

Efectividad y seguridad comparativa de medicamentos analgésicos utilizados en el manejo del dolor agudo en niños: revisión sistemática de la literatura y metaanálisis en red

Laura F. Niño-Serna¹, Diana M. Díaz Hoyos², Vanessa Valenzuela Peralta², Juan Felipe Quintero³

1. Pediatra Hospital Pablo Tobón Uribe, magister en Epidemiología Clínica y docente Universidad de Antioquia.

2. Médica, aspirante a posgrado en pediatría, Universidad de Antioquia.

3. Médico investigador, grupo de Neurociencias de Antioquia. IPS Universitaria, Servicios de Salud Universidad de Antioquia, Medellín Antioquia.

RESUMEN

Introducción: el dolor es uno de los motivos de consulta más frecuentes en urgencias pediátricas, este es tratado de manera subóptima pese a la amplia variedad de medicamentos y vías de administración; por esta razón, se hace necesario obtener la mejor evidencia disponible respecto a la eficacia y la seguridad de los medicamentos analgésicos en el escenario del dolor agudo en niños.

Objetivo: determinar la efectividad y la seguridad comparativa de los medicamentos analgésicos usados para el tratamiento del dolor agudo en niños menores de 18 años, en el servicio de urgencias, en términos de reducción del dolor, necesidad de dosis de rescate y efectos adversos.

Métodos: se realizó una búsqueda en Medline, EMBASE, CENTRAL, CINAHL, búsqueda manual y de literatura gris hasta diciembre de 2019, actualizada en abril 2021. Los ensayos clínicos incluidos comparaban analgésicos o sus combinaciones, con placebo o entre ellos. Se excluyeron estudios en pacientes con discapacidad cognitiva de cualquier grado, dolor postoperatorio, dolor dental, dolor crónico o medicamentos como antiespasmódicos, sedantes o intervenciones no farmacológicas. Dos revisores independientes realizaron la revisión, selección de artículos y extracción de los datos. Los desenlaces evaluados fueron disminución del 50% en la intensidad del dolor, disminución del dolor a los 30 minutos, necesidad de dosis de rescate y eventos adversos. Se realizó un metaanálisis en red de efectos aleatorios para combinar la evidencia directa, indirecta y mixta para cada desenlace. Se calcularon los *odds ratio* (OR) con sus intervalos de confianza del 95%. El ranking de tratamiento se realizó calculando el P-score para cada comparación. Se evaluó el riesgo de sesgo con la herramienta ROB-2 y la calidad de la evidencia a través de la estrategia GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development & Evaluation).

Resultados: la estrategia de búsqueda arrojó 12.017 estudios, de los cuales se incluyeron 23 ensayos clínicos controlados con asignación aleatoria publicados entre 1997 y 2021, que incluyeron 2815 niños. Para el desenlace de efectividad, en la comparación directa la combinación morfina + placebo y morfina ibuprofeno fueron efectivas en lograr la disminución del dolor del 50%. Para el desenlace de necesidad de medicamentos de rescate, en las comparaciones directas ninguna de las combinaciones de medicamentos (ketamina vs fentanil y morfina vs fentanil) fueron efectivas para disminuir la necesidad de rescate. En las comparaciones indirectas tampoco hubo ningún medicamento o combinación de medicamentos superior para este desenlace. Para el desenlace de eventos adversos, se encontró que el fentanil intranasal comparado con la ketamina intranasal tuvo menos eventos adversos, al igual que el ketorolaco sublingual comparado con el tramadol sublingual. En las diferentes comparaciones indirectas, se encontró que la ketamina presenta mayor riesgo de eventos adversos.

Conclusión: La combinación morfina + placebo y morfina + ibuprofeno fueron las únicas que demostraron ser efectivas en disminuir la intensidad del dolor a la mitad, con calidad de la evidencia moderada. En cuanto a la necesidad de dosis de rescate no hubo diferencia en ninguno de los medicamentos o combinaciones de medicamentos estudiadas. Para el desenlace de eventos adversos se encontró que el fentanil intranasal tiene un mejor perfil de seguridad comparado con la ketamina intranasal y el ketorolaco sublingual sobre el tramadol sublingual. Se requiere una mayor unificación en la medición de los desenlaces asociados a la efectividad de la analgesia en pediatría.

Financiación: recursos propios. **Número de registro:** PROSPERO CRD42020162929.

INTRODUCCIÓN

El dolor es una respuesta primitiva en los seres vivos. Según la Asociación Internacional para el estudio del dolor, este se define como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con, o similar a la asociada con, una lesión tisular real o potencial (1). Al tratarse de un fenómeno multidimensional, es influenciado por elementos sensoriales, psicológicos, cognitivos, afectivos y comportamentales (2). Se ha encontrado que aproximadamente el 78% de las consultas a urgencias pediátricas tienen como motivo principal el dolor, siendo la enfermedad episódica, el trauma agudo y la exacerbación de las enfermedades crónicas las causas más frecuentes (3). A pesar de esto, en la última década la mayoría de las investigaciones relacionadas con dolor en niños han encontrado que este es subestimado (4–6), y con frecuencia se realiza un tratamiento inadecuado del mismo (“oligoanalgesia”), siendo esta situación más frecuente en los pacientes de menor edad, pacientes con alguna discapacidad cognitiva o en países en vía de desarrollo (3). Es así, como el manejo inadecuado del dolor tiene posibles repercusiones como el desarrollo de hiperalgesia (aumento de la respuesta al dolor), trastorno de ansiedad e incluso temor a la atención médica en la edad adulta (7), por lo que se hace necesario el tratamiento adecuado y oportuno del dolor en la población pediátrica.

Se han atribuido diversas causas a la analgesia, entre estas se encuentran factores socioculturales, educativos, políticos, del sistema de salud e incluso cuestiones legales (8). Por lo cual, el personal médico-asistencial a pesar de contar con una amplia variedad de medicamentos analgésicos, estos son subutilizados, no se administran a las dosis óptimas o se presenta una demora en su prescripción (9). Esto es posiblemente debido al temor difundido entre los profesionales de la salud a los efectos adversos y el potencial de generar farmacodependencia con algunos analgésicos (10), lo que se traduce en menor uso de ciertos grupos de fármacos y poco entrenamiento en su administración. Además, se ha documentado un desconocimiento o no uso de métodos validados para la evaluación del dolor (11), hecho que limita el reconocimiento del dolor y la administración oportuna de la terapia analgésica (12).

Por esto, se plantea cada vez más la creación de programas a nivel de las instituciones de salud enfocados en el manejo del dolor en la población pediátrica, a fin de mejorar el uso y tiempo de administración de los analgésicos (6). Estas intervenciones educativas han demostrado incrementar significativamente el uso de medicamentos más potentes como los opioides (ej. morfina) y ketamina, contribuyendo en la confianza del personal para su uso y aumentando la satisfacción con la atención en urgencias (13).

Así mismo, se han realizado ensayos clínicos en torno a la efectividad y seguridad de los diferentes medicamentos analgésicos (14), la evaluación de las vías de administración (intravenosa, intramuscular, oral, intranasal, nebulizada) y las indicaciones de analgesia en dolor de diferentes causas (fracturas o trauma musculoesquelético, otalgia, dolor abdominal, cefalea, dolor posquirúrgico) (15). Esto ha permitido ampliar el panorama en relación con las opciones de tratamiento y ha sentado las bases para evaluar la evidencia con revisiones sistemáticas y metaanálisis comparando estas intervenciones (15,16). También, desde sociedades científicas como la Academia Americana de Pediatría (AAP) se desarrollaron directrices para el tratamiento de dolor agudo en el servicio de urgencias, sin embargo, dichas recomendaciones no han sido basadas en una revisión sistemática de la evidencia (9).

De esta manera, aún no hay un consenso de cuál constituye el mejor analgésico para el dolor en los diferentes escenarios clínicos, y, aunque se han realizado ensayos clínicos con múltiples opciones analgésicas, algunos medicamentos no se han podido comparar de manera directa. La estrategia del metaanálisis en red permite comparar medicamentos que no tienen previamente estudios que los relacionan, por lo tanto, el objetivo de esta revisión sistemática y metaanálisis en red, fue determinar la efectividad y seguridad comparativa de los diferentes medicamentos analgésicos utilizados en dolor agudo, en términos de reducción del dolor, necesidad de rescates y eventos adversos, con el fin de aportar evidencia para la construcción de guías de práctica clínica, orientar a los tomadores de decisiones en salud, encaminar la investigación científica futura sobre el tema e informar a los profesionales de la salud en el manejo adecuado del dolor agudo en niños.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Se realizó una revisión sistemática de la literatura y un metaanálisis en red. El protocolo de esta revisión sigue las recomendaciones de PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) y fue registrado en la base de datos de revisiones sistemáticas de PROSPERO 2020 (CRD42020162929).

Criterios de elegibilidad

Se incluyeron ensayos con asignación aleatoria publicados y no publicados en cualquier idioma, que incluían niños entre 1 mes y 18 años que consultan a un servicio de urgencias con dolor agudo (dolor asociado a trauma o enfermedad) en los cuáles se haya indicado tratamiento analgésico y se haya evaluado el dolor con una escala validada. Se incluyeron los estudios que hayan comparado la efectividad y seguridad de medicamentos analgésicos entre sí o con placebo como: acetaminofén, antiinflamatorios no esteroideos, ketamina, dipirona, opioides como morfina, fentanil, diamorfina, tramadol, oxicodona, codeína, buprenorfina e hidromorfona. Se tuvieron en cuenta intervenciones utilizadas de forma oral, parenteral, subcutánea, nebulizada e intranasal. Se excluyeron estudios en pacientes con discapacidad cognitiva de cualquier grado, dolor postoperatorio, dolor dental o dolor persistente o crónico (anemia de células falciformes, parálisis cerebral infantil, artropatías inflamatorias), estudios que incluyeran medicamentos como antiespasmódicos, sedantes o intervenciones no farmacológicas.

Los desenlaces primarios fueron la disminución de la intensidad del dolor en un 50% con relación a la medición basal y los eventos adversos. El desenlace secundario fue necesidad de medicamento de rescate, que podía ser del mismo medicamento evaluado en el estudio u otro medicamento a discreción del médico tratante. Se realizó un análisis post hoc de la disminución del dolor a los 30 minutos dado el bajo número de estudios que evaluaron el desenlace primario.

Estrategia de búsqueda

Se realizó una estrategia de búsqueda para MEDLINE, Ovid Embase, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) y Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS). Se utilizó combinación de términos controlados como Medical Subject Heading (MeSH), Emtree y términos de texto libre con varios sinónimos en idioma inglés y español, ver anexo 1. Además, se realizó búsqueda manual de la literatura gris, en las referencias de los ensayos clínicos controlados, guías de práctica clínica, bases de datos registros de ensayos clínicos, resúmenes publicados en congresos acerca de dolor y de pediatría, en la base de datos *Physiotherapy evidence database* (PEDro) y Scientific Library Online (SciELO). Desde la primera búsqueda el 27-12-2019, se crearon alertas mensuales en Ovid Medline y Embase para monitorizar la publicación de evidencia reciente durante el proceso, sin arrojar resultados nuevos. La búsqueda fue actualizada el 01 de abril de 2021 sin encontrar nuevos estudios.

Selección de estudios, extracción de datos y análisis descriptivo.

Se evaluó en duplicado (DMD y VV) y de forma independiente los títulos y resúmenes de los estudios que resultaron de la búsqueda; se eliminaron aquellos que no se consideraron relevantes o estaban duplicados en un formato preestablecido. Posteriormente, los estudios seleccionados se revisaron en texto completo por dos revisores de forma independiente y se evaluaron los criterios de elegibilidad. Se extrajo información basal de los estudios como país, financiación, edad, sexo, escala de evaluación del dolor utilizada, intervenciones (dosis, vía), cointervenciones y resultados de los desenlaces. Los desacuerdos se resolvieron por consenso o por un tercer evaluador (LFN). Toda la información recolectada se administró en el gestor EndNote y se registró en Microsoft Office Excel.

