



Combinación acetaminofén + codeína, para el manejo del dolor moderado, agudo o crónico: conceptos actuales

DESCRIPCIÓN Y CLASIFICACIÓN DEL DOLOR

La definición más ampliamente reconocida del dolor ha sido publicada por la Internacional Association for the Study of Pain, (IASP) que define el dolor como una "Experiencia sensorial o emocional desagradable asociada a un daño tisular real o potencial"

TIPOS DE DOLOR

Durante el estudio del dolor es habitual utilizar diferentes clasificaciones que tienen un gran valor clínico, para el enfoque diagnóstico y terapéutico. La clasificación se realiza acorde con la duración, patogenia, localización e intensidad del dolor.¹⁻⁴ (Tabla 1)

Tabla 1. Clasificación del dolor.¹

DURACIÓN	PATOGENIA	LOCALIZACIÓN	INTENSIDAD
Agudo	Neuropático	Somático	Leve
Crónico	Nociceptivo	Visceral	Moderado
	Psicógeno		Severo

Según su **DURACIÓN**, perfil de aparición y temporalidad el dolor se clasifica como *dolor agudo*, normalmente de inicio repentino, duración breve en el tiempo y con remisión paralela a las causas que lo producen descritas a continuación (tabla No. 2); y/o *dolor crónico* que se extiende más de 3 ó 6 meses desde su aparición o más allá del período de curación de una lesión tisular, o está asociado a una condición médica crónica.¹⁻⁵

Tabla 2. Causas más frecuentes del Dolor Agudo (de intensidad moderada a severa)

CAUSAS MÁS FRECUENTES DE DOLOR AGUDO	
DOLOR VISCERAL	Gastrointestinal Biliar Urológico Cardiovascular Pulmonar Sistema nervioso Páncreas Ginecológico Otros
DOLOR MUSCULOESQUELÉTICO	Artropatías Dolor en pared torácica Fracturas Osteocondritis Tendinitis
DOLOR ORAL	
DOLOR POR QUEMADURAS	
DOLOR POSTOPERATORIO	

Según su **PATOGENIA** el dolor se clasifica de acuerdo con el mecanismo fisiopatológico que lo produce, resultando en 3 tipos:

- **Dolor Nociceptivo**
- **Dolor Neuropático**
- **Dolor Psicógeno**

Dolor Nociceptivo: Resulta de la activación "fisiológica" de los receptores nociceptivos. Por tanto, no existe lesión asociada del sistema nervioso, ya que este se comporta como transductor de los estímulos desde el receptor periférico al cerebro (áreas corticales y subcorticales), pasando por la médula espinal.

El dolor nociceptivo se subdivide en:

- **Somático:** proveniente de estructuras como piel, músculo, hueso articulaciones y partes blandas. Se trata de un dolor localizado, punzante o pulsátil.
- **Visceral:** Se origina en mucosas y serosas de los órganos, músculos lisos y vasos. Es sordo, profundo, difuso, descrito como presión o tracción. La afectación visceral, puede añadir un componente de dolor cólico típico.

Dolor Neuropático: Se origina como consecuencia de la afectación funcional del sistema nervioso, por tanto supone la alteración central y periférica de este sistema.¹⁻⁵

Dolor Psicógeno: Interviene el ambiente psico-social que rodea al individuo. Es típico la necesidad de un aumento constante de las dosis de analgésicos con escasa eficacia.¹⁻⁵

Según la **INTENSIDAD**

- ◆ Leve: Puede realizar actividades habituales.
- ◆ Moderado: Interfiere con las actividades habituales. Precisa tratamiento con opioides menores.
- ◆ Severo: Interfiere con el descanso. Precisa opioides mayores.

EVALUACIÓN Y MANEJO DEL DOLOR

Para evaluar y manejar el dolor, ya sea agudo o crónico de forma apropiada, es necesario contar con un equipo interdisciplinario (tanto en el ámbito hospitalario como en el de atención primaria) que proporcionen las directrices y protocolos necesarios para el diagnóstico y tratamientos adecuados.

