



ORIGINAL

## ¿Se ha modificado el uso de antitérmicos tras la introducción de ibuprofeno a diferentes concentraciones?



C.P. García Blanes<sup>a</sup>, P. Rodríguez-Cantón Pascual<sup>a</sup>,  
C. Morales-Carpi<sup>a,b,\*</sup> y F.J. Morales-Olivas<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Pediatría, Consorcio Hospital General Universitario, Valencia, España

<sup>b</sup> Centro de Salud de Picassent, Picassent, Valencia, España

<sup>c</sup> Departamento de Farmacología, Universitat de València, Valencia, España

Recibido el 27 de julio de 2013; aceptado el 24 de enero de 2014

Disponible en Internet el 12 de marzo de 2014

### PALABRAS CLAVE

Utilización de medicamentos;  
Ibuprofeno;  
Paracetamol;  
Fiebre;  
Uso «off-label»;  
Niños

### Resumen

**Introducción:** Se analiza la utilización de antitérmicos en pediatría extrahospitalaria en España después de la aparición de medicamentos con 40 mg/ml de ibuprofeno.

**Pacientes y métodos:** Estudio transversal, observacional y descriptivo en pacientes menores de 14 años con síndrome febril ya tratado, atendidos en Urgencias del Servicio de Pediatría del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia entre noviembre del 2012 y enero del 2013. **Resultados:** De 217 niños, 144 estaban tratados con paracetamol o ibuprofeno, 69 recibían ambos fármacos, y uno paracetamol y metamizol. Hubo un 58,7% de exposiciones a paracetamol y un 40,9% a ibuprofeno. En el 63,2% de los casos el uso de antitérmicos fue decidido por los padres. En 98 exposiciones la dosis fue diferente de la autorizada en la ficha técnica (uso «off-label»). El 40,2% de las exposiciones a ibuprofeno fue «off-label», en su mayoría por infra-dosificación (35,9%). Paracetamol se usó «off-label» en el 29,8% de los casos, predominando la sobredosificación (26,8%), diferencia estadísticamente significativa. No hubo diferencias significativas en el uso «off-label» combinado o en monoterapia.

**Conclusiones:** La mayoría de los niños con síndrome febril que llegan a urgencias con tratamiento antitérmico reciben este por decisión de sus padres. El paracetamol es el fármaco más usado, uno de cada 3 niños lo reciben simultáneamente con ibuprofeno. En un tercio de las ocasiones, los antitérmicos son utilizados al margen de la ficha técnica con una tendencia creciente que, en el caso del ibuprofeno, puede estar relacionada con la existencia de presentaciones farmacéuticas con distintas concentraciones.

© 2013 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [crismocar@hotmail.com](mailto:crismocar@hotmail.com) (C. Morales-Carpi).

**KEYWORDS**

Drug use;  
Ibuprofen;  
Paracetamol;  
Fever;  
Off-label use;  
Children

## Has the use of antipyretics been modified after the introduction of different concentrations of ibuprofen into the market?

**Abstract**

*Introduction:* Due to the emergence of new pharmaceutical presentations of ibuprofen (40 mg/ml), an analysis was made on the use of antipyretics in pediatric outpatient in Spain.

*Patients and methods:* A cross-sectional, observational, descriptive study was carried out on a sample of children under 14 years old with treated febrile syndrome, seen in the Emergency Room of the Hospital General Universitario de Valencia from November 2012 to January 2013.

*Results:* Of the 217 children included, 144 were treated with paracetamol or ibuprofen, 69 received both drugs, and one received paracetamol and metamizol. There were 58.7% of exposures to paracetamol and 40.9% to ibuprofen. The parents decided the use of antipyretics in 63.2% of cases. In 98 exposures the dose was different from that authorized in the labeling of the drug (off-label use). Ibuprofen was used off-label in 40.2% of cases, mostly by underdosing (35.9%). Paracetamol was used off-label in 29.8% of cases, predominantly overdose (26.8%), with the difference being statistically significant. No significant differences were observed in the off-label use in either monotherapy or combined use. There were also no differences when antipyretics prescribed by doctors or given directly by parents were evaluated separately.

