

Analgésicos no Opioides en Dolor Postoperatorio Pediátrico

Analgesic not Opioids in Pediatric Postoperative Pain

Dra. Mariela Agurto V.*

Resumen

El dolor postoperatorio es todavía subvalorado en la población pediátrica. Por otro lado, entre las publicaciones que abordan el tema del dolor postoperatorio solo un 10% de ellas incluye a la población menor de 15 años. Las alternativas terapéuticas en base a analgésicos no opiáceos es restringida en niños, ya que sólo un 20% del total de las drogas disponibles en el mercado ha probado su eficacia y seguridad en esta población. Un analgésico antiguo es el acetaminofeno, acumulando la mayor cantidad de estudios. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) han ganado popularidad en el manejo del dolor postoperatorio pediátrico. El objetivo de esta revisión es determinar cuáles son las indicaciones y las dosis más racionales y seguras para el tratamiento del dolor agudo en niños.

Summary

Postoperative pain is still subvaluated in pediatric population. On the other hand, only 10 percent of publications discussing postoperative pain subjects includes a population under age 15. Therapeutic alternatives based on non-opiate analgesics are restrained for children as only 20 percent of the total available drugs in the market has proven their efficacy and safety in children. An old analgesic is acetaminophen, which accumulates most part of studies. Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAI) are gaining popularity to manage postoperative pain in children. The objective of this revision is to determine the most rational and safest indications and dosages when treating acute pain in children.

El dolor postoperatorio es todavía subvalorado en la población general, pero en los niños el problema parece ser aún más grave. Al buscar publicaciones orientadas a ese tema, se aprecia que menos de un 10% de ellas considera o evalúa datos de la población pediátrica; es decir, incluye en la investigación a los menores de 15 años.

Por otro lado, sólo un 20% de las drogas disponibles en la farmacopea del dolor postoperatorio han sido aprobadas formalmente para uso en niños (con estudios orientados a demostrar su eficacia y seguridad). Drogas tan utilizadas en la práctica analgésica como fentanilo, bupivacaína, morfina, atracurio y propofol ingresaron al mercado farmacológico sin haber comprobado su eficacia y seguridad en niños, o al menos sin cumplir las formalidades propias de su introducción en el uso clínico para adultos. Esto significa que la población pediátrica no fue incluida en las fases de investigación necesarias para introducir una droga al mercado farmacéutico (1). Al parecer existe una tendencia (al menos en USA) al respecto, es decir prescribir el uso en niños de drogas, presumiendo que su eficacia y seguridad son similares a las demostradas en adultos (2). Existen reportes claros de las nefastas consecuencias de usar drogas en niños, con el único argumento de que los resultados de ensayos clínicos efectuados en adultos fueron satisfactorios. Resultan elocuentes los casos de tetraciclina y cloramfenicol, asociados a la displasia dental y al Síndrome del Niño Gris respectivamente.

Al parecer una de las razones para omitir los estudios en niños es económica. Es decir, la demanda del nuevo medicamento por parte de la población pediátrica, suele parecer marginal con respecto a los volúmenes involucrados en el uso crónico de fármacos para adultos. Por otra parte, en algunos casos en que se ha solicitado reevaluar la permanencia de una droga en el mercado, se ha puesto énfasis en la población adulta. Éste es el caso de Nimesulida, cuyas presentaciones pediátricas (jarabe, gotas) fueron retiradas por el ISP en Junio del año 2004, cuando se resolvió armonizar con las indicaciones para Europa, en lo cual participó EMEA (Agencia Europea para el Estudio de Medicamentos). Con el crecimiento de la cirugía ambulatoria -cuya mayor población es pediátrica- se ha enfatizado la importancia de controlar el dolor oportunamente, tanto a nivel hospitalario como extra hospitalario (hogar de los niños), y reducir la tasa de complicaciones y reingresos dados por un tratamiento inadecuado del dolor (3).

Existen múltiples revisiones cuyo objetivo es lograr un manejo multimodal del dolor post-operatorio (4) (5) y dejar establecido algunos puntos de referencia para mejorar el resultado analgésico después del alta.

