



**UNIVERSIDAD PRIVADA NORBERT WIENER
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ENFERMERÍA
ESPECIALIDAD EN EMERGENCIAS Y DESASTRES**

TÍTULO:

**EFICACIA ANTIPIRÉTICA DEL USO COMBINADO FRENTE AL USO
INDIVIDUAL DE PARACETAMOL E IBUPROFENO EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS FEBRILES**

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE ENFERMERA
ESPECIALISTA EN EMERGENCIAS Y DESASTRES**

PRESENTADO POR:

AUTORAS: CARLOS MUSAYON, JESSICA

CASANOVA TAYA, BETTY

ASESOR: DR MATTA SOLIS, HERNÁN HUGO

LIMA - PERÚ

2018

DEDICATORIA

A nuestras familias, por brindarnos su apoyo y comprensión durante nuestra vida y etapa profesional.

AGRADECIMIENTO

Al Dr. Hernán Hugo Matta Solís,
por guiarnos permanentemente en
la culminación del presente
estudio.

Aesor: DR. MATTA SOLIS, HERNÁN HUGO

JURADO

Presidente: Mg.Julio Mendigure Fernandez

Secretario: Dra.Rosa Eva Perez Siguas

Vocal: Mg. Rosa María Pretell Aguilar

ÍNDICE

CARÁTULA	i
HOJA EN BLANCO	ii
DEDICATORIA	iii
AGRADECIMIENTO	iv
ASESOR	v
JURADO	vi
ÍNDICE	vii
ÍNDICE TABLAS	ix
RESUMEN	x
ABSTRACT	xi
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	1
1.1 Planteamiento del problema	1
1.2 Formulación del problema	5
1.3 Objetivo	5
CAPÍTULO II: MATERIALES Y MÉTODOS	6
2.1 Diseño de estudio: Revisión sistemática	6
2.2 Población y muestra	6
2.3 Procedimiento de recolección de datos	6
2.4 Técnica de análisis	7
2.5 Aspectos éticos	7
CAPÍTULO II: RESULTADOS	8
3.1 Tabla 1	8
3.2 Tabla 2	18

CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN	21
4.1 Discusión	21
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	24
5.1 Conclusiones	24
5.2 Recomendaciones	25
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1: Resumen de estudios sobre eficacia antipirética del uso combinado frente al uso individual de paracetamol e ibuprofeno en pacientes pediátricos febriles en el servicio de emergencia.	20
Tabla 2: Resumen de estudios sobre eficacia antipirética del uso combinado frente al uso individual de paracetamol e ibuprofeno en pacientes pediátricos febriles en el servicio de emergencia.	31

RESUMEN

OBJETIVO: Analizar sistemáticamente las evidencias del uso combinado de paracetamol e ibuprofeno sobre su uso individual. **MATERIAL Y MÉTODO:** La revisión sistemática de los 10 artículos de eficacia antipirética del uso combinado frente al uso individual de paracetamol e ibuprofeno en pacientes pediátricos febriles en el servicio de emergencia, fueron hallados en las siguientes bases de datos: Cochrane, Scielo, Medline, Pubmed y Elsevier. De Los 10 artículos revisados, el 60% (6/10) corresponden al diseño metodológico de ensayo clínico aleatorizado, el 30% (3/10) son revisiones sistemáticas y el 10% (1/10) es revisión simple. Todos ellos fueron analizados según la escala Grade para determinar su fuerza y calidad de evidencia. **RESULTADOS:** El 80% de artículos revisados son concluyentes, éstos se ven respaldados en 1 revisión sistemática y 1 revisión simple las cuales sugieren que el uso de la terapia combinada es mejor que la monoterapia y 6 ensayos clínicos aleatorizados que muestran que el uso combinado de paracetamol e ibuprofeno actúa más eficazmente e inclusive en un tiempo más rápido que el paracetamol o ibuprofeno solos. El otro 20% sin embargo, recomienda que son necesarios mayores estudios y en poblaciones más grandes para poder afirmar su eficacia. **CONCLUSIONES:** De los 10 artículos revisados, el 80% (8/10) evidencian la eficacia del uso combinado de paracetamol e ibuprofeno en pacientes pediátricos febriles.

Palabras Clave: “Eficacia”, “paracetamol”, “combinado”, “ibuprofeno”, “fiebre”, “niños”.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To systematically analyze the evidence of the combined use of paracetamol and ibuprofen on their individual use. **MATERIAL AND METHOD:** The systematic review of the 10 antipyretic effectiveness articles of the combined use versus the individual use of paracetamol and ibuprofen in pediatric febrile patients in the emergency department were found in the following databases: Cochrane, Scielo, Medline, Pubmed and Elsevier. Of the 10 articles reviewed, 60% (6/10) correspond to the methodological design of a randomized clinical trial, 30% (3/10) are systematic reviews and 10% (1/10) are simple reviews. All of them were analyzed according to the Grade scale to determine their strength and quality of evidence. **RESULTS:** 80% of the articles reviewed are conclusive, these are supported by 1 systematic review and 1 simple review which suggest that the use of combination therapy is better than monotherapy and 6 randomized clinical trials that show that the combined use of Paracetamol and ibuprofen act more efficiently and even at a faster time than paracetamol or ibuprofen alone. The other 20%, however, recommend that more studies are needed and in larger populations to be able to affirm their effectiveness. **CONCLUSIONS:** Of the 10 articles reviewed, 80% (8/10) show the efficacy of the combined use of paracetamol and ibuprofen in pediatric febrile patients.

Keywords: "Effectiveness", "paracetamol", "combined", "ibuprofen", "fever", "children".

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1.1 Planteamiento del problema

La comisión internacional de ciencias fisiológicas define la fiebre como un estado de temperatura elevada, la cual frecuentemente responde a un mecanismo de defensa del huésped ante la invasión de microorganismos o material inorgánico reconocido como un agente patógeno o un material extraño al huésped (1). El hipotálamo actúa como punto de ajuste térmico; es, de cierta manera, un termostato situado en el área pre óptica del hipotálamo anterior, el cual es activado por la prostaglandina E2 que envía mensajes axonales a otros grupos celulares para continuar la respuesta febril, la que va siendo cada vez más compleja: porque se integra a componentes autonómicos, endocrinos y conductuales (2).

