

Ensayo aleatorizado, controlado sobre paracetamol, ibuprofeno y codeína para el alivio del dolor agudo en niños con traumatismos musculoesqueléticos

Eric Clark, MD^a, Amy C. Plint, MD^a, Rhonda Correll, BScN^b, Isabelle Gaboury, MSc^c, y Brett Passi, MD^d

OBJETIVOS: Determinar cuál de 3 analgésicos –paracetamol, ibuprofeno o codeína– administrados en forma de dosis única confiere la mayor eficacia analgésica en niños que se presentan en el departamento de urgencias con dolor debido a lesiones musculoesqueléticas agudas.

PACIENTES Y MÉTODOS: Se asignó aleatoriamente a niños de 6-17 años de edad, con dolor debido a una lesión musculoesquelética (en las extremidades, cuello o vertebral) que se produjo en las 48 horas previas a su presentación en el departamento de urgencias, a recibir 15 mg/kg de paracetamol, 10 mg/kg de ibuprofeno o 1 mg/kg de codeína por vía oral. Niños, padres y asistentes de investigación permanecieron enmascarados a la asignación del grupo. La principal variable analizada fue el cambio del dolor desde el período basal hasta los 60 minutos después del tratamiento con el fármaco del estudio según lo determinado utilizando una escala de análogos visuales (EAV).

RESULTADOS: Se asignaron aleatoriamente 336 pacientes, 300 se incluyeron en el análisis de la principal variable (100 en el grupo de paracetamol, 100 en el grupo de ibuprofeno y 100 en el grupo de codeína). Los grupos de estudio fueron similares por lo que respecta a la edad, sexo, diagnóstico final, analgésico previo administrado y puntuación basal del dolor. A los 60 minutos, en el grupo ibuprofeno se identificó una mejora significativamente mayor de la puntuación del dolor (disminución media de 24 mm, IC del 95% 20, 29) que en pacientes del grupo codeína (disminución media 11 mm, IC del 95% 5, 16) y

del grupo paracetamol (disminución media 12 mm, IC del 95% 8, 16). Así mismo, a los 60 minutos un mayor número de pacientes del grupo ibuprofeno obtuvo una analgesia suficiente (según lo definido mediante la EAV > 30 mm) que los otros dos grupos. No se identificaron diferencias significativas entre el grupo codeína y paracetamol en el cambio de la puntuación del dolor en cualquier período de tiempo o en el número de pacientes que obtuvieron una analgesia suficiente.

CONCLUSIONES: Para el tratamiento de las lesiones musculoesqueléticas traumáticas agudas, ibuprofeno confiere la mejor analgesia entre los tres fármacos de estudio.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes acuden al departamento de urgencias (DU) con una gran variedad de procesos dolorosos, incluidas fracturas, contusiones y esguinces. En el departamento de urgencias pediátricas del centro de los autos, alrededor del 10% de todas las visitas al DU corresponden a dichas lesiones. Una importante parte del plan de tratamiento en el DU debe ser la provisión de una analgesia suficiente, puesto que numerosos estudios han demostrado que los pacientes tanto pediátricos como adultos que acuden a DU no reciben la analgesia suficiente¹⁻⁶.

Cuando los niños son tratados para el dolor en el DU, son de elección los fármacos por vía oral. Evitan el sufrimiento que causa una inyección intravenosa o intramuscular y corren un menor riesgo de acontecimientos adversos graves (como apnea y aspiración) que se asocian con los analgésicos administrados por vía parenteral. Aunque se han publicado estudios que comparan el alivio del dolor proporcionado por los diferentes analgésicos orales en niños en el período postoperatorio⁷⁻¹⁰, no se han publicado ensayos aleatorizados, controlados (EAC), que examinen la utilización de los analgésicos habituales por vía oral para niños con una lesión musculoesquelética aguda que se presentan en el DU. La mayor parte de estudios publicados sobre analgesia oral para el dolor musculoesquelético agudo en pacientes adultos que se presentan en el DU no han examinado los analgésicos orales que suelen prescribirse a niños¹¹⁻¹⁴.

^aDepartments of Pediatrics and Emergency Medicine, University of Ottawa, Ottawa, Ontario; ^bDivision of Emergency Medicine y ^cChalmers' Research Group, Children's Hospital of Eastern Ontario, Ottawa, Ontario; ^dFaculty of Health Sciences, Queen's University, Kingston, Ontario, Canadá.

El Dr. Clark en la actualidad trabaja en la Division of Emergency and Department of Surgery, University of British Columbia, Vancouver, Canadá.

Correspondencia: Amy Plint, MD, Division of Emergency Medicine, Children's Hospital of Eastern Ontario, 401 Smyth Rd, Ottawa, Ontario, Canadá K1H 8L1.

Correo electrónico: plint@cheo.on.ca

En un estudio a gran escala, publicado recientemente, basado en un DU, sus autores no identificaron diferencias en el alivio del dolor entre pacientes adultos tratados con paracetamol, indometacina, diclofenaco o paracetamol combinado con cualquier analgésico no esteroideo¹⁵.

El objetivo del presente estudio fue determinar cuál de tres fármacos administrados por vía oral –paracetamol, ibuprofeno o codeína– prescritos en forma de dosis única confiere la mayor eficacia analgésica para niños que se presentan en el departamento de urgencia con lesiones traumáticas musculoesqueléticas agudas.

MÉTODOS

Diseño del estudio

El presente ensayo aleatorizado, controlado, comparó el cambio del dolor entre niños con dolor musculoesquelético agudo tratados con paracetamol, ibuprofeno y codeína.