Evaluación del riesgo de sesgos de los estudios incluidos

Se utilizó la herramienta de riesgo de sesgos de la Colaboración Cochrane ROB-2 (17). Se clasificó el riesgo de sesgo por dos evaluadores independientes (JFQ, VV) en tres categorías: bajo riesgo de sesgo, alto riesgo de sesgo y riesgo poco claro de sesgo. Se determinó que un estudio es de bajo riesgo de sesgo si todos los dominios de ese estudio fueron de bajo riesgo; alto riesgo de sesgo si al menos un dominio fue evaluado como alto riesgo de sesgo; y los restantes se clasificaron como riesgo de sesgo poco claro. Se resolvieron las diferencias por consenso, en caso de no lograrse el consenso, un tercer revisor resolvió la diferencia (LFN). Además se calificó el riesgo general de sesgo para cada estudio de acuerdo con las recomendaciones GRADE (18).

Medidas del efecto del tratamiento

Para el análisis de desenlaces dicotómicos (disminución de la intensidad del dolor en un 50%, necesidad de medicamentos de rescate y eventos adversos) se obtuvo la frecuencia de presentación del evento, el número total de pacientes por intervención, y se calcularon los *odds*

ratio (OR) como medida de asociación con sus respectivos intervalos de confianza (IC) del 95% para cada desenlace.

Se decidió hacer un análisis post-hoc evaluando como desenlace continuo la reducción del dolor a los 30 minutos con relación a la medida basal. Esta reducción se expresó mediante medias y desviaciones estándar (DE) y se analizaron con la diferencia de medias estandarizada y sus respectivos IC del 95%. Cuando las desviaciones estándar no se presentaron en el artículo se intentó contactar a los autores vía correo electrónico. Cuando no hubo respuesta, se calculó la DE a partir de los errores estándar y los intervalos de confianza para las medias de los grupos si estos estaban disponibles siguiendo las recomendaciones del Manual de Cochrane (19,20). En los casos en que se presentaron mediana y rangos intercuartílicos, y el tamaño de muestra era grande (mayor a 30) con una distribución de los desenlaces similar a lo normal, se calculó la DE dividiendo por 1.35 la amplitud del rango intercuartílico (19,20).

Se había planeado hacer un análisis de sensibilidad en caso de imputar algunos datos incluyendo todos los estudios y luego solamente los estudios que tenían el dato de la media y la desviación estándar, pero esto no ocurrió.

Comparaciones directas y metaanálisis en red

Realizamos un meta análisis de comparaciones directas utilizando el modelo de efectos fijos cuando estaban disponibles al menos dos estudios por comparación, por medio del inverso de la varianza. Cuando encontramos alta heterogeneidad estadística o clínica, se realizó un metaanálisis con el modelo de efectos aleatorios con el método de DerSimonian y Laird (basado en el enfoque del inverso de la varianza), partiendo de la hipótesis de que los diferentes estudios estiman efectos diferentes de la intervención. Para los resultados dicotómicos se adicionó a cada celda 0,5 si el resultado en un brazo era cero. Los resultados combinados se presentan en *forest-plots*. Para estos análisis se utilizó el paquete *meta* en RStudio.

La heterogeneidad de las comparaciones directas se evaluó con la prueba Chi cuadrado (Q de Cochran), tomando un valor de $p < 0,1$ como estadísticamente significativo. Adicionalmente evaluamos el estadístico I^2 , cuantificando el porcentaje de variabilidad que está más allá del azar, interpretando este así: un I^2 entre 0-40% puede no ser importante la heterogeneidad, 30-60% puede representar una heterogeneidad moderada, entre 50-90% puede representar una heterogeneidad importante y entre 75-100% la heterogeneidad es considerable (21).

Se planearon a priori los siguientes análisis de subgrupos: según vía de administración del analgésico (oral, parenteral, intranasal, nebulizado), intensidad del dolor y escala de evaluación del dolor.

Se realizó un metaanálisis en red frecuentista. Para cada comparación y desenlace se calcularon los estimadores directos, indirectos y mixtos, con sus respectivos IC del 95%, utilizando como comparador común alguno de los analgésicos estudiados. Se utilizó el modelo de efectos aleatorios, asumiendo que la magnitud del efecto varía entre los diferentes estudios. Para las comparaciones mixtas, en ausencia de evidencia directa, presentamos el estimado de las comparaciones indirectas; en presencia de comparaciones directas e indirectas, presentamos el estimado de la red o mixto. Los estimadores del efecto (OR o diferencia de medias estandarizada) se presentan con sus respectivos IC del 95%. Se diseñó la geometría de la red y

los resultados en forma de probabilidades y en *forest plots*. El análisis estadístico se realizó por medio del paquete *Netmeta* en RStudio.

La heterogeneidad de toda la red se evaluó con el estimador del parámetro Tau². Para realizar el metaanálisis en red es necesario que se cumpla con el supuesto de transitividad (similitud entre los estudios con relación a los modificadores del efecto) para que sea un método válido para comparar los diferentes tratamientos, para esto evaluamos de forma descriptiva las características de la población (edad, el tipo de dolor estudiado, escalas de dolor) y de las intervenciones.

La evaluación de la incoherencia (también llamada inconsistencia), se refiere al acuerdo entre evidencia directa e indirecta. Se evaluó de forma global para toda la red y de forma local con el enfoque SIDE y el estadístico Q.

Se realizó el ranking de probabilidades de cada intervención de ocupar desde el primer hasta el último puesto en cada desenlace por medio de la función *netrank* en RStudio (22). La síntesis de datos se realizó con el programa estadístico RStudio (Version 1.3.1093, © 2009-2020 RStudio, PBC).

Evaluación del sesgo de publicación

Los sesgos de publicación se analizaron mediante el gráfico de embudo (*funnel plot*) de forma global para la red si se obtuvieron al menos 10 estudios por desenlace y en caso de que las comparaciones directas tuvieran más de 10 estudios. Se evaluó la asimetría de forma visual y por medio de la prueba de Egger (23).

Análisis de sensibilidad

Se planeó realizar un análisis de sensibilidad en caso de que el I² fuera mayor de 50%, excluyendo los estudios con alto riesgo de sesgo y luego analizando todos los estudios, evaluando si cambiaban los resultados.

Calificación de la calidad de la evidencia del metaanálisis en red

Se evaluó la calidad de la evidencia (o evaluación de la confianza en los estimadores del efecto) para el desenlace disminución de la intensidad del dolor en un 50% por medio del sistema propuesto por el *Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group* y se clasificó la evidencia así: alta, moderada, baja y muy baja. Se analizaron varios factores tradicionales del sistema GRADE: riesgo de sesgos, imprecisión, inconsistencia, ausencia de evidencia directa y sesgos de publicación. Para este proceso se utilizó la plataforma *Guideline Development Tool* (Disponible en: <https://gradepro.org/>).

RESULTADOS

Selección y características de los estudios

La estrategia de búsqueda arrojó 12.017 estudios, de los cuales se incluyeron 23 ensayos clínicos controlados con asignación aleatoria, publicados entre 1.997 y 2.020, que incluyeron

2.815 niños (24–46). El flujograma PRISMA de la selección de estudios se describe en la figura 1. En el anexo 1 se muestra la estrategia de búsqueda en Ovid Medline, Embase, Central y LILACS. Todos los estudios son en idioma inglés y los países de origen de los pacientes son: Estados Unidos (9 estudios), Canadá (4 estudios), Reino Unido (4), Australia (3), Italia (2) y Finlandia (1 estudio). Ningún estudio fue realizado en países de medianos y bajos ingresos. Cuatro estudios eran ensayos clínicos controlados de 3 brazos (27,28,30,45).

La edad promedio de los pacientes fue de 10,4 años, con un rango promedio entre 6 y 14 años. En 1 estudio se incluyeron niños desde los 18 meses, en 7 mayores de 3 años, en 5 mayores de 4 años, en 3 mayores de 5 años y en el resto mayores de 6 años. En promedio el porcentaje de hombres en los estudios fue de 61%.

En 17 de los estudios el tipo de dolor evaluado era musculoesquelético, en 2 estudios los pacientes tenían predominantemente alteraciones musculoesqueléticas y otros tipos de dolor (otitis, cefalea, dolor cutáneo, dolor abdominal) por lo que sólo se incluyeron en el desenlace de eventos adversos (29,30), y 4 estudios de dolor abdominal (25,28,32,38). Los estudios evaluaron medicamentos individuales y 10 combinaciones de medicamentos o medicamentos más placebo así: morfina, ketamina, fentanil, ibuprofeno, codeína, acetaminofén, diamorfina, metoxiflurano, tramadol, acetaminofén, ketorolaco y combinaciones como morfina + placebo, morfina + ibuprofeno, ibuprofeno + placebo, oxicodona + placebo, acetaminofén + placebo, ketorolaco + placebo, ibuprofeno + acetaminofén, acetaminofén + codeína, ibuprofeno + codeína y placebo. No se encontraron estudios de dipirona, naproxeno ni diclofenaco.

Con relación a la escala de evaluación del dolor, la escala visual análoga (EVA, *visual analogue scale*) se empleó en 11 estudios, en 2 se utilizó la EVA y la escala de caras de dolor revisada (FPS-R, *Face pain scale - revised*) según la edad del paciente; la escala de caras Wong-Baker (*Wong-Baker FACES Pain Scale*) se usó en 3 estudios como única escala y en combinación con la escala numérica verbal del dolor (NRS, *numeric rating scale*) en 3 casos y la EVA en uno. En los otros estudios, se utilizó la escala análoga de color (CAS, *Color Analogue Scale*), la escala de dolor de 9 caras y la EVA combinada con la escala tipo McGrath.

La medición de los desenlaces en los estudios fue muy variable, todos con una medición del dolor basal y al menos un seguimiento. Las evaluaciones del dolor estaban entre 5 minutos y un máximo de 210 minutos.

En el anexo 2 se describen las características de los estudios incluidos y en el anexo 3 los estudios excluidos y sus razones.

Se intentó contactar a los autores cuando se tenían datos faltantes, pero no se obtuvo respuesta en ningún caso. También, se intentó contactar a los autores de dos estudios que incluían pacientes adultos y pediátricos para solicitar información de los menores de 18 años (no incluida en la publicación), pero no se recibió una respuesta, por lo que no se incluyeron en el análisis (47,48). Se realizó transformación de datos para la reducción del dolor a los 30 minutos en 6 estudios; para el estudio de Graudins (41) se realizó una transformación de mediana y rango a media y DE mediante la fórmula 4 de Hozo (49) y para el estudio de Le May (42) y Wilson (34), se realizó una transformación de mediana y rango intercuartílico (RIQ) a media y DE utilizando la amplitud del RIQ dividido 1,35 (19). Se realizó la transformación de datos de gráficas en diferentes estudios (24,25,34,38,45) y se utilizó el programa Web PlotDigitizer (50).

Sólo un estudio fue financiado por la industria (36) y en otro los autores declararon conflicto de intereses por tener relaciones con un laboratorio farmacéutico (35).

Riesgo de sesgos

Se encontró que 10 estudios tenían bajo riesgo de sesgo; 7 quedaron con un sesgo poco claro, las razones fueron: 3 con resultados poco claros en el ocultamiento de la asignación y resultados incompletos; 2 con poca claridad en la publicación selectiva de resultados, 1 con poca claridad en el ocultamiento de la asignación y en la publicación selectiva y finalmente 1 estudio con poca claridad en el ocultamiento de la asignación.

Por otro lado, 6 estudios fueron calificados con alto riesgo de sesgo, las razones fueron: 2 con alto riesgo de sesgo en la medición del desenlace, 1 con poca claridad en la generación de la secuencia, notificación selectiva de resultados y sesgo en el ocultamiento de la asignación, datos de resultados incompletos y medición del desenlace; 1 con poca claridad en la notificación de resultados y alto riesgo en la medida de desenlace; 1 con poca claridad en la aleatorización y calificado como alto riesgo en el ocultamiento de la asignación. Finalmente, 1 estudio tuvo alto riesgo de sesgo debido a resultados incompletos y poca claridad en la notificación selectiva de resultados. En el anexo 4 se puede observar con más detalle la evaluación de riesgo de sesgos de los estudios incluidos. En 1 estudio que fue financiado por la industria (36), la evidencia fue calificada como poco clara y en el artículo donde se declaró conflicto de intereses por tener relaciones con un laboratorio farmacéutico (35) este fue calificado con bajo riesgo de sesgos, ver anexo 4.

En los estudios incluidos se encontraron dos tipos de dolor: dolor musculoesquelético y dolor abdominal. A continuación, se hará una descripción de los resultados por cada tipo de dolor y al final de eventos adversos de todos los estudios.

