendo recomendable en estos procedimientos, además observamos que el dolor se presentó más súbito con Paracetamol al término de su efecto que con Ibuprofeno.

Palabras Clave.- dolor posoperatorio, paracetamol, ibuprofeno, escala de Oucher.

Summary

Objective.- To determine security and efficacy of ibuprofen vs. paracetamol orally plus regional anesthesia in the postoperative pain management in pediatrics patients. **Material and Methods.**.. We study 30 patients from 3 to 8 years old, both genders, ASA I and II, programmed to ambulatory abdominal surgery and under caudal block, they were separated in two groups. Group I Paracetamol PO as preoperative treatment, and group II with Ibuprofen, to evaluate the most efficient medicine as postoperative analgesia, the method employed was the Oucher's scale in the recovery room at 1, 2, 3 and 4 hours postoperative. We monitored the patient with a cardioscope in DII, pulse oximeter, heart rate, precordial stethoscope during the anesthesia and perform caudal block. In the recovery room we evaluate the pain with Oucher's scale, equal or higher to 6, and the apparition time, to determine the analgesic time of each medicine analyzed with Chi square. **Results.** The analgesic time for group one was 200-220 minutes, and group II of 220-240 minutes ($P=0.234$), without a significant difference in both groups. In group I, 4 patients (26.6%) had pain higher than 6 points, which wasn't present in group II, results from the hospital “General Ignacio Zaragoza” in a pediatrics population. **Conclusions.** We conclude that both medicine provide similar analgesia time for ambulatory pediatric surgery, we observed that the pain could have a sudden appearance with paracetamol but not with ibuprofen.

Key Words: postoperative pain, paracetamol, ibuprofen, Oucher's scale

Introducción

El tratamiento del dolor en los pacientes pediátricos está siempre muy por detrás del tratamiento de los adultos, debido a conceptos erróneos sobre la percepción y la tolerancia del dolor por parte de los niños. El dolor es una experiencia subjetiva en la que intervienen componentes tanto sensoriales como emocionales, la intensidad de la experiencia dolorosa y los mecanismos para afrontarla varían de un individuo a otro. Además, la incapacidad del paciente pediátrico para verbalizar su percepción al dolor ha dado lugar a creencias y conceptos erróneos como resultado al tratamiento inadecuado.¹

Los neonatos prematuros o a término, son capaces de sentir dolor y de recordar las experiencias dolorosas a pesar de su inmadurez neurológica. Se disponen de las vías neurosensoriales necesarias para la transmisión de los estímulos nociceptivos, anatómica y funcionalmente intactas. Estudios anatómicos demuestran desde las fases iniciales del desarrollo fetal la existencia de conexiones entre los nervios periféricos y el sistema nervioso central a nivel de las células de las astas dorsales de la médula espinal.^{2,3}

El niño, ante pruebas dolorosas sin anestesia, presenta una respuesta vegetativa al dolor que se caracteriza por aumentos en la presión arterial, frecuencia cardíaca, presión intracraneal y sudoración palmar, además de un comportamiento difuso y exagerado caracterizado por una retirada prolongada, que se produce simultáneamente con aumento en las concentraciones de neuropéptidos en las zonas de receptores de la corteza cerebral.

El dolor evoca conductas individualizadas, existen respuestas hormonales a la estimulación del dolor quirúrgico con liberación de catecolaminas, corticosteroides, glucagon y hormona del crecimiento y la supresión simultánea de la secreción de insulina. Todas estas repuestas metabólicas, propias de la lesión quirúrgica son necesarias mitigarlas si es posible previamente desde su ingreso a sala de quirófano de los pacientes pediátricos.^{4,5} La evaluación de las manifestaciones clínicas del dolor, en los niños de edad preescolar (3-7 años) que tienen ya una capacidad cognitiva limitada para describir o cuantificar su dolor, se pueden utilizar escalas lineales o escalonadas con fotografías de expresiones faciales, dibujos faciales seriados, o esquemas de color como referencia para valorar las molestias que sufren los preescolares. El dolor se debe de valorar periódicamente y con cierta frecuencia y determinar el momento mas adecuado para la administración oportuna de los analgésicos.⁶