Esencialmente, todos los niños sometidos a una cirugía ambulatoria retoman sus actividades normales (comer, dormir, jugar) luego del tercer día del alta. Algunos impedimentos para el manejo farmacológico adecuado del dolor por parte de los padres fueron identificados por Foward y colaboradores (6). En este estudio sobre el 35% de las madres o cuidadores creen que existe alguna forma de "tolerancia inducida" al acetaminofeno, que éste funciona mejor si es administrado

* Anestesióloga, Clínica Dávila.

en la menor dosis posible, y si se reservan dosis mayores para los episodios de dolor más severo.

Los requerimientos analgésicos después de la cirugía dependen de la naturaleza del procedimiento y del umbral del dolor del paciente y no dependen de la edad del paciente ni del sistema de admisión - hospitalizado o ambulatorio - en que es intervenido (5).

Los analgésicos más utilizados en el post-operatorio en pediatría en nuestro país son Metamizol (Dipirona), Acetaminofeno (Paracetamol), Ketoprofeno (Profenid) y Ketorolaco (Syndol). También están disponibles: Naproxeno, Ibuprofeno y Diclofenaco, que serán analizados en otra edición.

Acetaminofeno (Paracetamol)

Fue introducida en 1893 por Hering. Es el segundo analgésico de mayor venta mundial, está disponible para niños y adultos sin necesidad de prescripción médica. La advertencia en su etiquetado señala que no debe ser consumido por más de tres días en dosis mayores a 90 mg x kg peso en niños, sin embargo estas dosis máximas recomendadas están en revisión, porque múltiples estudios avalan su mayor margen terapéutico. Su asociación a daño hepático agudo estaría relacionada en la mayoría de los pacientes con casos de intoxicación aguda más que con su uso terapéutico prolongado en dosis adecuadas según peso y grupo etareo al cual el niño pertenece (7, 8). La advertencia en el formulario de información para el paciente, de su asociación con daño hepático agudo, según aconseja la Food and Drug Administration (FDA), no debe ser desatendida por los padres, especialmente si consideramos que existen alrededor de 60 medicamentos o preparaciones farmacéuticas que contienen acetaminofeno, y son utilizados con distintos fines analgésicos o antipiréticos, por lo tanto la recomendación es leer cuál es el principio activo que se está administrando al niño para evitar sobre dosificación accidental.

Dolor Post-operatorio en Niños

De las presentaciones existentes y que son de utilidad en este caso contamos con supositorios y la presentación endovenosa (no disponible en Chile). Existen actualmente dos presentaciones endovenosas. Una es el proparacetamol, que corresponde a una pro droga (es hidrolizada por esterasas plasmáticas para transformarse en el principio activo, que es el paracetamol) (9). Su biodisponibilidad es de un 50%, tiene una latencia de 60 a 90 minutos y está asociado a flebitis y dolor a la inyección, otro inconveniente es que debe ser reconstituida para su inyección. Esta presentación tiene más de 20 años en el mercado europeo. La otra alternativa para la administración parenteral es el Paracetamol Inyectable. Se trata de la droga activa, alcanza la Cmax plasmática a los 30 minutos y el inicio clínico de su acción analgésica es entre los 7 y 15 minutos, esto es para una dosis de 1gr, lo cual lo hace superior al proparacetamol. Fue introducido en el mercado europeo en 1999, y según los registros de la EMEA luego de dos años de farmacovigilancia ha sido catalogada como una droga segura.

Farmacocinética y Farmacodinamia

El Paracetamol administrado en dosis analgésicas no tiene acción inhibitoria sobre la ciclooxigenasa a nivel periférico, por lo tanto, los efectos no deseados típicos de los analgésicos clasificados como AINE sobre la mucosa gástrica y la agregación plaquetaria no se presentan al utilizarlo. Muth-Selbach y colaboradores demostraron el efecto del paracetamol a nivel central. En un estudio realizado sobre ratas registraron la concentración de prostaglandinas E2 (PGE2) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) tras aplicar un estímulo doloroso y lo correlacionaron con la concentración plasmática de paracetamol en el mismo. De esta forma se concluyó que a mayor concentración de la droga en el LCR menores eran los niveles de PGE2. Día a día existe mas evidencia del mecanismo de acción central del paracetamol. Ruth Selbach y colaboradores (10) intentaron correlacionar niveles de PGE2 y concentraciones de paracetamol en el líquido cefalorraquídeo (LCR) luego de un estímulo doloroso en ratas. Ellos demostraron primero que luego de aplicar un estímulo doloroso en una extremidad del animal las concentraciones de PGE2 en el LCR aumentaban. Luego aplicaron el mismo estímulo, pero previo al registro de los niveles de PGE2 administraron paracetamol intraperitoneal en dosis crecientes. El resultado fue que a mayor concentración de paracetamol en el LCR, menor concentración de PGE2. El Pka de la droga de 9,5, su alta fracción plasmática no ionizada a ph fisiológico y su baja unión a proteínas darían cuenta de la habilidad de la droga para atravesar la barrera hematoencefalica y serían características compatibles con su efecto a nivel central descrito en estudios clínicos y experimentales.