La coordinación e intervención de los diferentes profesionales es necesaria para detectar necesidades y desarrollar evaluaciones que identifiquen causas y estrategias en el manejo del dolor, que en la actualidad se realiza de forma muy adecuada procurando un estado de DOLOR CERO.¹⁻⁶

La evaluación del dolor a nivel clínico permite cumplir los siguientes objetivos:

- ◆ Establecer un diagnóstico y orientar un tratamiento.
- ◆ Tomar decisiones respecto a qué pacientes pueden beneficiarse de una orientación terapéutica.
- ◆ Proporcionar información sobre los cambios producidos por el tratamiento, reflejándolos de forma fiable y sensible y haciendo posible determinar la eficacia y eficiencia terapéuticas.^{1,6}

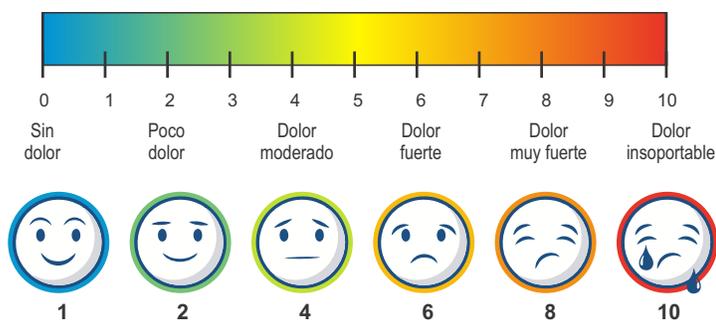
Escala visual analógica del dolor (EVA) 1-7

La Escala Visual Analógica (EVA) permite medir la intensidad del dolor que describe el paciente con la máxima reproducibilidad entre los observadores. Consiste en una línea horizontal de 10 centímetros, en cuyos extremos se encuentran las expresiones extremas de un síntoma. En el izquierdo se ubica la ausencia o menor intensidad y en el derecho la mayor intensidad. Se pide al paciente que marque en la línea el punto que indique la intensidad y se mide con una regla en milímetros. La intensidad se expresa en centímetros o milímetros.

La valoración se realiza así:

- ◆ Dolor leve si el paciente puntúa el dolor como menor de 3.
- ◆ Dolor moderado si la valoración se sitúa entre 4 y 7.
- ◆ Dolor severo si la valoración es igual o superior a 8

ESCALAS DE DOLOR



El concepto de **analgesia multimodal** cada día cobra más vigencia. El tratamiento multimodal del dolor es aquel que combina dos o más fármacos y/o métodos analgésicos con el fin de potenciar la analgesia y disminuir los efectos colaterales.¹⁻⁶

La escalera analgésica es la mejor demostración del uso multimodal de los analgésicos, la cual recomienda el manejo progresivo de los diferentes tipos, con una evaluación continua del dolor. Una de las combinaciones más estudiada y ampliamente utilizada es la de acetaminofén y codeína recomendada para aliviar el dolor leve a moderado.¹⁻⁶

Para el manejo del **dolor moderado** es muy apropiado usar un tratamiento con opioides menores como la codeína. Se utilizan junto con analgésicos no opioides ya que pueden ser sinérgicos. Los opiáceos actúan a través de receptores en el sistema nervioso central, mientras que los analgésicos no opioides ejercen su acción en la periferia (segundo escalón en la escala del manejo del dolor de la OMS).^{1,9}

El acetaminofén pertenece a una clase de medicamentos denominados analgésicos y antipiréticos, después de la administración oral se absorbe rápida y completamente por el tracto digestivo. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan de los 30 a 60 minutos, aunque no están del todo relacionadas con los máximos efectos analgésicos.

El acetaminofén aumenta el umbral del dolor inhibiendo las ciclooxigenasas en el sistema nervioso central, enzimas que participan en la síntesis de las prostaglandinas. Sin embargo, no inhibe las ciclooxigenasas en los tejidos periféricos, razón por la cual carece de actividad antiinflamatoria.

La codeína pertenece a una clase de medicamentos llamados analgésicos opiáceos (narcóticos). Corresponde a un opioide natural que se comporta como una prodroga, es decir debe ser transformado en morfina y en su metabolito codeína 6 glucurónido para poder generar su efecto analgésico. Cuando la codeína se usa para tratar el dolor, funciona al cambiar la manera en que el cerebro y el sistema nervioso responden al mismo. La codeína es un agonista opiáceo débil en el Sistema Nervioso Central. La actividad analgésica de la codeína es debida a su conversión a la morfina.