Cuando la epidemiología y fisiopatología del dolor posoperatorio se visualizaron más a fondo, se le dio más atención y esfuerzo a mejorar su tratamiento y evolución. La historia de los antiinflamatorios no esteroideos ha mostrado grandes avances en demostrar el mecanismo de éstos. Desde hace varios siglos se iniciaba el uso de la corteza del sauce con propiedades antipiréticas, su forma activa era un glucósido llamado salicina en 1829, el cual fue aislado por hidrólisis y transformado en ácido salicílico "in vivo". Hoffman prepara el ácido salicílico en base a las investigaciones generadas hasta ese tiempo, y Dresser comienza a utilizarlo en la medicina, con el nombre de aspirina, nombre tomado por *Spiraea*, especie vegetal de donde se preparaba el ácido salicílico.^{7,8}

Los salicilatos sintéticos desplazan a los compuestos naturales, a finales de siglo XX se descubren otros fármacos que compartían algunos de los efectos de la aspirina, tal es el caso de los derivados del para-aminofenol como el acetaminofén.

Los antiinflamatorios no esteroideos inhiben diversas reacciones in vitro, pero en 1971 se definieron sus efectos antiinflamatorios, antipiréticos y analgésicos. Se tenía a esa fecha la idea de que las prostaglandinas participaban en la patogenia de la inflamación y la fiebre, y ello reforzó la hipótesis de la inhibición de dichos autacoides explicando las acciones clínicas de esos medicamentos.^{9,10}

Se pensaba que los antiinflamatorios no esteroideos eran analgésicos leves, pero en la evaluación de la eficacia analgésica, el tipo de dolor y su intensidad son importantes como el dolor posoperatorio; los antiinflamatorios de esta categoría suelen ser mejores que los analgésicos opioides, su eficacia se presenta en situaciones en que la inflamación ha sensibilizado a los receptores del dolor a estímulos mecánicos o químicos que normalmente son indoloros. El dolor que acompaña a la inflamación y lesión tisular es una consecuencia de la excitabilidad de las neuronas centrales de la médula espinal.^{11,12,13}

En el desencadenamiento del dolor por inflamación, la bradisinina liberada por el fibrinógeno plasmático y de citocinas liberan prostaglandinas y otros mediadores que estimulan la hiperalgesia así como los neuropéptidos, la sustancia P y el péptido producido por el gen de calcitonina, intervienen en el desencadenamiento del dolor.¹⁴

Los efectos que comparten los antiinflamatorios no esteroideos como las úlceras y la intolerancia gastrointestinal en menor intensidad con derivados del para aminofenol, bloquean la agregación plaquetaria, la inhibición de la motilidad uterina, la inhibición de la función renal mediada por prostaglandina y las reacciones de hipersensibilidad.¹⁵ El acetaminofén (Paracetamol, N-acetil-*p*-aminofenol), metabolito activo de la fenacetina es un analgésico derivado de la anilina (alquitrán de hulla) considerado como un fármaco eficaz utilizado como analgésico-antipirético con poca actividad antiinflamatoria, es bien tolerado sin generar los efectos colaterales de la aspirina.

La acetanilida fue la sustancia original de la cual se sintetizaron todos los fármacos de este grupo, se introdujo en la medicina en 1886 con el nombre de antifebrina por su acción antipirética, pero ésta sustancia resultó ser tóxica por lo que se probaron derivados químicos del paraminofenol, siendo la fenacetina introducida en 1887 con mezclas analgésicas generando nefrotoxicidad y el acetaminofén llegó a ser utilizado por primera vez en la medicina por Von Mering en 1893.^{16,17}

El acetaminofén posee acción analgésica y antipirética, con acción antiinflamatoria débil, las dosis terapéuticas o repetidas no tienen efecto sobre los aparatos cardiovascular y respiratorio, no irrita el estómago, no causa erosión ni hemorragia, que a veces se observa después de la administración de salicilato. El acetaminofén no genera efecto alguno en plaquetas, tiempo de sangrado ni en la excreción de ácido úrico.¹⁸