La fiebre es un síntoma importante de una condición patológica y puede ser considerada nociva en la edad pediátrica ya que puede conducir a convulsiones febriles, estupor, incremento de la deshidratación y del trabajo respiratorio, malestar y taquicardia. El incremento de las demandas metabólicas produce estrés a los pacientes con flujo sanguíneo cardíaco y cerebral marginal (3).

La fiebre es uno de los principales motivos de consulta médica en la edad pediátrica, como condición clínica representa enfermedad en el niño. Esto trae implicaciones sobre los padres quienes son los que en primera medida la detectan, viéndose comprometidos en múltiples dudas. Entre los temores más comunes de los padres frente a la fiebre están: convulsiones, daño cerebral y muerte. Aunque la ocurrencia de convulsiones febriles puede llegar hasta 8% en menores de siete años y aumenta el riesgo de epilepsia, es considerado un evento benigno al cual no se le han atribuido alteraciones neurológicas, cognoscitivas, o fatales a corto y largo plazo (4).

Existen argumentos sobre el efecto benéfico de la fiebre en infecciones leves a moderadas y un efecto deletéreo sobre enfermedades fulminantes (5). Russell y Cols concluyen que la reducción de la fiebre en infecciones leves puede afectar negativamente el curso de algunas enfermedades. Y, por otro lado, sostiene que los niveles muy altos de temperatura encontrados en los estados sépticos son deletéreos para el paciente y su manejo es útil como factor pronóstico (6). Además de la probabilidad de prolongar el curso de una infección leve a moderada al enmascarar signos o síntomas, como en el caso de la neumonía, Russell señaló que no es bien conocida la farmacocinética de estos medicamentos en niños desnutridos (7).

Para el control de la fiebre en los niños hay varias formas de abordaje terapéutico, pero el tratamiento mayormente usado es con fármacos antipiréticos, capaces de disminuir la temperatura de los niños a un nivel normal. Estos medicamentos pertenecen al grupo de los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINES). Son un grupo de compuestos con estructura química diferente cuyo efecto primario, común en ellos, es inhibir la síntesis de prostaglandinas mediante la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX). Estos medicamentos comparten acciones farmacológicas y efectos indeseables semejantes. Entre los niños, tal vez el grupo más afectado por la fiebre sea el de los menores de 5 años, por ser el grupo más susceptible, más expuesto a los agentes de infecciones, por lo que las complicaciones asociadas a la fiebre tienen mayor impacto en este

grupo de edad. Esta circunstancia ha dado lugar a controversias acerca del empleo de fármacos en el control de la fiebre (8).

Las razones para bajar la fiebre no son muchas: podría estar indicado en pacientes cardiopatas o respiratorios crónicos, en los que el aumento del gasto metabólico asociado a la respuesta febril es inconveniente. Otra razón que frecuentemente se esgrime para tratar la fiebre es la prevención de las convulsiones febriles. Esto es discutible, ya que no está demostrado que se logre disminuir su incidencia en niños con antecedentes de haberlas presentado, a pesar de hacer un manejo farmacológico y físico precoz de la fiebre. Sin embargo, es posible que médicos y padres sean más proclives a la terapia antipirética más agresiva en este grupo de pacientes.

Otra razón para intentar bajar la fiebre es disminuir el cortejo sintomático que acompaña a la respuesta febril, de modo que el paciente se sienta mejor, lo que a veces es un objetivo olvidado por los médicos, pero importante para el paciente que se siente mal y para su familia ansiosa. No debemos olvidar que se ha demostrado que una proporción significativa de padres expresa temores infundados de graves efectos deletéreos de la fiebre para sus hijos (9).

El paracetamol es el antipirético más utilizado en pediatría. Es un metabolito activo de la acetanilida y fenacetina. Es un compuesto de origen sintético derivado del p-aminofenol. El mecanismo de acción es aún desconocido, pero, el efecto antipirético parece deberse a su capacidad para disminuir la síntesis cerebral de prostaglandinas, con un menor efecto inhibitorio nivel periférico, por lo que no posee propiedades antiinflamatorias. La absorción es rápida y casi total en el tracto gastrointestinal. Su distribución es uniforme en todos los líquidos corporales. Se une a las proteínas plasmáticas entre el 20 – 50%; su vida media es de 1-4 horas. La dosis de acetaminofén es 10 – 15 mg/Kg/dosis cada 4- 6 horas. En el recién nacido de 8 – 12 horas. El inicio antipirético inicia 30 a 60 minutos posterior a la administración y alcanza un nivel máximo en plasma a los 30 minutos.

El Ibuprofeno es el prototipo de los derivados del ácido propiónico, se absorbe rápido por vía gastrointestinal, alcanzando picos máximos en 1 - 2 horas. El alimento afecta poco la biodisponibilidad de este agente. Se metaboliza en el hígado, los metabolitos, se excretan por orina. Los efectos colaterales primarios son gastrointestinales (náusea, dolor epigástrico, precordialgia). Sus efectos analgésicos y antiinflamatorios otorgan ventajas terapéuticas en comparación con el acetaminofén. La dosis recomendada es de 5 a 10 mg/Kg. (10).

En España y en Estados Unidos de América se han hecho estudios comparando el empleo de ibuprofeno y paracetamol en niños afectados por fiebre, considerando al primero de estos como fármaco de elección (11). No obstante, los resultados obtenidos en estos dos estudios, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) considera al paracetamol como el fármaco de elección (12). Por otra parte, el metamizol ha sido motivo de controversias. Un estudio comparativo multicéntrico mostró que el metamizol redujo significativamente la fiebre y este efecto fue más duradero que con el empleo de paracetamol e ibuprofeno (13).

Sin embargo en México, se han evidenciado estudios acerca del manejo de la fiebre en pediatría en los cuales destacan que el Ibuprofeno, por su actividad antipirética, es mejor que el paracetamol, además de poseer una vida media más larga, efecto antiinflamatorio y analgésico, la cual es segura preferentemente en mayores de seis meses (14).

