

**REVISIÓN SISTEMÁTICA Y ANÁLISIS SECUENCIAL DE ENSAYOS DEL
PARACETAMOL PERIOPERATORIO INTRAVENOSO FRENTE AL ORAL**



**Universidad
del Cauca®**

**TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
ANESTESIOLOGÍA**

MARIO FERNANDO MALLAMA QUETAMA

**ESTUDIANTE- ESPECIALIZACIÓN EN ANESTESIOLOGÍA UNIVERSIDAD
DEL CAUCA**

**UNIVERSIDAD DEL CAUCA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
POPAYÁN - CAUCA - COLOMBIA
2021**

**REVISIÓN SISTEMÁTICA Y ANÁLISIS SECUENCIAL DE ENSAYOS DEL
PARACETAMOL PERIOPERATORIO INTRAVENOSO FRENTE AL ORAL**



**Universidad
del Cauca®**

CO-AUTORES:

ANTONIO VALENCIA CUÉLLAR

DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGÍA, UNIVERSIDAD DEL CAUCA,
POPAYÁN, COLOMBIA

KOEN RIJS, WIM J.R. RIETDIJK, MARKUS KLIMEK

DEPARTMENT OF ANAESTHESIOLOGY, ERASMUS UNIVERSITY
MEDICAL CENTRE, ROTTERDAM, THE NETHERLANDS

TUTOR CLÍNICO Y METODOLÓGICO:

DR. JOSÉ ANDRÉS CALVACHE ESPAÑA

DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGÍA, UNIVERSIDAD DEL CAUCA,
POPAYAN, COLOMBIA; ANESTHESIOLOGY & BIostatISTICS
DEPARTMENTS, ERASMUS UNIVERSITY MEDICAL CENTRE,
ROTTERDAM, THE NETHERLANDS

**UNIVERSIDAD DEL CAUCA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
POPAYÁN - CAUCA - COLOMBIA**

2021

NOTA DE ACEPTACIÓN

El doctor José Andrés Calvache, docente del Departamento de Anestesiología de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad del Cauca, en su calidad de asesor académico del proyecto de grado **“REVISIÓN SISTEMÁTICA Y ANÁLISIS SECUENCIAL DE ENSAYOS DEL PARACETAMOL PERIOPERATORIO INTRAVENOSO FRENTE AL ORAL”**, del estudiante de especialización en Anestesiología **Mario Fernando Mallama Quetama**; hace constar que se encuentra APROBADO en su integridad conceptual y metodológica de presentación.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'José Andrés Calvache España', written in a cursive style with a horizontal line underneath.

Dr. José Andrés Calvache España

DEDICATORIA

Este trabajo está dedicado a mi familia por haber sido mi apoyo a lo largo de mi carrera universitaria y durante toda mi vida. A todas las personas especiales que me acompañaron en esta etapa, contribuyendo a mi formación tanto a nivel profesional como como ser humano.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos a N. Hunfeld por los datos sobre el uso de paracetamol en nuestro hospital. Registramos prospectivamente esta revisión sistemática (PROSPERO CRD42019125241). Este estudio fue financiado por el Departamento de Anestesiología, Erasmus Medical Center Rotterdam, Países Bajos y el Departamento de Anestesiología, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia. No se declara ningún otro financiamiento externo o intereses en competencia.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN.....	7
ABSTRACT.....	8
INTRODUCCIÓN.....	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
JUSTIFICACIÓN.....	12
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	13
OBJETIVOS.....	14
OBJETIVO GENERAL.....	14
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	14
MÉTODOS.....	15
DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.....	15
BÚSQUEDA DE LITERATURA.....	15
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	15
EXTRACCIÓN Y RECOLECCIÓN DE DATOS.....	17
EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO.....	18
METAANÁLISIS CONVENCIONAL Y EVALUACIÓN DEL SESGO DE PUBLICACIÓN.....	18
ANÁLISIS SECUENCIAL DE ENSAYOS.....	18
SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE RECOMENDACIONES, VALORACIÓN, DESARROLLO Y EVALUACIÓN (GRADE).....	19
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	20
RESULTADOS.....	21
DISCUSIÓN.....	30
CONCLUSIONES.....	33
REFERENCIAS.....	34
INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA.....	38

RESUMEN

Antecedentes: Las diferencias en la eficacia (es decir, efectividad, seguridad y costo-beneficio) de la administración intravenosa versus oral de paracetamol para el manejo del dolor posoperatorio en pacientes quirúrgicos adultos son en gran parte desconocidas.

Métodos y datos: Realizamos una revisión sistemática, un metaanálisis y un análisis de costo-beneficio de ensayos controlados aleatorios (ECA) en pacientes adultos que compararon paracetamol intravenoso versus oral para el dolor posoperatorio. Se aplicó el análisis secuencial de ensayos (TSA) para evaluar los riesgos de error tipo I y II, y se utilizó el esquema GRADE para evaluar la evidencia disponible.

Resultados: identificamos 14 ensayos con 1695 participantes. No hubo evidencia concluyente de un efecto de la vía de administración de paracetamol sobre el dolor posoperatorio a las 0-2 h (734 participantes), 2-6 h (766 participantes), 6-24 h (1115 participantes) y > 24 h (248 participantes), con diferencias en las puntuaciones medias estandarizadas (IC del 95%) de dolor intravenoso frente a oral de -0,17 (-0,45 a 0,10), -0,09 (-0,24 a 0,06), 0,06 (-0,12 a 0,23) y 0,03 (-0,22 a 0,28), respectivamente. Los análisis secuenciales de los ensayos sugirieron que se necesitaría un total de 3948 participantes para demostrar una diferencia significativa en el dolor o su ausencia a las 0-2 h. No hubo diferencias en los resultados secundarios. El paracetamol intravenoso es más caro que el paracetamol oral. La sustitución del paracetamol oral en la mitad de los pacientes que recibieron paracetamol intravenoso en nuestro hospital ahorraría alrededor de £ 38,711 (€ 43,960 o US \$ 47,498) al año.

Conclusiones: No hay una mayor eficacia de la administración intravenosa versus oral de paracetamol, aunque la calidad de la evidencia es baja. Nuestros análisis de costo-beneficio mostraron que son posibles reducciones considerables de costos al cambiar a paracetamol oral.

Número de registro PROSPERO: CRD42019125241.

Palabras clave: acetaminofén, paracetamol, dolor posoperatorio, metaanálisis, revisión sistemática, análisis de costo-beneficio.

ABSTRACT

Background: Differences in efficacy (i.e., effectiveness, safety, and cost-benefit) of intravenous versus oral administration of paracetamol for postoperative pain management in adult surgical patients are largely unknown.

Methods and data: We performed a systematic review, meta-analysis, and cost-benefit analysis of randomized controlled trials (RCTs) in adult patients that compared intravenous versus oral paracetamol for postoperative pain. We applied trial sequential analysis (TSA) to assess the risks of type I and II error, and the GRADE scheme was used to evaluate the available evidence.

Results: We identified 14 trials with 1695 participants. There was inconclusive evidence for an effect of route of paracetamol administration on postoperative pain at 0–2 h (734 participants), 2–6 h (766 participants), 6–24 h (1115 participants) and >24 h (248 participants), with differences in standardised mean (95%CI) pain scores for intravenous vs. oral of -0.17 (-0.45 to 0.10), -0.09 (-0.24 to 0.06), 0.06 (-0.12 to 0.23) and 0.03 (-0.22 to 0.28), respectively. Trial sequential analyses suggested that a total of 3948 participants would be needed to demonstrate a meaningful difference in pain or its absence at 0–2 h. There were no differences in secondary outcomes. Intravenous paracetamol is more expensive than oral paracetamol. Substitution of oral paracetamol in half the patients given intravenous paracetamol in our hospital would save around £ 38,711 (€ 43,960 or US\$ 47,498) per annum.