Posterior a su ingesta, se absorbe rápida y completamente por el tubo gastrointestinal. Su concentración plasmática máxima se observa en 30 a 60 minutos con vida media

plasmática de 2 horas, se une a proteínas del plasma de 20 a 50 %. La aplicación terapéutica es antipirético y analgésico, esencialmente más en pediatría y posoperatoriamente. La dosis ingerible habitual de acetaminofén en niños es de 10mg / kg de peso, o bien, 40 a 480 mg dosis única, según la edad y peso, sin administrar más de 5 dosis en 24hs.¹⁹

A dosis terapéuticas recomendadas el acetaminofén es bien tolerado, a veces suelen surgir erupciones cutáneas, el efecto colateral grave en la sobredosificación es la necrosis hepática, que suele ser mortal. También se observa hipoglucemia y necrosis tubular aguda. El antídoto de la sobredosificación de acetaminofén es la administración del compuesto sulfídrico N-acetilcisteína.²⁰

El Ibuprofeno, es el primer miembro derivado del ácido propiónico, es útil como analgésico, antipirético y antiinflamatorio, actúa inhibiendo la ciclooxigenasa por inhibición competitiva, como sustrato competitivo. Todos los compuestos del grupo del ácido propiónico modifican la función plaquetaria y el tiempo de sangrado.

Después de su ingesta, el ibuprofeno se absorbe con rapidez, en concentraciones máximas de plasma de 1 a 2 horas con vida media similar. Se une a proteínas plasmáticas (99%), la excreción es rápida y completa, la eliminación es por la orina 90% de la dosis administrada, en metabolitos de compuesto hidroxilado y otro carboxilado.

El ibuprofeno se ha utilizado en individuos con antecedentes de intolerancia gastrointestinal a otros antiinflamatorios no esteroideos. Los efectos adversos gastrointestinales se observan en 5 a 15 % de quienes reciben ibuprofeno, siendo lo más común dolor epigástrico, náusea, pirosis, siendo menores que con la aspirina o indometacina.

La analgesia posoperatoria pediátrica inicia al aplicar estos medicamentos al ser administrados para el tratamiento de la fiebre y como antiinflamatorio, en el caso del Ibuprofen, y observando químicamente la actividad de cada uno como analgésico.

En pediatría se enfrenta el anestesiólogo a la incertidumbre de valorar el grado de dolor del paciente pediátrico, y quienes aún no hablan, no comunican sus sensaciones dolorosas. El llanto no es siempre un indicador de dolor y puede obedecer a otras causas fisiológicas como ansiedad, hambre, sed o náuseas. Una manera de evaluar lo que es el dolor posoperatorio es el interpretado por la escala visual análo-

Cuadro 1. Distribución de los pacientes por edad

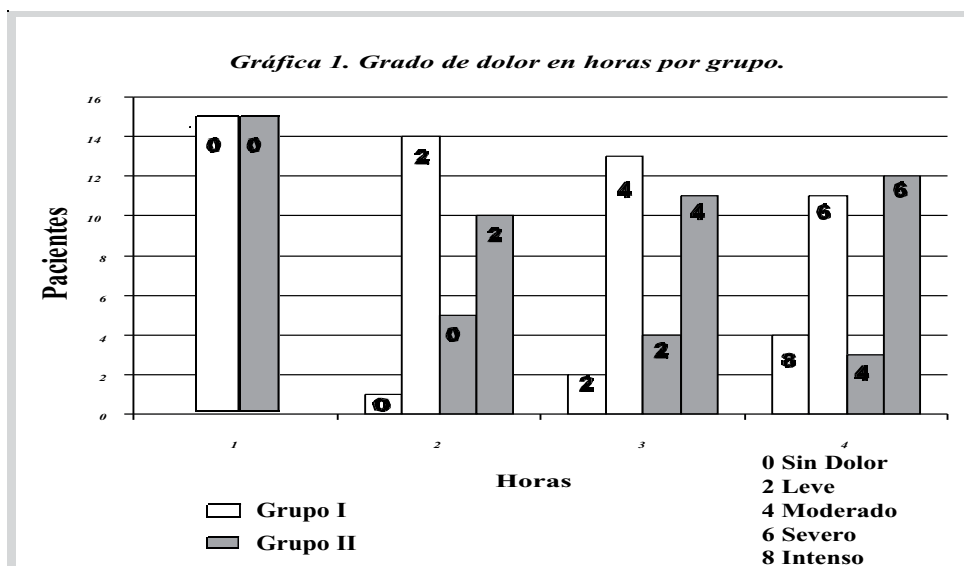
EDAD	GRUPO I	%	GRUPO II	%	TOTAL
3 – 4 años	7	46.8	2	13.4	30.0
5 – 6 años	4	26.6	3	20.0	23.4
7 – 8 años	4	26.6	10	66.6	46.6
TOTAL	15	100.0	15	100.0	100.0