Ámbito y población del estudio

El presente ensayo se efectuó entre mayo de 2002 y enero de 2003 en un hospital académico, pediátrico, de asistencia terciaria en Ottawa, Canadá, con un censo anual en el departamento de urgencias de 55.000 (Children's Hospital of Eastern Ontario). Eran elegibles niños de 6-17 años de edad si se presentaron en el DU con dolor debido a una lesión musculoesquelética (extremidades, cuello y vértebras) que aconteció en las 48 horas previas. Se excluyó a los niños si tenían una contraindicación de fármaco del estudio, precisaron reanimación, presentaron una fractura abierta, se les insertó una línea intravenosa, habían recibido uno de los fármacos del estudio en las 4 horas previas para paracetamol y codeína o 6 horas para ibuprofeno, o presentaron un deterioro cognitivo significativo. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito. Nuestro comité de investigación institucional aprobó la presente investigación.

Protocolo del estudio

Un asistente de la investigación reclutó a los participantes en el DU durante 8 horas diarias a lo largo del periodo de estudio. Una vez se obtuvo el consentimiento, se registraron los datos basales y las determinaciones del estudio. A continuación, se asignó aleatoriamente a los participantes a uno de tres grupos. Recibieron 15 mg/kg de paracetamol (dosis máxima 650 mg), 10 mg/kg de ibuprofeno (dosis máxima de 600 mg) o 1 mg/kg de codeína (dosis máxima de 60 mg) por vía oral. Se seleccionaron estas dosis porque ya se habían utilizado en otros ensayos sobre analgesia y antitérmicos^{11,16}, porque el Compendium of Pharmaceuticals and SpecialtiesTM, nuestra consulta de referencia nacional de los medicamentos, cita estas dosis como las de referencia, y porque el farmacéutico de investigación de nuestro centro las confirmó, incluidas las máximas, como las de referencia y las recomendadas. La secuencia de aleatorización se generó con ordenador con un tamaño de los bloques de 9. Para ocultar la secuencia de asignación se utilizaron sobres opacos, cerrados. Los fármacos eran de color morado, con sabor a uva, y se administraron en jeringas ámbar recubiertas de una bolsa de plástico opaca. Debido a su farmacocinética, los volúmenes del fármaco del estudio por kilogramo de peso fueron similares pero no idénticos. Con el objetivo de mantener el enmascaramiento, la enfermera responsable de la selección abrió el sobre de la aleatorización y administró el fármaco apropiado del estudio. La enfermera no participaba de otro modo en el estudio o en una asistencia adicional del paciente. Los niños-padres y asistente de investigación permanecieron enmascarados para la asignación del grupo.

El asistente de investigación explicó al niño la utilización de la escala de análogos visuales (EAV) para medir el dolor.

El niño registró la puntuación de dolor basal utilizando una EAV antes de la aleatorización y de que se administrara el fármaco asignado del estudio ("tiempo 0"). Se efectuaron mediciones adicionales del dolor cada 30 minutos durante 120 minutos utilizando la EAV y, para impedir un sesgo remanente, el niño no pudo ver las puntuaciones previas. A los 60 minutos y, a continuación, cada 30 minutos, se preguntó a los niños si requerían analgesia adicional. No se permitió un analgésico adicional durante los 60 minutos después de la administración del fármaco del estudio. Los participantes dados de alta antes de los 120 minutos recibieron materiales para completar las puntuaciones restantes en los momentos apropiados al igual que sobres franqueados. Se contactó por teléfono con los padres dos días después de la visita para determinar la presencia de cualquier efecto adverso y alentar el envío por correo de las hojas de datos.

Todas las intervenciones, incluidas las exploraciones físicas, fármacos adicionales, radiografías, colocaciones de férulas, escayolas y reducciones que tuvieron lugar durante la visita del paciente al DU se documentaron prospectivamente, al igual que el diagnóstico del alta. Los efectos adversos producidos en el DU se detectaron utilizando una pregunta abierta, "aparte del dolor, ¿tienes alguna otra molestia?". A los dos días de seguimiento, los efectos adversos se examinaron mediante preguntas específicas y abiertas. Justo antes del alta del DU, se preguntó a niños, padres y asistentes de la investigación qué fármacos creían que se habían administrado. El médico que atendió la urgencia determinó el diagnóstico final y destino de los pacientes. A continuación, se agruparon los diagnósticos en líneas generales en fracturas y lesiones de los tejidos blandos.

Variables analizadas

Las determinaciones basales incluyeron la edad, sexo, puntuación del dolor y uso previo de analgésicos. La principal variable analizada fue el cambio del dolor autoevaluado por el paciente desde el período basal a los 60 minutos de recibir el fármaco del estudio. El dolor se determinó utilizando una escala de análogos visuales (una línea de puntos de 100 mm fijada en un extremo con una etiqueta que indicaba "sin dolor"), y en el otro, con una que indicaba "empeoramiento del dolor". Las escalas de análogos visuales (EAV) se han utilizado ampliamente en los ensayos sobre analgésicos y son válidas para niños ≥ 6 años de edad¹⁷. Se considera que un cambio clínicamente importante de la EAV fluctúa de 9 a 18 mm¹⁸⁻²². Seleccionamos el período de 60 minutos después de la administración como el tiempo de análisis de la variable primaria ya que los fármacos se habrían absorbido y serían eficaces en dicho punto. Se seleccionó la evaluación del niño sobre el dolor más que la de los padres o el asistente de investigación porque se ha puesto de relieve que los padres y el personal sanitario no son precisos cuando evalúan el dolor de un niño^{23,24}. Las variables secundarias analizadas incluyeron el cambio de la EAV desde el período basal a los 30, 90 y 120 minutos, necesidad de analgésicos adicionales, y número de pacientes que alcanzaron una EAV < 30 mm (definida como "analgesia suficiente") a los 60 y 120 minutos. Esta última variable se seleccionó porque en un estudio previo se ha sugerido que una puntuación de dolor de menos de 30 mm indica un alivio suficiente del dolor²⁵.