Las diferentes combinaciones están referenciadas en la tabla de la Liga de Oxford de eficacia analgésica. Tabla No. 3

Tabla 3. tabla de la Liga de Oxford de eficacia analgésica, 2007.⁹

Tabla de la Liga de Oxford de eficacia analgésica					
Los números se calculan para la proporción de pacientes con al menos un 50% de alivio del dolor durante 4-6 horas en comparación con placebo en estudios aleatorizados, doble ciego y de dosis única en pacientes con dolor moderado a intenso. Los medicamentos fueron orales, a menos que se especifique, y las dosis en miligramos.					
Analgésico	Número de pacientes en comparación	Porcentaje con al menos un 50% de alivio del dolor	NNT	Intervalo de confianza más bajo	Intervalo de confianza más alto
Paracetamol 500	561	61	3,5	2,2	13,3
Paracetamol 1000 + Codeína 60	197	57	2,2	1,7	2,9
Paracetamol 600/650 + Codeína 60	1123	42	4,2	3,4	5,3
Paracetamol 300 + Codeína 30	379	26	5,7	4,0	9,8

TIPOS DE DOLOR MODERADO QUE RESPONDEN POSITIVAMENTE AL MANEJO CON LA COMBINACIÓN ACETAMINOFEN-CODEINA

Dolor provocado por traumatismos

En los traumatismos como esguinces, luxaciones, contusiones, distensiones, y fracturas, el dolor se debe tratar tan pronto como sea posible, por lo general con analgésicos opiáceos y/o paracetamol (acetaminofeno) o la combinación de ambos.

La terapia multimodal abarca una amplia gama de procedimientos y medicamentos, incluyendo analgesia regional con infusiones continuas de bloqueo epidural o de bloqueo nervioso periférico, opioides solos o en combinación con paracetamol, agentes antiinflamatorios, anticonvulsivos, ketamina, clonidina, mexiletina, antidepresivos y ansiolíticos como opciones para tratar o modular el dolor en varios sitios de acción.¹⁰⁻¹¹

En el estudio publicado por Mattia, las recomendaciones emitidas por sociedades científicas y artículos recientes que señalan al paracetamol como fármaco de primera elección para el dolor leve a moderado en diversos entornos clínicos, como dolor postoperatorio, enfermedades postraumáticas y osteoarticulares, solo o en asociación con opioides débiles, en particular con codeína. Se destacan los hallazgos más recientes sobre el metabolismo y efecto analgésico de la codeína y sus metabolitos, y cómo, en combinación con acetaminofén, se produce un aumento de la eficacia analgésica sin incrementar los efectos secundarios, ofreciendo la posibilidad de obtener un mejor control del dolor.¹⁰⁻¹¹

Dolor Postoperatorio

El control del dolor postoperatorio debe ser primordial, precoz y eficaz, para brindar mejor calidad de vida al paciente, y debe mantenerse los días que sean necesarios, de acuerdo con el tipo de cirugía y umbral doloroso de cada paciente.¹¹⁻¹²

La analgesia perioperatoria pretende evitar la sensibilización central y periférica, así como la amplificación del mensaje nociceptivo producido por la agresión quirúrgica.¹⁴⁻¹⁶

La analgesia postoperatoria debe realizarse en todos los periodos:

- ◆ Postoperatorio inmediato (primeras 24 horas).
- ◆ Postoperatorio mediano (24-72 horas).
- ◆ Postoperatorio tardío (mayor de 72 horas).

En la actualidad existen varias posibilidades terapéuticas para tratar el dolor en cada una de esas fases, y los opioides constituyen la piedra angular para el tratamiento del dolor agudo postoperatorio, especialmente para aquellos procedimientos que causan dolor moderado a severo. En la escalera analgésica ocupan el segundo y tercer peldaño, de acuerdo con su potencia analgésica. En el segundo peldaño de la escalera analgésica tenemos los opioides débiles, los cuales se utilizan para el tratamiento del dolor moderado. Este grupo está representado por medicamentos como: codeína, dextropropoxifeno, tramadol, nalbufina, y butorfanol. Los opioides en general pueden administrarse por diferentes vías, sin embargo, en el tratamiento del dolor postoperatorio es frecuente su

uso endovenoso y por vía epidural, para lo cual existen presentaciones libres de conservantes para este fin.

Dentro de las opciones terapéuticas, cuando se restaura la vía oral, están las combinaciones que incluyen acetaminofén + codeína y acetaminofén + tramadol.