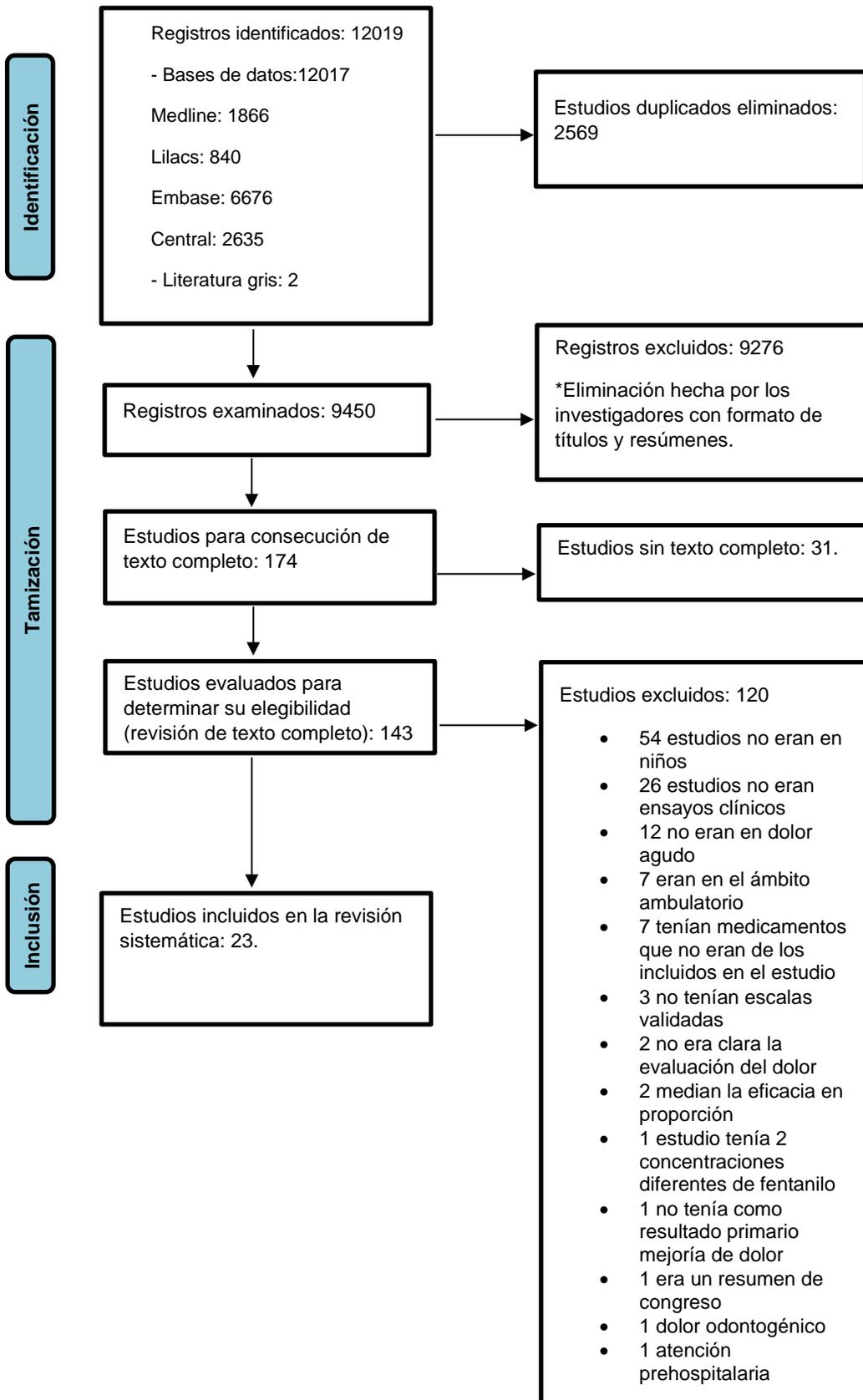
1. Dolor musculoesquelético

1.1. Disminución de la intensidad del dolor en un 50%

Este desenlace fue evaluado en 1 estudio en niños con dolor musculoesquelético (fractura o lesión de tejidos blandos) (42), comparando morfina + placebo, ibuprofeno + placebo y morfina + ibuprofeno a los 60 minutos. Para las comparaciones directas se encontró para morfina + placebo vs ibuprofeno + placebo un OR 0.32 (IC95% 0.18-0.58), para morfina + placebo vs morfina + ibuprofeno OR 0.91 (IC95% 0.52-1.58) y para morfina + ibuprofeno vs ibuprofeno + placebo OR 0.36 (IC95% 0.20-0.64). Las combinaciones morfina + placebo y morfina + ibuprofeno fueron las que mostraron efectividad para disminuir en un 50% la intensidad de este tipo de dolor en un 68% y 64% respectivamente, al compararse con ibuprofeno + placebo.

Como sólo fue un estudio no se evaluó el índice I^2 , no se realizó *funnel plot* y no se obtuvieron comparaciones indirectas. Se encontró que la calidad de la evidencia directa para este desenlace fue moderada para todas las comparaciones, ver anexo 5.

Figura 1. Flujo PRISMA del proceso de búsqueda y selección de los estudios.



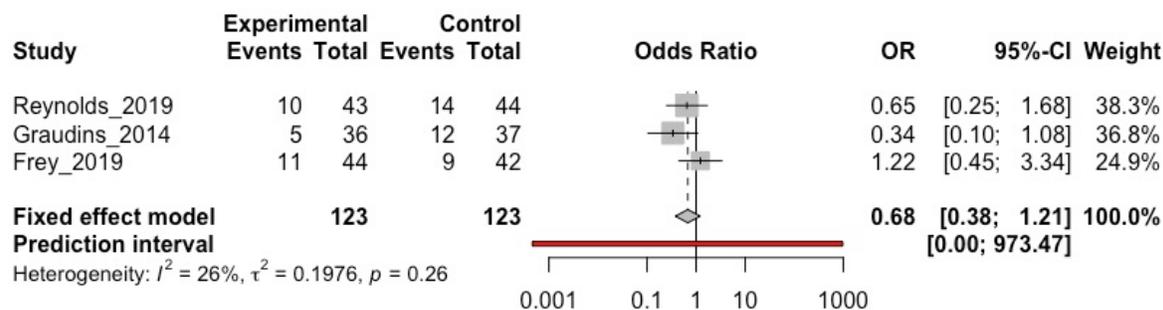
1.2. Necesidad de medicamento de rescates

Este desenlace fue evaluado en 13 estudios en 2.044 niños con dolor musculoesquelético (21,23,24,28,30–33,37–40,42). En el metaanálisis en red se obtuvieron 39 comparaciones, de estas 18 son directas, ver el anexo 6.

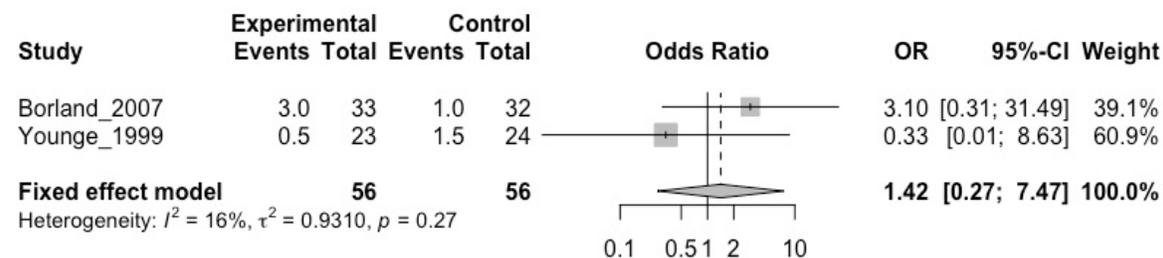
En la figura 2 se presentan los *forest plot* de las comparaciones directas entre ketamina vs fentanil y morfina vs fentanil para este desenlace. Se encontró una heterogeneidad que puede no ser importante, con un I^2 de 26% y de 16% para ketamina vs fentanil y morfina vs fentanil respectivamente. La comparación diamorfina vs morfina (34,36), obtuvo un OR 1,05 (IC95% 0,45-2,61) sin presentarse heterogeneidad (I^2 0%). Ninguno de los medicamentos fue efectivo para disminuir la necesidad de medicamentos de rescate. Las otras comparaciones directas e indirectas evaluadas se encuentran en el anexo 6.

Figura 2. Comparaciones directas para el desenlace necesidad de medicamento de rescate en dolor musculoesquelético

A. Comparación ketamina vs fentanil



B. Comparación morfina vs fentanil



A. Medicamento experimental: ketamina, medicamento control: fentanil. B. Medicamento experimental morfina, medicamento control fentanil.

Con relación a las comparaciones indirectas, se encontraron 3 redes para este desenlace (Figura 3). A continuación, se describirán en más detalle:

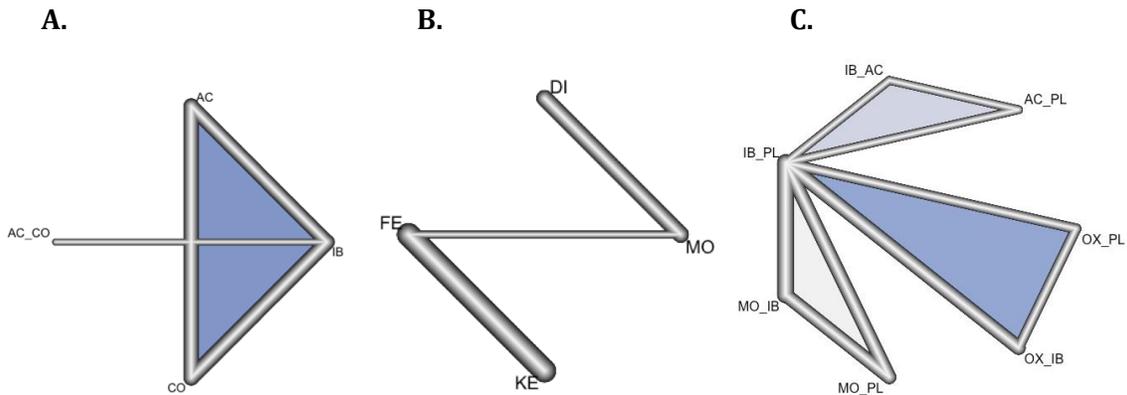
- *Red ibuprofeno*

Para esta se incluyeron 2 estudios, uno en niños mayores de 5 años (33) y otro mayores de 6 años (27), con los siguientes medicamentos: ibuprofeno, acetaminofén, codeína y acetaminofén

+ codeína, todos por vía oral; se encontró que ninguno de estos era efectivo para disminuir el número de rescates (Figura 3A). No fue posible evaluar la heterogeneidad por medio de tau2.

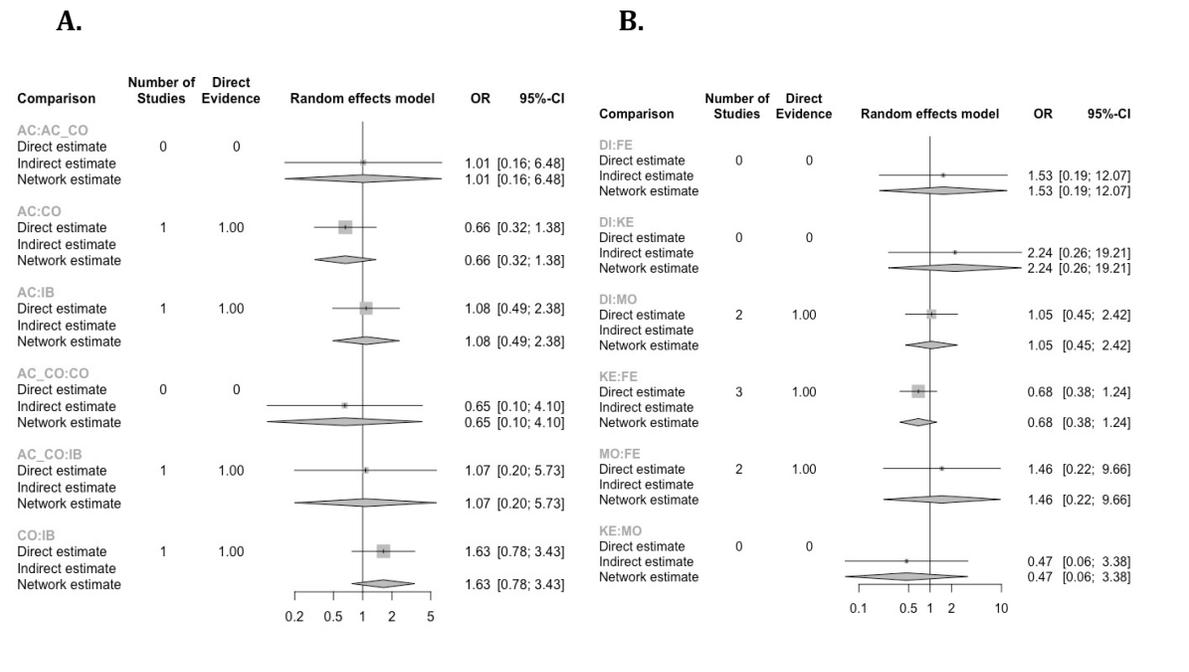
Con relación al ranking de tratamiento analizado con P-score, el ibuprofeno fue el mejor (0,67), seguido por el acetaminofén (0,59), acetaminofén + codeína (0,54) y por último codeína (0,18).