*Conclusions:* The majority of children with treated febrile syndrome seen in the Emergency Room were receiving antipyretic drugs after a parental decision. Paracetamol is the most commonly used drug and one in three children received it simultaneously with ibuprofen. The antipyretics were used off label in one-third of the cases. Off label use of ibuprofen is increasing, and is probably due to the existence of different pharmaceutical presentations.

© 2013 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Introducción**

La fiebre es un motivo de consulta muy frecuente en pediatría. Pese a ser una respuesta fisiológica del organismo frente a diversas causas, sobre todo infecciosas, suele generar ansiedad y falsos temores en los padres, situación que se ha calificado como fiebre-fobia, por lo que existe tendencia a tratarla de forma enérgica<sup>1,2</sup>.

Los fármacos más utilizados en el tratamiento de la fiebre son el paracetamol y el ibuprofeno, bien en monoterapia o combinados en alternancia. Las formas farmacéuticas más utilizadas en pediatría son la suspensión oral para el ibuprofeno y la solución para el paracetamol<sup>1</sup>.

Diversos estudios<sup>1,3,4</sup> demuestran que el uso simultáneo o en alternancia de ambos fármacos no está justificado, ya que si bien se muestra más eficaz en cuanto a la reducción de la temperatura en las primeras horas de tratamiento, supone un mayor riesgo de errores en la dosificación y, por lo tanto, de uso incorrecto y potencial toxicidad hepática y renal. Por otra parte, el tratamiento precoz o agresivo de la fiebre no disminuye el riesgo de convulsiones febriles, incluso la reciente actualización de la guía británica aconseja utilizar antipiréticos solo cuando exista malestar y no con el único objetivo de normalizar la temperatura corporal<sup>5</sup>.

En España existen diferentes presentaciones líquidas tanto de paracetamol como de ibuprofeno<sup>6-8</sup>. El paracetamol se presenta en 4 concentraciones distintas, pero la más utilizada es la de 100 mg/ml. Existen 10 marcas de las cuales 7 corresponden a dicha presentación. Para el ibuprofeno existen 2 presentaciones. La de menor concentración y más antigua contiene 20 mg/ml y es de color naranja o blanco. Existen 13 marcas diferentes de esta presentación. En 2003 apareció una presentación más concentrada que contiene 40 mg/ml, de la que actualmente existen 7 marcas.

Inicialmente, se utilizaba la de menor concentración para niños pequeños y la más concentrada para niños mayores. En los últimos años, tras la aparición, en 2008, de ibuprofeno 40 mg/ml comercializado bajo la marca que ha sido líder en el mercado, se empezaron a utilizar indistintamente uno y otro. Hasta enero del 2012 todas las presentaciones de ibuprofeno 40 mg/ml eran de color rosa o rojo, pero en esta fecha se comercializó una presentación de esta concentración de color naranja. Estas circunstancias pueden favorecer los errores de dosificación.

La ficha técnica y el prospecto de un medicamento, dirigidos a profesionales sanitarios y a pacientes, respectivamente, contienen la información necesaria para su uso correcto. La utilización de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas en la ficha técnica se denomina en inglés «off-label use» porque no hay suficiente información en el «labeling», que es el equivalente a nuestra ficha técnica. No existe una traducción española aceptada para la expresión inglesa «off-label use», pero tal vez lo más próximo sería «uso al margen de la ficha técnica». Según la definición de Neubert, sería el uso de un medicamento autorizado de forma no autorizada<sup>9</sup>. Esta forma de uso no debe confundirse con la utilización de medicamentos en situaciones especiales, regulada en el RD 1015/2009, que se refiere al uso que hasta entonces se conocía como compasivo.

En un estudio de utilización de medicamentos realizado en pacientes pediátricos extrahospitalarios se encontró que de 148 niños con síndrome febril, de los cuales un tercio eran tratados simultáneamente con paracetamol e ibuprofeno, en aproximadamente el 30% de los casos se hacía uso «off-label» de alguno de los antitérmicos<sup>10,11</sup>.