Conclusions: There is no increased efficacy of intravenous versus oral administration of paracetamol, though the quality of evidence is low. Our cost-benefit analyses showed that considerable cost reductions are possible by switching to oral paracetamol.

PROSPERO registration number: CRD42019125241.

Keywords: Acetaminophen, paracetamol, postoperative pain, meta-analysis, systematic review, cost-benefit analysis

INTRODUCCIÓN

En el período posoperatorio, el control eficaz del dolor agudo es esencial para una recuperación óptima y la satisfacción del paciente. El dolor posquirúrgico se asocia con algo más que la incomodidad del paciente; también es la causa más común de reingresos imprevistos para cirugía en el mismo día. El control adecuado del dolor posoperatorio proporciona ventajas a los pacientes más allá de los beneficios clínicos inmediatos, como mayor satisfacción, mejor sueño, menos tiempo en la unidad de cuidados postoperatorios, estancias hospitalarias más cortas y menores riesgos de complicaciones posoperatorias [1], como el desarrollo de dolor crónico enfermedades, efectos secundarios neuroendocrinos de una lesión quirúrgica, trombosis venosa profunda, complicaciones pulmonares e isquemia miocárdica [2-3].

El tratamiento del dolor posoperatorio se ha centrado en equilibrar la analgesia eficaz con la seguridad del paciente mediante la optimización de las estrategias analgésicas y el perfeccionamiento de las técnicas de analgesia multimodal [1].

El paracetamol es un analgésico sintético, no opioide, de acción central. Es uno de los medicamentos analgésicos más utilizados y más seguros disponibles en la dosis recomendada. No se ha relacionado con una disminución de la función plaquetaria, aumento del sangrado quirúrgico ni afecta la función renal. Por tanto, el paracetamol es un fármaco apropiado para su uso en cualquier momento durante el período perioperatorio, especialmente en poblaciones de alto riesgo como niños y pacientes ancianos. Los eventos adversos relacionados con el paracetamol suelen ser leves y transitorios y los estudios han demostrado una frecuencia similar de eventos adversos entre el paracetamol y el placebo [5].

El inicio y la duración de la acción analgésica del paracetamol están determinados en gran medida por la vía de administración. La administración intravenosa alcanzará concentraciones plasmáticas terapéuticas dentro de los 20 min de una dosis inicial, y las concentraciones permanecen terapéuticas alrededor de 2 h después de la dosis. Si bien la biodisponibilidad oral es buena (63 - 89%), las concentraciones plasmáticas tempranas después de la administración oral pueden variar y, en algunos casos, las concentraciones pueden permanecer subterapéuticas (menos de 10 mcg/ml) durante un período significativo. La concentración plasmática máxima (C_{máx}) se alcanza aproximadamente a los 45 minutos después de 1 g por vía oral y aproximadamente a los 25 minutos después de una infusión intravenosa de 1 g [4].

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El paracetamol intravenoso (1 gr IV) da como resultado una C_{max} 70% más alta en comparación con una dosis oral bioequivalente (1 gr VO) (28,4 mcg/ml frente a 15,1 mcg/ml) [5]. Sin embargo, 45 min después de la administración de dosis equivalentes de paracetamol oral e intravenoso, el alivio del dolor fue igual para ambos tratamientos, y después de 2 h, el alivio del dolor fue superior en el grupo oral. En la práctica clínica, se ha demostrado que esta diferencia conduce a un inicio más rápido de la analgesia cuando se administra paracetamol por vía intravenosa [4]. Además, la administración intravenosa podría ser adecuada para entornos en los que se requiere una analgesia rápida y la administración oral o rectal es difícil o imposible, como el período perioperatorio [6]. Además, la vía rectal presenta algunas limitaciones para el período perioperatorio, como la impracticabilidad de uso y una farmacocinética menos predecible (que proporciona un efecto analgésico más prolongado que la vía intravenosa) [5].

El uso de paracetamol intravenoso ha mostrado numerosos beneficios en muchos estudios, incluyendo analgesia de buena calidad, menor consumo de opioides, menor duración de la estancia hospitalaria, alta más temprana de la unidad de cuidados posanestésicos y tiempo de extubación más temprano [5]. Estos beneficios se han reportado en cirugías asociadas con diferentes niveles de dolor, incluyendo cesárea [7], histerectomía abdominal total [8], amigdalectomía [9], discectomía lumbar [10], injerto de derivación de arteria coronaria [11], tiroidectomía [12], reemplazo de cadera o rodilla [13], cáncer de mama [14] y procedimientos de colecistectomía laparoscópica [15].

Por otro lado, el paracetamol oral también tiene un buen perfil clínico. Su efecto depende de la absorción, que a su vez depende de las circunstancias de administración. Aunque la biodisponibilidad global se calcula entre el 69 y el 84% de la dosis administrada, el área bajo la curva de absorción / tiempo en sujetos sanos es equivalente al paracetamol intravenoso [16]. A pesar de los beneficios farmacocinéticos teóricos del paracetamol intravenoso, la investigación ha demostrado que el número necesario a tratar (NNT) para una reducción del 50% del dolor posoperatorio es de 5,3 para el paracetamol intravenoso en comparación con 3,8 para el oral cuando ambos se administran a 1000 mg cada seis horas [17-18]. Algunas comparaciones directas no han mostrado diferencias significativas en las medidas de dolor intraoperatorio o posoperatorio entre 1000 mg de paracetamol oral versus intravenoso [16]. Se desconoce si un rápido alcance de la C_{max} -per se- confiere una ventaja analgésica duradera al paracetamol intravenoso sobre la vía oral. Una pregunta que permanece es: ¿qué tan segura y efectiva es la vía de administración con respecto a los parámetros de seguridad y alivio del dolor del paciente?

Otro factor que contribuye a la comparación del paracetamol administrado por vía oral o intravenosa son los costos. El costo del paracetamol intravenoso es mayor que el del paracetamol oral en dosis bioequivalentes. Esto puede afectar la decisión de administrar paracetamol por vía oral o intravenosa, especialmente a los proveedores de atención médica conscientes del presupuesto o en entornos de recursos limitados [19]. Sin embargo, aún no se ha realizado ninguna investigación estructural sobre este asunto.

JUSTIFICACIÓN

Una de las principales ventajas del paracetamol oral sobre el paracetamol intravenoso es el costo. El costo del paracetamol intravenoso es 400 veces mayor que el de las tabletas de paracetamol oral en dosis bioequivalentes, lo que lo hace menos atractivo para los proveedores de atención médica conscientes del presupuesto o para entornos de recursos limitados [4]. Intervenciones perioperatorias dirigidas a disminuir los costos y mejorar los resultados. La eficacia relativa del paracetamol intravenoso versus oral para el control del dolor posoperatorio ha sido objeto de controversia y no existe un solo estudio sobre la rentabilidad.