Tamaño de la muestra

Los estudios previos han indicado que, según lo determinado mediante la EAV, una diferencia mínima clínicamente significativa del dolor fluctúa entre 9 y 18 mm con una desviación estándar (DE) que varía de 14 a 40 mm¹⁸⁻²². Debido a esta variación, elegimos una diferencia de 15 mm (DE = 20 mm) en el cambio de la puntuación EAV entre grupos como la diferencia clínicamente significativa mínima detectable en la presente investigación. Por lo tanto, los cálculos del tamaño de la muestra se basaron en las asunciones siguientes: 1) detección de una diferencia de 15 mm entre grupos; 2) desviación estándar de 20 mm; 3) prueba de dos colas (bilateral); y 4) potencia estadística del 80% y tasa de falsos positivos (error de tipo I) de 0,05.

A pesar de que estas asunciones eran apropiadas, *a posteriori* se puso de relieve que las fórmulas usadas para calcular el tamaño de la muestra eran insuficientes. En primer lugar, se utilizó una fórmula para un ensayo de dos grupos que se expandió para adaptarse a un ensayo de 3 grupos. En segundo lugar, el tamaño de la muestra obtenido utilizando las asunciones descritas previamente requería un número total de 56 participantes, lo que se interpretó por error como 56 participantes por grupo. Por esta razón, planificamos reclutar a 168 pacientes en total, y duplicamos el número con el objetivo de tener la potencia suficiente para los análisis de subgrupo.

Análisis de los datos

El sexo y el tipo de lesión de los participantes aleatorizados frente a los no aleatorizados se compararon utilizando pruebas de la χ^2 . La diferencia de edad se evaluó utilizando la prueba de la *t* de Student. La comparación de las variables continuas (como el cambio de la EAV desde el período basal) entre los 3 grupos de estudio se efectuó utilizando modelos ANOVA, seguido de pruebas *post hoc* de Tukey de la significación cuando se observó una diferencia significativa. Las variables categóricas (como la obtención de una analgesia suficiente) se compararon utilizando pruebas de la χ^2 o pruebas exactas de Fisher cuando fue necesario. La eficacia del enmascaramiento se evaluó utilizando una prueba de la χ^2 . Todos los valores de *p* documentados son de dos colas y se consideraron significativos cuando alcanzaron un nivel del 5%. Los subgrupos planificados *a priori* incluyeron aquellos con determinaciones basales en la EAV > 30 mm (ya que se supuso que experimentaban más dolor significativo), pacientes con fracturas y pacientes con lesiones de los tejidos blandos.

Los datos se analizaron primero por protocolo. Se incluyó a los pacientes en el análisis por protocolo si recibieron una dosis del fármaco del estudio, tuvieron disponibles datos basales y datos de la variable primaria. Para la variable primaria y el cambio en la puntuación del dolor desde el período basal a los 120 minutos se efectuó un análisis en intención de tratar (ITT), que incluyó a todos los pacientes aleatorizados inicialmente. Los datos para los participantes en los que no estuvo disponible una serie completa de información se imputaron utilizando el último valor de suma y sigue.

RESULTADOS

Reclutamiento y características basales de los pacientes

Durante el período en el que estuvieron disponibles asistentes de la investigación se presentaron en el departamento de urgencias 801 niños con dolor secundario a una lesión musculoesquelética aguda. Fueron elegibles 780 niños y se asignaron aleatoriamente 336 (fig. 1). Rechazaron el consentimiento 324 familias, 48 niños no se abordaron porque el asistente de investigación estaba reclutando a otro niño, 38 se pasaron por alto, y 34 no se reclutaron por otras razones. Los niños reclutados fueron dados de alta del departamento de urgencias durante el período del estudio y en la figura 1 se indica el número para los que estuvieron disponibles datos de resultados. En 300 pacientes se había obtenido una determinación de la variable primaria para el análisis final (fig. 1). Los pacientes elegibles aleatorizados frente a los no aleatorizados fueron comparables con respecto a la edad, sexo, aunque los no aleatorizados tuvieron ligeramente más probabilidades de presentar lesiones de tejidos blandos que los pacientes aleatorizados (54% comparado con 47%). Las características basales fueron similares en todos los grupos de estudio (tabla 1). Recibieron las dosis máximas de los fármacos del estudio basadas en el

peso 23 (22%) niños del grupo ibuprofeno, 51 (48%) del grupo paracetamol y 23 (21%) del grupo codeína.

Cambio del dolor y suficiencia de la analgesia

En conjunto, los pacientes manifestaron una mejora del dolor desde el período basal durante el curso del estudio. Sin embargo, a los 30 minutos, no se halló una diferencia significativa en el cambio de la puntuación del dolor entre los 3 grupos. Desde los 60 minutos en adelante, los pacientes del grupo ibuprofeno presentaron una mejora significativamente mayor de la puntuación del dolor que los del grupo codeína y paracetamol. En ningún período de tiempo hubo una diferencia significativa del cambio de la puntuación del dolor entre el grupo codeína y paracetamol (tabla 2). Así mismo, a los 60 minutos, obtuvo una analgesia suficiente (según lo definido por una EAV > 30 mm) un mayor número de pacientes del grupo ibuprofeno que de los otros dos grupos. Entre los grupos codeína y paracetamol no se identificó una diferencia significativa (tabla 2). Durante el curso del ensayo, no se observó una diferencia significativa en el número de pacientes que requirieron un analgésico adicional (22,2% de los pacientes del grupo codeína, 15,6% de los del grupo paracetamol, y 14,3% de los del grupo ibuprofeno) (*p* = 0,32). Todos los fármacos adicionales se administraron después de la determinación de la variable primaria y, en consecuencia, el análisis no se ajustó para dichos tratamientos adicionales. El análisis ITT para el cambio de la puntuación del dolor desde el período basal a los 60 y 120 minutos y el número de pacientes que obtuvieron una analgesia suficiente produjo resultados similares a los del análisis por protocolo (datos no mostrados).