En el Perú existen diversos procedimientos físicos y farmacológicos para disminuir la temperatura en caso de fiebre. Esta disminución debe focalizarse en dar confort al paciente, reducir la demanda metabólica y dar asistencia al diagnóstico (ya que permite examinar mejor al paciente). No hay una justificación bien definida para el uso de antipiréticos intramusculares. Un estudio reciente en el Hospital San Bartolomé reporta que el efecto antipirético de metamizol por vía intramuscular es similar a la eficacia que muestran el ibuprofeno o metamizol por vía oral. Además, el

inyectable provoca dolor, miedo y angustia, sin mayores beneficios para el paciente pediátrico (15).

Es debido a esto que surge un interés en nosotras, como autoras del presente trabajo, debido a que, de acuerdo a nuestra práctica cotidiana observamos que el profesional médico prefiere en muchas ocasiones, sobre todo en el nivel de atención primaria, el uso indiscriminado de antipiréticos inyectables lo cual generan mayor trauma al paciente pediátrico.

1.2. Formulación del problema

La pregunta formulada para la revisión sistemática se desarrolló bajo la metodología PICO y fue la siguiente:

P = Paciente/ Problema	I = Intervención	C = Intervención de comparación	O = Outcome Resultados
Paciente pediátrico febril	Uso combinado de paracetamol e ibuprofeno	Uso individual de paracetamol e ibuprofeno	Eficacia clínica

¿Cuál es la eficacia clínica del uso combinado de paracetamol e ibuprofeno frente a su uso individual en pacientes pediátricos febriles en el servicio de emergencia?

1.3 OBJETIVO

Analizar sistemáticamente las evidencias sobre la eficacia clínica del uso combinado de paracetamol e ibuprofeno sobre su uso individual en pacientes pediátricos febriles.

CAPÍTULO II: MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Diseño de estudio: Revisión sistemática

Las Revisiones sistemáticas son un diseño de investigación observacional y retrospectivo que sintetiza los resultados de múltiples investigaciones primarias. Son parte esencial de la enfermería basada en la evidencia por su rigurosa metodología, identificando los estudios relevantes para responder preguntas específicas de la práctica clínica.

2.2. Población y muestra

La población está constituida por la revisión bibliográfica de 10 artículos científicos publicados e indizados en las bases de datos científicos y que responden a artículos publicados en idioma español e inglés.

2.3. Procedimiento de recolección de datos

La recolección de datos se realizó a través de la revisión bibliográfica de artículos de investigaciones tanto nacionales como internacionales que tuvieron como tema principal la eficacia antipirética del uso combinado frente

al uso individual de paracetamol e ibuprofeno en pacientes pediátricos febriles en el servicio de emergencia. De todos los artículos que se encontraron, se incluyeron los más importantes según nivel de evidencia y se excluyeron los menos relevantes. Se estableció la búsqueda siempre y cuando se tuvo acceso al texto completo del artículo científico.

El algoritmo de búsqueda sistemática de evidencias fue el siguiente: eficacia AND paracetamol AND combinado AND ibuprofeno AND fiebre AND niños.

Base de datos: Cochrane, Scielo, Medline, Pubmed y Elsevier.

2.4. Técnica de análisis

El análisis de la revisión sistemática está conformado por la elaboración de una tabla de resumen (Tabla N° 1) con los datos principales de cada uno de los artículos seleccionados, evaluando cada uno de los artículos para una comparación de los puntos o características en las cuales concuerda y los puntos en los que existe discrepancia entre artículos nacionales e internacionales. Además, de acuerdo a criterios técnicos pre establecidos, se realizó una evaluación crítica e intensiva de cada artículo, a partir de ello, se determinó la calidad de la evidencia y la fuerza de recomendación para cada artículo.

2.5. Aspectos éticos

La evaluación crítica de los artículos científicos revisados está de acuerdo a las normas técnicas de la bioética en la investigación, verificando que cada uno de ellos haya dado cumplimiento a los principios éticos en su ejecución.

CAPÍTULO III: RESULTADOS

3.1. **Tabla 1:** Resumen de estudios sobre eficacia antipirética del uso combinado frente al uso individual de paracetamol e ibuprofeno en pacientes pediátricos febriles en el servicio de emergencia

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

1. Autor	Año	Título del artículo	Nombre de la Revista URL/DOI PAÍS	Volumen y número
Alastair DH, Céire C, Niamh M R, Montgomery A, Margaret F, Hollinghurs S, Peters T.	2008	Paracetamol más ibuprofeno para el tratamiento de la fiebre en niños (PITCH): ensayo controlado aleatorizado (16).	BMJ http://www.bmj.com/content/339/bmj.b329 <u>5</u> País: Inglaterra	Volúmen:10. Número:1136 a1302

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	POBLACIÓN Y MUESTRA	ASPECTOS ÉTICOS	RESULTADOS PRINCIPALES	CONCLUSIONES
Ensayo clínico aleatorizado	Niños de edades comprendidas entre 6 meses y 6 años con temperaturas axilares de al menos 37,8 ° C y hasta 41.0 ° C.	Consentimiento informado Comité Ético de Investigación.	El paracetamol más ibuprofeno fue superior al paracetamol solo por menos tiempo con fiebre en las primeras cuatro horas y puede ser tan bueno como el ibuprofeno. Durante menos tiempo con fiebre por 24 horas, el paracetamol más ibuprofeno fue superior al paracetamol e ibuprofeno solo. La terapia combinada eliminó la fiebre 23 minutos más rápido que el paracetamol solo, pero no más rápido que el ibuprofeno solo.	En el presente estudio se evidencia un mejor resultado en el uso combinado de paracetamol e ibuprofeno en comparación con su uso individual.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

2. Autor	Año	Título del artículo	Nombre de la Revista URL/DOI PAÍ	Volumen y número
Paul IM, Sturgis SA, Yang C, Engle L, Watts H, Berlín CM Jr.	2010	Eficacia de las dosis estándar de ibuprofeno solo, alternado y combinado con paracetamol para el tratamiento de niños con fiebre (17).	NIH Public Access Author Manuscript https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21353111 País: EE.UU.	Volumen: 32(14): Número: 2433–2440