En conjunto, la eficacia y la seguridad de la administración intravenosa frente a la administración oral de paracetamol requieren una mayor investigación. Por esta razón, nuestro objetivo es evaluar sistemáticamente en pacientes adultos posoperatorios la eficacia, seguridad y costos asociados con la administración intravenosa versus oral de paracetamol como fármaco analgésico. Lo hacemos mediante la realización de una revisión sistemática, un metaanálisis, un análisis secuencial de ensayos y un análisis de costo-beneficio.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la eficacia y seguridad de la administración de paracetamol intravenoso versus oral en el control del dolor posoperatorio en adultos sometidos a todo tipo de cirugía?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Evaluar en participantes adultos sometidos a todo tipo de cirugía, la eficacia y seguridad de la administración intravenosa versus oral de paracetamol en el dolor posoperatorio.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Evaluar la intensidad del dolor postoperatorio medido mediante una escala de dolor validada. Clasificamos el dolor medido durante: 0-2 horas postoperatorias; 2-6 horas postoperatorias; 6-24 horas postoperatorias; y después de 24 horas postoperatorias en ambos grupos.
- Evaluar el consumo de opioides durante las primeras 24 horas postoperatorias en los dos grupos.
- Evaluar el tiempo transcurrido hasta la primera dosis de analgésico o dosis de rescate en los dos grupos.
- Evaluar la satisfacción de los participantes en los dos grupos.
- Evaluar el tiempo de alta de la unidad de cuidados posanestésicos y del hospital en los dos grupos.
- Evaluar eventos adversos como náuseas o vómitos; prurito; sedación en ambos grupos.
- Evaluar la concentración plasmática de paracetamol en los dos grupos.

MÉTODOS

DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Revisión sistemática, metaanálisis, análisis secuencial de ensayos y análisis de costo-beneficio.

Nuestra revisión sistemática se registró con PROSPERO del Instituto Nacional de Investigación en Salud (www.crd.york.ac.uk), número de registro CRD42019125241. Se siguió la declaración de elementos de informes preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis (PRISMA).

BÚSQUEDA DE LITERATURA

Realizamos una búsqueda sistemática de literatura electrónica en las bases de datos MEDLINE, Epub, Embase.com (Embase plus MEDLINE), Cochrane Central, Web of Science, LILACs y Google Scholar hasta Febrero de 2020 para identificar ensayos que compararon paracetamol intravenoso con oral en el entorno perioperatorio. Analizamos los siguientes registros de ensayos en busca de ensayos en curso y no publicados: Plataforma de registros de ensayos clínicos internacionales de la Organización Mundial de la Salud (<http://www.who.int/ictrp/en>) y ClinicalTrials.gov (Clinicaltrials.gov). Se examinaron las listas de referencias y las citas de los ensayos incluidos y las revisiones sistemáticas relevantes identificadas para obtener más referencias a ensayos adicionales. Cuando fue necesario, se estableció contacto con los autores de los ensayos para obtener información adicional. No se aplicó ninguna restricción de idioma a la búsqueda de estudios. Después de eliminar las citas duplicadas, dos autores (MM y AV) examinaron de forma independiente los resultados de la búsqueda en busca de ensayos elegibles. Las estrategias de búsqueda utilizadas se proporcionan en los datos complementarios (apéndice S1).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Definimos los criterios de inclusión y exclusión a priori. Se incluyeron solo ensayos controlados aleatorios (ECA) de grupos paralelos. Para su inclusión, los estudios debían haber seguido las características PICO:

- Pacientes: adultos (al menos 15 años) sometidos a cualquier tipo de cirugía.
- Intervención: paracetamol intravenoso para el tratamiento del dolor postoperatorio.
- Comparador: paracetamol oral para el tratamiento del dolor postoperatorio.
- Resultados: Resultado primario - Dolor posoperatorio mediante el uso de escalas de dolor validadas (intensidad del dolor y alivio del dolor en forma de escalas analógicas visuales, escalas categóricas o ambas). Usamos cuatro marcos de tiempo para evaluar el dolor durante el período posoperatorio: 1) desde el final de la cirugía hasta dos horas (0-2 horas), 2) desde dos horas hasta seis horas (2-6 horas), 3) desde seis horas hasta 24 horas (6 - 24 horas) y 4) más allá de las 24 horas (> 24 horas). Los resultados secundarios fueron el consumo de opioides durante las primeras 24 horas o según lo informado por los estudios, el tiempo hasta la primera solicitud de analgésico o la dosis de rescate (minutos), la satisfacción del paciente, la duración de la estadía en la unidad de cuidados posanestésicos (UCPA) o en el hospital, la presencia de náuseas y vómitos, presencia de prurito, sedación (medida en una escala continua como la Ramsay Sedation Scale 0 a 6 con sedación definida como 3 o más (sí / no)) y concentraciones plasmáticas de paracetamol.

Criterios de inclusión:

1. Ensayos clínicos aleatorizados (ECA) cegados o no cegados.
2. Estudios que evaluaron la eficacia analgésica del paracetamol intravenoso versus oral para el tratamiento del dolor postoperatorio, después de cualquier tipo de cirugía.
3. Estudios con al menos diez participantes asignados al azar a cada grupo de tratamiento.
4. Estudios con dosis única o dosis múltiples.
5. Estudios en los que las intervenciones se administraron preoperatoriamente, intraoperatoriamente o posoperatoriamente solas o en combinación con otro tratamiento analgésico.
6. Estudios en los que los participantes informaron sobre el alivio del dolor o la intensidad del dolor.

Criterios de exclusión:

1. Se excluyeron los siguientes: artículos de revisión, informes de casos, observaciones clínicas y estudios de dolor experimental o estudios sin aleatorización.

No se aplicó ninguna restricción de idioma a la búsqueda de los estudios.

EXTRACCIÓN Y RECOLECCIÓN DE DATOS

Los datos se extrajeron en una base de datos electrónica mediante formularios estandarizados de extracción de datos. Dos autores de la revisión realizaron esto de forma independiente (MM y AV) y resolvieron cualquier desacuerdo por consenso. Si persiste el desacuerdo, se consultó a un tercer autor de la revisión (JAC). Tradujimos los estudios en idiomas distintos al inglés y extrajimos los datos después de la traducción. Si los datos no estaban incluidos en el informe de investigación original, se estableció contacto con el autor correspondiente, independientemente de la edad de publicación.

Informamos el resultado primario de cada estudio incluido en nuestro metaanálisis. El resultado primario fue el resultado mencionado explícitamente como primario en el texto o la variable para la cual se realizó un cálculo del tamaño de la muestra o la variable que se informó por primera vez en la sección de resultados del estudio.

Si se estudiaron dos o más grupos que usaban diferentes vías de administración de paracetamol, solo usamos datos de las vías intravenosa y oral. La combinación de datos dicotómicos se realizó mediante una simple suma; para la combinación de datos continuos utilizamos las medias y desviaciones estándar cuando estaban disponibles. Se utilizó la herramienta de cálculo de RevMan® para obtener las desviaciones estándar de los errores estándar, los intervalos de confianza y los valores p para los resultados primarios en 3 estudios [20-22]. Los datos de la mediana y rango o rango intercuartílico se transformaron en media y desviación estándar utilizando el método informado por Wan X. et al [23] para dos estudios que proporcionaron datos para el resultado primario [24, 25]. Finalmente, los datos brutos se obtuvieron en un estudio poniéndose en contacto directamente con sus autores [26] y, de ser necesario, se estableció contacto con otros autores originales. Para los resultados secundarios, se utilizó la herramienta calculadora incluida en RevMan® para obtener las desviaciones estándar de los errores estándar, los intervalos de confianza y los valores p en 4 estudios [16, 20, 21, 26]. Los datos de

la mediana y rango o rango intercuartílico se transformaron en media y desviación estándar utilizando el método informado por Wan X. et al [23] (Wan X) para dos estudios [22, 25].