Ante la aparición de nuevas presentaciones de ibuprofeno, el presente estudio tiene como objetivo analizar los medicamentos utilizados para el tratamiento de niños con

síndrome febril que acuden a urgencias pediátricas ya tratados, y comparar su forma de uso con las autorizadas en la ficha técnica.

## Pacientes y métodos

Estudio transversal, observacional y descriptivo sobre la utilización de medicamentos antitérmicos realizado durante 3 meses consecutivos (noviembre del 2012 a enero del 2013). Se incluyó a todos los pacientes pediátricos (niños menores de 14 años) que acudieron a Urgencias del Servicio de Pediatría del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia (CHGUV) con síndrome febril que ya estaba tratado con antitérmicos. Los pacientes se reclutaron en 12 días elegidos al azar para cada mes. Se excluyó a los pacientes con enfermedad neoplásica, infección conocida por virus de la inmunodeficiencia humana o tratados con inmunosupresores a dosis altas. La información se obtiene mediante entrevista a los padres o acompañantes del paciente a quienes se solicita autorización para la recogida de los datos. Solo se incluyó a los niños cuyos representantes aceptaron participar. El protocolo fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del CHGUV. Se registran datos demográficos y antropométricos y para los medicamentos antitérmicos utilizados: marca, principio activo, dosis, intervalo entre dosis y origen de la indicación según que esta procediera de los padres o de un profesional sanitario. Las dosis y los intervalos de administración utilizados en cada caso fueron comparados con los autorizados en sus respectivas fichas técnicas<sup>6</sup>.

Se consideró uso «off-label» el empleo de dosis inferiores al 90% (infradosificación) o superiores al 110% (sobredosificación) de la dosis autorizada en ficha técnica (margen  $\pm$  10%). También el uso en edades diferentes de las autorizadas en la ficha técnica. Las fichas técnicas se consultaron en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>.

## Análisis estadístico

Los datos se recogen en un formulario diseñado al efecto. El tratamiento estadístico se ha realizado mediante Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) en su versión 15.0. Se aplican técnicas de estadística descriptiva. Los resultados se expresan como frecuencias absolutas y relativas de las variables cualitativas. La comparación entre proporciones se realiza mediante la prueba de ji al cuadrado, con un límite de significación del 95%.

## Resultados

Se recogieron datos de 217 niños; la media de edad fue de 3,8 años (mediana 2,9, máximo 13,6, mínimo 0,33 años). Todos los pacientes acudían por síndrome febril y ya estaban utilizando antitérmicos. Recibían un solo antitérmico 148 niños (99 paracetamol y 49 ibuprofeno), mientras que 69 recibían 2 (68 paracetamol e ibuprofeno, y uno paracetamol y metamizol). Se analizaron un total de 286 exposiciones a antitérmicos.

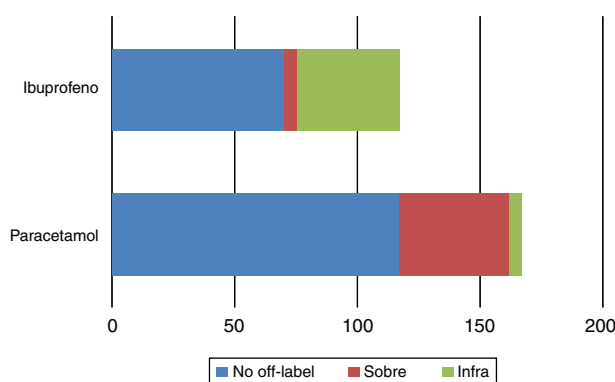
El principio activo más utilizado fue el paracetamol (58,7% de las exposiciones y 74,4% de los niños), seguido de ibuprofeno (40,9% de las exposiciones y 53,9% de los niños). Respecto al ibuprofeno, en el 80,3% de los casos se utilizó el de 20 mg/ml. Solo se detectó una prescripción de metamizol, en alternancia. La vía de administración más frecuente fue la oral (96,9%), solo en 9 pacientes se había utilizado la vía rectal.