Efectos secundarios y acontecimientos adversos

Mientras los participantes permanecieron ingresados en el DU no se documentaron efectos secundarios significativos. En el grupo codeína un niño recibió accidentalmente 5 mg/kg como dosis única. Este paciente fue retirado del estudio, tratado con carbón activado, monitorizado en el DU, y no presentó efectos adversos. En el seguimiento por teléfono a las 48 horas, no se encontró una diferencia significativa en el número de pacientes que mencionaron efectos adversos menores (como náuseas, somnolencia y estreñimiento), documentando un 16,2% (16/99) en el grupo codeína, 7,7% (8/104) en el grupo paracetamol y 10,9% (11/101) en el grupo ibuprofeno, como mínimo, un efecto adverso (*p* = 0,16).

Comparaciones de subgrupo

En la tabla 3 se describen los detalles de las comparaciones de subgrupo. Entre pacientes con fracturas, ibuprofeno dio lugar a una mejora significativamente mayor del dolor que los otros fármacos tanto a los 60 como a los 120 minutos. No se identificó una diferencia estadísticamente significativa entre codeína y paracetamol. Entre pacientes con una lesión de los tejidos blandos no se detectó una diferencia estadísticamente significativa en el cambio de la puntuación del dolor entre

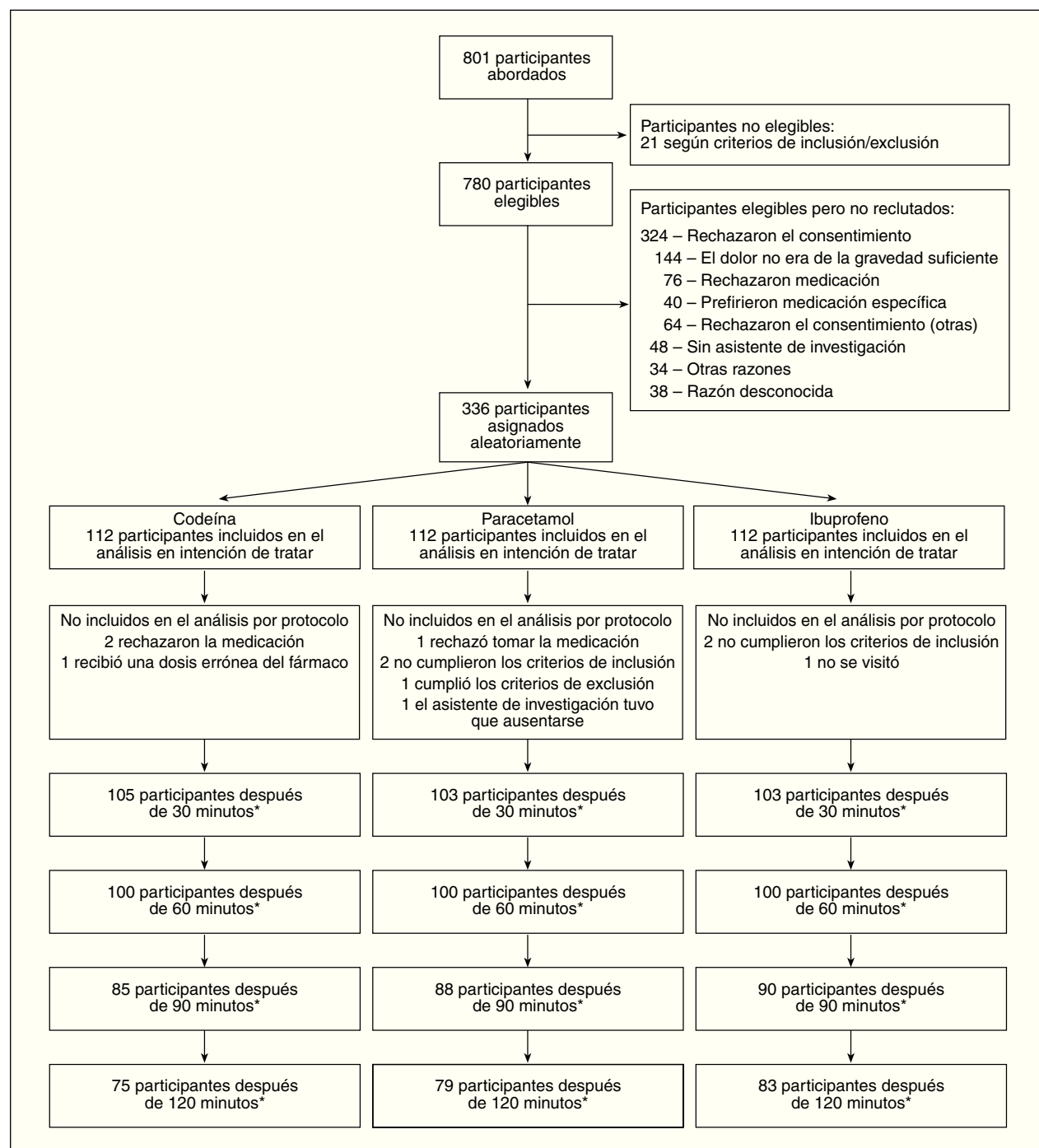


Fig. 1. Flujo de participantes en el estudio. *Incluidos en el análisis por protocolo.

cualquiera de los 3 fármacos a los 60 o 120 minutos. Cuando en el análisis sólo se consideró a pacientes con dolor > 30 mm, ibuprofeno fue significativamente mejor que los otros fármacos a los 60 minutos. Los otros dos analgésicos fueron equivalentes. A los 120 minutos, tanto ibuprofeno como codeína produjeron efectos similares y fueron significativamente mejores que paracetamol.