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	POBLACIÓN Y MUESTRA	ASPECTOS ÉTICOS	RESULTADOS PRINCIPALES	CONCLUSIONES
Ensayo clínico aleatorizado	Niños de 6 meses a 84 meses de consulta externa.	Consentimiento informado de los padres.	Al evaluar el efecto del tratamiento sobre la temperatura de más de 6 horas de observación, no hubo diferencias significativas de la curva de temperatura entre los 3 grupos de tratamiento; las terapias combinadas y el tratamiento alternado tenían mayor antipiresis en comparación con el grupo de ibuprofeno. Las comparaciones por parejas del tratamiento combinado con ibuprofeno solo revelaron diferencias significativas en las horas 4, 5 y 6, lo que demuestra que el tratamiento combinado tuvo un mayor efecto antipirético en estos momentos. Del mismo modo, el régimen de alternancia también tuvo un mayor efecto antipirético que el ibuprofeno solo en horas 4, 5, y 6.	Los resultados de este estudio sugieren que las dosis combinadas y alternantes de ibuprofeno y paracetamol (acetaminofén) tienen un mayor efecto antipirético dentro de las siguientes 6 horas.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

3. Autor	Año	Título del artículo	Nombre de la Revista URL/DOI PAÍ	Volumen y número
Edward Purssel	2011	Revisión sistemática de estudios que comparan el tratamiento combinado con paracetamol e ibuprofeno con cualquiera de los fármacos solo (18).	Arc Dis Child http://adc.bmj.com/content/early/2011/08/24/archdischild-2011-300424.short País: Inglaterra	Volumen: 96: Número: 1175-1179

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	POBLACIÓN Y MUESTRA	ASPECTOS ÉTICOS	RESULTADOS PRINCIPALES	CONCLUSIONES
Revisión Sistemática	7 artículos Científicos	No corresponde	En la presente revisión sistemática se analizan 7 artículos científicos en los cuales se evidencia que al parecer hay poco beneficio al combinar paracetamol e ibuprofeno, y aunque no hubo evidencia de un aumento de la toxicidad, los estudios pueden haber sido demasiado pequeños, de muy corto plazo y haber excluido a los niños con mayor riesgo de tales toxicidades. Estos estudios han demostrado que hay un beneficio limitado del tratamiento combinado; sin embargo, este beneficio no fue inmediato.	Se puede concluir que a pesar del tiempo de acción antipirética sí se demuestra un beneficio en el tratamiento combinado, aunque limitado.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

4. Autor	Año	Título del artículo	Nombre de la Revista URL/DOI PAÍS	Volumen y número
Pereira G ; Camarotto JM Dagostini, Dal Pizzol T.	2012	Uso alternativo de antipiréticos para el tratamiento de la fiebre en niños: revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios (19).	Journal of Pediatrics https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22915173 País: Brasil	Volumen: 88(4): Número: 289-96

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	POBLACIÓN Y MUESTRA	ASPECTOS ÉTICOS	RESULTADOS PRINCIPALES	CONCLUSIONES
Revisión sistemática	45 artículos científicos	No corresponde	En todos los estudios, al medir la temperatura media se obtuvieron datos de pacientes que tenían temperatura media más baja en el grupo de terapia de alternancia en los días 1, 2 y 3 en comparación con el paracetamol e ibuprofeno aislados; sin embargo, ninguno de los tres grupos en comparación tuvo una temperatura media por debajo de 37,8 ° C.	Aunque hubo una tendencia a la reducción de las temperaturas medias con la alternancia de antipiréticos, en comparación con el uso de un antipirético solo, no hay suficiente evidencia para decir que la terapia alterna antipirética es más eficaz que la monoterapia, esto debido a los estudios de morbilidad que se derivan de dicha terapia.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

5. Autor	Año	Título del artículo	Nombre de la Revista URL/DOI PAÍS	Volumen y número
M D S Erlewyn-Lajeunesse, K Coppens, L P Hunt, P J Chinnick, P Davies, I M Higginson, and J R Bengner	2006	Ensayo controlado aleatorio de la combinación paracetamol e ibuprofeno para la fiebre (20).	Arch Dis Child https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16464962 País: EE.UU.	Volumen:9 1Número: 414–416

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	POBLACIÓN Y MUESTRA	ASPECTOS ÉTICOS	RESULTADOS PRINCIPALES	CONCLUSIONES
Ensayo clínico aleatorizado	Un total de 123 niños se asignaron al azar de edades entre 6 meses y 10 años con fiebre de 38°C o más.	El Comité de ética de investigación de Gloucestershir e aprobó el estudio.	Ibuprofeno y paracetamol combinado fueron mejores para reducir la fiebre después de una hora que paracetamol solo. Sin embargo, el efecto es menos de la mitad de un grado centígrado, y no creemos que se trata de una diferencia clínicamente importante durante este período de tiempo.	Este estudio muestra la reducción de la fiebre dentro de la primera hora con la terapia antipirética combinada, sin embargo, también sugiere mayores estudios en grupos más amplios.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

6. Autor	Año	Título del artículo	Nombre de la Revista URL/DOI PAÍS	Volumen y número
Falgun Indravadan Vyas , Devang Ashwinkumar Rana , Piyush M. Patel , Varsha Jitendra Patel ,y Rekha H. Bhavsar	2014	Ensayo comparativo aleatorizado de la eficacia del paracetamol, el ibuprofeno y el paracetamol en combinación con ibuprofeno para el tratamiento de los niños febriles (21).	Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3915365/ País: EE.UU.	Volumen: 5 Número: 1

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	POBLACIÓN Y MUESTRA	ASPECTOS ÉTICOS	RESULTADOS PRINCIPALES	CONCLUSIONES
Ensayo clínico aleatorizado	99 niños febriles, de 6 meses a 12 años de edad.	Se obtuvo la aprobación previa del Comité de Ética Institucional y el consentimiento informado por escrito de los padres o tutor legal antes de la detección de los pacientes.	La temperatura media después de 4h de la administración del fármaco fue significativamente menor en el grupo de combinación en comparación con el grupo de paracetamol. La tasa de caída de la temperatura fue más alta en el grupo de combinación. El número de niños afebriles en cualquier momento después de la dosis hasta las 4 h fue más alto en el grupo de combinación. La diferencia entre la combinación y el paracetamol fue significativa para la 1ª h.	Este estudio ha demostrado que la combinación de paracetamol ibuprofeno es estadísticamente superior al paracetamol como antipirético en los niños, pero no en comparación con el ibuprofeno.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