El consumo posoperatorio de equivalentes de miligramos de morfina (MME) se calculó a partir de otros opioides utilizando el sitio web: <http://opioidcalculator.practicalpainmanagement.com/conversion.php> ("Conversiones de opioides y calculadora de dosis de opioides").

EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO

Dos autores de la revisión (MM y AV) evaluaron de forma independiente el riesgo de sesgo en los estudios incluidos utilizando métodos Cochrane estándar y utilizando la herramienta para evaluar el riesgo de sesgo [27]. Cada dominio principal se evaluó como de bajo, poco claro o alto riesgo de sesgo y se presentó tanto en un resumen de "Riesgo de sesgo" como en un gráfico de "Riesgo de sesgo".

METAANÁLISIS CONVENCIONAL Y EVALUACIÓN DEL SESGO DE PUBLICACIÓN

Decidimos a priori realizar metaanálisis cuando se identificaron al menos dos estudios. Se utilizó Review Manager (RevMan®, versión 5.3) para el metaanálisis. Se aplicó el modelo de efectos aleatorios ya que se esperaba heterogeneidad clínica y metodológica entre los estudios. Calculamos el cociente de riesgos (RR) y el intervalo de confianza del 95% (IC del 95%); se utilizó la estadística I² para evaluar la heterogeneidad. Para todos los análisis, un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. Para nuestro resultado primario, realizamos gráficos en embudo para explorar el riesgo de sesgo de publicación.

ANÁLISIS SECUENCIAL DE ENSAYOS

Se realizó un análisis secuencial de ensayos (TSA) para el resultado primario. La TSA tiene como objetivo reducir el riesgo de errores de tipo 1 (resultados falsos positivos) y de tipo 2 (resultados falsos negativos) que se ha demostrado que afectan a los metanálisis [28]. Se calculó una curva Z acumulativa con el seguimiento correspondiente y los límites de futilidad. Calculamos el tamaño de la información requerida permitiendo un error de tipo 1 de 0.05 y un error de tipo 2 de

0.20. Se utilizó la diferencia de medias de la estimación del efecto del modelo de efectos aleatorios convencional, así como la varianza y la heterogeneidad. Si la curva Z acumulativa cruza el límite de futilidad o monitoreo de la TSA, hay evidencia suficiente y no se necesitan estudios adicionales. Si no es así, se necesitan más estudios para sacar conclusiones. Los cálculos se realizaron utilizando el software Trial Sequential Analysis (versión 0.9.5.10 Beta, Copenhagen Trial Unit, Copenhagen, Dinamarca).

SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE RECOMENDACIONES, VALORACIÓN, DESARROLLO Y EVALUACIÓN (GRADE)

Los presentamos utilizando el enfoque GRADE [29]. La calidad de la evidencia se disminuyó de alta a moderada, baja o muy baja calidad. La degradación fue realizada de forma independiente por dos revisores (MM y AV) y se llegó a un acuerdo por consenso. Las características de la evidencia que causó la degradación incluyen: 1. limitaciones en el diseño y la implementación de los estudios disponibles, lo que sugiere una alta probabilidad de sesgo (por ejemplo, estudios que no utilizan un diseño de placebo de doble simulación); 2. carácter indirecto de la evidencia (población indirecta, intervención, control o resultados); 3. inconsistencia de los resultados; 4. imprecisión de los resultados (amplios intervalos de confianza). Cuando uno de los elementos anteriores se evaluó como riesgo, la evidencia se degradó en dos niveles (riesgo muy grave) o en un nivel (riesgo grave). Usamos las siguientes interpretaciones de esta evaluación de la calidad de la evidencia para nuestro resultado primario: 1) Alta calidad: Es muy poco probable que la investigación adicional altere la confianza en la estimación del efecto; 2) Calidad moderada: Es probable que la investigación adicional altere la confianza en la estimación del efecto; 3) Baja calidad: Es muy probable que la investigación adicional altere la confianza en la estimación del efecto; 4) Calidad muy baja: La confianza en la estimación del efecto es muy pequeña.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este proyecto consiste en una revisión sistemática considerada un tipo de estudio secundario; cuya metodología se basa en la revisión de artículos ya publicados, principalmente ensayos clínicos. Dado que no habrá contacto con pacientes ni acceso a información de historias clínicas o cualquier otro dato que pueda afectar la confidencialidad de los sujetos de estudio, o generar algún riesgo o tener implicaciones legales, no se requiere aval ético institucional para su ejecución.

Principios éticos

Se cumplirán con los principios fundamentales de la bioética: Principios de Beneficencia y No Maleficencia, teniendo la obligación de actuar en beneficio de otros, promoviendo sus legítimos intereses y suprimiendo prejuicios, así como también absteniéndonos de realizar acciones que puedan causar daño o perjudicar a otros. Otro de los principios éticos que se cumplirá será el Principio de Confidencialidad, no revelando la identidad de los pacientes ni sus particularidades anotadas en las historias clínicas.

Se han tenido en cuenta las normas bioéticas internacionales vigentes en la actualidad como son el código de Nuremberg, una serie de serie de principios que rigen la experimentación con seres humanos; la declaración de Helsinki, un documento creado por la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos; y el informe de Belmont, documento creado por el Departamento de Salud, Educación y Bienestar de los Estados Unidos. De esta forma, cumpliremos con las reglas básicas al realizar una investigación con seres humanos.

RESULTADOS

La figura 1 muestra el diagrama de flujo de nuestra selección de estudios. De los 3.404 estudios recuperados, 14 fueron potencialmente elegibles para ser incluidos y se sometieron a una evaluación de la calidad metodológica. La Tabla 1 contiene los detalles de los estudios incluidos [16, 20-22, 24-26, 30-36]. Todos los estudios incluidos se revisaron en texto completo. Se estableció contacto por correo electrónico con los autores de tres estudios para complementar la información sobre los resultados [22, 26, 31]. Derivamos las desviaciones estándar para tres ensayos [20-22] y la media (DE) para dos ensayos [24, 25]. Los datos complementarios (Tabla S1) proporcionan definiciones exactas de los resultados analizados en los estudios incluidos.

La calidad metodológica de los estudios se muestra en la Figura 2. La mayoría de los dominios metodológicos se informaron de manera deficiente en la mayoría de los ensayos, mientras que la información proporcionada reveló altos riesgos de sesgo para tres ensayos.

Resultado primario:

Dolor posoperatorio

La Figura 3 muestra el metaanálisis convencional para el resultado primario durante 0 a 2 horas [16, 20, 21, 24, 26, 31, 34, 36], 2 a 6 horas [21, 25, 26, 36], 6 - 24 horas [21, 22, 25, 26, 30, 31, 36] y > 24 horas [22, 30] respectivamente. Al comparar el paracetamol oral con el intravenoso, la diferencia media de las puntuaciones de dolor a las 0-2 horas fue de -0,17 con un intervalo de confianza del 95% de -0,45 a 0,10. Las puntuaciones de dolor a las 2 a 6 horas, 6 a 24 horas y > 24 horas mostraron diferencias medias de -0,09, 0,06 y 0,13 respectivamente (Figura 3).