El pick plasmático del paracetamol administrado por vía oral se alcanza entre los 30 y 60 minutos y a las 2 a 3 horas luego de su administración rectal. El volumen de distribución (Vd) es de 127 litros, el Clearance (Cl) de 440 ml/min, el tiempo de vida media de eliminación es de 3,3 horas. Los estudios clínicos y experimentales establecen una relación directamente proporcional entre las concentraciones plasmáticas y su eficacia analgésica (11, 12). Respecto del paracetamol rectal las dosis varían según la edad debido a la biodisponibilidad relativa y parámetros de absorción según grupo etareo. El efecto de primera pasada que sufre el paracetamol a nivel hepático puede traducirse en un coeficiente de extracción de 10% en niños a un 30% en adultos. Por otro lado, según el coeficiente de unión a proteínas, puede variar de un 50% en adultos a un 100% en recién nacidos prematuros la biodisponibilidad (13).

Recientes estudios que han analizado la farmacocinética del paracetamol durante 24 horas, han cambiado las guías tradicionales de posología del paracetamol en niños (11). En base, entonces, a este estudio y otros las dosis acumuladas de paracetamol por vía oral o rectal no deben exceder los 100 mg x kg por día para niños mayores de 2 años, 75 mg x kg por día para niños menores de 2 años, 60 mg x kg por día para recién nacidos de término y pre término hasta 32 semanas y 40 mg x kg por día para neonatos de pretérmino de 28 a 32 semanas de gestación (Tabla 1).

Guía de dosis de paracetamol en niños sanos, según Morton y Arana. (14)

Tabla 1

Edad Grupo	Dosis Oral Inicial (mg/kg)	Dosis Rectal Inicial (mg/kg)	Mantención Dosis Oral/Rectal (mg /kg)	Intervalo de Dosis (h)	Dosis Máxima Diaria (kg/mg/día)	Duración Máxima Dosis (h)
Preterm.	20	20	15	12	60	48
0 - 3 meses	20	20	15	8	60	48
<3 meses	20	40	15	4 - 6	90	72

Al aplicar estas dosis en niños es posible obtener resultados positivos en el alivio del dolor leve a moderado, o una disminución del consumo de morfina en pacientes en terapia por dolor severo.

Entonces las dosis recomendadas en la terapia analgésica corresponden a dosis inicial de 40 mg x kg rectal, administradas inmediatamente después de la inducción anestésica y dosis de mantención post operatoria de 20 mg x kg (ver tabla 2). El por qué administrarlo lo más tempranamente posible es para lograr tener concentraciones máximas en el periodo cercano del fin de la cirugía y según Korpela y colaboradores la dosis ED50 para niños mayores de 2 años, es decir la dosis a la cual el 50% de los niños no requirió morfina de rescate fue de 35mg/kg de peso (15). En este mismo estudio, en aquellos pacientes que recibieron dosis entre 40 a 60mg/Kg rectal el 20% de los pacientes no requirió una segunda dosis analgésica intrahospitalaria.

Probablemente, futuros estudios que comparen los AINE con paracetamol usando las dosis que se ensayan hace más de una década, logren demostrar que el paracetamol en estas dosis tiene un efecto muy similar a los AINE en el ahorro de morfina en el postoperatorio.

Dipirona

El metamizol (dipirona) es una pirazolona, clasificada dentro de la familia de los AINEs. Utilizada ampliamente en el mundo (excepto en USA, donde fue retirada en 1979 por su asociación con toxicidad) como antipirético y con mayores restricciones como analgésico, se destaca su efecto antiespasmódico, por lo cual sería el analgésico ideal en el postoperatorio asociado a dolor por espasmo de fibra muscular lisa (vía urinaria, intestinal).