En la mayor parte de los casos (63,9%) los antitérmicos se utilizaron por decisión de los padres y en aproximadamente un tercio (36,1%) fueron prescritos por médicos, diferencia estadísticamente significativa ( $\chi^2 = 12,4$ ). Los padres utilizaron paracetamol en el 61,7% de los casos y los médicos en el 53,4%. En ningún caso el uso fue por consejo farmacéutico. Los padres utilizaron antitérmicos en monoterapia en el 53,0% de las ocasiones y los médicos en el 49,5%.

En la página web de la AEMPS, se encontró la ficha técnica de todos los medicamentos recogidos, salvo la de los supositorios de paracetamol.

En 98 exposiciones (34,2%), la dosis fue diferente de la autorizada en ficha técnica («off-label» por dosificación), con similar porcentaje para sobredosificación e infradosificación. No se detectó ningún caso de uso «off-label» por edad. De las 98 exposiciones «off-label», 62 fueron indicadas por los padres y 36 fueron prescritas por pediatras. La **tabla 1** recoge los principales datos de la forma de uso de los antitérmicos.

El 40,2% de las exposiciones a ibuprofeno fueron «off-label», en su mayoría por infradosificación (35,9%). El 43,6% de las exposiciones a 20 mg/ml y el 26,1% de las de 40 mg/ml fueron «off-label», diferencia que no es estadísticamente significativa. El uso «off-label» es semejante para las 2 presentaciones en las prescripciones médicas (41,7% para 20 mg/ml y 45,4% para 40 mg/ml), pero cuando la indicación procede de los padres se produce sobre todo para la concentración más baja, 50,0% frente al 8,3% para 40 mg/ml. En el caso del paracetamol se observó un uso «off-label» en el 29,8% de los casos, predominando la sobredosificación (26,8%), diferencia que es estadísticamente significativa ( $\chi^2 = 20,9$ ) (**fig. 1**). El único caso de exposición a metamizol fue en sobredosificación. De 49 casos de uso «off-label» de



**Figura 1** Condiciones de uso de los diferentes antitérmicos, número de casos. Metamizol solo se ha utilizado en un caso y no se ha representado (sobre = sobredosificación, infra = infradosificación). Las frecuencias de infra y sobredosificación de ibuprofeno difieren de forma estadísticamente significativa de las de paracetamol.

**Tabla 1** Uso de antitérmicos según el origen de la exposición

	Uso según ficha técnica (% sobre total de exposiciones)	«Off-label» (% sobre total de exposiciones)	Sobredosis (% sobre «off-label»)	Infradosis (% sobre «off-label»)	Total exposiciones
Pediatras	67 (65,0)	36 (35,0)	17 (47,2)	19 (52,8)	103
Padres	121 (66,1)	62 (33,9)	32 (51,6)	30 (42,4)	183
Total	188 (65,7)	98 (34,3)	49 (50,0)	49 (50,0)	286

No existe diferencia estadísticamente significativa entre los valores de pediatras y padres para ninguna de las columnas.

**Tabla 2** Uso off-label según origen de la indicación y uso en alternancia o monoterapia

	Alternancia (138 exposiciones)			Monoterapia (148 exposiciones)		
	Total	Sobredosis	Infradosis	Total	Sobredosis	Infradosis
Pediatras	17 (12,3%)	10 (7,2%)	7 (5,1%)	19 (12,8%)	7 (4,7%)	12 (8,1%)
Padres	35 (25,4%)	13 (9,4%)	22 (15,9%)	27 (18,2%)	19 (12,8%)	8 (5,4%)
Total	52 (37,7%)	23 (16,7%)	29 (21,0%)	46 (31,1%)	26 (17,6%)	20 (13,5%)

No existe diferencia estadísticamente significativa ( $p > 0,05$ ) entre los valores de pediatras y padres para ninguna de las columnas. Tampoco entre alternancia y monoterapia.

En cada celda, valor absoluto y porcentaje sobre el total de exposiciones entre paréntesis.

paracetamol, 15 (30,6%) proceden de prescripción médica. El ibuprofeno se usa «off-label» en 59 casos, de los cuales 21 (35,6%) son consecuencia de prescripción médica.

Cuando se utilizaron 2 antitérmicos simultáneamente, se observó un 37,7% de uso «off-label». Sin embargo, en los pacientes tratados con un único antitérmico, el porcentaje de «off-label» fue del 31,1%, diferencia que no es estadísticamente significativa. La [tabla 2](#) recoge el uso «off-label» en alternancia y en monoterapia cuando la indicación procede de padres y cuando lo hace de pediatras.