Fuente. Estadística de la cédula de recolección de datos.

ga de Oucher, consistente en una gráfica de caras siendo la sonriente sin dolor equivalente a 0 hasta la de llanto siendo dolor insoportable equivalente a 10 puntos, las escalas medias de 2 puntos para dolor leve, 4 puntos para dolor moderado, 6 puntos para dolor severo, 8 puntos para dolor intenso y su respectiva cara en la gráfica y se observa la facies del niño comparada a ésta gráfica de caras, siendo la que más se apega para evaluar el dolor (ver figura 1).²¹

Material y Métodos

Del 1º de Mayo al 30 de Julio de 2004, se realizó el presente estudio cuyo diseño es observacional, longitudinal y comparativo como experiencia clínica, en el área de quirófano central y área de recuperación del Hospital Regional “General Ignacio Zaragoza”, con pacientes pediátricos programados a cirugía abdominal ambulatoria y urológica (plastia umbilical, plastia inguinal, orquidopexia, circuncisión) los cuales fueron manejados con bloqueo caudal. Previa autorización por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Regional “General Ignacio Zaragoza”, acompañado por el consentimiento informado y firmado de acepta-



Artículos originales

ción para ser incluidos a los pacientes en este estudio por parte de los padres o tutores del niño (a). Se tomaron en cuenta los siguientes criterios:

Criterios de inclusión: a) Pacientes pediátricos sanos con un rango de edad de entre 3 y 8 años, b) Programados a cirugía de abdomen y ambulatoria y menor a 1 hora de duración, c) Bajo anestesia regional, d) Clasificación según estado ASA I y II, de género masculino y femenino, e) Que sea autorizada su participación previo consentimiento informado de uno de los padres o tutores. el grupo I recibió Paracetamol 10mg/kg peso vía oral; el grupo II recibe Ibuprofeno 10mg / kg peso vía oral de 5 a 10 minutos antes de iniciar el procedimiento anestésico.

A la llegada del paciente incluido en el estudio de cirugía ambulatoria, se cotejó los datos de identificación, posteriormente se le administró vía oral Paracetamol o Ibuprofeno a razón de 10mg / kg de peso según aleatorización el día anterior anotado en su hoja de valoración preanestésica. Se realiza premedicación con Midazolam 100mcg / kg de peso intravenoso para ser ingresado a quirófano realizando monitoreo cardíaco no invasivo constando de cardioscopio en DII, frecuencia cardíaca, oximetría de pulso, estetoscopio precordial todo de manera continua y apoyado por circuito Bein pediátrico de aporte constante en oxígeno al 100% y mascarilla facial.

Se inicio el procedimiento anestésico administrando protección neurovegetativa con Atropina 20mcg / kg peso, sedación con Propofol (inductor del sueño sin actividad analgésica) a 1mg / kg peso más Midazolam (ansiolítico no analgésico) a 100mcg/kg intravenosos, para realización de bloqueo caudal con la técnica habitual, instilando sólo Lidocaina al 2% con epinefrina a dosis de 7mg/kg de peso, estandarizando un volumen a 1.6 ml por kg de peso en dosis única con solución de cloruro de sodio al 0.9%.