Este tipo de combinación tiene la ventaja de que las dosis de los dos medicamentos son bajas lo cual ayuda a disminuir los efectos colaterales de ambos.¹²⁻¹⁵

En el estudio desarrollado por F. Franceschi y colaboradores, sobre seguridad y eficacia de la combinación Acetaminofén-Codeína en el tratamiento de dolores de diferente origen, publicado en *Eur Rev Med Pharmacol* se concluye que la combinación de acetaminofén / codeína es eficaz en el tratamiento del dolor moderado a severo en todos los entornos analizados en este estudio, que incluyen dolor de cabeza, posoperatorio, osteoarticular y postraumático. Los mejores resultados en términos de seguridad y eficacia se han obtenido en el dolor postoperatorio. La eficacia de la combinación de acetaminofén / codeína no es inferior a la de los AINE y los efectos suelen ser menores.¹⁷

Sobre el costo/beneficio de esta combinación, la *Revista Colombiana de Anestesiología* publicó el estudio realizado por el Dr. Rafael Alfonso Cristancho y colaboradores en el cual se comparan las diferencias en costo-efectividad de 3 formulaciones comercializadas en Colombia, acetaminofén + codeína (AC), acetaminofén + hidrocodona (AH) y acetaminofén + tramadol (AT) indicadas para el tratamiento del dolor agudo moderado-severo, concluyendo que desde la perspectiva del tercer pagador y del paciente, la formulación AC tiene un menor costo y mayor efectividad para reducir el dolor en las primeras 4-6 h, comparada con AH y AT en sus indicadores específicos.

CONCLUSIONES

La adecuada evaluación del dolor a nivel clínico permite establecer un diagnóstico y orientar el mejor tratamiento posible, beneficiando al paciente de una determinada orientación terapéutica.

El concepto de **analgesia multimodal** es aquel que combina dos o más fármacos y/o métodos analgésicos, con el fin de potenciar la analgesia y disminuir los efectos colaterales.

El paciente con **dolor moderado** se beneficia del tratamiento con opioides menores como la codeína, que se utilizan en combinación con analgésicos no opioides, ya que generan sinergia.

Numerosos estudios de la literatura internacional confirman la seguridad y eficacia del uso de la combinación acetaminofen-codeína en pacientes con dolor moderado.

La combinación de acetaminofén / codeína es eficaz en el tratamiento del dolor, a través de una acción sinérgica de las dos moléculas, y no es inferior a los AINE's. Adicionalmente los efectos secundarios del acetaminofén / codeína suelen ser menores.¹⁷



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR RESUMIDA

CODEFEN®:

COMPOSICIÓN: Cada Tableta recubierta contiene Paracetamol CD (90%) 361,11 mg equivalentes a paracetamol 325 mg, Codeína fosfato hemihidrato 30,679 mg equivalente a codeína fosfato 30 mg. REGISTRO SANITARIO INVIMA 2019M-0019320. **INDICACIONES:** Analgésico moderadamente narcótico en trastornos dolorosos como cefaleas, dismenorrea procesos con algias musculoesqueléticas y neuralgias, ejerce acción antipirética. **CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:** Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a los componentes, depresión respiratoria, estados asmáticos, pacientes metabolizadores ultrarrápidos de CYP2D6, pacientes con trauma craneo encefálico con aumento de la presión intracraneal; tercer trimestre del embarazo, parto, y lactancia. No administrar en menores de doce años. **Contraindicaciones relativas a Acetaminofén:** No se debe utilizar en pacientes con: Deficiencia conocida de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa. Hipersensibilidad conocida al acetaminofén o a cualquiera de los excipientes de la formulación. Deterioro de la función hepática (por ejemplo, debido a la hepatitis). Con síndrome de Gilbert. Deterioro de la función renal. **Contraindicaciones relativas a Codeína:** El uso de codeína se contraindica en niños en los que pueda existir un compromiso de la respiración como es el caso de trastornos neuromusculares, patología respiratoria o cardíaca grave, infecciones pulmonares o de vías aéreas superiores, trauma múltiple o aquellos niños que hayan sido sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos. La codeína se contraindica en pacientes menores de 18 años que vayan a ser intervenidos de amigdalectomía / adenoidectomía para el manejo de síndrome de apnea obstructiva del sueño, ya que estos pacientes son más susceptibles a las reacciones adversas respiratorias. **Advertencias y precauciones de uso:** Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal, trastornos de la función hepática y/o renal, anemia, ascitis, toxemia del embarazo, shock hipovolémico o séptico, depresión severa del sistema nervioso, extrema precaución en pacientes con hipercapnia, anoxia, convulsión, alcoholismo agudo, hipotiroidismo no controlado, asma bronquial, EPOC. insuficiencia cardiopulmonar crónica, otras enfermedades cardíacas o pulmonares, en pacientes debilitados y ancianos, con lesiones intracraneales, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, e hipertrofia prostática. Metabolizadores ultrarrápidos: En metabolizadores ultrarrápidos de codeína / opioides, hay un incremento en el riesgo de desarrollar toxicidad por opioides aún a dosis bajas. La prevalencia de metabolizadores ultrarrápidos CYP2D6 difiere de acuerdo al grupo étnico y racial y ha sido estimada en 1.2%-2% en asiáticos, 1%-6.5% en caucásicos, 3,4%-6,5% en afroamericanos y 29% en africanos y Etíopes. Los síntomas de la intoxicación por opioides incluyen náuseas, vómito, constipación, pérdida del apetito y somnolencia. En los casos severos puede incluir síntomas de depresión circulatoria y depresión. La codeína no está recomendada para el uso en niños en quienes la función respiratoria puede estar comprometida. **Advertencias y Precauciones relativas a Acetaminofén:** El acetaminofén no debe tomarse durante periodos prolongados de tiempo o en dosis mayores, sin consultar a un médico u odontólogo. Si hay alguna sospecha, aunque modesta, de una sobredosis de acetaminofén, un médico debe ser contactado inmediatamente. El acetaminofén deberá darse con cuidado a pacientes que tienen deterioro de la función hepática o renal; el British National Formulary (BNF) 61 recomienda evitar las dosis grandes en pacientes que tienen deterioro de la función hepática. También deberá darse con cuidado a los pacientes que tienen dependencia de alcohol, malnutrición crónica, o deshidratación. Puede ocurrir hepatotoxicidad con el acetaminofén aún en dosis terapéuticas, después de períodos cortos de tratamiento y en pacientes con enfermedad hepática preexistente. Debe tenerse precaución en los pacientes que tengan una hipersensibilidad subyacente a la aspirina y/o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos AINEs. Reacciones cutáneas severas: Se han reportado reacciones cutáneas que pueden amenazar la vida como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) con el uso de acetaminofén. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas y monitorear de cerca las reacciones cutáneas. Si se presentan signos y síntomas de SSJ y NET (por ejemplo, rash o erupción cutánea frecuentemente con ampollas o lesiones en mucosas) los pacientes deben suspender inmediatamente el tratamiento con acetaminofén y consultar al médico. **Precauciones y Advertencias relativas a Codeína:** Solo deben ser utilizados para el tratamiento del dolor agudo moderado a severo en pacientes mayores de 12 años de edad, cuando no se consideren adecuados otros analgésicos como el paracetamol o el ibuprofeno. La codeína deberá utilizarse en niños mayores de 12 años a la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible. La dosis podrá repartirse hasta en 4 tomas diarias, administradas a intervalos no inferiores a 6 horas. La duración total del tratamiento deberá limitarse a 3 días. Se deberá informar a los pacientes o sus cuidadores para que consulten a su médico si al cabo de los tres días no se ha alcanzado alivio sintomático del dolor, o si presentan señales de alarma. Al igual que con todos los analgésicos deben evitarse tratamientos muy prolongados. La administración del preparado está supeditada a la aparición de los síntomas dolorosos. A medida que éstos desaparezcan, deberá suspenderse esta medicación. No exceder la dosis recomendada. Se recomienda precaución en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito ligeras reacciones broncoespásticas con paracetamol (reacción cruzada) en estos pacientes, aunque solo se manifestaron en el 5% de los ensayos. La utilización de acetaminofén en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas al día), puede producir daño hepático. En alcohólicos crónicos no se debe administrar más de 2 g/día de acetaminofén. En caso de trauma craneal y presión intracraneal elevada la codeína puede aumentar la presión del líquido cefalorraquídeo. Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento. **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN:** Adultos y niños mayores de 15 años En general, se recomienda, 1 tableta cada 6 horas. La dosis máxima diaria será de 8 tabletas. La ingestión de los comprimidos puede ayudarse con un sorbo de agua u otro líquido no alcohólico. La posología se debe calcular por la dosis máxima permitida de codeína en adultos: 120 mg/día Vía de Administración: Oral. **VENTA BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA.**