7. Autor	Año	Título del artículo	Nombre de la Revista URL/DOI PAÍS	Volumen y número
José Cristóbal Buñuel Álvarez, Manuel Olivares Gronhert	2006	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 (22).	EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA http://pap.es/files/1116-652-pdf/681.pdf País: Chile	Volumen: 2 Número: 2.4

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	POBLACIÓN Y MUESTRA	ASPECTOS ÉTICOS	RESULTADOS PRINCIPALES	CONCLUSIONES
Ensayo clínico aleatorizado	Niños de 6 a 36 meses de edad, con temperatura rectal $\geq 38,4^{\circ}\text{C}$.	Los padres desconocían qué medicación recibieron sus hijos. El listado de pacientes y su medicación permaneció en poder del farmacéutico en un sobre sellado.	No hubo diferencias entre los grupos en consultas al servicio de urgencias. Ningún paciente presentó una reacción adversa relacionada con la intervención asignada o una enfermedad seria. El análisis multivariante mostró que la modalidad de terapia fue el único factor que influyó en el resultado). La alternancia de paracetamol e ibuprofeno cada 4 horas fue más eficaz que la monoterapia para reducir la fiebre y reducir el malestar en niños de 6 a 36 meses.	Este estudio muestra que la alternancia de antipiréticos cada 4 horas parecen más eficaces que ibuprofeno (cada 8 horas) o paracetamol (cada 6 horas) para disminuir la fiebre y el malestar del niño.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

8. Autor	Año	Título del artículo	Nombre de la Revista URL/DOI PAÍS	Volumen y número
Fabián Alberto Rueda Zambrano, Paola Cáceres Corredor	2010 – 2011	Estado actual del manejo de la fiebre en niños (23).	MedUNAB http://revistas.unab.edu.co/index.php?journal=medunab&page=article&op=viewArticle&path%5B%5D=1288 País: Colombia	Volumen: 13(3) Número:1 46-158

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	POBLACIÓN Y MUESTRA	ASPECTOS ÉTICOS	RESULTADOS PRINCIPALES	CONCLUSIONES
Revisión sistemática	45 ensayos clínicos, meta análisis, guías de manejo y revisiones de tema publicadas.	No corresponde	Diferentes autores iniciaron estudios con esquemas que alternaban acetaminofén e ibuprofeno. Los autores encontraron que las dosis alternas de ibuprofeno y acetaminofén parecen ser superiores al tratamiento con ibuprofeno o acetaminofén solos como monoterapia; Sin embargo señalan que se necesitan más estudios para confirmar estos hallazgos. Sin embargo, no todos los autores comparten esta tendencia de buscar esquemas mixtos sin tener en cuenta los riesgos.	La fiebre se resuelve más rápidamente y los niños tienen períodos afebriles más largos entre cuando son tratados con la terapia combinada o con ibuprofeno solo que con el acetaminofén solo. A pesar de esta 34 ventaja, los autores reconocen el riesgo de sobre dosificar estos medicamentos (> 13% de los padres excedieron las 35 dosis máximas recomendadas en 24 horas de supervisión). La recomendación es entonces, que como complemento a los medios físicos para maximizar el tiempo sin fiebre en los niños, se debería utilizar el los beneficios relativos y riesgos de usar acetaminofén con ibuprofeno por encima de las 24 horas.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

9. Autor	Año	Título del artículo	Nombre de la Revista URL/DOI PAÍS	Volumen y número
Mona M Nabulsi, Hala Tamim ,Ziyad Mahfoud ,Mohammad Itani ,Ramzi Sabra ,Fadi Chamseddine y Mohammad Mikati	2006	Alternando ibuprofeno y paracetamol en el tratamiento de los niños febriles: un estudio piloto (24).	BMC Medicina https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1421419/ País: Líbano	Volumen:4 Número: 4

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	POBLACIÓN Y MUESTRA	ASPECTOS ÉTICOS	RESULTADOS PRINCIPALES	CONCLUSIONES
Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo	Los sujetos elegibles fueron hospitalizados febriles de edades comprendidas entre 6 meses y 14 años, cuya temperatura rectal fue $\geq 38,8$ ° C.	Aprobación del médico tratante y consentimiento escrito de los padres, junto con el asentimiento del sujeto si es mayor de diez años.	Un número significativamente mayor de sujetos en el grupo de intervención (30/36; 83,3%) alcanzaron una temperatura corporal normal a las 6 horas que en el grupo control (19/33; 57,6%), $p = 0,018$. Esta diferencia se mantuvo a los 7 y 8 horas con proporciones significativamente mayores de los sujetos en el grupo de afebriles antipirético combinado (31/36; 86,1% frente a 14/31; 45,2% a los 7 horas, y 29/36; 80,6% frente a 11/31; 35,5% a las 8 horas; $P < 0,001$ en ambos momentos). Los dos grupos presentaron disminución de la temperatura máxima similares (media \pm desviación estándar de $2,2 \pm 0,7$ ° C en el grupo de intervención en comparación con $2,1 \pm 1,2$ ° C en el grupo control, $p = 0,8$). Sin embargo, el grupo antipirético combinado tuvo una duración significativamente más larga de antipiresis que el grupo control, con la media (SD) veces a la recurrencia de la fiebre siendo 7,4 (1,3) horas frente a 5,7 horas (2.3), respectivamente; $P < 0,001$ (Tabla 2).	Una sola administración de dosis alterna de ibuprofeno y acetaminofén para niños febriles parece ser un antipirético más eficaz que el ibuprofeno solo.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

10. Autor	Año	Título del artículo	Nombre de la Revista URL/DOI PAÍS	Volumen y número
Wong T, Stang As, Ganshorn H, Hartling L, Maconochie Ik.	2013	En combinación y alternancia de paracetamol y la terapia del Ibuprofeno para niños febriles (25).	Enfermedades Infecciosas Grupo Cochrane http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ebch.1978/full País: Canadá	Volúmen:9 Número:3: 675–729

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	POBLACIÓN Y MUESTRA	ASPECTOS ÉTICOS	RESULTADOS PRINCIPALES	CONCLUSIONES
Revisión simple	6 estudios Ensayos controlados aleatorios	No corresponde	En comparación con dar un solo antipirético solo, dando combinado paracetamol y el ibuprofeno para niños febriles puede dar lugar a una temperatura media inferior a una hora después del tratamiento. Si no se dan más antipiréticos, el tratamiento combinado, probablemente, también da lugar a una temperatura media inferior a las cuatro horas y en menos niños restante o convertirse febril durante al menos cuatro horas después del tratamiento (RR 0,08, IC del 95%: 0,02 a 0,42, dos ensayos, 196 participantes, las pruebas de calidad moderada). Sólo un pequeño ensayo compara alternar la terapia con la terapia combinada. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la temperatura media, o el número de niños febriles en uno, cuatro o seis horas (un ensayo, 40 participantes, pruebas de muy baja calidad).	Hay algunas pruebas de que tanto alternada y la terapia antipirética combinada puede ser más eficaz para reducir las temperaturas que la monoterapia solo.