Resultados secundarios:

Consumo de opioides durante las primeras 24 horas

Diez estudios informaron el consumo de opioides [20-22, 24-26, 30, 31, 34, 36], estandarizado a equivalentes de morfina intravenosa. Al comparar el consumo de opioides para paracetamol intravenoso versus oral, la diferencia media estimada fue

de -0,13 con un intervalo de confianza del 95% de -1,75 a 1,49. El diagrama de efectos se muestra en la Figura complementaria S2.

Tiempo hasta la primera solicitud de analgésico o dosis de rescate

Este resultado se informó en 6 estudios [16, 22, 25, 31, 33, 34]. La diferencia media fue de -0,19 minutos con un intervalo de confianza del 95% de -4,20 a 3,82. El diagrama de efectos se muestra en la Figura complementaria S2.

Figura 1. Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica.

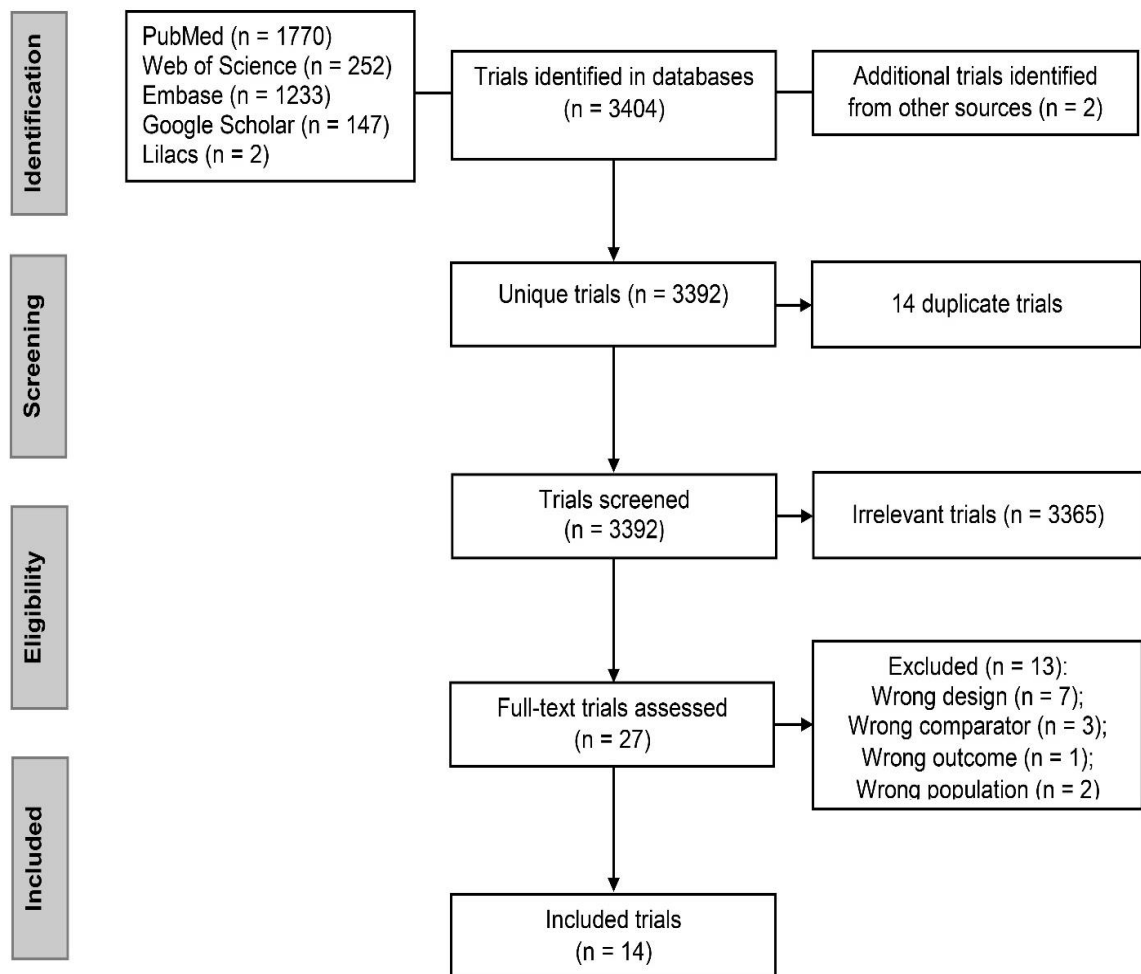


Tabla 1. Detalles de 14 ensayos controlados aleatorios de paracetamol perioperatorio intravenoso versus oral.

Trial	Number of patients		Surgery	Paracetamol dose and timing		Primary outcome	Peri-operative analgesia
	i.v.	p.o.		i.v.	p.o.		
Brett et al. [20]	10	20	Knee arthroscopy	1 g just before surgery	1 g up to 60 min before surgery	Plasma concentration	Intra-operative fentanyl
Politi et al. [21]	63	57	Hip and knee arthroplasty	1 g before surgery and 6-hourly for 24 h	1 g before surgery and 6-hourly for 24 h	Opioid dose Pain (10 cm VAS) 4-hourly for 24 h	Pre-operative celecoxib and oxycodone. Intra-operative bupivacaine. Postoperative hydromorphone, oxycodone, oxycontin and celecoxib
Plunkett et al. [26]	32	28	Cholecystectomy	1 g 1 h before surgery and 4 h later	1 g 1 h before surgery and 4 h later	Pain scores differences from baseline first 24 h (NRS)	Intra-operative fentanyl and hydromorphone and subsequent narcotic doses
Fenlon et al. [16]	63	65	Third molar	1 g after induction of anaesthesia	1 g 45 min before surgery	Pain (10 cm VAS) at 1 h after surgery	Intra-operative fentanyl. Postoperative rescue diclofenac
Westrich et al. [30]	77	77	Total hip arthroplasty	1 g 30 min after admission to the PACU	1 g 30 min after admission to the PACU	Pain scores (NRS) with activity POD 1 Cumulative opioid between POD 0–3 Opioid-related side effects POD 1	Intra-operative ketorolac. Postoperative ketorolac, meloxicam and patient-controlled epidural analgesia with bupivacaine and clonidine
Bhoja et al. [31]	50	51	Endoscopic sinus surgery	1 g 1 h before surgery end	1 g 1 h before anaesthesia start	Pain scores (10 cm VAS) 1 h postoperative	Pre-operative celecoxib
Pettersson et al. [24]	40	40	Coronary artery bypass graft	1 g 6-hourly after extubation until 0900 next morning	1 g 6-hourly after extubation until 0900 next morning	Opioid dose Nausea, vomiting Pain (10 cm VAS)	Pre-operative morphine or ketobemidone. Intra-operative fentanyl. Postoperative ketobemidone and aspirin
Wilson et al. [22]	47	47	Elective caesarean section	1 g postoperative and 8-hourly x 2	1 g postoperative and 8-hourly x 2	Opioid dose to 24 h	Intra-operative spinal bupivacaine with fentanyl and morphine. Postoperative ketorolac, oxycodone and morphine
Hickman et al. [25]	245	241	Knee or hip arthroplasty	1 g intra-operative	1 g 80 min pre-operative	Opioid dose to 24 h postoperative	Pre-operative celecoxib, pregabalin paracetamol (1 g). Postoperative paracetamol (1 g), methocarbamol, tramadol, oxycodone and hydromorphone
Van der Westhuizen et al. [32]	54	52	Ear, nose and throat or orthopaedic	1 g on induction of anaesthesia	1 g 30 min before surgery	Plasma concentration every 30 min for 240 min	Not specified
Mahajan et al. [33]	50	50	Elective caesarean section	10–15 mg.kg ⁻¹ 20 min before surgery end	650 mg 20 min before surgery	Analgesia duration Pain (10 cm VAS) 2-hourly to 24 h postoperative	Spinal bupivacaine. Rescue diclofenac
O'Neal et al. [34]	57	58	Knee arthroplasty	1 g at the end of surgery	1 g at the end of surgery	Pain scores (NRS 11 point) every 15 min for up to 4 h	Pre-operative celecoxib and oxycodone. Intra-operative pericapsular ropivacaine, ketorolac, clonidine
Pettersson et al. [35]	7	14	Varicose vein, hernia, knee arthroscopy	2 g propacetamol postoperative	1 and 2 g postoperative	Plasma concentration at 80 min	Lornoxicam
Patel et al. [36]	44	56	Laparoscopic unilateral hernia repair surgery	1 g after induction of anaesthesia	975 mg 15 min before entering the operating room	Pain scores (NRS 0–10) at rest and 1 h on PACU, and 6 h postoperative Opioid use intra-operatively and in the PACU	Intra-operative opioids and bupivacaine for infiltration prior and on closure of the incision sites. Postoperative oxycodone and fentanyl; in some cases, used hydromorphone