Farmacocinética

La dipirona es una prodroga; es hidrolizada en el tracto gastrointestinal (GI), previo a su absorción, a 4 - metilaminoantipirina (4-MAA) que es un metabolito activo. La 4-MAA es luego metabolizada en el hígado a un segundo metabolito activo, la 4-aminoantipirina (4-AA). Los metabolitos de la dipirona son excretados en la orina. El t ½ de eliminación de la 4-MAA es de 2 a 3 horas y el de la 4-AA es de 4 a 5 horas, el tiempo de acción analgésica es 4 a 6 horas.

Vía de Administración	Dosis de Carga (mg/kg)	Mantención Corto Plazo (mg/kg/day)	Mantención Largo Plazo (mg/kg/day)
Oral	25-30	80	60
Rectal	35-40	80	No Recomendado

La vía oral de administración es preferible a la rectal por las grandes variaciones en biodisponibilidad de esta última.

Tabla 2

Efectos Adversos

La agranulocitosis es el efecto deletéreo más peligroso asociado a esta droga y puede ser potencialmente fatal. Esto ha llevado a retirarla del mercado en varios países, Es mayor el riesgo a mayor número de dosis, por lo que los laboratorios no la recomiendan como terapia analgésica, sino para el tratamiento antipirético, donde habitualmente se espera un uso mas autolimitado. Sin embargo una revisión prospectiva realizada por Bentur y colaboradores, en 2004, donde se analizaron las características demográficas y clínicas de los pacientes intoxicados con dipirona, concluyó que el 57% de las manifestaciones en los pacientes con sobredosis fueron gastrointestinales, y ningún paciente presento agranulocitosis (15). Ibáñez y colaboradores concluyeron que en este milenio la agranulocitosis atribuible al metamizol es rara. Las disparidades de riesgos según los distintos países en que se utiliza esta droga estaría parcialmente explicada por las diferencias en su esquema para su uso, en términos de dosis, duración del tratamiento y medicamentos concomitantes (17). Otros efectos asociados a su uso de mayor frecuencia en su presentación son mareo, cefalea, hipotensión y diaforesis, especialmente cuando la vía de administración endovenosa. La tasa de incidencia de agranulocitosis por metamizol es de 0,3 a 0,4 casos por millón de personas día de uso de este fármaco.

Dosis Recomendadas y Presentaciones

Las presentaciones disponibles mundialmente son supositorios, gotas, jarabe y presentación endovenosa. Dosis de 20mg/kg es efectiva para el tratamiento de la fiebre en niños. El jarabe ha demostrado mayor potencia antipirética ya que la dosis requerida es de 7 mg/kg cada 6 horas. La Micromedex advierte respecto al uso de la Dipirona que ésta debe ser utilizada solamente en aquellos casos en que la fiebre no ha respondido

a los antipiréticos de primera línea y sólo cuando el registro de temperatura es tan alto que pone en riesgo la vida del paciente. Sin embargo existen estudios que comparan la eficacia y potencia antipirética con el paracetamol y aspirina. El metamizol ha demostrado tener una mayor potencia y eficacia antipirética en comparación a estas dos drogas. Nimesulide era la única droga equivalente en este aspecto. La gran recomendación del uso de dipirona es en el tratamiento del dolor visceral. Lamentablemente estudios en la población pediátrica son escasos. Los estudios clínicos que comparan la eficacia analgésica de la dipirona con otros AINE considera solo la población adulta.