Terminado el procedimiento anestésico el paciente es trasladado a sala de recuperación para continuar su vigilancia y registrar el momento de inicio del dolor y la intensidad de éste, para evaluar con la escala visual análoga de Oucher, (ver figura 1) la cual es horaria por 1, 2, 3 y 4 horas posoperatorias en recuperación efectuado por el residente de Anestesiología. Se administró dosis de rescate con Nalbufina 100mcg / kg intravenosa si la escala visual análoga de Oucher era igual o mayor a 6 puntos (dolor severo). Todo esto registrado en la cédula de recolección de datos para su posterior análisis estadístico incluyó medidas de frecuencia y porcentaje, Chi cuadrada para variables catagóricas.

Cuadro 2. Distribución por sexo de los pacientes en estudio.

Sexo	Grupo I	%	Grupo II	%
Femenino	4	26.6	6	40
Masculino	11	73.4	9	60
Total	15	100	15	100

Fuente. Estadística de la cédula de recolección de datos.

Resultados

Se encontró que la edad promedio para el grupo I de 4 años 8 meses, en comparación con el grupo II con promedio de 6 años 5 meses, todos los pacientes se encontraron en estado físico ASA I, para el grupo I hubo 4 mujeres (11.6%) y 11 varones (73.4%), para el grupo II fueron 6 mujeres (40%) y 9 varones (60%). Se utilizó la escala de dolor de Oucher, para evaluar el término de analgesia de cada medicamento, considerando el momento en que se presentó el puntaje igual o mayor a 6 en esta escala. En 4 pacientes del grupo I, el término de analgesia del Paracetamol se presentó con una escala de dolor de 8 puntos (dolor intenso), dato no presente en los pacientes del grupo II. Se presentó en 3 niñas de 7 a 8 años de edad y un varón de 3 a 4 años (ver cuadro 1 y 2). El tiempo de analgesia para el Paracetamol fue de 200 a 220 minutos y para el Ibuprofeno de 220 a 240 minutos posteriores a cirugía sin observarse diferencia estadística ($p=0.234$). Ver cuadro 4.=

Cuadro 3. - Procedimiento quirúrgico por grupo de estudio.

Procedimiento	Grupo I	%	Grupo II	%	Total	%
Plastia Umbilical	4	13.3	1	3.3	5	16.6
Plastia Inguinal	3	10.0	6	20.0	9	30.0
Orquidopexia	3	10.0	4	13.3	7	23.3
Circuncisión	4	13.3	3	10.0	7	23.3
Otros	1	3.4	1	3.4	2	6.8
Total	15	50.0	15	50.0	30	100

Fuente. Estadística tomada de la cédula de recolección de datos, en el H.R "Gral. Ignacio Zaragoza".

Discusión

El desarrollo de la analgesia posoperatoria en los últimos años, ha presentado nuevos procedimientos para su alcance. Dentro de ellos están la maniobra de premedicación con AINEs.

En los resultados de nuestro estudio encontramos una diferencia entre ambos grupos en cuanto a edad y sexo. Observamos que en los niños con manipulación abdominal o planos más profundos, presentaban un inicio de dolor más súbito al término de la analgesia con Paracetamol, sin ser estadísticamente significativo para nuestro estudio y pudo deberse al estado emocional del paciente, que de acuerdo a estudios realizados por Jones G.T y cols., mencionan que el dolor en niños se asocia a factores psicosociales a partir de los 5 años de edad, y que a determinada edad entre los 3 y 5 años ya existe una memoria al dolor, así como conductas psicoafectivas y de identificación hacia los padres.

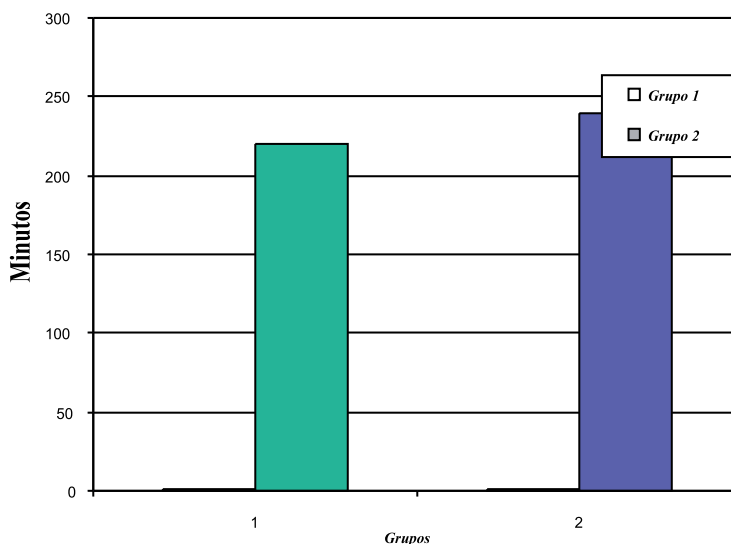
La premedicación previa a cirugía en nuestro estudio fue de 10 minutos, comparativamente a otros estudios como el de Perrot DA y Champion J, descrito en el Journal Pediatrics de 2002, en el que dosifican el Ibuprofeno y Paracetamol a 10mg /Kg de peso, similar a nuestras dosis, pero la medicación era 30 minutos antes de cirugía, no obteniendo ventaja de un medicamento sobre otro en cuanto a tiempo de analgesia.