* Paracetamol

REFERENCIAS

1. F. Puebla Díaz. Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S. Dolor iatrogénico. http://www.sld.com/galerias/pdf/sitios/anestesiologia/tipos_de_dolor.pdf 2. Badia X, Salamero M, Alonso J. La medida de la salud. Guía de escalas de medida en español. Barcelona: Edimac; 1999. Batra N: "VIH-sida". En: "Toma de decisiones en el tratamiento del dolor". Elsevier España S.A., 2ª edición en español. 2007. p. 116-117. 3. Barrutell Farinós C, Pichot Pla C y Ruiz R: "Métodos de evaluación diagnóstica del dolor". En: Sanz Ortiz J editor. Actualización en dolor: Hacia un diagnóstico específico. You&Us S.A. 2006.p25-46. 4. Ciclo Formativo. UCPD Segovia. UNIDADES DE DOLOR. CONCEPTO DE UNIDAD DE DOLOR. Las Unidades para el Tratamiento del Dolor son organizaciones especializadas. www.comsegovia.com/pdf/curso2014/season2. 5. N. González de Mejía. Analgesia multimodal postoperatoria. Rev. Soc. Esp. Dolor vol.12 no.2 Madrid mar. 2005. 6. Buiza C, Arriola E, Thomson L. Psychometric evaluation of the Pain Assessment in Advanced Dementia. PAINAD Scale. Notas Clínico Terapéuticas, Matia Fundazioa, 2004; nº 6. 7. Validation of Digital Visual Analog Scale Pain Scoring With a Traditional Paper-based Visual Analog Scale in Adults. Delgado, Domenica A., BA; Lambert, Bradley S., PhD; Boutris, Nickolas, MD; McCulloch, Patrick C., MD; Robbins, Andrew B., BS; Moreno, Michael R., PhD; Harris, Joshua D., MDJAAOS Global Research & Reviews: March 2018 – Volume 2 – Issue 3 – p e088. 8. Murillo García H: "Antropología e historia del dolor". En: Gómez Sancho M. Avances en Cuidados Paliativos. Edit. GAFOS S.L. 2003; pp:503-27. Monsalve V, Soriano J, Andrés J. Utilidad del Índice de Lattinen (IL) en la evaluación del dolor crónico: relaciones con afrontamiento y calidad de vida. Rev. Soc. Esp. Dolor, 2006; 4: 216-229. 9. Bandolier. Oxford league table of analgesics in acute pain. 2007. www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/booth/painpag/Acutrev/Analgesics/Leagtab.html [cited 2010 Jul 7] 10. Toms L, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) with codeine for postoperative pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. (1):CD001547, 2009. 11. Charlton E. Treatment of postoperative pain. In: Giamberardino M, ed. An updated review refresher course syllabus IASP Scientific Program Committee. Pain 2002. p. 351-6. 12. García NL, et al. Analgesia regional en el tratamiento del dolor postoperatorio. En: Torres LM. Tratamiento del dolor postoperatorio. Madrid: Ed. Ergón, 2003. p. 193-206. 13. Moore, Andrew*; Collins, Sally; Carroll, Dawn; McQuay. Paracetamol with and without codeine in acute pain: a quantitative systematic review. doi: 10.1016/S0304-3959(96)03319-2 14. Bridin P Murnion. Combination analgesics in adults. Aust Prescr 2010;33:113-5. 15. Randall J Malchow 1, Ian H Black. Crit Care Med. 16. C Mattia 1, A Ferrari. Paracetamol-codeine, an always actual choice for the treatment of pain. Minerva Med 2014 Dec;105(6):501-13. 17. Franceschi F., et al. Safety and e-cacy of the combination Acetaminophen-Codeine in the treatment of pain of diereent origin. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2013; 17:2129-2135.

Los conceptos publicados son responsabilidad de la editorial Intersalud Editores y no reflejan la posición del patrocinador

Material exclusivo para el cuerpo médico



Aviso de confidencialidad: Este correo electrónico y cualquier documento adjunto contiene información propietaria, confidencial o privilegiada. Se advierte que cualquier divulgación, distribución, copia o acción relacionada al contenido de esta comunicación, sin la autorización del remitente está totalmente prohibida. Si usted no es el destinatario, por favor elimine este mensaje y notifique al remitente.