Enmascaramiento

Tanto en pacientes como en los padres pareció suficiente el enmascaramiento a la identidad del fármaco del estudio, eligiendo la respuesta correcta con las mismas probabilidades que por azar. Sin embargo, los asistentes de la investigación identificaron correctamente el fármaco del estudio como paracetamol en el 52% de ca-

TABLA 1. Características basales

Característica ^a	Codeína (n = 109)	Paracetamol (n = 107)	Ibuprofeno (n = 109)
Edad, media (DE)	12,2 (3,1)	12,0 (2,9)	11,8 (2,8)
Varones, n.º (%)	69 (63,3)	71 (66,4)	62 (56,9)
N.º de intervenciones radiológicas ^b ; mediana (límites)	70; 1 (0-3)	64; 1 (0-2)	61; 1 (0-2)
N.º de intervenciones escayola/férula ^b ; mediana (límites)	62; 1 (0-2)	60; 1 (0-2)	69; 1 (0-3)
N.º de reducciones de fractura ^b ; mediana (límites)	11; 0 (0-1)	13; 0 (0-1)	9; 0 (0-2)
Lesión de tejidos blandos, n.º (%)	53 (48,6)	51 (47,7)	45 (41,3)
Fracturas, n.º (%)	56 (51,4)	56 (52,3)	64 (58,7)
Puntuación basal del dolor (EAV) del paciente, media (DE)	51 (27)	54 (25)	57 (25)
Pacientes con puntuación basal del dolor < 30 mm, n.º (%)	26 (23,9)	17 (15,9)	11 (10,1)

DE: desviación estándar; EAV: escala de análogos visuales.

^aEsta tabla incluye todos los participantes reclutados por protocolo y en los que se dispuso de datos basales. ^bNúmero de participantes en los que en realidad se efectuó una intervención.

TABLA 2. Cambio en la puntuación de dolor (EAV) desde el período basal y número de pacientes que obtuvieron una analgesia suficiente

Resultado	Codeína			Paracetamol			Ibuprofeno			Valor de p
	N.º ^a	Media	(IC del 95%)	N.º	Media	(IC del 95%)	N.º	Media	(IC del 95%)	
Cambio de la EAV desde período basal										
30 minutos	105	-10	(-14, -6)	103	-7	(-12, -3)	103	-12	(-16, -9)	0,230
60 minutos	100	-11	(-16, -5)	100	-12	(-16, -8)	100	-24	(-29, -20)	< 0,001
90 minutos	85	-13	(-20, -6)	88	-17	(-23, -12)	90	-29	(-34, -23)	0,001
120 minutos	75	-17	(-25, -9)	79	-20	(-25, -14)	83	-31	(-37, -26)	0,004
EAV inferior a 30 mm ^b										
60 minutos	100	40 (40)	(31, 50)	100	36 (36)	(27, 46)	100	52 (52)	(42, 62)	< 0,001
120 minutos	75	39 (52)	(41, 63)	79	27 (47)	(36, 58)	83	51 (61)	(42, 62)	0,170

EAV: escala de análogos visuales; IC: índice de confianza.

Significación de la prueba *post hoc* (Tukey): EAV a los 60 minutos: paracetamol comparado con codeína $p = 0,98$, paracetamol comparado con ibuprofeno $p = 0,001$, codeína comparada con ibuprofeno $p < 0,001$. EAV a los 90 minutos: paracetamol comparado con codeína $p = 0,55$, paracetamol comparado con ibuprofeno $p = 0,016$, codeína comparada con ibuprofeno $p = 0,001$. EAV a los 120 minutos: paracetamol comparado con codeína $p = 0,85$, paracetamol comparado con ibuprofeno $p = 0,026$, codeína comparada con ibuprofeno $p = 0,006$.

EAV < 30 mm a los 60 minutos: paracetamol comparado con codeína $p = 0,85$, paracetamol comparado con ibuprofeno $p = 0,026$, codeína comparado con ibuprofeno $p = 0,006$. Analgesia suficiente definida como una determinación en escala de análogos visuales (EAV) < 30 mm.

^aEl número de pacientes en cada período de tiempo disminuyó a medida que fueron dados de alta del departamento de urgencias y no devolvieron las hojas de las puntuaciones del dolor para los períodos posteriores de tiempo.

^bPuesto que no dispusimos de datos de los pacientes que no completaron la EAV en el domicilio después del alta, estos datos representan los datos transversales en aquellos pacientes en los que se dispuso de las puntuaciones EAV.

TABLA 3. Cambio medio de la EAV desde el período basal entre pacientes con fracturas, lesiones de tejidos blandos y EAV basal > 30 mm

Subgrupo*	Codeína		Paracetamol		Ibuprofeno		Valor de p
	N.º	Media (IC del 95%)	N.º	Media (IC del 95%)	N.º	Media (IC del 95%)	
Pacientes con fracturas							
60 minutos	50	-7 (-8, -6)	51	-14 (-19, -9)	58	-29 (-35, -22)	< 0,001
120 minutos	42	-13 (-24, -3)	42	-20 (-28, -13)	48	-41 (-49, -33)	< 0,001
Pacientes con lesiones de tejidos blandos							
60 minutos	50	-14 (-22, -7)	49	-9 (-16, -2)	42	-19 (-24, -13)	0,150
120 minutos	33	-22 (-34, -10)	37	-19 (-28, -9)	35	-18 (-26, -11)	0,860
Pacientes con EAV > 30 mm en período basal							
60 minutos	74	-18 (-24, -12)	84	-13 (-18, -8)	89	-27 (-32, -22)	0,001
120 minutos	54	-27 (-35, -19)	66	-23 (-29, -17)	77	-34 (-40, -28)	0,060

EAV: escala de análogos visuales; IC: índice de confianza.