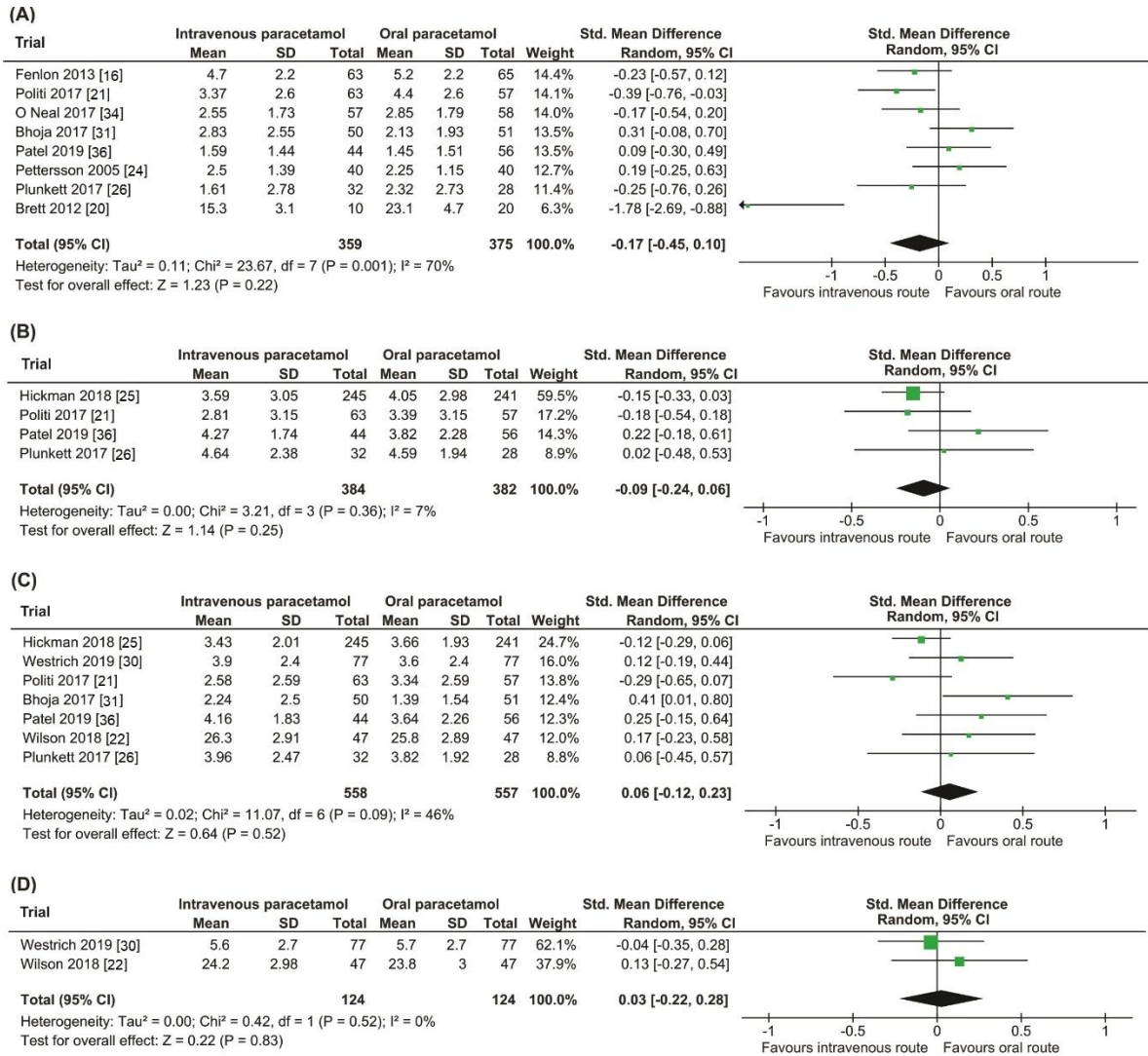
i.v., intravenous; *p.o.*, oral; VAS, visual analogue scale; NRS, numerical rating scale; PACU, post-anaesthesia care unit; POD, postoperative days.

Figura 2. Evaluación del riesgo de sesgo de los ensayos incluidos mediante la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bhoja 2017 [31]	+	?	?	+	?	?	?
Brett 2012 [20]	+	+	-	+	?	?	?
Fenlon 2013 [16]	+	+	+	?	?	?	?
Hickman 2018 [25]	+	+	+	?	?	?	?
Mahajan 2017 [33]	?	?	?	?	?	?	?
O Neal 2017 [34]	+	+	?	?	?	?	?
Patel 2019 [36]	+	?	+	+	?	?	?
Pettersson 2004 [35]	?	+	?	?	+	?	?
Pettersson 2005 [24]	?	+	?	?	?	?	?
Plunkett 2017 [26]	+	+	+	+	?	?	?
Politi 2017 [21]	?	?	?	?	?	?	?
Van der Westhuizen 2011 [32]	?	+	-	?	?	?	?
Westrich 2019 [30]	+	+	+	+	?	?	?
Wilson 2018 [22]	+	-	-	-	?	?	?

?, riesgo poco claro; -, alto riesgo; +, riesgo bajo.

Figura 3. Diagrama de efectos del dolor postoperatorio después del paracetamol perioperatorio intravenoso frente a oral.



(A) 0–2 h; (B) 2–6 h; (C) 6–24 h; (D) >24 h.

Duración de la estadía en el área de recuperación u hospital

La estancia en el área de recuperación solo fue informada por 5 estudios [20, 25, 26, 34, 36], donde hubo una diferencia media de -1,56 minutos a favor del paracetamol intravenoso, con un intervalo de confianza de -14,49 a 11,38. Por otro lado, la estancia hospitalaria se informó en 3 estudios [22, 25, 30] y su diferencia media fue de 1,14 horas a favor del paracetamol oral, con un intervalo de confianza

de -0,54 a 2,83. El diagrama de efectos se muestra en la Figura complementaria S2.

Satisfacción del paciente

La satisfacción del paciente se informó sólo en dos estudios [22, 30], la diferencia media estimada fue de 0,01 con un intervalo de confianza del 95% de -0,24 a 0,26. El diagrama de efectos se muestra en la Figura complementaria S2.