Figura 3. Geometría de la red para necesidad de medicamentos de rescate en dolor musculoesquelético.



A. Red entre AC: acetaminofén, IB: ibuprofeno, CO: codeína, AC_CO: acetaminofén + codeína. **B.** Red entre DI: diamorfina, MO: morfina, FE: fentanil y KE: ketamina. **C.** Red entre IB_PL: ibuprofeno + placebo, IB_AC: ibuprofeno + acetaminofén, AC_PL: acetaminofén + placebo, OX_IB: oxicodona + ibuprofeno, OX: oxicodona, MO_PL: morfina + placebo y MO_IB: morfina + ibuprofeno.

Figura 4. Comparaciones directas, indirectas y mixtas para necesidad de rescates



A. Red ibuprofeno: AC: acetaminofén, IB: ibuprofeno, CO: codeína, AC_CO: acetaminofén + codeína. **B.** Red entre fentanil: DI: diamorfina, MO: morfina, FE: fentanil y KE: ketamina.

- *Red fentanil*

Para este se incluyeron 7 estudios (21,23,28,31,33,37,38) con 846 niños utilizando los siguientes medicamentos: fentanil (intranasal), ketamina (intranasal), morfina (parenteral) y diamorfina (intranasal). No se observó superioridad de ningún medicamento en particular; en la figura 4B se pueden observar las comparaciones directas, indirectas y mixtas. Al evaluar la heterogeneidad esta no se encontró por medio de Tau², como tampoco se presentó inconsistencia global (p=0,40). No se pudo evaluar la inconsistencia entre diseños por el bajo número de estudios.

Con relación al ranking de tratamiento, el P-score para el primer medicamento en esta red fue la ketamina (0,81), luego fentanil (0,47), morfina (0,37) y diamorfina (0,34).

- *Red ibuprofeno + placebo*

En esta red se incluyeron 3 estudios de 3 brazos (657 pacientes), evaluando 7 combinaciones de medicamentos o placebo: acetaminofén + placebo, ibuprofeno + placebo, ibuprofeno + acetaminofén, morfina + ibuprofeno, morfina + placebo, oxicodona + ibuprofeno y oxicodona + placebo. Ningún medicamento demostró efectividad en disminuir la necesidad de rescates. En el anexo 6 se pueden observar las comparaciones directas, indirectas y mixtas para esta red. No fue posible evaluar la heterogeneidad por medio de tau² ni la inconsistencia entre diseños por el bajo número de estudios.

Con relación al ranking de tratamiento, el P-score para la primera combinación en esta red fue la morfina + placebo (0,73), seguido de oxicodona + placebo (0,64), morfina + ibuprofeno (0,55), acetaminofén + placebo (0,41), ibuprofeno + acetaminofén (0,41), oxicodona + ibuprofeno (0,37) e ibuprofeno + placebo (0,35).

El sesgo de publicación para este desenlace se evaluó de forma visual con la gráfica del embudo (*funnel plot*) y la prueba de Egger. No se observó sesgo de publicación, confirmado con la prueba de Egger de 0,7, ver anexo 7.

1.3. Disminución del dolor a los 30 minutos

Este fue un desenlace post-hoc con el objetivo de evaluar la efectividad de los analgésicos en el manejo del dolor musculoesquelético, teniendo en cuenta las dificultades con la medición en los estudios primarios de la mejoría del dolor. Se incluyeron 7 estudios (24,26,34,37,39,42,45) que evaluaron morfina + placebo, ibuprofeno + placebo, morfina + ibuprofeno, fentanil intranasal, fentanil endovenoso, fentanil nebulizado, ketamina, morfina, diamorfina, oxicodona + placebo e ibuprofeno + oxicodona. No se encontró mejoría del dolor a los 30 minutos con ninguno de los medicamentos evaluados, ver anexo 8.

Se encontraron 10 comparaciones directas y 7 indirectas. En este desenlace se obtuvieron 2 redes de comparaciones indirectas:

- Red entre diamorfina, morfina, fentanil nebulizado y fentanil endovenoso. En el rancograma de tratamientos para esta red, el fentanil nebulizado fue el mejor (P-score

0,82), seguido de morfina (0,55), diamorfina (0,53) y por último el fentanil endovenoso (0,08).

- Red entre ibuprofeno + placebo, ibuprofeno + codeína, oxicodona + ibuprofeno, morfina + placebo y morfina + ibuprofeno. En el rancograma de tratamientos para esta red, el ibuprofeno + codeína fue el mejor (P-score 0,73), seguido de morfina + placebo (0,73), oxicodona + ibuprofeno (0,49), morfina + ibuprofeno (0,29) e ibuprofeno + placebo (0,24). En estas dos redes no se pudo evaluar la inconsistencia global ni local.

2. Dolor abdominal

2.1. Disminución de la intensidad del dolor en un 50%

Se evaluó en un estudio la disminución de la intensidad del dolor en un 50% para dolor abdominal a los 60 minutos (28), evaluando 3 medicamentos: tramadol, acetaminofén y ketorolaco. Solo para la comparación tramadol vs acetaminofén se obtuvo el desenlace (OR: 0,84; IC95% 0,43-1,64).

Como solo fue un estudio no se evaluó el índice I^2 , no se realizó *funnel plot* y no fue posible hacer comparaciones indirectas.

Se encontró al evaluar la calidad de la evidencia directa para este desenlace que fue baja para la comparación acetaminofén vs tramadol, en el anexo 5.

2.2. Necesidad de medicamento de rescates

Este desenlace no fue evaluado en los estudios incluidos para dolor abdominal.

3. Eventos adversos

Para este desenlace se incluyeron 21 estudios (24–33,35–43,45,46) (2722 pacientes). En el metanálisis en red se obtuvieron 58 comparaciones, de estas 23 directas, ver anexo 9.

En la figura 5 se presentan los *forest plot* de las comparaciones directas que tuvieron más de 2 estudios, ketamina vs fentanil, fentanil vs morfina, ketorolaco vs tramadol y morfina vs placebo para este desenlace.

Para la comparación ketamina vs fentanil la vía de administración fue intranasal en todos los casos; para morfina vs fentanil, la vía de la morfina fue parenteral y la de fentanil en dos casos intranasal y en uno nebulizada; la vía del ketorolaco y el tramadol fue sublingual para ambos, y para morfina y placebo la vía fue endovenosa.

Los principales eventos adversos descritos para los opioides fueron: náuseas y vómito, sedación, prurito, mareo y cefalea. Con el tramadol se presentó vómito principalmente en los dos estudios evaluados (28,43). De los 6 estudios que evaluaron fentanil intranasal, en 4 (67%) reportan mal sabor en la boca. En los dos estudios que evaluaron fentanil nebulizado no se presentaron eventos adversos. Con la ketamina intranasal, el mal sabor en la boca fue predominante, seguido por somnolencia, náuseas y vómito,

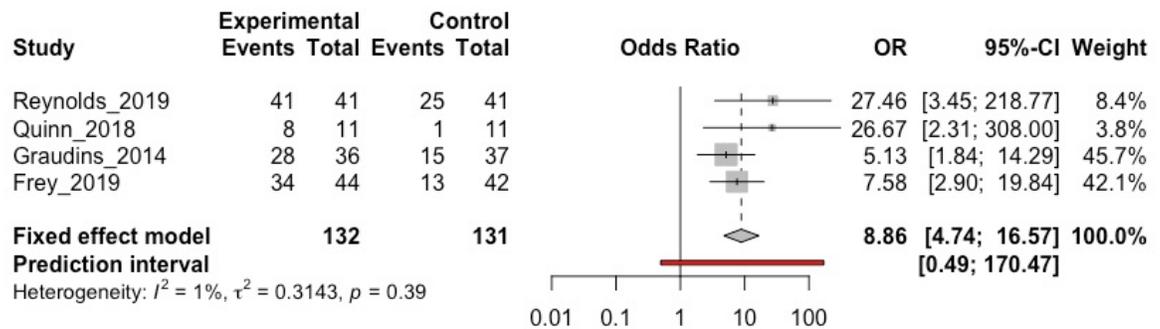
cambios en la visión y prurito (31,40,41). Con relación a los AINE, se reportaron vómito, epigastralgia, somnolencia, cefalea y prurito en 3 estudios de 6. El acetaminofén como monoterapia se evaluó en dos estudios (27,28) donde se describe náuseas y vómito en uno de estos, estudio donde la etiología del dolor era dolor abdominal; en otro estudio combinado con placebo no se reportan eventos adversos (30).

Al evaluar la heterogeneidad, esta fue baja para ketamina vs fentanil, ketorolaco vs tramadol y morfina vs placebo (I^2 de 1%, 0% y 0% respectivamente), mientras que para fentanil vs morfina fue moderada (I^2 34%). Las otras comparaciones directas se pueden observar en el anexo 9.

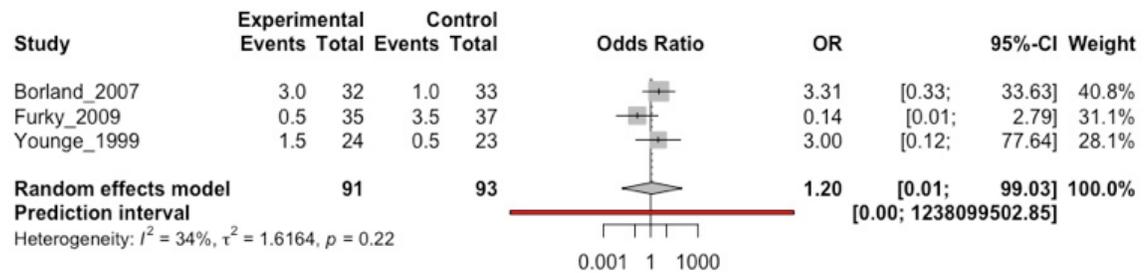
El fentanil demostró ser más seguro al tener menos eventos adversos comparado con la ketamina (OR 8,86; IC 95% 4,74-16,5), aunque esta diferencia no se observó al compararse con morfina (OR 1,2; IC95% 0,01-99). El ketorolaco fue más seguro, al presentar menos eventos adversos que el tramadol (OR 0,08; IC 95% 0,02-0,3). No hubo diferencias entre morfina vs placebo para este desenlace.

Figura 5. Comparaciones directas para eventos adversos.