Ketoprofeno

El ketoprofeno es un AINE introducido al mercado en 1973 y pertenece al grupo fenilpropionico. Otros analgésicos de esta familia son el naproxeno, ibuprofeno y suprofeno todos disponibles en USA. El fenbufeno indoprofeno y suprofeno están disponibles solo en Europa. El ketoprofeno no está disponible en USA. Su uso no está recomendado en niños menores de 12 años. Entre los efectos adversos mas frecuentes están los gastrointestinales (GI), sin embargo son de menor frecuencia que los registrados con la aspirina. Está asociado con alteración de la función plaquetaria (el que tiene mayor impacto de esta familia es el naproxeno). Es por este efecto que se recomienda su uso al final de la cirugía. Las dosis analgésicas recomendadas son de 0,5 a 3mg/Kg de peso en niños, cada 8 horas bajo vigilancia médica. Los estudios mas recientes (2000-2004) cuyos objetivos han sido comparar la eficacia analgésica del ketoprofeno versus el paracetamol en cirugía pediátrica común, en su mayoría han dado mejores resultados analgésicos al utilizar el ketoprofeno, pero al analizarlos en profundidad uno puede explicar esta diferencia a la dosis subterapéutica utilizada de paracetamol, que no están ajustadas según las nuevas recomendaciones. Es el caso del estudio publicado por Messeri y colaboradores (19) en el cual comparó la eficacia analgésica de 1 a 2mg/Kg de ketoprofeno versus paracetamol en dosis de 10 a 20 mg/kg ambas drogas por vía rectal. Los resultados positivos para el ketoprofeno por sobre el paracetamol se debería entonces a la utilización de una dosis subterapéutica del paracetamol. Respecto a si el ketoprofeno tiene algún efecto de analgesia preventiva se ha intentado documentarlo sin resultados satisfactorios en niños. Kokki y colaboradores (20) lo estudiaron en niños de 3 a 16 años sometidos a amigdalectomías. Los niños recibieron 0,5mg/kg de ketoprofeno durante la inducción anestésica o la misma dosis al término de la cirugía, seguido en ambos grupos de una infusión continua de la misma droga en dosis de 3mg/kg de peso a pasar en 24 horas. El grupo control recibió suero fisiológico como placebo. Los grupos del pre y post ketoprofeno no difirieron en la evaluación del dolor, ni en el consumo de oxicodona de rescate las primeras 24 horas del postoperatorio. Incluso la diferencia en el consumo de oxicodona entre los pacientes que recibieron ketoprofeno y el grupo control no fue estadísticamente significativa, probablemente porque la dosis de 0,5mg/kg

de ketoprofeno es subterapéutica para el tratamiento del dolor postoperatorio de la amigdalectomía. Respecto al sangrado intraoperatorio no hubo diferencias entre los tres grupos. Se presentaron dos casos de sangrado en el grupo de pacientes que recibió ketoprofeno en el postoperatorio, sin significación estadística con el grupo control. En un estudio anterior de los mismos autores (21, 22) en el cual se utilizó ketoprofeno como terapia analgésica en adenoidectomía, se demostró que esta droga es segura y efectiva en dosis de carga de 3mg/kg de peso, seguido por una infusión continua para 24 horas de 5mg/kg. Al parecer, en comparación con los adultos los niños requieren dosis mayores para obtener un adecuado control del dolor y reducir el consumo de opioides a valores estadísticamente significativos.

Está actualmente comprobado que la asociación de paracetamol mas un AINE como el ketorprofeno logran disminuir los requerimientos de opioides de rescate, como asimismo las dosis de cada analgésico no opioides. Lo que no es ampliamente aceptado es el uso de AINE en cirugías potencialmente sangradoras, tanto en el intra como el postoperatorio, como es el caso de las amigdalectomías. En el metanálisis realizado por Waltier y colaboradores (23), titulado efecto de los AINE sobre el riesgo de sangrado en pacientes sometidos a amigdalectomía, concluyeron los autores que el uso de AINES convencionales como el ketorolaco, ibuprofeno, o ketoprofeno incrementa el riesgo de reoperación por sangrado luego de la amigdalectomía, y aconsejan que estas drogas no sean utilizadas luego de esta cirugía. Hay que destacar que sólo siete estudios clínicos cumplieron los criterios de inclusión para este metanálisis. De éstos, cinco se habían realizado en población pediátrica en todos ellos el AINE fue administrado al término de la cirugía en pabellón o recuperación.

Ketorolaco Trometamol

El ketorolaco es el único AINE disponible para uso endovenoso en USA, no así en el resto del mundo donde las alternativas son mayores (5). Ha demostrado ser efectivo como analgésico en niños en un amplio espectro de cirugías. Las dosis recomendadas en niños son de 0,5 a 1 mg/kg por vía endovenosa con un máximo de 15 mg. El inicio de su acción analgésica es alrededor de los 30 minutos y su efecto máximo analgésico se alcanza entre la primera y segunda hora de administrado. Se recomienda su administración cada 6 horas. El Cmax plasmático se alcanza a los 44 minutos en la administración oral y entre 1 y 3 minutos en la endovenosa. La biodisponibilidad intravenosa y oral es de 6%. Tiene una alta unión a proteínas 99% y el volumen de distribución en niños de 4 a 8 años es de 0,26 L/kg.