Tabla 2: Resumen de estudios sobre eficacia antipirética del uso combinado frente al uso individual de paracetamol e ibuprofeno en pacientes pediátricos febriles en el servicio de emergencia

Diseño de estudio / Título	Conclusiones	Calidad de evidencias (según sistema Grade)	Fuerza de recomendación	País
Ensayo clínico aleatorizado				
Paracetamol más ibuprofeno para el tratamiento de la fiebre en niños (PITCH): ensayo controlado aleatorizado.	En el presente estudio se evidencia un mejor resultado en el uso combinado de paracetamol e ibuprofeno en comparación con su uso individual.	Alta	Fuerte	Inglaterra
Ensayo clínico aleatorizado				
Eficacia de las dosis estándar de ibuprofeno solo, alternado y combinado con paracetamol para el tratamiento de niños con fiebre.	Los resultados de este estudio sugieren que las dosis combinadas y alternantes de ibuprofeno y paracetamol (acetaminofén) tienen un mayor efecto antipirético dentro de las siguientes 6 horas.	Alta	Fuerte	EE.UU.
Revisión sistemática				
Revisión sistemática de estudios que comparan el tratamiento combinado con paracetamol e ibuprofeno con cualquiera de los fármacos solo.	Se puede concluir que a pesar del tiempo de acción antipirética sí se demuestra un beneficio en el tratamiento combinado, aunque limitado.	Alta	Fuerte	Inglaterra
Revisión sistemática				
Uso alternativo de antipiréticos para el tratamiento de la fiebre en niños: revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios.	Aunque hubo una tendencia a la reducción de las temperaturas medias con la alternancia de antipiréticos, en comparación con el uso de un antipirético solo, no hay suficiente evidencia para decir que la terapia alterna antipirética es más eficaz que	Alta	Fuerte	Brasil

	la monoterapia, esto debido a los estudios de morbilidad que se derivan de dicha terapia.			
Ensayo clínico aleatorizado	Este estudio muestra la reducción de la fiebre dentro de la primera hora con la terapia antipirética combinada, sin embargo, también sugiere mayores estudios en grupos más amplios.	Alta	Fuerte	EE.UU.
Ensayo controlado aleatorio de la combinación paracetamol e ibuprofeno para la fiebre.				
Ensayo clínico aleatorizado	Este estudio ha demostrado que la combinación de paracetamol ibuprofeno es estadísticamente superior al paracetamol como antipirético en los niños, pero no en comparación con el ibuprofeno.	Alta	Fuerte	EE.UU.
Ensayo comparativo aleatorizado de la eficacia del paracetamol, el ibuprofeno y el paracetamol en combinación con ibuprofeno para el tratamiento de los niños febriles.				
Ensayo clínico aleatorizado	Este estudio muestra que la alternancia de antipiréticos cada 4 horas parecen más eficaces que ibuprofeno (cada 8 horas) o paracetamol (cada 6 horas) para disminuir la fiebre y el malestar del niño.	Alta	Fuerte	Chile
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.				
Revisión sistemática	La fiebre se resuelve más rápidamente y los niños tienen períodos afebriles más largos entre cuando son tratados con la terapia combinada o con ibuprofeno solo que con el acetaminofén solo. A pesar de esta ventaja, los autores reconocen el riesgo de sobre dosificar estos medicamentos (> 13% de los padres excedieron las 35 dosis máximas recomendadas en 24 horas de supervisión). La recomendación es	Alta	Fuerte	Colombia
Estado actual del manejo de la fiebre en niños.				

	entonces, que como complemento a los medios físicos para maximizar el tiempo sin fiebre en los niños, se debería utilizar el los beneficios relativos y riesgos de usar acetaminofén con ibuprofeno por encima de las 24 horas.			
Ensayo clínico aleatorizado				
Alternando ibuprofeno y paracetamol en el tratamiento de los niños febriles: un estudio piloto.	Una sola administración de dosis alterna de ibuprofeno y acetaminofén para niños febriles parece ser un antipirético más eficaz que el ibuprofeno solo.	Alta	Fuerte	Líbano
Revisión simple				
En combinación y alternancia de paracetamol y la terapia del Ibuprofeno para niños febriles.	Hay algunas pruebas de que tanto alternada y la terapia antipirética combinada puede ser más eficaz para reducir las temperaturas que la monoterapia solo.	Baja	Débil	Canadá

CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN

En la búsqueda de datos se examinó la eficacia antipirética del uso combinado de paracetamol e ibuprofeno en pacientes pediátricos febriles en el servicio de emergencia. Se encontraron diversos artículos científicos y para ello se utilizó la base de datos Cochrane, Scielo, Medline, Pubmed y Elsevier. Según los resultados obtenidos de la revisión sistemática, muestran que, del total de 10 artículos revisados, el 80% (n=10/08) de estos, muestran que el uso combinado de paracetamol e ibuprofeno en pacientes pediátricos febriles son eficaces (1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10).

Dentro de estas investigaciones, Falgun demuestra en su ensayo que la combinación de paracetamol-ibuprofeno es estadísticamente superior al paracetamol como antipirético en los niños, pero no en comparación con el ibuprofeno. Sin embargo, la diferencia de temperatura de más de 4 horas entre los medicamentos en combinación y el grupo de paracetamol, no puede considerarse clínicamente significativa ya que solo disminuye menos de un grado centígrado ($<1^{\circ}\text{C}$) (8).