Todos nuestros pacientes salieron de cirugía al área de recuperación sin dolor, sin efecto anestésico residual, y el confort que proporcionó la analgesia con ambos medicamentos.

Estudios como los de Derkay, en 1998, lo realiza sobre la Miringotomía y timpanoplastia en niños de 2 a 12 años de edad, dando preoperatoriamente Ibuprofeno 10mg/kg, Paracetamol 10 mg/kg y placebo, reportando similar respuesta analgésica en los niños tratados con Ibuprofeno y Paracetamol, siendo fallido contra el grupo placebo. Reconocemos que el abordaje quirúrgico es distinto a nuestro estudio, pero sirve como antecedente y apoyo para nuestro estudio del uso estos medicamentos para la misma finalidad: la analgesia posoperatoria.

Nuestro estudio prueba la eficacia de ambos medicamentos, en este caso utilizados para analgesia posoperatoria, aunque no debemos olvidar su acción antipirética en la que el Ibuprofeno es quien presenta mayor acción antitérmica de acuerdo a los reportes hechos por StCharles et al; y en cuanto a su acción antiinflamatoria no la promueven como otros medicamentos específicos y potentes para estos casos.

Gráfica 2. Tiempo de analgesia por grupo.



Finalizamos nuestro estudio sin incidentes o efectos adversos de los medicamentos a prueba, ya que se utilizaron dosis específicas, y Rainsford¹⁴ comenta que existe la seguridad del uso de ambos medicamentos a dosis terapéuticas y que no presentan diferencias estadísticas significativas entre ellas.

Nosotros proponemos que en lo sucesivo se realicen estudios comparativos a otros medicamentos contra los que hemos utilizado en este trabajo, así mismo, incluir un mayor número de pacientes.

Conclusiones

Concluimos, por medio de este estudio, que tanto el Paracetamol como el Ibuprofeno son adecuados agentes analgésicos en cirugía pediátrica abdominal y urológica, su fácil administración por vía oral y su absorción facilitan su biodisponibilidad en el organismo.

Así mismo, ambos medicamentos confieren amplio margen de seguridad para ser utilizados en este tipo de población infantil ya que durante el estudio no se presentaron reacciones adversas con ninguno de los dos medicamentos en estudio. Recomendamos ambos medicamentos para su

Cuadro 4.- Comparación del Grado de dolor por grupo de estudio.

DOLOR	GRUPO I	%	GRUPO II	%	P
6 SEVERO	11	73.4	15	100	n.s.
8 INTENSO	4	26.6	0	0	n.s.

Fuente. Cédula de recolección de datos.