La [tabla 3](#) recoge los principales resultados de este estudio comparados con los de un estudio anterior.

## Discusión

Los resultados de este estudio muestran que, en nuestro medio, el antitérmico más utilizado en los pacientes pediátricos con síndrome febril es el paracetamol, pero en aproximadamente un tercio de los casos se utiliza

**Tabla 3** Comparación de uso off-label de antitérmicos entre 2006 y 2012-2013

	Uso «off-label» de antitérmicos		
	2006	2012-2013	
Total	26,2%	34,3%	ns
Paracetamol	31,3%	29,8%	ns
Ibuprofeno	20,2%	40%	*
Padres	Total 40,4%	Total 33,9%	ns
	Sobredosificación 10,6%	Sobredosificación 16,6%	ns
	Infradosificación 29,8%	Infradosificación 18,4%	ns
Pediatras	Total 13,9%	Total 35%	*
	Sobredosificación 4,6%	Sobredosificación 18,6%	*
	Infradosificación 9,3%	Infradosificación 16,4%	ns
Alternancia	Total 3,9%	Total 38%	*
		Padres 40,7%	
		(sobre 15,1%/infra 25,6%)	
		Pediatras 32,7%	
		(sobre 19,2%/infra 13,5%)	
Monoterapia	Total 52,6%	Total 31%	ns
		Padres 27,8%	
		(sobre 19,6%/infra 8,2%)	
		Pediatras 37,3%	
		(sobre 13,7%/infra 23,6%)	

ns: no significativo.

\* Diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

simultáneamente con ibuprofeno. El tratamiento antitérmico se instaura en la mayoría de las ocasiones por los padres antes de acudir a un centro sanitario. En una de cada 3 ocasiones, la dosificación de antitérmicos se hace al margen de la ficha técnica, sin diferencias cuando la indicación la hacen padres o pediatras.

Llama la atención la frecuencia de uso de antitérmicos de forma combinada, cuando esta es una práctica que no ha demostrado mayor eficacia que el uso de un solo antitérmico<sup>3,4,12-14</sup> e incluso ha sido desaconsejada por las guías de uso de antitérmicos<sup>1,5,15</sup>. Dado que no existen diferencias entre el porcentaje de alternancia por recomendación de pediatras o padres, cabe pensar que es precisamente el uso por parte de los profesionales lo que induce la utilización de 2 antitérmicos cuando la decisión la toman los padres. Un estudio realizado en Italia<sup>16</sup>, con una estructura sanitaria para la asistencia pediátrica similar a la española, demostró que las decisiones de los pediatras influyen en las actitudes de los padres acerca de la fiebre. No obstante, la frecuencia de alternancia del presente estudio es inferior a la descrita por otros autores<sup>3</sup>, aunque probablemente influye el método de recogida de datos. El hecho de que el estudio se haya realizado en urgencias puede hacer que el tiempo de evolución del síndrome febril sea corto no dando lugar a instaurar un régimen de alternancia.

Al comparar los datos obtenidos con el estudio previo realizado en 2006<sup>10,11</sup>, se observa una tendencia al aumento de uso de paracetamol (del 53,4 al 58,7%) y una disminución del uso de ibuprofeno (del 46,6 al 40,9%). El porcentaje de uso en alternancia es similar en ambos estudios (el 34 y el 31%, respectivamente).

En cuanto al uso «off-label», existen diferencias significativas entre paracetamol e ibuprofeno, mientras que este último se suele infradosificar, el paracetamol se sobredosifica casi en un 30% de los casos. El riesgo de usar dosis inferiores a la recomendada es el fracaso terapéutico, pero el empleo de dosis superiores a la recomendada puede producir toxicidad<sup>17</sup>.