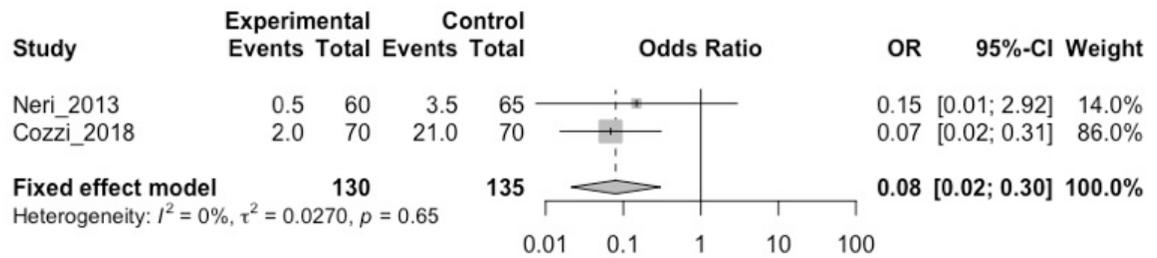
A. Comparación ketamina vs fentanil



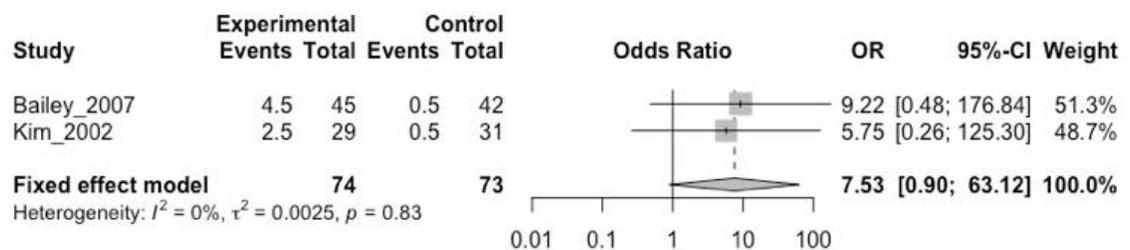
B. Comparación fentanil vs morfina



C. Comparación ketorolaco vs tramadol



D. Comparación morfina vs placebo



- A. Medicamento experimental: ketamina, medicamento control: fentanil. B. Medicamento experimental: fentanil, medicamento control morfina. C. Medicamento experimental: ketorolaco, medicamento control tramadol. D. Medicamento experimental: morfina, medicamento control: placebo.

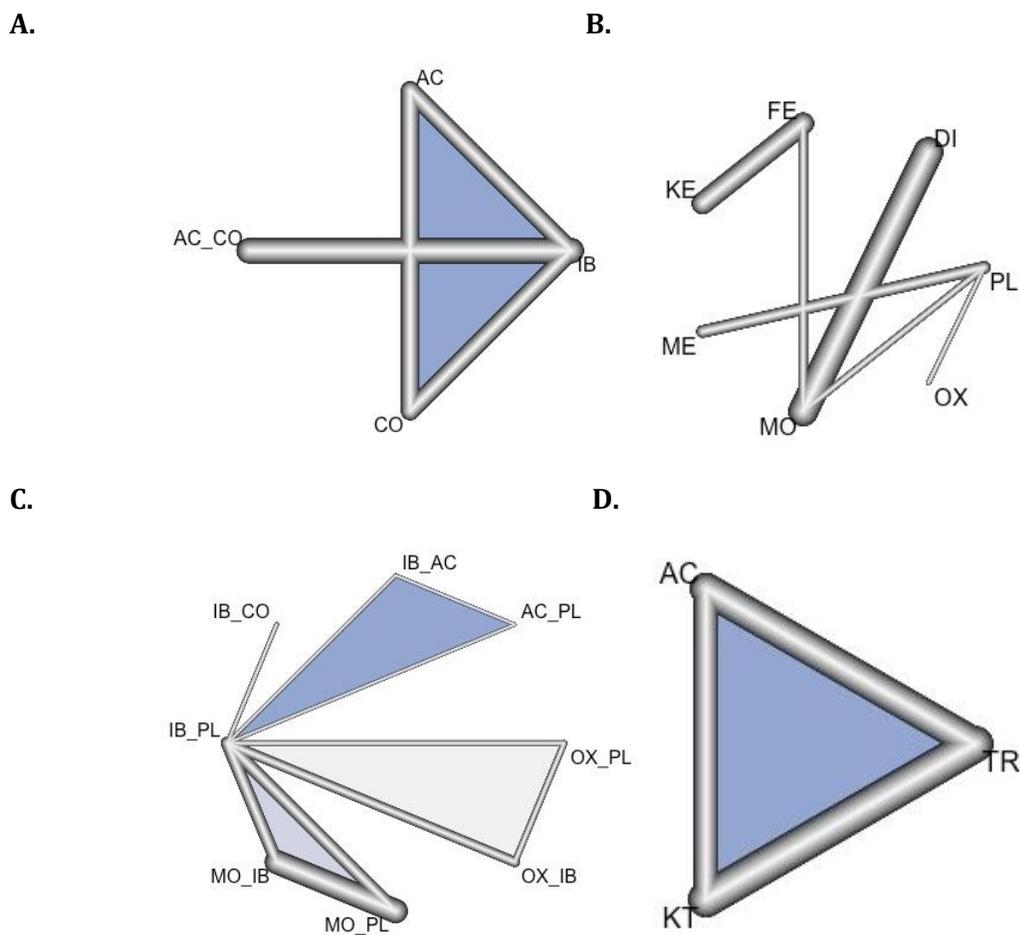
Con relación a las comparaciones indirectas, se encontraron 4 redes para este desenlace, ver figura 7:

- *Red ibuprofeno*

Para esta red se incluyeron 2 estudios, uno en niños mayores de 5 años (33) y otro en mayores de 6 años (27), con los siguientes medicamentos: ibuprofeno, acetaminofén, codeína y acetaminofén + codeína, todos por vía oral; se encontró que ninguno de estos era comparativamente más seguro que los otros, ver Figura 7A y anexo 9. No fue posible evaluar la heterogeneidad por medio de tau2.

Con relación al ranking de tratamiento analizado con P-score, todos los tratamientos presentaron un P-score de 0,5.

Figura 7. Geometría de la red para eventos adversos



- A.** Red entre AC: acetaminofén, IB: ibuprofeno, CO: codeína, AC_CO: acetaminofén + codeína. **B.** Red entre DI: diamorfina, MO: morfina, FE: fentanil, KE: ketamina, ME: metoxiflurano, OX: oxicodona y PL: placebo. **C.** Red entre IB_PL: ibuprofeno + placebo, IB_CO: ibuprofeno + codeína, IB_AC: ibuprofeno + acetaminofén, AC_PL: acetaminofén + placebo, OX_IB: oxicodona + ibuprofeno, OX_PL: oxicodona + placebo, MO_PL: morfina + placebo y MO_IB: morfina + ibuprofeno. **D.** Red entre AC: acetaminofén, KT: ketorolaco, TR: tramadol.

- *Red fentanil*

Para este se incluyeron 12 estudios (24–26,29,31,32,35–38,40,41) con 1196 niños utilizando los siguientes medicamentos: fentanil (intranasal), ketamina (intranasal), morfina (parenteral), diamorfina (intranasal), oxicodona (oral) y metoxiflurano (inhalaado). En la figura 7B se muestra la geometría de esta red. Los analgésicos que demostraron ser seguros fueron el fentanil (OR 8,86; IC 95% 4,74-16,5), el metoxiflurano (OR 33,5 IC95% 1,56 - 722), la diamorfina (OR 0,13 IC95% 0,02 - 0,89) y la morfina (OR 10,6 IC95% 1,79-62,8) cuando se compararon con la ketamina. En el anexo 9 se pueden observar las comparaciones directas, indirectas y mixtas. No hubo heterogeneidad al evaluarla con Tau2, como tampoco se presentó inconsistencia global (p=0,37).

Con relación al ranking de tratamiento, el placebo se encontró en primer lugar (P-score 0,92), seguido de metoxiflurano (0,77), oxicodona (0,67), morfina (0,60), fentanil (0,52), diamorfina (0,49), codeína y acetaminofén (0,41), acetaminofén + codeína (0,40), ibuprofeno (0,40) y en último lugar estuvieron la oxicodona + ibuprofeno y la ketamina (0,18).

- *Red ibuprofeno + placebo*

En esta red se incluyeron 4 estudios (30,40,45,46) (740 pacientes), 3 de 3 brazos y uno de dos, evaluando 10 combinaciones de medicamentos o placebo. En la figura 7C se puede observar la red para este desenlace. El ibuprofeno + placebo mostró ser más seguro al compararlo con morfina + ibuprofeno (OR 3,75; IC95% 1,27-11,09) y con morfina + placebo (OR 4,29; IC95% 1,47-12,57); la oxicodona + placebo también presentó mayor seguridad que morfina + ibuprofeno (OR 17,48; IC95% 1,40 - 218) y que morfina + placebo (OR 20,4; IC 95% 1,61 - 249); en el anexo 9 se pueden observar las comparaciones directas, indirectas y mixtas para esta red. No fue posible evaluar la heterogeneidad por medio de tau² ni la inconsistencia entre diseños por el bajo número de estudios.

Con relación al ranking de tratamientos, la primera combinación de medicamentos en esta red fue la oxicodona + placebo, con un P-score de 0,89, luego ibuprofeno + placebo (0,68), acetaminofén + placebo (0,58), ibuprofeno + acetaminofén (0,58), ibuprofeno + codeína (0,37), oxicodona + ibuprofeno (0,34) y hacia el final las combinaciones con morfina, morfina + ibuprofeno (0,3) y morfina + placebo (0,22).

- *Red ketorolaco*

En esta red se incluyeron 2 estudios (28,43) con 341 pacientes, comparando ketorolaco, tramadol y acetaminofén, ambos estudios con pacientes mayores de 4 años. En la figura 7D se observa la geometría de esta red. Tanto el ketorolaco (OR 0,08 IC95% 0,02 - 0,3) como el acetaminofén (OR 0,07 IC95% 0,02 - 0,31) fueron más seguros que el tramadol.

Para esta no se presentó inconsistencia entre los diseños (p=0,65).

Con relación al rancograma, el mejor P-score fue para acetaminofén (0,77), seguido por ketorolaco (0,72) y por último tramadol (0,00).

El sesgo de publicación para este desenlace se evaluó de forma visual con la gráfica del embudo (*funnel plot*), ver anexo 10, que se muestra en la figura 8 y la prueba de Egger. No se observó sesgo de publicación, confirmado con la prueba de Egger (p= 0,89).

Se planearon a priori los siguientes análisis de subgrupos: según vía de administración del analgésico (oral, parenteral, intranasal, nebulizado), intensidad del dolor y escala de evaluación del dolor, pero al no tener un comparador común en cada desenlace no fue posible.

Adicionalmente se planeó realizar un análisis de sensibilidad en caso de que el I² fuera mayor de 50%, excluyendo los estudios con alto riesgo de sesgo, pero el I² en ninguna comparación superó este valor.

DISCUSIÓN

El tratamiento del dolor en niños sigue siendo un reto para el personal asistencial, no sólo por la compleja decisión de cual analgésico iniciar en cada situación particular, sino también por los eventos adversos que podrían estar asociados a dicho tratamiento. Adicional a esto el escenario del manejo del dolor es diferente, tanto el prehospitario, en urgencias como el ambulatorio luego del alta. En esta revisión sistemática nos centramos en el manejo del dolor agudo en urgencias, encontrando 23 estudios, predominando el tratamiento del dolor musculoesquelético y abdominal, con gran variabilidad en el reporte de los desenlaces en los estudios primarios lo cual no permitió realizar una adecuada síntesis de la evidencia. Así mismo, encontramos una importante variedad de medicamentos y vías de administración sin un comparador común, además de múltiples escalas para la evaluación del dolor según la edad del niño, predominando la utilización de la escala visual análoga (EVA).

Las principales causas de dolor agudo en niños se relacionan con enfermedad episódica de las cuales, el dolor abdominal, la otalgia y la odinofagia son las más frecuentemente reportadas, lo que contrasta con los resultados de esta revisión, donde los estudios de estas últimas dos patologías se encontraron en menor número y no contaban con los criterios para ser incluidos. La etiología de dolor agudo con mayor cantidad de estudios fue el dolor musculoesquelético, asociado principalmente a fractura, la cual se puede presentar hasta en el 42% de los niños antes de los 16 años (3).

Los estudios que evalúan la efectividad y seguridad de los analgésicos son particularmente complejos en todas las edades, pero principalmente en la población pediátrica, dado que se presentan retos específicos que hacen que los diseños de los ensayos clínicos sean heterogéneos, asociado al hecho que es éticamente inadecuado comparar un analgésico contra placebo exclusivamente cuando existen medicamentos efectivos para el control del dolor. Berde et al. propuso algunas consideraciones para tener en cuenta con relación a la investigación en analgésicos en pediatría, resaltando la dificultad que supone la gran variabilidad de métodos y herramientas para medir el dolor, hecho evidenciado en los estudios incluidos en nuestra investigación. Adicionalmente, sugieren que los estudios con analgésicos para el manejo del dolor agudo deberían evaluar los siguientes desenlaces: intensidad del dolor, frecuencia, duración, satisfacción con el tratamiento, intervenciones adicionales y eventos adversos (51). En este sentido, consideramos importante que la efectividad de los analgésicos sea evaluada teniendo en cuenta una medición que sea importante clínicamente para el paciente, en términos de disminución del dolor en relación con la medición basal por lo menos del 50% luego de la administración del medicamento, sobre todo cuando el dolor es de intensidad moderada a grave, o lograr la ausencia de dolor o un dolor leve (menor de 30 mm en la escala de dolor) (27).