*El número de pacientes en cada período de tiempo disminuyó a medida que fueron dados de alta del departamento de urgencia y no devolvieron las hojas de las puntuaciones del dolor para los períodos posteriores de tiempo.

sos e ibuprofeno en el 42% de casos, lo que representa un porcentaje de respuestas correctas mayor de lo que sería predecible por azar.

DISCUSIÓN

Las visitas al DU para procesos dolorosos como fracturas, contusiones y esguinces son sumamente frecuentes. A pesar de esto, no suele proveerse una analgesia suficiente a los pacientes y, en particular, a los pacientes pediátricos¹⁻⁶. El presente estudio, el primero que com-

para tres analgésicos por vía oral de utilización muy difundida en el tratamiento del dolor debido a lesiones musculoesqueléticas en niños, ha demostrado que ibuprofeno alivia mejor el dolor agudo de estos niños que el paracetamol o la codeína. Los niños tratados con ibuprofeno también tuvieron más probabilidades de obtener una analgesia suficiente. No identificamos diferencias en el número de efectos adversos de los tres fármacos. Es interesante destacar que en el análisis de subgrupo el ibuprofeno se tradujo en mayores mejoras de las puntuaciones del dolor entre pacientes con fracturas, compara-

do con codeína o paracetamol, pero, entre pacientes con lesiones de tejido blandos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas. Dado que entre pacientes con este tipo de lesiones la puntuación del dolor basal fue la misma que la de aquellos con fracturas, esto no puede guardar relación con un menor "margen de mejora" entre pacientes con lesiones de tejidos blandos. No está clara la etiología de esta diferencia pero podría reflejar una diferencia en la fisiología del dolor entre ambos grupos. Quizá los efectos antiinflamatorios del ibuprofeno son responsables de un mejor alivio del dolor.

También es importante observar que, aunque el ibuprofeno fue más eficaz en la provisión de una analgesia suficiente, sólo el 52% de niños de este grupo pudo definirse como receptores de una "analgesia suficiente" a los 60 minutos. Así mismo, aunque la codeína y el paracetamol dieron lugar a un cierto grado de mejora del dolor, el nivel real de mejora (un cambio de 10 a 11 mm en la EAV) sólo se encuentra dentro de los límites que los estudios previos han sugerido que representan una mejora significativa del dolor¹⁸⁻²². Por lo tanto, aunque, en el presente estudio, ibuprofeno confirmó un mejor alivio del dolor que la codeína y paracetamol, parece ser que ibuprofeno solo no es suficiente para aliviar el dolor en todos los niños con lesiones musculoesqueléticas.

Aunque en ningún estudio se ha efectuado una comparación directa de estos fármacos entre niños con lesiones musculoesqueléticas, otros estudios han revelado que ibuprofeno es mejor que el paracetamol para otros procesos que cursan con dolor^{16,26}. Por ejemplo, se ha demostrado que el ibuprofeno es superior al paracetamol para controlar el dolor de la amigdalitis²⁶ y para el dolor de la migraña¹⁶. En dos estudios se ha comparado el alivio del dolor con ibuprofeno con un preparado de paracetamol y codeína combinados^{7,8} después de una amigdalectomía. Los resultados son controvertidos demostrando un estudio un alivio similar del dolor⁸ mientras que el otro sugiere que la combinación de paracetamol y codeína es ligeramente mejor⁷. Ninguno de ambos estudios utilizó ibuprofeno en dosis de 10 mg/kg. En un estudio de pacientes con lumbalgia aguda sus autores documentaron que ketorolaco, otro fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), no confirmó un mejor alivio del dolor que un preparado de paracetamol y codeína combinados¹¹. En comparación con los resultados del presente estudio, muchos de estos estudios sugirieron que los analgésicos opiáceos se asociaron con mayores efectos adversos que los AINE^{8,10,11}. No obstante, muchos de estos estudios trataron a pacientes con múltiples dosis de medicación. En un gran estudio en un departamento de urgencias (n = 300) entre pacientes adultos con dolor debido a lesiones musculoesqueléticas sus autores no documentaron diferencias en el alivio del dolor entre pacientes tratados con paracetamol, indometacina, diclofenaco o una combinación de paracetamol y un AINE. La dosis de indometacina y diclofenaco no fueron las máximas permitidas, aunque son dosis utilizadas habitualmente. Así mismo, a diferencia del presente estudio, sólo un reducido número de pacientes era portador de fracturas¹⁵. En un ensayo no aleatorizado, de pequeño tamaño, que incluyó tres grupos (76 pacientes) sus autores compararon el efecto del patrón de asistencia (aplicación de hielo y elevación de la extremidad), el patrón de asistencia más 10 mg/kg de ibuprofeno, y el

patrón de asistencia más distracción en el alivio del dolor en niños con fracturas. Es interesante destacar que en este ensayo se puso de relieve que el ibuprofeno no aumentó los beneficios analgésicos del patrón de asistencia mientras que la distracción fue beneficiosa.