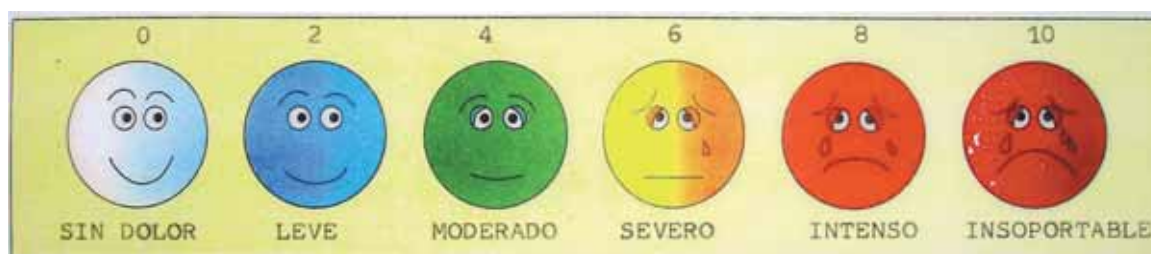


Figura 1. Escala Visual de Oucher

utilización perioperatoria en cirugía ambulatoria pediátrica por sus propiedades ya mencionadas, así como por el confort observado con que egresan los pacientes de cirugía. Sugerimos en lo subsecuente un estudio con otros tipos de medicamentos que sean utilizados para evaluarlos y mejorar

el proceso de la analgesia posoperatoria en pediatría.

Bibliografía

1. Charlotte Bell, MDA. Zeev N Kain, MDAP. Manual de Anestesia Pediátrica. 2ª Edic. 2002; 5: 98-103
2. Raymond D. Adams MA-MD. Principios de Neurología. 6ª edición. 2000; 28: 499-501.
3. Nelson, Tratado de Pediatría, 4ª Edic. 2001; 6: 301-3
4. Magali N. Taylor, BS. Peter Rayde BA. Farmacología, 2001;165-7.
5. Mary Ellen Mortensen MD, Robert Rennebohm MD. Clínicas Pediátricas de Norteamérica, 1999; 5:205-7 Anderson Brian MD; Holford Nicholas MD.
6. Perioperative pharmacodynamics of Acetaminofen Analgesia in Children. Anesthesiology; 1999; 90: 411-21.
7. John B. Rose, Manejo del dolor en el paciente pediátrico en trauma. Revista Mexicana de Anestesiología; 2004: 27: 69-1
8. Levy Garred MD. pharmacokinetic análisis of the analgesic effect of a single dose of Acetaminophen in humans. Journal Pharmacology; 2000: 79: 88-9.
9. Godman y Gillman. Las bases farmacológicas de la Terapéutica. 9ª edición, 2002; 1: 27: 661-4.
10. Nicholas Moore MD, Eric Van Ganse. The pain study: Paracetamol, Aspirin and Ibuprofen new tolerability study. Clin Drug Invest; 1999: 203-9
11. Antonio Aldrete. Anestesiología Teórico-Práctica. Manejo del dolor posoperatorio. 2001: II: 936-9.
12. McIntire S.C., Rubenstein R.C.. Acute flank pain and reversible renal dysfunction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drug use. Pediatrics;2000: 92: 459-60.
13. Anderson BJ, McKee AD. Size, myths and the clinical pharmacokinetics of analgesia in paediatric patient. Clin pharmacokinet;1999: 33: 313-27.
14. Rainsford KD, Roberts SC, Brow S. Ibuprofen and Paracetamol : relative safety in non-prescription dosages. J Pharm Pharmacol; 1997: 49: 347-76.
15. Sheri M. Carson. Alternating Acetaminophen and Ibuprofen in the febrile child : Examination of the evidence regarding efficacy and safety. Pediatric nurs; 2003: 29: 379-82.
16. Kelley M.T. Walson, P.D. pharmacokinetics and pharmacodynamics of ibuprofen isomers and acetaminophen in febrile children. Clinical Pharmacology & Therapeutics; 2000: 52: 181-9.
17. Murphy, K.A. Acetaminophen and Ibuprofen : fever control and overdose. Pediatric Nursing; 2001: 18: 428-32.
18. Kauffman, R.E. Sawyer, L.A. Antipyretic efficacy of Ibuprofen vs Acetaminophen. American Journal of Diseases of children; 1998: 146: 622-25.
19. Brown RD, Wilson JT. Single-dose pharmacokinetics of ibuprofen and acetaminophen in febrile children. J clinic pharmacol; 1998: 32: 231-41.
20. Martínez y Martínez. Salud del Niño y del Adolescente. 9ª edición. 1999;18:815-21.
21. Anderson Brian; Holford Nicholas MD. Perioperative pharmacodynamics of Acetaminofen Analgesia in children. Anesthesiology; 1999: 90: 411-21.