Otro aspecto por resaltar es que la mayoría de los estudios incluyeron pacientes mayores de 3 años, por lo que queda por fuera el grupo de lactantes en quienes la evaluación del dolor puede ser más difícil. Sin embargo, según lo indicado por Berde et al., para los menores de 2 años se podría extrapolar los hallazgos de los estudios con pacientes mayores de esta edad; esta puede ser la razón que explica porque sólo un estudio incluyó lactantes (51).

Dolor musculoesquelético

Se trata de un tipo de dolor relevante no sólo por la frecuencia con que se presenta, sino también porque pese a la intensidad mayor del dolor de este tipo lesiones musculoesqueléticas, está descrita una preocupante analgesia subóptima en este tipo de pacientes (52). En nuestra investigación, para el desenlace principal de disminución del dolor en un 50% desde el puntaje basal en la escala del dolor, sólo se incluyó un estudio en el cual se encontró que la morfina + placebo y la morfina + ibuprofeno fueron las combinaciones de medicamentos que mostraron dicha disminución, comparado con ibuprofeno + placebo. Una revisión sistemática realizada por Le May et al. (53) sobre tratamiento del dolor musculoesquelético pediátrico en urgencias, incluyó 8 ensayos clínicos (1169 niños) comparando varios analgésicos y combinaciones de éstos, mostrando que para el desenlace de disminución del puntaje en las escalas de dolor, ninguna de las combinaciones de medicamentos fue claramente una opción farmacológica óptima, con las mismas dificultades que en nuestro estudio al realizar el metaanálisis. Una de las combinaciones fue ibuprofeno + opioide (en este caso codeína) con ibuprofeno + placebo, mostrando no ser favorable (RR: 0,76; 95% IC: 0,45-1,29; $P = 0.31$) ($n = 62$ niños), a diferencia de nuestro estudio donde la combinación de ibuprofeno + opioide (morfina) si generó una reducción del 50% de la intensidad del dolor, esto probablemente asociado a las propiedades farmacológicas particulares de cada medicamento. En esa misma línea, el ensayo clínico de Le May (42) incluido en nuestro metaanálisis, reporta a los 60 minutos de evaluación, una reducción de la puntuación de dolor <30 mm por escala EVA en el 30% del grupo morfina + ibuprofeno, el 29% del grupo de morfina + placebo y 33% del grupo de ibuprofeno + placebo, lo que significó que alcanzaron un dolor leve a la mitad del tiempo de observación planteado.

En la práctica clínica cotidiana los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y el acetaminofén son ampliamente utilizados en el tratamiento del dolor por lesión musculoesquelética y el ibuprofeno es uno de los más frecuentemente prescritos, como lo reportan Kircher et al. encontraron un mayor uso del ibuprofeno en emergencias pediátricas para dolor musculoesquelético, seguido por morfina, acetaminofén y fentanil (52). Según la revisión sistemática de Parri et al (54), los autores sugieren que el ibuprofeno podría recomendarse en el tratamiento del dolor agudo de esta etiología con intensidad leve a moderado en urgencias, siendo discutible su capacidad para reducir el dolor moderado a intenso como monoterapia. Así, basados en los hallazgos de nuestro estudio, una alternativa para el dolor moderado a intenso puede ser la asociación de ibuprofeno + morfina en términos de reducción del dolor.

Es importante recordar que la mayoría de los estudios incluidos en este metaanálisis son en dolor musculoesquelético y en la práctica clínica, existe una tendencia en general a no recomendar los AINES en los pacientes con fracturas durante las primeras semanas de ocurrencia de la lesión, esto bajo el sustento que por su mecanismo de acción, causa alteración en la síntesis de mediadores de la inflamación, específicamente las prostaglandinas, necesarios para la osteogénesis, al interferir en el proceso de consolidación y la formación del callo óseo (55). Esta tesis, sustentada en su mayoría en estudios con modelos murinos o investigaciones retrospectivas, podría estar condicionada al tipo de AINES y el tiempo de administración del mismo (56). Sin embargo, la recomendación de dar AINES sólo hasta después de la primera semana de la fractura sigue siendo un tema debatido y se requiere mayor investigación en este aspecto, ya que la analgesia con AINES ha demostrado ser clínicamente efectiva en estos pacientes.

Es de resaltar que, dentro de las publicaciones incluidas, no se encontraron estudios que incluyeran algunos medicamentos de uso frecuente en Colombia como: la dipirona, naproxeno y diclofenaco. En el caso de la dipirona o metamizol, en algunos países europeos está aprobada para ser prescrita en menores de edad y se han realizado algunos ensayos clínicos evaluando su efecto en dolor agudo postoperatorio (57). La falta de evidencia de la dipirona puede estar asociada a eventos adversos serios reportados en la literatura, siendo prohibida por diferentes autoridades sanitarias en el mundo como la FDA (57,58). Sin embargo, en Colombia es ampliamente utilizada, al igual que en otros países de Latinoamérica, dado que se ha encontrado una tasa de incidencia extremadamente baja de eventos adversos como la agranulocitosis, por lo que se ha permitido la utilización de este medicamento por parte de las autoridades sanitarias (75).

Por otro lado, el desenlace post-hoc de disminución del dolor a los 30 minutos incluyó 7 estudios, sin embargo, no se encontró una diferencia significativa entre estos. Esto es debido a que a pesar de varios de los ensayos clínicos evaluaron en sus desenlaces primarios la disminución del dolor en diferentes tiempos (20, 30, 60, 90 minutos), la variabilidad en las escalas de valoración del dolor y las medidas para reportar los resultados no permitieron tener hallazgos concluyentes al respecto.

Necesidad de medicamento de rescate en dolor musculoesquelético

En las comparaciones directas entre ketamina intranasal (IN) vs fentanil IN y morfina intravenosa (IV) vs fentanil IN, ninguno de los medicamentos fue efectivo para disminuir la necesidad de medicamentos de rescate, pero hay una tendencia a requerir menos rescates con morfina que con los otros dos medicamentos. En una revisión sistemática de la literatura realizada en el 2014 sobre el uso de fentanil IN para el dolor agudo pediátrico (15), se reportan dos pacientes que requirieron dosis de rescate. En un ensayo clínico controlado (ECA) que evaluó dos concentraciones de fentanil (50 mcg/mL y 300 mcg/mL) encontraron que el 35.4% requirieron analgesia adicional, siendo más frecuente con la dosis estándar de 50 mcg/mL, hasta en un 41% (59).

En la red de fentanil IN en la cual se incluyeron 8 estudios, al realizar las comparaciones indirectas con ketamina IN, morfina IV y diamorfina IN no se encontró superioridad de ninguno en disminuir las dosis de rescate. No obstante, destacamos la ketamina, como un medicamento utilizado cada vez más para analgesia en el servicio de urgencias, y aunque no se encuentra en las guías de manejo de dolor agudo en la población pediátrica (60,61), se ha descrito un perfil de seguridad favorable para su utilización en dichos pacientes. En nuestra investigación, la comparación indirecta obtenida en la red de fentanil, la ketamina IN fue la que obtuvo un P-score más favorable, lo cual podría estar asociado a su capacidad analgésica, ya que la utilización de rescates es una medida indirecta de esta. Adicionalmente, la ketamina es versátil en sus múltiples formas de administración, facilitando su uso en diversas situaciones clínicas (61). Cabe anotar que los estudios encontrados en dolor agudo en esta revisión, la vía de administración de esta es IN, siendo una vía fácil de usar cuando se tienen los recursos y menos traumática para el niño ya que evita una punción venosa, siendo estas características ideales en el abordaje del paciente en urgencias e incluso en el escenario prehospitalario (15).

En una revisión sistemática y metaanálisis reciente sobre el uso de ketamina IN (16) realizada por Oliveira et al. encontraron hallazgos similares a los nuestros cuando se comparó con fentanil IN (RR 0,74, CI 0,44 - 1,25, $I_2 = 25\%$). Otra revisión sistemática también sobre ketamina IN (62) que incluyó 3 estudios observacionales y uno en dolor postoperatorio concluye que posiblemente los pacientes que reciben ketamina IN pueden requerir menos analgesia de rescate, sin embargo, aclaran que es necesario la realización de estudios adicionales para confirmar estos resultados. Aunque en la práctica, el clínico puede querer conocer cuál es el analgésico más efectivo, pareciera que, con relación a la necesidad de rescates, el fentanil IN y la ketamina IN son similares y para definir esto puede ser necesarios otros factores.

Respecto a la diamorfina, el estudio de Wilson et al. (34) comparó en términos de seguridad y eficacia este medicamento intranasal contra morfina intramuscular en el escenario de dolor agudo por trauma, encontrando que las medias de reducción de dolor en las escalas favorecen a la diamorfina intranasal, por lo que afirman que este medicamento se constituye como una opción en el dolor moderado a intenso en caso de no tener acceso venoso disponible; no obstante, en la comparación directa realizada en nuestro estudio con morfina parenteral, no es superior al reducir el número de dosis de rescate.

En las comparaciones indirectas de los medicamentos ibuprofeno, acetaminofén, codeína y acetaminofén + codeína, ninguno de estos fue efectivo para disminuir la necesidad de número de rescates. Es destacable que en el rancograma para estos medicamentos el ibuprofeno fue el mejor, seguido por el acetaminofén que, como se ha mencionado, son opciones ampliamente utilizadas en la práctica clínica y disponibles en nuestro medio. Resaltamos que la codeína obtuvo el último P-score y su uso como monoterapia cada vez es más reducido. La FDA (*Food and Drug Administration*) expidió regulaciones en torno a su uso en menores de 12 años por casos de metabolismo ultra-rápido por polimorfismos enzimáticos relacionados con el complejo Citocromo P450 que terminaron fatalmente (63,64). Su mayor uso actualmente está en función de las asociaciones con acetaminofén e ibuprofeno, indicadas en mayores de 12 años en condiciones de dolor crónico principalmente (63,65).

Finalmente, en la red de ibuprofeno + placebo, en la que se evaluaron 7 combinaciones de medicamentos o placebo, ninguna combinación demostró efectividad en disminuir la necesidad de rescates. Resaltamos en este grupo que los mejores P-score fueron para los opioides (morfina + placebo y oxicodona + placebo). Los opioides son una familia de analgésicos ampliamente estudiados, siendo la morfina y el fentanil los más utilizados en pediatría. Las propiedades farmacológicas de éstos varían según el medicamento y las características de la población, así como el grupo de edad, pero es bien reconocido el potencial terapéutico de este grupo de fármacos. La morfina no sólo es uno de los más investigados en niños, incluso desde la etapa neonatal, sino que también es uno de los medicamentos más versátiles desde el punto de vista de vías de administración, siendo posible su aplicación oral, rectal, subcutánea, parenteral, epidural e incluso intratecal; es por eso que se constituye como el comparador estándar de todos los opioides (63).

Resulta llamativo en los resultados la presencia de la oxicodona en segundo lugar por el rancograma luego de la morfina. Este es un opioide semisintético farmacológicamente parecido a la morfina y que ha sido estudiado en niños desde la etapa neonatal en administración intravenosa, oral y bucal (63). En el estudio de Koller (45), incluido en este metaanálisis, cuyo desenlace principal era el cambio en la puntuación de dolor según la escala de caras a lo largo del tiempo y que incluyó 3 brazos: oxicodona + placebo, ibuprofeno + placebo y oxicodona + ibuprofeno, se encontró que cada medicamento y su combinación fueron opciones eficaces para el dolor asociado a lesiones ortopédicas y que la monoterapia con oxicodona e ibuprofeno podría considerarse una opción válida para reducir los efectos adversos asociados. Por consiguiente, hacen falta más estudios que evalúen la oxicodona para considerarla una opción efectiva en el contexto de urgencias de pediatría.