En niños de 1 a 18 años que recibieron ketorolaco 1 mg/kg como dosis de carga, seguido de 0,5 mg/kg endovenoso cada 6 horas por 48 a 72 horas (n = 1747), ketorolaco demostró un ahorro en el consumo de morfina en el tratamiento del dolor severo (28). El ketorolaco también ha sido utilizado como antipirético, pero dado a que existen alternativas como el acetaminofeno o ibuprofeno más seguras desde el punto de vista del sangrado, los estudios son más limitados. Existe la

presentación en gotas para su uso oftálmico, libre de preservantes. En dosis de 1 gota, 4 veces al día, logran aliviar el dolor y fotofobia postoperatoria. También es útil en conjuntivitis.

Efectos Adversos

En modelos animales en ratas se ha comprobado que disminuye la osificación heterotópica luego de la fusión espinal (24). En un estudio retrospectivo donde se analizaron 167 casos de pacientes sometidos a fusión espinal para corrección de escoliosis y que recibieron ketorolaco durante el perioperatorio, demostró un riesgo cinco veces mayor de presentar alteración en la remodelación ósea comparado con aquellos pacientes que no recibieron ketorolaco como analgésico, estos datos fueron obtenidos de población adulta. En un estudio retrospectivo de 208 niños que fueron sometidos a cirugía por escoliosis, la conclusión fue que el ketorolaco no aumentó significativamente, el riesgo de sangrado intraoperatorio ni de transfusión postoperatoria. De los 208 niños, 148 no recibieron ketorolaco. Cabe destacar que la mayoría de los pacientes recibió eritropoyetina preoperatorio (25).

Otro efecto adverso de esta droga es que inhibe la agregación plaquetaria colágeno inducida (26). En el estudio de Thwaiter y colaboradores mostró que a pesar de la casi abolición de producción de tromboxano B2, la función plaquetaria continúa siendo normal luego de una dosis única, retornando a la normalidad la función plaquetaria luego de 24 a 48 horas de discontinuada la droga. Existe una mayor pérdida estimada postoperatoria sanguínea en comparación a pacientes que no recibieron ketorolaco, y existe en el grupo de niños que recibió ketorolaco, mayor tiempo y necesidad de hemostasia. Esto está descrito en pacientes que recibieron 1 mg/kg de peso de ketorolaco intravenoso durante el intraoperatorio versus los niños que recibieron 35 mg/kg de peso de acetaminofeno rectal para tonsilectomía (27).

Está contraindicado en niños menores de 16 años sin prescripción médica, también en pacientes geriátricos, antes o durante una cirugía incluyendo procedimientos dentales.

El Ketorolaco está formalmente contraindicado en pacientes que están en terapia con aspirina u otro AINE debido a los riesgos acumulativos de las reacciones adversas tales como sangrado o perforación (28) y en pacientes con falla renal.

Agradecimientos

Dedico esta revisión a la Dra. M. Eliana Eberhard, a quien considero como una de mis mentoras en anestesia pediátrica, agradezco a los doctores F. Bobenrieth K. y G. Mutizabal M. por su valioso aporte y sugerencias sobre los contenidos de esta revisión.

Correspondencia

Dra. Mariela Agurto Veas
Médico Anestesiólogo, Clínica Dávila.
Instructor Agregado, Universidad de Los Andes.
Gerónimo de Molina 4616 - Vitacura
Santiago - Chile
Teléfono: 2-2202087
e-mail: negramaya@hotmail.com