Presencia de náuseas y vómitos

Se notificaron náuseas y vómitos posoperatorios en cinco estudios [22, 24, 25, 31, 33]. El resultado en estudio se presentó en 124 de 427 pacientes en el grupo oral frente a 123 de 431 pacientes en el grupo intravenoso (Odds Ratio 0,98 con un intervalo de confianza del 95% de 0,72 a 1,33). El diagrama de efectos se muestra en la Figura complementaria S2.

Presencia de prurito

El prurito se informó sólo en un estudio [22]. Estuvo presente en 14 de 47 pacientes en el grupo oral frente a 8 de 47 pacientes en el grupo intravenoso.

Sedación

No hubo estudios que informaran este resultado.

Concentraciones plasmáticas de paracetamol

Las concentraciones plasmáticas de paracetamol se informaron en tres estudios [20, 32, 35]. Debido a las diferentes unidades de medida y los diferentes puntos temporales, no pudimos sintetizar los datos en un metaanálisis. Brett y col. [20] encontraron concentraciones plasmáticas más altas de paracetamol 30 minutos después de la llegada del paciente a la sala de recuperación en el grupo intravenoso. Otro estudio [35] informó concentraciones plasmáticas de paracetamol significativamente más altas 20 minutos después de la administración de 2 g de

paracetamol en el grupo intravenoso, a los 40 minutos después de la administración de esta misma dosis no se observó una diferencia significativa entre los dos grupos, sin embargo, 80 minutos más tarde, las concentraciones de paracetamol fueron significativamente más altas en el grupo oral. Por otro lado, Van der Westhuizen [32] informó valores más altos en la concentración plasmática de paracetamol hasta 240 minutos después de la administración de dosis equivalentes de paracetamol en el grupo intravenoso.

Gráficos de embudo

Los gráficos en embudo para el análisis del resultado primario se muestran en la Figura complementaria S1. Los gráficos son simétricos y no sugieren sesgo de publicación.

Análisis secuencial de ensayos

Se aplicó el análisis secuencial del ensayo para el resultado primario, dolor posoperatorio durante los cuatro períodos de tiempo establecidos. Al igual que con el metaanálisis convencional, se incluyeron todos los ensayos que proporcionaron datos en cada período. La curva Z acumulativa (línea azul) no cruza tanto el límite de seguimiento secuencial del ensayo como el límite de futilidad para cada período de tiempo (Figura 4), lo que indica que el metaanálisis no tenía la potencia suficiente para responder la pregunta clínica definida.

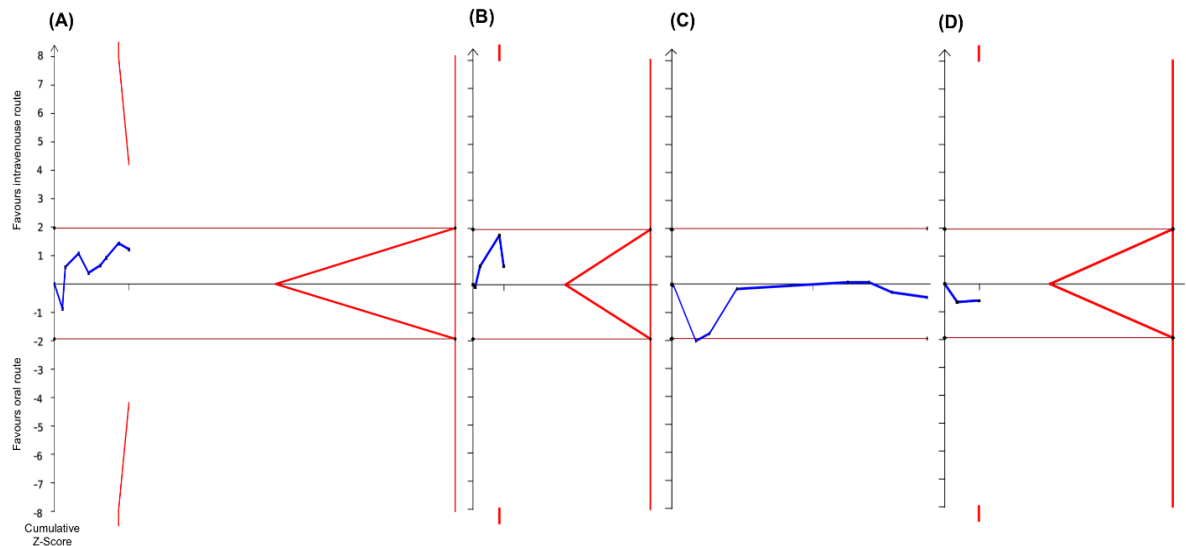
Clasificación de Recomendaciones, Valoración, Desarrollo y Evaluación (GRADE)

Asignamos el nivel GRADE de "baja calidad" a nuestro resultado primario "dolor posoperatorio". Esta evaluación se basó en 1) el riesgo de sesgo, demostrado con un "riesgo de sesgo poco claro" para la mayoría de los dominios y 2) la imprecisión debido a los grandes intervalos de confianza. En nuestra evaluación, no hubo mayor riesgo de los restantes criterios GRADE: inconsistencia, indirecta y sesgo de publicación.

En resumen, la vía de administración de paracetamol no afectó al dolor posoperatorio (Figuras 3 y 4). No hubo ensayos suficientes para cuestionar los efectos de los estudios pequeños. La vía de administración de paracetamol no afectó ninguno de los resultados secundarios. La calidad de la evidencia se calificó

como "baja" para un efecto de la vía de administración de paracetamol sobre el dolor posoperatorio.

Figura 4. Análisis secuencial de ensayos (TSA) para paracetamol perioperatorio intravenoso versus oral para el dolor posoperatorio.



(A) 0-2 h (734 participantes); (B) 2-6 h (766 participantes); (C) 6-24 h (1115 participantes); (D) > 24 h (248 participantes). El punto de interés es si la evidencia acumulada de un efecto (curva Z, línea azul) traspasa los límites de la TSA (línea roja) a favor del paracetamol intravenoso (por encima de la línea roja superior) o a favor del paracetamol oral (por debajo de la línea roja inferior). La evidencia acumulada no favorece ninguna ruta. Evidencia adicional podría traspasar un límite de efecto, o podría traspasar los límites de futilidad clínica, establecido en un puntaje $Z < 1,96$ (líneas rojas acñadas a la derecha). En este límite, se podrían esperar respuestas definitivas después de estudiar un total de 3948 participantes (0-2 h), 14.336 participantes (2-6 h), un número indeterminado de participantes (6-24 h) y 4514 participantes (> 24 h), asumiendo alfa 0.05 y beta 0.20.

Análisis costo-beneficio

Se realizó un enfoque pragmático para los análisis de costo-beneficio ya que todos los estudios incluidos no informaron de manera consistente factores clínicos importantes (p. Ej., medicación opioide, complicaciones). El número de readmisiones o seguimiento no se informó en los estudios. Esto hizo que no fuera posible un análisis de costo-beneficio realista, pero queremos tener en cuenta los costos.