Existen pocos estudios sobre uso «off-label» de antitérmicos. En un estudio sobre analgésicos, se describió que el paracetamol supone el 30% del uso «off-label» por dosis incorrecta<sup>18</sup>. En otro estudio realizado con información procedente de bases de datos, el paracetamol se utilizaba «off-label» en un 20,7% de los casos, pero con predominio de la infradosificación<sup>19</sup>. Existe todavía menos información para ibuprofeno, pero en un estudio reciente realizado en urgencias pediátricas en Portugal se encontró un uso off-label del 18,9%<sup>20</sup>.

La sobredosificación del paracetamol y la infradosificación del ibuprofeno podrían explicarse por el método de cálculo de dosis habitualmente empleado por pediatras. La dosis recomendada por ficha técnica para el paracetamol es de 10 a 15 mg/kg/dosis (dosis máxima diaria 60 mg/kg). Para el ibuprofeno, la dosis recomendada es de 5 a 10 mg/kg/día. El paracetamol más empleado es el que contiene 100 mg/ml y habitualmente se calcula la dosis en ml multiplicando el peso del paciente en kg por 0,15, lo que implica su uso a dosis máxima. El cálculo de ibuprofeno suele hacerse dividiendo el peso en kg entre 3, para la concentración de 20 mg/ml y entre 6 para la del 40 mg/ml; esto supone su uso a 6 mg/kg/dosis,

que quedaría en la parte inferior del rango terapéutico.

Si comparamos los resultados de este estudio con los obtenidos en el realizado en 2006, se observa que mientras que no se ha modificado el uso «off-label» de paracetamol, el uso «off-label» de ibuprofeno se ha duplicado, lo que podría estar relacionado con la aparición de nuevas presentaciones de la concentración más elevada. Se ha incrementado también de forma significativa el uso «off-label» en el uso en alternancia y en el uso de antitérmicos indicados por pediatras, sobre todo por lo que respecta a la sobredosificación.

El uso «off-label» se reparte de forma equilibrada entre el uso combinado y la monoterapia, con independencia del origen de la prescripción. La infradosificación es más frecuente cuando se usan los antitérmicos de forma combinada (59,1% en alternancia y 40,8% en monoterapia). Este dato está muy influido por la frecuencia de infradosificación en el uso en alternancia por los padres (73,4%). Como se ha comentado, la actitud de los padres suele ser el reflejo del uso que hacen los pediatras, excepto en el caso de la alternancia, en que la infradosificación por parte de los padres es el doble de la realizada por pediatras. Podría interpretarse que ante el uso de varios medicamentos surgen dudas y, ante ellas, los padres tienden a infradosificar.

El uso «off-label» de antitérmicos se ha incrementado en los últimos 6 años. Este aumento se produce a expensas de que el uso «off-label» por parte de los pediatras ha aumentado de forma significativa, multiplicándose por 2,5, con mayor frecuencia de sobredosificación.

Este trabajo tiene sus limitaciones. La muestra es pequeña y el tiempo de recogida es corto. No obstante, se ha realizado en el mismo escenario que el estudio anterior con el que se compara, por lo que las características de los pacientes pueden ser similares. Otra limitación puede ser la fuente de información, ya que al obtenerse esta por medio de entrevistas con los padres, puede haber inexactitudes con las dosis utilizadas que, aunque probablemente sean las reales, pueden no coincidir con las prescritas por los médicos. Sin embargo, este método de obtención de datos ha sido considerado ventajoso por algunos autores<sup>21</sup>.

Los resultados de este estudio ponen de manifiesto que en el tratamiento de la fiebre puede haber discordancia entre la evidencia científica disponible y la práctica clínica, como ya concluyó otro estudio realizado en Suiza<sup>22</sup>. Por otra parte, el hecho de que existan diferentes concentraciones para el mismo principio activo puede favorecer que se utilicen los medicamentos de forma inadecuada. En este sentido, la Food and Drug Administration publicó recientemente una nota advirtiendo de la existencia de 2 concentraciones de paracetamol y alertando de los posibles riesgos que esto conlleva<sup>23</sup>.