Referencias Bibliográficas

- 1.- Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics. Unapproved use of approved drugs: the physician, the package insert and FDA. *Pediatrics* 1996; 98: 143 -143.
- 2.- Landow L, Kahn R, Wright C. FDA's role in anesthetic drug development *Anesthesiology* 1999; 90 (3): 882-889
- 3.- Wolf AR, Tears at bedtime. *British Journal of Anesthesia* 82 (3): 319 - 320, 1999.
- 4.- Jöhr M, Postoperative pain management in infants and children's: new development. *Current opinion in Anesthesiology* 2000, 13: 295 -289.
- 5.- Verghese S, Hannalah R Postoperative Pain Management in Children. *Anesthesiology Clinics of north America*. 2005 (23) 163 - 164
- 6.- Forward S.P., Brown T.L., Mc Gath P.J. Mother's attitudes in behavior forward medicating children's pain. *Pain* 1996; 67: 469 - 474.
- 7.- Kearns G. Acetaminophen poisoning in children: Treat early and long enough. *The Journal of Pediatrics* 2002; 140 (5): 495 -497.
- 8.- Heubi JE, Margerite B, Zimmerman H.J. Therapeutic misadventures with acetaminophen: Hepatotoxicity after multiple doses in children. *The Journal of Pediatrics* 1998; 22 - 27.
- 9.- Camu F, Vanlesberghe C. Pharmacology of systemic analgesics *Best Practice and Research Clinical Anesthesiology* 16 (4): 475 - 488 (2002)
- 10.- Muth-Selbach U, Tegeder I, Brune K, Geisslinger G. Acetaminophen Inhibits Spinal Prostaglandin E2 Release after Peripheral Noxious Stimulation. *Anesthesiology: Volume 91* (1): 231-239.
- 11.- Birmingham PK, Tobin M.J, Fisher DM. Initial and subsequent dosing of rectal acetaminophen in children 24 hour pharmacokinetic of new dose recommendation. *Anesthesiology* 2001; 94:385-389.
- 12.- Montgomery CJ, Mc Coumanck JP, Reithert CC, Maisland CP. Plasma concentrations after high dose (45 mg x kg) rectal acetaminophen in children. *Canadian Journal of Anesthesia* 1995; 42: 982 - 986
- 13.- Anderson BJ. Review article: What we don't know about paracetamol in children. *Pediatric Anesthesia* 1998 8: 451 -460.
- 14.- Morton NS, Arana A. Paracetamol- induced fulminant hepatic failure in a child alter days of therapeutic doses. *Pediatric Anaesthesia* 1999; 9:463-465.
- 15.- Korpela R., Korvenoja D. Morphine sparing effect of Acetaminophen in Pediatric day - case surgery. *Anesthesiology* 1999 (1): 442 - 447.
- 16.- Bentur Y, Cohen O. Dipirone Overdose. *J.Toxicol Clin Toxicol*. 2004; 42 (3): 261-265.
- 17.- Ibañez L, Vidal X, Ballarín E, Laporte JR. Agranulocytosis associated with dipirone (metamizol). *European Journal of Pharmacology* 2005;
- 18.- Thomson MICROMEDEX 1974- 2005. Dipirone.
- 19.- Messeri A, Busoni P, Nocchioli B, Murolo S, Ivani G, Grossetti R, Gallini C, Maestri L, Fedele G, Novellini R. Analgesic efficacy and tolerability of ketoprofen lysine salt vs paracetamol in common pediatric surgery. A randomized, sigle-blind, parallel, multicentre trial. *Pediatric Anesthesia* 2003; 13: 574-578.
- 20.- Kokki H., Salonen A. Comparison of pre -and postoperative administration of ketoprofen for analgesia after tonsillectomy in children. *Pediatric Anesthesia* 2002 12: 162-167.
- 21.- Nikanne E., Kokki H., Tuovinen K. Postoperative pain after adenoidectomy in children. *British Journal of Anesthesia* 1999; 82: 886-889.
- 22.- Salonen A, Kokki A, Tuovinen K. Ketoprofen for analgesia alter tonsillectomy: comparison of pre - and post-operative administration. *British Journal of Anesthesia* 2001; 86 (3): 377 - 81
- 23.- Waltier D., Marret E., Flahault A., Samma Ch. Effects of Postoperative, Nonsteroidal, Antiinflammatory Meta- analysis of Randomized, Controlled Trials. *Anesthesiology* 2003; 98 (6): 1 - 11.
- 24.- Vitale MG, Choe JC, Hwang MW, Bauer RM Hyman JE, Lee FY, Royle DP Jr. Use of ketorolac tromethamine in children undergoing scoliosis surgery. An analysis of complications. *Spine Journal* 2003; 3 (1): 55 -2.
- 25.- Dimar J.R., Ante B., Zhang Y.P., Glassman S.D. Effect of no steroidal anti-inflammatory on posterior spine fusion in the rat model. *Spine* 1996; 21: 1870-6.
- 26.- Thwaites B.K., Nigus D.B., Bouska G.W., Morgan P.D., Ayola E.F., Merrill G.A. Intravenous Ketorolac tromethamine does not worsen platelet function during knee arthroscopy under general anesthesia. *Anesthesia Analog* 1995; 81: 119-24.
- 27.- Rusy LM, Houck CS, Sillivan LJ. A double-blind evaluation of ketorolac trometamine versus acetaminophen in pediatric tonsillectomy: analgesia and bleeding. *Anaesthesia Analog* 1995; 80: 226 - 229.
- 28.- Thomson MICROMEDEX 1974-2005. Ketorolaco