Cristobal y Olivares muestran que la alternancia de tratamiento combinando parecen más eficaces que Ibuprofeno (cada 8 horas) o paracetamol (cada 4horas) al disminuir la fiebre y el malestar del niño. Recomiendan que ante una consulta por fiebre optar por la administración de un solo medicamento, reservando la terapia combinada o monoterapia con intervalos más cortos en

niños en los que la fiebre reaparece rápidamente, o en casos de angustia familiar. Sin embargo sugiere estudios en mayor tamaño muestral (9).

El 20% de los artículos revisados no muestran resultados concluyentes, ya que recomiendan realizar mayores estudios a fin de demostrar la eficacia.

Purssel y Pereira mencionan que hay poca evidencia de algún beneficio o daño del tratamiento combinado en comparación con el uso de cada fármaco por separado. En ausencia de dicho beneficio, hay poco para recomendar del uso innecesario de los métodos polifarmacéuticos para tratar un síntoma. Aunque hubo una tendencia a la reducción de las temperaturas medias con la alternancia de antipiréticos En comparación con el uso de un antipirético solo, no hay suficiente evidencia para decir que la terapia alternada antipirética es más eficaz que la monoterapia (2, 3).

El manejo sintomático de la fiebre no es una prioridad en el tratamiento de la mayoría de los pacientes pediátricos, y en algunos casos (recién nacidos) no debe siquiera ser considerado como una opción. Se debe educar a los padres sobre los reales riesgos asociados a la fiebre, los que son bastante menores que los temidos por ellos. La fobia a la fiebre es una angustia innecesaria para los padres. Los médicos y enfermeras que proporcionan cuidado a los niños pueden ayudar a los padres a tener una mejor perspectiva de la fiebre. La fiebre como tal puede discutirse en la consulta de supervisión a los cuatro o seis meses. Enfatizar que la presencia de fiebre no implica automáticamente tratamiento; resaltar que los efectos peligrosos de la fiebre son raros; insistir en el hecho de que la fiebre es una respuesta normal del organismo a la infección y aun puede tener efectos benéficos, como limitar la replicación de algunos virus comunes. Desde el punto de vista educacional a los padres en la primera visita de niño sano, son importantes las recomendaciones sobre cuándo, por qué y en qué momento consultar al médico.

En resumen, aunque la fiebre puede ser un síntoma alarmante asociado con enfermedades serias, su tratamiento es mucho menos crucial que la evaluación

y tratamiento de la causa de la misma. Es responsabilidad del profesional educar los padres acerca del manejo apropiado de su niño febril y enfatizar su papel en la observación de aquellos síntomas que están asociados con más frecuencia con enfermedad es serias. La fiebre es solo un síntoma que necesita ser evaluado en el contexto global del cuidado del paciente.

La presente revisión contribuye a mejorar la continuidad de los cuidados, manejo y control, por parte del personal de enfermería.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

La revisión sistemática de los 10 artículos científicos sobre eficacia antipirética del uso combinado de paracetamol e ibuprofeno en pacientes pediátricos febriles en el servicio de emergencia fueron hallados en las siguientes bases de datos: Cochrane, Scielo, Medline, Pubmed y Elsevier, todos ellos corresponden al tipo y diseño de estudios Revisiones sistemáticas, cuasi experimentales y transversales.

De los 10 artículos revisados, el 80% (n=8/10) muestran que el uso combinado de paracetamol e ibuprofeno en pacientes pediátricos febriles son eficaces.

Se puede concluir entonces, de acuerdo a la mayoría de los artículos analizados en el presente estudio, que el uso combinado de paracetamol e ibuprofeno como antipirético en el tratamiento de la fiebre es más eficaz que el uso de alguno de estos antipiréticos solo.

5.2. Recomendaciones

Es importante lograr la concientización de que la eficacia antipirética del uso combinado de paracetamol e ibuprofeno en niños febriles, debería ser puesta en práctica, y mantener un trabajo conjunto entre los profesionales de la salud y los padres. Fortalecer las unidades de capacitaciones encargadas de elaborar guías sobre el manejo de fiebre en niños.

Así también, la enfermera puede hacer uso de la administración combinada de estos antipiréticos, ya que muchas veces somos quienes tenemos el primer contacto con el paciente quién, debido a su grupo etáreo, puede presentar convulsiones a consecuencia de la fiebre mientras espera por la atención de un médico. Esto aunado a la aplicación de medios físicos para contribuir a disminuir la temperatura en niños es de suma importancia ya que evita las complicaciones en el paciente a causa de la fiebre así como los costos para el estado, la estancia del niño en el hospital y la interrupción de los procesos familiares.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cañas M. Medicamentos y Salud. Nimesulida: Retiro por hepatotoxicidad. Grupo Argentino para el Uso Racional de los Medicamentos [Internet]. 2001. [Citado el 22 de octubre del 2016]; 4: 60-62. Disponible desde: https://www.researchgate.net/profile/Martin_Canas2/publication/316554345_Nimesulida_retiro_por_hepatotoxicidad/links/590392f2aca272116d2fb2df/Nimesulida-retiro-por-hepatotoxicidad.pdf
2. Barba Cruz C, Martínez Licona D, Pérez Téllez Girón P, López Sánchez E, Chavarría Bautista L, Ortiz M. Comparación del efecto antipirético del ibuprofeno, metamizol, nimesulide y paracetamol en niños. Revista Mexicana de Pediatría [Internet]. 2008. [Citado el 27 de octubre del 2016]; 75:9-13. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2008/sp081c.pdf>
3. Chandra J, Bhatnagar SK. Antipyretics in children. Indian Journal of Pediatrics [Internet]. 2002. [Citado el 27 de octubre del 2016]; 69: 69–74. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF02723780>
4. Figueroa F, Forero J, León J, Londoño A, Echandía C. Detección, manejo y percepción materna de la fiebre en niños Cali – Colombia. Revista Facultad de Medicina Universidad del Valle-Colombia [Internet]. 2012. [Citado el 30 de octubre del 2016]; 60 (1): 40-49. Disponible en:

<https://revistas.unal.edu.co/index.php/revfacmed/article/view/31229/3892>

[4](#)