En conclusión, en un tercio de las ocasiones los antitérmicos son utilizados al margen de la ficha técnica y se observa una tendencia creciente para el ibuprofeno, que puede estar relacionada con la existencia de presentaciones farmacéuticas con diferente concentración. Ante la imposibilidad de que exista una única presentación por antitérmico, debería fomentarse la formación de los pediatras y los padres en todo lo relativo a la fiebre y su correcto tratamiento.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Sullivan JE, Frick GS, Maxwell LG, Paul IM, Pope JF, Wells TG, et al. Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics*. 2011;127:580–7.
- Schmitt BD. Fever phobia. *Am J Dis Child*. 1980;134:176–81.
- Pereira GL, Dagostini JM, Pizzol T da S. Alternating antipyretics in the treatment of fever in children: A systematic review of randomized clinical trials. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88:289–96.
- Hay AD, Redmond N, Fletcher M. Antipyretic drugs for children. *BMJ*. 2006;333:4–5.
- Fields E, Chard J, Murphy MS, Richardson M. Assessment and initial management of feverish illness in children younger than 5 years: Summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2013;346:f2866.
- Fichas técnicas de ibuprofeno y paracetamol. Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [consultado 20 Jul 2013]. Disponible en [www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm](http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm)
- Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. *Pediamécum*. Edición 2012. (Ibuprofeno) [consultado 21 Oct 2013]. Disponible en: <http://pediamecum.es>
- Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. *Pediamécum*. Edición 2012. (Paracetamol) [consultado 21 Oct 2013]. Disponible en: <http://pediamecum.es>
- Neubert A, Wong IC, Bonifazi A, Catapano M, Felisi M, Baiardi P, et al. Defining off-label and unlicensed use of medicines for children: Results of a Delphi survey. *Pharmacol Res*. 2008;58:316–22.
- Morales-Carpi C, Estañ L, Rubio E, Lurbe E, Morales-Olivas FJ. Drug utilization and off-label drug use among Spanish emergency room paediatric patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66:315–20.
- Morales-Carpi C, Julve Chover N, Carpi Lobatón R, Estañ L, Rubio E, Lurbe E, et al. Medicamentos utilizados en pediatría extrahospitalaria: ¿disponemos de información suficiente? *An Pediatr (Barc)*. 2008;68:439–46.
- Shorridge L, Harris V. Alternating acetaminophen and ibuprofen. *Paediatr Child Health*. 2007;12:127–8.
- Schmitt BD. Concerns over alternating acetaminophen and ibuprofen for fever. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160:757.
- Nabulsi M. Is combining or alternating antipyretic therapy more beneficial than monotherapy for febrile children? *BMJ*. 2009;339:b3540.
- Chiappini E, Venturini E, Principi N, Longhi R, Tovo PA, Becherucci P, et al. Update of the 2009 Italian Pediatric Society Guidelines about management of fever in children. Writing Committee of the Italian Pediatric Society Panel for the Management of Fever in Children. *Clin Ther*. 2012;34:1648–53.
- Chiappini E, Parretti A, Becherucci P, Pierattelli M, Bonsignori F, Galli L, et al. Parental and medical knowledge and management of fever in Italian pre-school children. *BMC Pediatr*. 2012;12:97.
- Kearns GL, Leeder JS, Wasserman GS. Acetaminophen overdose with therapeutic intent. *J Pediatr*. 1998;132:5–8.
- Conroy S, Peden V. Unlicensed and off-label analgesic use in paediatric pain management. *Paediatr Anaesth*. 2001;11:431–6.
- Kazouini A, Mohammed BS, Simpson CR, Helms PJ, McLay JS. Paracetamol prescribing in primary care: Too little and too much? *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72:500–4.
- Ribeiro M, Jorge A, Macedo AF. Off-label drug prescribing in a Portuguese paediatric emergency unit. *Int J Clin Pharm*. 2013;35:30–6.
- Headley J, Northstone K. Medication administered to children from 0 to 7.5 years in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63:189–95.
- Lava SA, Simonetti GD, Ramelli GP, Tschumi S, Bianchetti MG. Symptomatic management of fever by Swiss board-certified pediatricians: Results from a cross-sectional Web-based survey. *Clin Ther*. 2012;34:250–6.
- FDA Drug Safety Communication: Addition of another concentration of liquid acetaminophen marketed for infants [consultado 21 Oct 2013]. Disponible en: [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm284741.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm284741.htm).