- 29.- Product Information : Toradol ®, Ketorolac tromethamin. Roche Laboratories Inc. Nutley N.J. 1996
- 30.- Munro H, Walton S, Malrruja S. Low dose ketorolac improves and reduces morphine requirements following posterior spinal fusion in adolescents. *Canadian Journal Anesthesia* 2002; 49 (5) 461 - 466.
- 31.- Munro H, Walton S., Malviya S., Merkel S., Voepel-Lewis T., Loder R., Fareley F. Low-dose ketorolac improves analgesia and reduces morphine requirements following posterior spinal fusion in adolescents. *General Anesthesia* 2002; 49 (5): 461 -466.
- 32.- Kokki H, Nikanne E, Tuovinen K. I.v. intraoperative ketoprofen in small children during adenoidectomy a dose- finding study. *British Journal of Anesthesia* 1998; 81: 870 - 874.
- 33.- Morton NS, O'Brien K. Analgesic efficacy of paracetamol and diclofenac in children receiving PCA morphine. *British Journal of Anaesthesia* 1999; 82 (5): 715 -717.
- 34.- Ronson J, Moinche, Dahl JB. Rectal and paraenteral paracetamol (pro paracetamol), and paracetamol in combination with NSAID, for post operative analgesia. *British Journal of Anaesthesia* 88(2): 215 -26 (2002)
- 35.- Bolton P, Bridge H, Montgomery C, Merric P. The analgesic efficacy of perioperative (40 mg x kg) oral acetaminophen after bilateral myringotomy and tube insertion in children. *Pediatric Anaesthesia* 2002; 12: 29 - 35.
- 36.- Hiller A, Silvano M, Savolainen S, Tarkkila P. Proparacetamol and diclofenac alone and in combination for analgesia after elective tonsillectomy. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2004;: 48: 1185 - 1189.
- 37.- Anderson B, Kanagasundaram S, Woollard G. Analgesic Efficacy of Paracetamol in Children Using Tonsillectomy as Pain Model. 1996; 24: 669 -673.
- 38.- Hollinger I. Current Trends in Pediatric Anesthesia. *The Mounsinai Journal of Medicine*. 2002; 51 - 54.
- 39.- Saha. Use of Nimesulide in Indian children must be stopped. *British Medical Journal* 2003; 326:713.
- 40.- Gupta P, Sachdev HP. Safety of oral use nimesulide in children: systematic review of randomized controlled trials. *Indian Pediatr* 2003; 40 (6): 518 -31.
- 41.- Traversa G, Bianchy C, Da Cas R, Abraha I, Menniti-Ipoolito Francesca, Venergono M. Cohort study of hepatotoxicity with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *British medical Journal* 2003; 327: 18 -22
- 42.- Curatolo M, Svetitic G. Drug combinations in pain treatment: a review of published evidence and method for finding the optimal combination. *Best Practice and Research Clinical Anaesthesiology* 2002; 16: 507 - 519.
- 43.- Finley A. Pediatric pain: a year in review. *Current Opinion in Anaesthesiology* 1998; 11 (3): 295 -299.
- 44.- Kokinsky , Thornberg. Postoperative Pain Control in Children: A Guide to Drug Choice(Miscellaneous Article). *Pediatric Drugs* 2003; 5 (11): 751 - 762.
- 45.- Weisman S, Bernstein B, Schechter N. Consequences of Inadequate Analgesia Durig Painful Procedures in Children. *Archive Pediatric Adolescents Medicine* 1998; 152: 147 - 149.
- 46.- Gaukroger P. Pediatric Analgesia. Wich Drug? Wich Dose? *Pediatric Analgesia* 1991; 52 - 41.
- 47.- Cote CJ, Kauffman RE, TroendleGJ, Lambert GH. If the "therapeutic orphan" about to be adopted? *Pediatrics*. 1996; 98 (1): 118 - 123.