Dolor abdominal

Respecto al dolor abdominal, los estudios encontrados fueron en número significativamente menor con relación al dolor musculoesquelético. Sólo un estudio evaluó la disminución de la intensidad del dolor en un 50% para dolor abdominal a los 60 minutos, que fue el estudio de Cozzi et al. (28) donde se investigaron 3 medicamentos: tramadol (sublingual), acetaminofén (oral derretible en boca) y ketorolaco (sublingual). Solo para la comparación tramadol vs acetaminofén se obtuvo el desenlace (OR: 0,84; IC95% 0,43-1,64), que no mostró ninguna diferencia entre los dos medicamentos. Los investigadores concluyeron para este trabajo que el tramadol y el ketorolaco eran comparables en efectividad para reducir el dolor abdominal en niños (28).

Eventos adversos

El perfil de seguridad de los medicamentos analgésicos es un aspecto importante que deben tener en cuenta los profesionales de la salud al momento del manejo del dolor agudo en el servicio de urgencias. Al evaluar el fentanil IN comparado con la ketamina IN, tanto en las comparaciones directas como indirectas en nuestro estudio fue más seguro el fentanil, dicho hallazgo fue similar al descrito en otra revisión sistemática y metaanálisis (16), pooled RR 2,0

(CI 1,43 - 2,79, I₂ = 49%). Los eventos adversos de la ketamina no fueron serios y por ser una administración IN predominó el mal sabor en la boca en todos los estudios.

El ketorolaco fue más seguro al presentar menos eventos adversos que el tramadol (OR 0,08; IC 95% 0,02-0,3). Este antiinflamatorio no esteroideo se incluyó en 2 estudios de dolor musculoesquelético en nuestra revisión (43,44), administrados por vía sublingual, lo que es importante en el contexto de urgencias al tener otras alternativas de administración. La vía sublingual tiene ventajas como la rápida absorción por lo que se puede tener un efecto más temprano del analgésico lo que es muy útil en pacientes con dolor y la facilidad de su administración, siendo una muy buena opción para continuar explorando en pediatría. Además, el tramadol no está aprobado para uso en menores de 12 años por la FDA desde el 2015 dados sus eventos adversos en ocasiones fatales (66), aunque los dos estudios italianos incluidos en nuestra revisión tenían pacientes mayores de 4 años. Adicionalmente en las comparaciones indirectas, el tramadol presentó mayores eventos adversos comparado con al ketorolaco y al acetaminofén.

Para las comparaciones indirectas, en la red ibuprofeno se incluyeron 2 estudios con ibuprofeno, acetaminofén, codeína y acetaminofén + codeína, todos por vía oral, encontrando que ninguno de estos era comparativamente más seguro que los otros. Este hallazgo se ha reportado en estudios realizados de manejo de dolor y fiebre en población pediátrica, donde el ibuprofeno comparado con acetaminofén tiene un perfil de seguridad similar en cuanto a eventos adversos mayores (dolor abdominal, emesis, hipotermia) y menores (náusea, sudoración y rash). Igualmente, ambos medicamentos tienen un perfil similar en cuanto a eventos adversos gastrointestinales (67). Sin embargo, se ha encontrado en diversos estudios que el uso de ibuprofeno sólo utilizado para el manejo de cuadros febriles está asociado a mayor tasa de eventos adversos, a diferencia de su uso en condiciones de dolor principalmente de tipo inflamatorio como faringitis, otitis media aguda y sinovitis (68). En dolor musculoesquelético, de causa traumática principalmente, también se ha propuesto que el ibuprofeno puede brindar una adecuada analgesia dada su efectividad y perfil de seguridad (54).

Con relación al ibuprofeno + placebo, este mostró ser más seguro al compararlo con morfina + ibuprofeno (OR 3,75; IC 95% 1,27-11,09). La oxicodona + placebo también presentó mayor seguridad que morfina + ibuprofeno (OR 17,48; IC95% 1,40 - 218) y que morfina + placebo (OR 20,4; IC 95% 1,61 - 249).

Resaltamos que la oxicodona + placebo fue la mejor combinación en cuanto a efectos adversos por P-score, lo que nos permite reforzar el papel que podría tener este medicamento en escenarios de abordaje de dolor agudo, como el señalado en el estudio de Koller (45) y en el estudio de dolor abdominal de Kokki (38) donde la oxicodona mostró un buen perfil de reducción del síntoma con escasos efectos adversos. Las combinaciones con morfina (morfina + ibuprofeno y morfina + placebo) fueron las que más se relacionaron con eventos adversos. Si bien, los opioides son medicamentos con demostrada eficacia para el control del dolor, en gran parte los efectos adversos hacen que su uso sea menor (7,63,67). En nuestra revisión, los síntomas predominantes fueron reacciones leves-moderadas como mareo, temblor, somnolencia, náuseas y vómito. La evaluación clínica del paciente y el tener en cuenta los factores de riesgo para depresión respiratoria que son: niños menores de 1 año, dosis superiores a las recomendadas por peso y edad, comorbilidades que reduzcan la reserva

ventilatoria (escoliosis, insuficiencia renal), sedantes concurrentes y errores de dosificación (63), pueden prevenir los efectos adversos graves asociados a opioides (63,69).

Cuando comparamos el fentanil, la morfina, la diamorfina y el metoxiflurano con ketamina, todos fueron más seguros que esta última y en el rancograma el metoxiflurano fue el mejor, con la salvedad que solo se evaluó un estudio. Este medicamento es usado en Australia, Nueva Zelanda y Reino Unido y como lo reporta Grindlay et al. (70), la mayoría de los eventos adversos fueron menores, siendo más frecuente el mareo en 27% de los pacientes e inquietud en 17%.

El Tapentadol es un medicamento relativamente nuevo para uso en niños, con mecanismo de acción dual y estudiado principalmente en dolor postoperatorio en todas las edades, incluyendo neonatos. Se han descrito algunas ventajas sobre los opioides relacionadas con menos eventos adversos gastrointestinales (vómito y constipación) y recientemente se han reportado varios estudios en niños (71–73) por lo que es posible que en algunos años haya mayor evidencia para uso en el dolor agudo en urgencias pediátricas.

Limitaciones

El metaanálisis en red es una herramienta útil para los tomadores de decisiones, porque permite saber de todas las intervenciones, cuál o cuáles son las mejores. En nuestra revisión encontramos que no hubo un comparador común para poder hacer una red de tratamientos y poder definir la efectividad y seguridad comparándolos entre sí, es por esto que definimos presentar las redes que resultaron para cada desenlace. No tener un comparador común tiene varias explicaciones, la primera es que no es ético usar placebo, la segunda es que no hay un estándar de tratamiento contra el que se puedan comparar otros medicamentos y la tercera es que hay varios analgésicos disponibles, varias opciones de combinaciones y varias vías de administración. Hay algunas opciones descritas en la literatura (74) para manejar estas redes desconectadas, pero esto está por fuera del alcance metodológico de los autores. Otra limitación fue no poder realizar la evaluación de la calidad de la evidencia (GRADE) para todos los desenlaces hasta el momento, pero es un componente del metaanálisis que está en proceso.

A pesar del amplio uso de la dipirona, el naproxeno y el diclofenaco en la población pediátrica para el manejo del dolor agudo, especialmente en nuestro país, no fue posible encontrar ensayos clínicos que evaluaran la efectividad y seguridad de estos medicamentos en dolor agudo en urgencias. Además, no se incluyeron los estudios de cefalea encontrados en la búsqueda bibliográfica, ya que no comparaban dos analgésicos sino otros medicamentos para esta indicación o era cefalea tipo migraña, la cual no se tuvo en cuenta por no ser de interés para los autores.

Conclusión:

La combinación morfina + placebo y morfina + ibuprofeno fueron las únicas que demostraron ser efectivas en disminuir la intensidad del dolor a la mitad, con calidad de la evidencia moderada. No se pudo evaluar el desenlace de efectividad en otras intervenciones farmacológicas dada las diferencias en las medidas de estimación del dolor en los estudios primarios. En cuanto a la necesidad de dosis de rescate no hubo diferencia en ninguno de los medicamentos o combinaciones de medicamentos estudiadas. Para el desenlace de eventos

adversos se encontró que el fentanil intranasal tiene un mejor perfil de seguridad comparado con la ketamina intranasal y el ketorolaco sobre el tramadol. Se requiere una mayor unificación en la medición de los desenlaces asociados a la efectividad de la analgesia en pediatría y estudios en dolor agudo con medicamentos frecuentemente utilizados como naproxeno, diclofenaco y dipirona.

Financiación: propia de los autores.

Conflictos de interés: ninguno que declarar.

REFERENCIAS

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 1 de septiembre de 2020;161(9):1976-82.
2. Lynch ME, Craig KD, Peng PW. *Clinical pain management: a practical guide*. Wiley Online Library; 2011.
3. Krauss BS, Calligaris L, Green SM, Barbi E. Current concepts in management of pain in children in the emergency department. *The Lancet*. enero de 2016;387(10013):83-92.
4. Cimpello LB, Khine H, Avner JR. Practice Patterns of Pediatric Versus General Emergency Physicians for Pain Management of Fractures in Pediatric Patients. *Pediatr Emerg Care*. 2004;20(4):228-32.
5. Howard RF. Current Status of Pain Management in Children. *JAMA*. 12 de noviembre de 2003;290(18):2464.
6. Gaglani A, Gross T. Pediatric Pain Management. *Emerg Med Clin North Am*. mayo de 2018;36(2):323-34.
7. Poonai N, Zhu R. Analgesia for Children in Acute Pain in the Post-codeine Era. *Curr Pediatr Rev*. 18 de julio de 2018;14(1):34-40.
8. Brennan F, Carr DB, Cousins M. Pain Management: A Fundamental Human Right: *Anesth Analg*. julio de 2007;105(1):205-21.
9. Fein JA, Zempsky WT, Cravero JP, Committee on Pediatric Emergency Medicine and Section on Anesthesiology and Pain Medicine, American Academy of Pediatrics. Relief of pain and anxiety in pediatric patients in emergency medical systems. *Pediatrics*. noviembre de 2012;130(5):e1391-1405.
10. Boyd R, Stuart P. The efficacy of structured assessment and analgesia provision in the paediatric emergency department. *Emerg Med J EMJ*. enero de 2005;22(1):30-2.
11. Riaño I, González B, Solís-Sánchez G, Rodríguez-Arango G, Guerrero S. [The opinion of pediatricians on childhood pain]. *An Esp Pediatría*. 1 de enero de 1999;49:587-93.
12. Hoffman GM, Nowakowski R, Troshynski TJ, Berens RJ, Weisman SJ. Risk Reduction in Pediatric Procedural Sedation by Application of an American Academy of Pediatrics/American Society of Anesthesiologists Process Model. *Pediatrics*. 1 de febrero de 2002;109(2):236-43.
13. Augarten A, Zaslansky R, Matok Pharm I, Minuskin T, Lerner-Geva L, Hirsh-Yechezkel G, et al. The impact of educational intervention programs on pain management in a pediatric emergency department. *Biomed Pharmacother*. 1 de agosto de 2006;60(7):299-302.
14. Raj TY, Quan R. Recent Advances in Ketamine Research: An Update. *Open J Anesthesiol*. 2020;10(03):89-100.
15. Murphy A, O'Sullivan R, Wakai A, Grant TS, Barrett MJ, Cronin J, et al. Intranasal fentanyl for