5. Mackowiak PA. Fever: blessing or curse? A unifying hypothesis. Ann Intern Med [Internet]. 1994. [Citado el 05 de noviembre del 2016]; 120: 37-40. Disponible en:
<http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.967.1983&rep=rep1&type=pdf>
6. Rueda Zambrano F, Cáceres Corredor P. Estado Actual del Manejo de la Fiebre en Niños. Med UNAB [Internet]. 2011. [Citado el 12 de noviembre del 2016]. 13: 3-4 Disponible en:
<http://132.248.9.34/hevila/Medunab/2010/vol13/no3/4.pdf>
7. Eichenwald HF. Fever and antipyresis. Bull WHO [Internet]. 2003. [Citado el 12 de noviembre del 2016]; 200 (81). Disponible en:
<https://scielosp.org/pdf/bwho/2003.v81n5/372-374/en>
8. Barrios Sanjuanelo A, MD. Fiebre: actualización en el uso de antipiréticos. CCAP [Internet]. 2012. [Citado el 21 de noviembre del 2016]; 11 (4). Disponible en:
www.scp.com.co/precop-old/precop_files/ano12/12_3.pdf
9. Herskovic P. Tratamiento sintomático de la fiebre. Revista chilena de Pediatría [Internet]. 1999. [Citado el 25 de noviembre del 2016]; 70(5). Disponible en:
http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41061999000500011

10. Castellarnau-Figueras E. Antitérmicos en pediatría. Marzo 2006. [Citado el 01 de diciembre del 2016]. 4 (2). Disponible en : <http://www.apcontinuada.com/es/antitermicospediatria/articulo/80000178>
11. Rodríguez C, García A. Farmacología para enfermeras. México DF. McGraw - Hill Interamericana, 2007.
12. Wong A, Sibbald A, Ferrero F, Plager M, Santolaya ME, Escobar AM, Campos S, Barragan S, De Leon GM, Kesselring GL. Efectos antipiréticos de la dipirona versus ibuprofeno frente a acetaminofén en niños: resultados de un estudio multinacional, aleatorizado, modificado, doble ciego. Clínica Pediátrica [Internet]. 2001. [Citado el 01 de diciembre del 2016]; 40:313-24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4016282/>
13. Prado J, Daza R, et al. Eficacia y tolerabilidad de ibuprofeno oral, dipirona oral y dipirona intramuscular en niños: un ensayo clínico aleatorio. Sao Paulo Med [Internet]. 2006. [Citado el 12 de diciembre del 2016]; 124(3). Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-31802006000300005&script=sci_abstract&tIng=es
14. Ruiz Arcos R, Cerón M, Ruiz González L, García Segur F, Valle Cervantes G, Elizondo Villarreal J, Urbina-Medina H. Fiebre en pediatría. Revista mexicana de pediatría [Internet]. 2010. [Citado el 22 de diciembre del 2016]; 57(1):53-58. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2010/sps101b.pdf>

15. Straface R, Blanco R, Magariños M. El niño febril de 1 a 24 meses de edad — Premio SAP 1998 — Biblioteca SAP. [on line]. [Citado el 28 de diciembre del 2016]; 75 (1): 9-13. Disponible en:
www.elninofebril.com.ar
16. Alastair DH, Céire C, Niamh M R, Montgomery A ,Margaret F, Hollinghurs S, Peters T . Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomised controlled trial. BMJ [Internet]. 2008. [Citado el 15 de enero del 2017]; 10: 1136-1302. Disponible en:
<http://www.bmj.com/content/339/bmj.b3295>
17. Paul IM, Sturgis SA, Yang C, Engle L, Watts H, Berlín CM Jr., Efficacy of Standard Doses of Ibuprofen Alone, Alternating, and Combined With Acetaminophen for the Treatment of Febrile Children. NIH Public Access Author Manuscript [Internet]. 2010. [Citado el 15 de enero del 2017]; 32 (14): 2433-2440. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21353111>
18. Purssel E. Systematic review of studies comparing combined treatment with paracetamol and ibuprofen, with either drug alone. Arch Dis Child. [Internet]. 2011. [Citado el 15 de enero del 2017]; 96:1175-1179. Disponible en:
<http://adc.bmj.com/content/early/2011/08/24/archdischild-2011-300424.short>
19. Pereira G; Camarotto JM Dagostini, Dal Pizzol T. Alternating antipyretics in the treatment of fever in children: a systematic review of randomized clinical trials. Journal of Pediatrics [Internet]. 2012. [Citado el 15 de enero del 2017]; 88(4):289-296. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22915173>

20. Erlewyn-Lajeunesse, Coppens K, Hunt L P, Chinnick P J, Davies P, Higginson I M, Bengler J R. Randomised controlled trial of combined paracetamol and ibuprofen for fever. Arch Dis Child [Internet]. 2006. [Citado el 15 de enero del 2017]; 91:414-416. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16464962>
21. Indravadan Vyas F, Devang Rana A, Patel P, Patel V, Bhavsar R. Randomized comparative trial of efficacy of paracetamol, ibuprofen and paracetamol- ibuprofen combination for treatment of febrile children. Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU [Internet]. 2014. [Citado el 15 de enero del 2017]. 5(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3915365/>
22. Buñuel Álvarez J, Olivares Gronhert 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. Evidencias en Pediatría [Internet]. 2006. [Citado el 15 de enero del 2017]. 2 (2):4. Disponible en: <http://pap.es/files/1116-652-pdf/681.pdf>
23. Rueda Zambrano F, Cáceres Corredor P. Estado actual del manejo de la fiebre en niño. Colombia. MedUNAB [Internet]. 2010. [Citado el 15 de enero del 2017]. 13(3):146-158. Disponible en: <http://revistas.unab.edu.co/index.php?journal=medunab&page=article&op=viewArticle&path%5B%5D=1288>
24. Nabulsi M, Tamim H, Mahfoud Z, Itani M, Sabra R, Chamseddine F, Mikati M. Alternating ibuprofen and acetaminophen in the treatment of febrile children: a pilot study. BMC Medicina [Internet]. 2006. [Citado el 16 de abril del 2017]. 4(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1421419/>

25. Wong T, Stang As, Ganshorn H, Hartling L, Maconochie Ik. Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children (Review). *Enfermedades Infecciosas Grupo COCHRANE* [Internet]. 2013. [Citado el 16 de abril del 2017]. 9(3):675-729. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ebch.1978/full>