Se han expresado preocupaciones relativas al efecto de los AINE sobre el metabolismo óseo y la curación de las fracturas. Los estudios en animales han sugerido que múltiples dosis de indometacina, aspirina e ibuprofeno²⁷⁻³⁰ pueden afectar a la curación de diversas fracturas en ratas. En seres humanos los estudios retrospectivos efectuados han deparado resultados heterogéneos. En ningún ensayo prospectivo, aleatorizado, controlado, se ha examinado el efecto del ibuprofeno sobre la curación de las fracturas. En un EAC que examinó la utilización de piroxicam no se documentó un retraso significativo de la curación de fracturas de Colles³¹, mientras que en otro EAC sus autores documentaron que una tanda de 6 semanas de indometacina aumentó significativamente el riesgo de falta de unión de las fracturas acetabulares³². No se dispone de pruebas de que una dosis única de ibuprofeno se asocie con un retraso de la curación de las fracturas en seres humanos. Así mismo, puesto que los AINE inhiben la agregación plaquetaria y prolongan el tiempo de sangría, su uso podría aumentar el riesgo de hemorragia. Sin embargo, en una revisión sistemática reciente sus autores no identificaron un aumento de las hemorragias cuando se administraron AINE para controlar el dolor después de una amigdalectomía³³. Sin embargo, los AINE de dispensación libre, como ibuprofeno y naproxeno, se han asociado con un mayor riesgo de toxicidad gastrointestinal grave³⁴ (incluidas hemorragias gastrointestinales), aunque este riesgo parece relacionarse con la duración del tratamiento³⁵.

Las limitaciones de la presente investigación incluyen el elevado número de pacientes elegibles que no se reclutaron para el estudio. No obstante, los pacientes del estudio fueron similares a los no reclutados con respecto a sus características basales incluida la edad y sexo aunque tuvieron más probabilidades de presentar fracturas como diagnóstico final. Es interesante destacar que la razón más frecuente para rechazar el consentimiento fue que los padres consideraron que el dolor de su hijo no era del grado suficiente para justificar un analgésico. Esto sugiere que es necesaria la educación de los padres relativa a los beneficios y a la eficacia de los analgésicos para los niños. Aunque 33 pacientes aleatorizados carecieron de datos de la variable primaria, el tamaño de la muestra fue suficiente para mostrar una diferencia entre los fármacos del estudio. Además, aunque no se observaron diferencias en los efectos adversos entre grupos de estudio, la presente investigación no contó con la potencia para detectar acontecimientos adversos graves, excepcionales. Por otra parte, el número de efectos adversos descritos podría aumentar si se utilizara una lista de control para su detección³⁶. En el DU, utilizamos una pregunta abierta, aunque en el seguimiento a los dos días se incluyó una lista de control y una pregunta abierta. Así mismo, un mayor número de niños del grupo paracetamol recibió la dosis máxima del fármaco del estudio comparado con los del grupo ibuprofeno y codeína. Aunque seleccionamos las dosis máximas de los fármacos partiendo de los estudios previos y de las dosis de referencia, es

posible que la administración de las dosis máximas más altas de codeína o paracetamol diera lugar a un mayor alivio del dolor con estos fármacos.

La presente investigación está limitada por las dificultades del enmascaramiento. Aunque el informe CONSORT³⁷ recomienda una descripción de “cómo se evalúa la eficacia del enmascaramiento”, recientemente se ha debatido el medio correcto para evaluar su suficiencia en los EAC³⁸⁻⁴¹. En el presente estudio preguntamos a pacientes, padres y asistentes de la investigación que trataran de adivinar qué fármaco del estudio se había administrado. Observamos que los asistentes de investigación identificaron correctamente el fármaco del estudio como el paracetamol en el 52% de casos y el ibuprofeno en el 42%, lo que sugeriría que el enmascaramiento no habría sido suficiente. No obstante, consideramos que esto no invalida los resultados porque los participantes y sus padres no parecieron determinar qué fármaco del estudio había recibido el niño y la variable primaria era el cambio del dolor autoevaluado por el paciente.

En conclusión, la presente investigación demuestra que, entre niños con dolor por lesiones musculoesqueléticas agudas que se presentan en un departamento de urgencia pediátricas, una dosis única de ibuprofeno confiere un mayor alivio de dolor que la codeína y el paracetamol.

AGRADECIMIENTOS

La presente investigación se financió con una beca de investigación del Children's Hospital of Eastern Ontario Research Institute. El Dr. Plint recibió financiación, en parte, a través de los honorarios del Children's Hospital of Eastern Ontario Research Institute.