- the management of acute pain in children. Cochrane Anaesthesia Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 10 de octubre de 2014 [citado 20 de abril de 2021]; Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009942.pub2>
16. Oliveira J E Silva L, Lee JY, Bellolio F, Homme JL, Anderson JL. Intranasal ketamine for acute pain management in children: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. septiembre de 2020;38(9):1860-6.
 17. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 28 de agosto de 2019;366:l4898.
 18. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol*. abril de 2011;64(4):407-15.
 19. Higgins JP, Li T, Deeks JJ. Choosing effect measures and computing estimates of effect. *Cochrane Handb Syst Rev Interv*. 2019;143-76.
 20. Higgins JP, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. John Wiley & Sons; 2019.
 21. Deeks JJ, Higgins JP, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. En: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2019 [citado 2 de mayo de 2021]. p. 241-84. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119536604.ch10>
 22. Rücker G, Schwarzer G. Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods. *BMC Med Res Methodol*. 31 de julio de 2015;15:58.
 23. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 13 de septiembre de 1997;315(7109):629-34.
 24. Younge PA, Nicol MF, Kendall JM, Harrington AP. A prospective randomized pilot comparison of intranasal fentanyl and intramuscular morphine for analgesia in children presenting to the emergency department with clinical fractures. *Emerg Med Australas*. junio de 1999;11(2):90-4.
 25. Kim MK. A Randomized Clinical Trial of Analgesia in Children with Acute Abdominal Pain. *Acad Emerg Med*. 1 de abril de 2002;9(4):281-7.
 26. Borland M. A Randomized Controlled Trial Comparing Intranasal Fentanyl to Intravenous Morphine for Managing Acute Pain in Children in the Emergency Department. 2007;49(3):6.
 27. Clark E, Plint AC, Correll R, Gaboury I, Passi B. A Randomized, Controlled Trial of Acetaminophen, Ibuprofen, and Codeine for Acute Pain Relief in Children With Musculoskeletal Trauma. *PEDIATRICS*. 1 de marzo de 2007;119(3):460-7.
 28. Cozzi G, Zanchi C, Chiaretti A, Tipo V, Cernich M, D'Anna C, et al. Administering analgesia sublingually is a suitable option for children with acute abdominal pain in the emergency department. *Acta Paediatr*. enero de 2019;108(1):143-8.
 29. Quinn K, Kriss S, Drapkin J, Likourezos A, Pushkar I, Brady J, et al. Analgesic Efficacy of Intranasal Ketamine Versus Intranasal Fentanyl for Moderate to Severe Pain in Children: A Prospective, Randomized, Double-Blind Study. *Pediatr Emerg Care* [Internet]. 24 de julio de 2018 [citado 23 de abril de 2021]; Publish Ahead of Print. Disponible en: <https://journals.lww.com/00006565-900000000-98382>
 30. Motov S, Butt M, Masoudi A, Palacios W, Fassassi C, Drapkin J, et al. Comparison of Oral Ibuprofen and Acetaminophen with Either Analgesic Alone for Pediatric Emergency Department Patients with Acute Pain. *J Emerg Med*. mayo de 2020;58(5):725-32.
 31. Frey TM, Florin TA, Caruso M, Zhang N, Zhang Y, Mittiga MR. Effect of Intranasal Ketamine vs Fentanyl on Pain Reduction for Extremity Injuries in Children: The PRIME Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 1 de febrero de 2019;173(2):140.

32. Bailey B, Bergeron S, Gravel J, Bussi eres J-F, Bensoussan A. Efficacy and Impact of Intravenous Morphine Before Surgical Consultation in Children With Right Lower Quadrant Pain Suggestive of Appendicitis: A Randomized Controlled Trial. *Ann Emerg Med.* octubre de 2007;50(4):371-8.
33. Friday JH, Kanegaye JT, McCaslin I, Zheng A, Harley JR. Ibuprofen Provides Analgesia Equivalent to Acetaminophen-Codeine in the Treatment of Acute Pain in Children with Extremity Injuries: A Randomized Clinical Trial. *Acad Emerg Med.* agosto de 2009;16(8):711-6.
34. Wilson JA, Kendall JM, Cornelius P. Intranasal diamorphine for paediatric analgesia: assessment of safety and efficacy. *Emerg Med J.* 1 de marzo de 1997;14(2):70-2.
35. Hartshorn S, Dissmann P, Coffey F, Lomax M. Low-dose methoxyflurane analgesia in adolescent patients with moderate-to-severe trauma pain: a subgroup analysis of the STOP! study. *J Pain Res.* febrero de 2019;Volume 12:689-700.
36. Kendall JM. Multicentre randomised controlled trial of nasal diamorphine for analgesia in children and teenagers with clinical fractures. *BMJ.* 3 de febrero de 2001;322(7281):261-5.
37. Furyk JS, Grabowski WJ, Black LH. Nebulized fentanyl versus intravenous morphine in children with suspected limb fractures in the emergency department: A randomized controlled trial. *Emerg Med Australas.* junio de 2009;21(3):203-9.
38. Kokki H, Lintula H, Vanamo K, Heiskanen M, Eskelinen M. Oxycodone vs Placebo in Children With Undifferentiated Abdominal Pain. *ARCH PEDIATR ADOLESC MED.* 2005;159:6.
39. Miner JR, Kletti C, Herold M, Hubbard D, Biros MH. Randomized Clinical Trial of Nebulized Fentanyl Citrate versus IV Fentanyl Citrate in Children Presenting to the Emergency Department with Acute Pain. :5.
40. Reynolds SL, Bryant KK, Studnek JR, Hogg M, Dunn C, Templin MA, et al. Randomized Controlled Feasibility Trial of Intranasal Ketamine Compared to Intranasal Fentanyl for Analgesia in Children with Suspected Extremity Fractures. Miner JR, editor. *Acad Emerg Med.* diciembre de 2017;24(12):1430-40.
41. Graudins A, Meek R, Egerton-Warburton D, Seith R, Furness T, Chapman R. The PICHFORK (Pain InChildren Fentanyl OR Ketamine) trial comparing the efficacy of intranasal ketamine and fentanyl in the relief of moderate to severe pain in children with limb injuries: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2013;14(1):208.
42. Le May S, Ali S, Plint AC, M asse B, Neto G, Auclair M-C, et al. Oral Analgesics Utilization for Children With Musculoskeletal Injury (OUCH Trial): An RCT. *Pediatrics.* noviembre de 2017;140(5).
43. Neri E, Maestro A, Minen F, Montico M, Ronfani L, Zanon D, et al. Sublingual ketorolac versus sublingual tramadol for moderate to severe post-traumatic bone pain in children: a double-blind, randomised, controlled trial. *Arch Dis Child.* septiembre de 2013;98(9):721-4.
44. Pierce MC, Fuchs S. Evaluation of ketorolac in children with forearm fractures. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med.* enero de 1997;4(1):22-6.
45. Koller DM, Myers AB, Lorenz D, Godambe SA. Effectiveness of oxycodone, ibuprofen, or the combination in the initial management of orthopedic injury-related pain in children. *Pediatr Emerg Care.* septiembre de 2007;23(9):627-33.
46. Le May S, Gouin S, Fortin C, Messier A, Robert M-A, Julien M. Efficacy of an ibuprofen/codeine combination for pain management in children presenting to the emergency department with a limb injury: a pilot study. *J Emerg Med.* febrero de 2013;44(2):536-42.
47. Uledi SJ, Kijjambu SC, Mutumba SK. Effects of Intravenous Morphine on Physical Examination Findings in suspected Acute Appendicitis: A Randomised Controlled Clinical Trial. *East Cent Afr J Surg.* Vol. 13(No. 2):114-8.
48. Amoli HA, Golozar A, Keshavarzi S, Tavakoli H, Yaghoobi A. Morphine analgesia in patients with acute appendicitis: a randomised double-blind clinical trial. *Emerg Med J EMJ.*

- septiembre de 2008;25(9):586-9.
49. Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol*. 20 de abril de 2005;5:13.
 50. Rohatgi A. WebPlotDigitizer. <https://automeris.io/WebPlotDigitizer>. 2020.
 51. Berde CB, Walco GA, Krane EJ, Anand KJS, Aranda JV, Craig KD, et al. Pediatric analgesic clinical trial designs, measures, and extrapolation: report of an FDA scientific workshop. *Pediatrics*. febrero de 2012;129(2):354-64.
 52. Kircher J, Drendel AL, Newton AS, Dulai S, Vandermeer B, Ali S. Pediatric musculoskeletal pain in the emergency department: a medical record review of practice variation. *CJEM*. noviembre de 2014;16(6):449-57.
 53. Le May S, Ali S, Khadra C, Drendel AL, Trottier ED, Gouin S, et al. Pain Management of Pediatric Musculoskeletal Injury in the Emergency Department: A Systematic Review. *Pain Res Manag*. 2016;2016:4809394.
 54. Parri N, Lazzeri S. Efficacy of ibuprofen in musculoskeletal post-traumatic pain in children: A systematic review. *PloS One*. 2020;15(12):e0243314.
 55. Ziltener J-L, Leal S, Fournier P-E. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for athletes: an update. *Ann Phys Rehabil Med*. mayo de 2010;53(4):278-82, 282-8.
 56. Koester MC, Spindler KP. Pharmacologic Agents in Fracture Healing. *Clin Sports Med*. enero de 2006;25(1):63-73.
 57. de Leeuw TG, Dirckx M, Gonzalez Candel A, Scoones GP, Huygen FJPM, de Wildt SN. The use of dipyron (metamizol) as an analgesic in children: What is the evidence? A review. *Paediatr Anaesth*. diciembre de 2017;27(12):1193-201.
 58. Chaparro LE, Giraldo JM. Safe use of dipyron. *Rev Colomb Anesthesiol*. 2020;48(1):55-6.
 59. Borland M, Milsom S, Esson A. Equivalency of two concentrations of fentanyl administered by the intranasal route for acute analgesia in children in a paediatric emergency department: a randomized controlled trial. *Emerg Med Australas EMA*. abril de 2011;23(2):202-8.
 60. Lee GY, Yamada J, Kyololo O, Shorkey A, Stevens B. Pediatric Clinical Practice Guidelines for Acute Procedural Pain: A Systematic Review. *PEDIATRICS*. 1 de marzo de 2014;133(3):500-15.
 61. Reynolds S. Ketamine: Not Just for Pediatric Sedation? *Clin Pediatr Emerg Med*. 2017;18(4):286-91.
 62. Ferguson CL, Beckett RD. Intranasal Ketamine for Treatment of Acute Pain in Pediatrics: A Systematic Review. *Pediatr Emerg Care*. agosto de 2020;36(8):e476-81.
 63. Thigpen JC, Odle BL, Harirforoosh S. Opioids: A Review of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Neonates, Infants, and Children. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. octubre de 2019;44(5):591-609.
 64. Andrzejowski P, Carroll W. Codeine in paediatrics: pharmacology, prescribing and controversies. *Arch Dis Child - Educ Pract Ed*. junio de 2016;101(3):148-51.
 65. Cooper TE, Fisher E, Gray AL, Krane E, Sethna N, van Tilburg MA, et al. Opioids for chronic non-cancer pain in children and adolescents. *Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group*, editor. *Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 26 de julio de 2017 [citado 20 de abril de 2021]; Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012538.pub2>
 66. Food US, Administration D. FDA restricts use of prescription codeine pain and cough medicines and tramadol pain medicines in children; recommends against use in breastfeeding women. *Food Drug Adm FDA Drug Saf Commun*. 2017;
 67. Hartling L, Ali S, Dryden DM, Chordiya P, Johnson DW, Plint AC, et al. How Safe Are Common Analgesics for the Treatment of Acute Pain for Children? A Systematic Review. *Pain Res Manag*. 2016;2016:5346819.
 68. de Martino M, Chiarugi A, Boner A, Montini G, de' Angelis GL. Working Towards an

- Appropriate Use of Ibuprofen in Children: An Evidence-Based Appraisal. *Drugs*. 2017;77(12):1295-311.
69. Eschertzhuber S, Hohlrieder M, Keller C, Oswald E, Kuehbacher G, Innerhofer P. Comparison of high- and low-dose intrathecal morphine for spinal fusion in children. *Br J Anaesth*. 1 de abril de 2008;100(4):538-43.
 70. Grindlay J, Babl FE. Review article: Efficacy and safety of methoxyflurane analgesia in the emergency department and prehospital setting. *Emerg Med Australas EMA*. febrero de 2009;21(1):4-11.
 71. Finkel JC, Goldberg J, Rosenberg R, Ariyawansa J, Sun T, Ochs-Ross R, et al. First evaluation of tapentadol oral solution for the treatment of moderate to severe acute pain in children aged 6 to <18. *J Pain Res*. 2019;12:1925-36.
 72. Beuter C, Volkens G, Radic T, Goldberg J, van den Anker J. Efficacy and safety of multiple doses of tapentadol oral solution in the treatment of moderate to severe acute pain in children aged 2 to <18 years - a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pain Res*. 2019;12:3099-112.
 73. Eissa A, Tarau E, Beuter C, Radic T, Watson E, Sohns M, et al. Tapentadol for the Treatment of Moderate-to-Severe Acute Pain in Children Under the Age of Two Years. *J Pain Res*. 2021;14:229-48.
 74. Goring SM, Gustafson P, Liu Y, Saab S, Cline SK, Platt RW. Disconnected by design: analytic approach in treatment networks having no common comparator. *Res Synth Methods*. diciembre de 2016;7(4):420-32.}
 75. Buitrago-González TP, Calderón-Ospina CA, Vallejos-Narváez Á. Dipirona: ¿Beneficios subestimados o riesgos sobredimensionados? Revisión de la literatura. *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas*. Enero de 2014;43(1):173-95.