BIBLIOGRAFÍA

- Selbst SM, Clark M. Analgesic use in the emergency department. *Ann Emerg Med.* 1990;19:1010-3.
- Friedland LR, Pancioli AM, Duncan KM. Pediatric emergency department analgesic practice. *Pediatr Emerg Care.* 1997;13:103-6.
- Jantos TJ, Paris PM, Menegazzi JJ, Yealy DM. Analgesic practice for acute orthopedic trauma pain in Costa Rican emergency departments. *Ann Emerg Med.* 1996;28:145-50.
- Alexander J, Manno M. Underuse of analgesia in very young pediatric patients with isolated painful injuries. *Ann Emerg Med.* 2003;41:617-22.
- Petrack EM, Christopher NC, Kriwinsky J. Pain management in the emergency department: patterns of analgesic utilization. *Pediatrics.* 1997;99:711-4.
- Brown JC, Klein EJ, Lewis CW, Johnston BD, Cummings P. Emergency department analgesia for fracture pain. *Ann Emerg Med.* 2003;42:197-205.
- Harley EH, Datollo RA. Ibuprofen for tonsillectomy pain in children: efficacy and complications. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;119:492-6.
- St Charles C, Matt BH, Hamilton MM, Katz BP. A comparison of ibuprofen versus acetaminophen with codeine in the young tonsillectomy patient. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;117:76-82.
- Tobias JD, Lowe S, Hersey S, Rasmussen GE, Werkhaven J. Analgesia after bilateral myringotomy and placement of pressure equalization tubes in children: acetaminophen versus acetaminophen with codeine. *Anesth Analg.* 1995;81:496-500.
- Dionne R. Additive effects of oxycodone and ibuprofen in the oral surgery model. *J Oral Maxillofac Surg.* 1999;57:673-8.
- Innes GD, Crockery P, Worthington J, Beveridge R, Jones D. Ketorolac versus acetaminophen-codeine in the emergency department treatment of acute low back pain. *J Emerg Med.* 1998;16:549-56.
- Turturro MA, Paris PM, Larkin GL. Tramadol versus hydrocodone-acetaminophen in acute musculoskeletal pain: a randomized double-blind clinical trial. *Ann Emerg Med.* 1998;32:139-43.
- Turturro MA, Paris PM, Yealy DM, Menegazzi JJ. Hydrocodone versus codeine in acute musculoskeletal pain. *Ann Emerg Med.* 1991;20:1100-3.
- Marco CA, Plewa MC, Budere N, Hymel G, Cooper J. Comparison of oxycodone and hydrocodone for the treatment of acute pain associated with fractures: a double-blind, randomized, controlled trials. *Acad Emerg Med.* 2005;12:282-8.
- Woo WWK, Man SY, Lam PKW, Rainer TM. Randomized double-blind trial comparing oral paracetamol and oral nonsteroidal antiinflammatory drugs for treating pain after musculoskeletal injury. *Ann Emerg Med.* 2005;46:352-61.
- Hamalainen ML, Hopppu K, Valekila E, Santavuori P. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Neurology.* 1997;48:103-7.
- Tyler DC, Tu A, Douthitt J, Chapman CR. Toward validation of pain measurement tools for children: a pilot study. *Pain.* 1993;52:301-9.
- Kelly AM. Does the clinically significant difference in visual analog scale pain scores vary with gender, age or cause of pain? *Acad Emerg Med.* 1998;5:1086-90.
- Kelly AM. The minimum clinically significant difference in the visual analogue scale pain score does not differ with severity of pain. *Emerg Med J.* 2001;18:205-7.
- Powell CV, Kelly AM, Williams A. Determining the minimum clinically significant difference in visual analog pain score for children. *Ann Emerg Med.* 2001;37:28-31.
- Todd KH, Funk KG, Funk JP, Bonacci R. Clinical significance of reported changes in pain severity. *Ann Emerg Med.* 1996;27:485-9.
- Gallagher EJ, Liebman M, Bijur PE. Prospective validation of clinically important changes in pain severity measured on a visual analog scale. *Ann Emerg Med.* 2001;38:633-8.
- Kelly AM, Powell CV, Williams A. Parent visual analogue scale ratings of children's pain do not reliably reflect pain reported by child. *Pediatr Emerg Care.* 2002;18:159-62.
- Singer AJ, Gulla J, Thode HC. Parents and practitioners are poor judges of young children's pain severity. *Acad Emerg Med.* 2002;9:609-12.
- Lee JS, Hobden E, Stiell IG, Wells GA. Clinically important changes in the visual analog scale after adequate pain control. *Acad Emerg Med.* 2003;10:1128-30.
- Bertin L, Pons G, d'Athis P, et al. Randomized, double-blind, multicenter, controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen (paracetamol) and placebo for treatment of symptoms of tonsillitis and pharyngitis in children. *J Pediatr.* 1991;119:811-4.
- Tanabe P, Ferket K, Thomas R, Paice J, Marcantonio R. The effect of standard care, ibuprofen, and distraction on pain relief and patient satisfaction in children with musculoskeletal trauma. *J Emerg Nurs.* 2002;28:118-25.
- Allen HL, Wase A, Bear WT. Indomethacin and aspirin: effect of nonsteroidal anti-inflammatory agents on the rate of fracture repair in the rat. *Acta Orthop Scand.* 1980;51:595-600.
- Altman RD, Latta LL, Keer R, Renfree K, Hornicek FJ, Banovac K. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on fracture healing: a laboratory study in rats. *J Orthop Trauma.* 1995;9:392-400.
- Hogevold HE, Groggaard B, Reikeras O. Effects of short-term treatment with corticosteroids and indomethacin on bone healing: a mechanical study of osteotomies in rats. *Acta Orthop Scand.* 1992;63:607-11.
- Adolphson P, Abbaszadeh H, Jonsson U, Dalen N, Sjöberg HE, Kalen S. No effects of piroxicam on osteopenia and recovery after Colles' fracture: a randomized, double-blind, placebo-controlled, prospective trial. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1993;112:127-30.
- Burd TA, Hughes MS, Anglen JO. Heterotopic ossification prophylaxis with indomethacin increases the risk of long-bone nonunion. *J Bone Joint Surg Br.* 2003;85:700-5.

33. Cardwell M, Siviter G, Smith A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and perioperative bleeding in paediatric tonsillectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD 003591.
34. Biskupiak JE, Brixner DI, Howard K, Oderda GM. Gastrointestinal complications of over-the-counter nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2006;20:7-14.
35. Lewis JD, Kimmel SE, Localio AR, et al. Risk of serious upper gastrointestinal toxicity with over-the-counter nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology.* 2005;129:1865-74.
36. Bent S, Padula A, Avins AL. Better ways to question patients about adverse medical events: a randomized, controlled trial [revisión en *Ann Intern Med.* 2006;145: 156]. *Ann Intern Med.* 2006;144:257-61.
37. Moher D, Schulz KF, Altman DG; for the CONSORT Group. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet.* 2001;357:1191-4.
38. Boutron I, Estellat C, Ravaud P. A review of blinding in randomized controlled trials found results inconsistent and questionable. *J Clin Epidemiol.* 2005;58:1220-6.
39. Sackett DL. Turning a blind eye: why we don't test for blindness at the end of our trials. *BMJ.* 2004;328:1136.
40. Altman DG, Schulz KF, Moher D. Turning a blind eye: testing the success of blinding and the CONSORT statement. *BMJ.* 2004;328:1135.
41. Fergusson D, Glass KC, Waring D, Shapiro S. Turning a blind eye: the success of blinding reported in a random sample of randomised, placebo controlled trials. *BMJ.* 2004; 21:328-432.