Costos de nivel individual

Observamos la diferencia de costo pura entre la medicación intravenosa y oral en varios países occidentales. Estos resultados muestran que los costos asociados con la administración intravenosa y oral están entre £ 1,92 - 1,95 (€ 2,18-2,21 / US \$ 2,36-2,39) y £ 0,15 - 0,19 (€ 0,17-0,22 / US \$ 0,18-0,23) por dosis de 500 mg y 1000 mg, respectivamente. A nivel individual, las diferencias de costos entre la administración intravenosa versus la oral no hacen una gran diferencia, especialmente si se tienen en cuenta los costos totales de una admisión total (por ejemplo, cirugía, duración de la estadía en el área de recuperación y el hospital, medicación adicional, seguimiento). Somos conscientes de que estos precios solo pueden ser representativos de los países de Europa occidental, pero no generalizables para el resto del mundo.

Costos a nivel hospitalario

Para brindar más información, solicitamos los datos del inventario de dosis de paracetamol intravenoso en nuestro centro médico universitario. Nuestro hospital académico cuenta con 525 habitaciones individuales con alrededor de 31 023 ingresos cada año. Descubrimos que en 2018 se administraron por vía intravenosa a los pacientes alrededor de 1542 y 46623 dosis de paracetamol de 500 mg y 1000 mg, respectivamente. Hasta el 13 de noviembre de 2019, estos números serán 956 y 53 546 de 500 mg y 1000 mg, respectivamente. Los costos de la administración intravenosa de paracetamol para ambas dosis oscilan entre £ 86 075,49 - 106 250,22 (€ 97 558 - 120 420 / US \$ 105411,31 - 130 113,68). Suponiendo que podamos cambiar de administración intravenosa a oral en el 50% de los pacientes, lo cual es una suposición bastante cuidadosa, ya que hay muy pocas contraindicaciones para el paracetamol oral e indicaciones aún menos fuertes para la vía intravenosa, esto ya produciría una reducción de costos de alrededor de £ 38 872,91 - 47 966,54 (€ 43 959,60 - 54 239,05 / US \$ 47498,30 - 58 605,24) por año para un gran hospital universitario, solo en lo que respecta al paracetamol. Si el 25%, 75% o incluso el 100% de los pacientes cambiaran a la administración oral, las reducciones de costes estarían en el rango de £ 19 436,46 - 94 240,96 (€ 21 979,80 - 106 556,54 / US \$ 24 379,47-117 706,91), respectivamente. En la Tabla complementaria S2 se presentan los costos totales, las reducciones de costos para cada dosis y las reducciones de costos para los diferentes porcentajes de cambio a la administración oral.

DISCUSIÓN

Utilizando un metaanálisis convencional, el resultado primario bajo análisis del dolor posoperatorio mostró que al comparar el paracetamol oral con el intravenoso a las 0-2 horas, 2-6 horas, 6-24 horas y > 24 horas, las puntuaciones medias de dolor no fueron significativamente diferentes. La TSA indicó que no se alcanzó el tamaño de información requerido para sacar conclusiones claras para responder la pregunta clínica definida con respecto al dolor posoperatorio (que en los ensayos prospectivos sería igual a un estudio de poca potencia). También observamos que el consumo de opioides durante las primeras 24 horas, el tiempo hasta la primera solicitud de analgésico, el tiempo de estancia en el área de recuperación y en el hospital y la presencia de náuseas y vómitos, en los estudios que se reportaron, no mostraron diferencias estadísticamente significativas. Rara vez se informó sobre la satisfacción del paciente y la presencia de prurito. Las concentraciones plasmáticas de paracetamol fueron muy variables debido a las diferentes dosis y tiempos de medición, con picos plasmáticos en diferentes momentos en ambas vías de administración (intravenosa versus oral), sin poder llegar a una conclusión concreta. En general, la calidad de la evidencia disponible fue baja.

En 2015, se publicó una revisión sistemática que compara el paracetamol intravenoso frente al oral para el dolor en pacientes en general, no específicamente en el contexto perioperatorio [19]. Los estudios incluidos fueron ensayos aleatorios en adultos que informaron al menos un resultado clínico o farmacocinético. De acuerdo con nuestros resultados, esos autores no encontraron diferencias significativas en la eficacia entre las dos vías de administración y no hubo evidencia que sugiera que una mayor biodisponibilidad de la vía intravenosa mejore los resultados de eficacia. Además, la evaluación del riesgo de sesgo no estaba clara para una gran cantidad de dominios en ese estudio.

El único metaanálisis que compara el paracetamol intravenoso y oral para el dolor en el período perioperatorio se publicó en 2018, pero se limitó a pacientes sometidos a una artroplastia total de rodilla y cadera [37]. Incluyeron solo dos estudios con 236 pacientes y demostraron que no había diferencias significativas entre los grupos con respecto a las puntuaciones de dolor posoperatorio y los requisitos de opioides a las 12, 24 o 48 horas, con un riesgo de sesgo no despreciable. Estos hallazgos y también los relacionados con el consumo posoperatorio de opioides están de acuerdo con nuestros resultados utilizando diferentes períodos de tiempo de evaluación e incluyendo una amplia gama de procedimientos quirúrgicos. A pesar de las diferencias en la población, ambos metaanálisis encontraron resultados similares para la medida de resultado primaria: no hubo diferencias importantes en cuanto al control del dolor con evidencia resumida de baja calidad.

Un estudio observacional reciente que evaluó la efectividad del paracetamol oral versus intravenoso, con más de un millón de pacientes en cirugía de artroplastias de cadera y rodilla, no encontró un beneficio superior de la administración intravenosa, ni en términos de administración de opioides, riesgo de complicaciones relacionadas con los opioides, duración del hospital estancias, ni costo de hospitalización [38]. Teniendo en cuenta estos antecedentes, argumentamos que actualmente no hay evidencia directa de superioridad de la vía intravenosa frente a la oral para el dolor posoperatorio. Sin embargo, la TSA indica que el número de pacientes incluidos en el metaanálisis no es suficiente para permitir una conclusión definitiva sobre el control del dolor posoperatorio.

Con base en lo anterior, surge la pregunta si estos hallazgos son clínicamente relevantes. El uso de métodos de evaluación del dolor basados en EVA, a pesar de su poder como herramienta de medición e investigación, puede resultar tentador sobrestimar la importancia clínica de las pequeñas diferencias en las puntuaciones solo porque alcanzan significación estadística. Algunos autores sostienen que las diferencias mínimas clínicamente significativas en las puntuaciones de dolor de la EVA pueden ser tan bajas como 0,9 cm [39]. Considerando que ninguno de nuestros resultados superó esta diferencia mínima, podemos concluir que no hubo diferencias clínicamente significativas.

Aceptando esta incertidumbre, hicimos todo lo posible para agregar la dimensión del costo en los análisis. El análisis es limitado debido a la disponibilidad de datos públicos y, por lo tanto, nos centramos en nuestro propio hospital y los precios para los Países Bajos. Sin embargo, nuestro análisis pragmático mostró que existe una gran diferencia en los costos entre la administración intravenosa y oral de paracetamol. En un gran hospital académico, el cambio de la administración intravenosa a la oral puede producir una disminución significativa en los costos, esto solo para el paracetamol. Para futuras investigaciones, sería relevante estudiar si estas diferencias de costos son generalizables a otros países que no sean de Europa Occidental. Además, adoptando una perspectiva más macroeconómica sobre esta cuestión [40].

La Organización Mundial de la Salud define la calidad de la atención como la atención médica que se enfoca en ser segura, minimizando al máximo y eficaz los riesgos para el paciente en base a la evidencia científica. Esta definición también considera la equidad y centrado en las personas [41]. Finalmente, pero no menos importante, cualquier tratamiento debe ser “eficiente” en términos que maximicen el uso de recursos y minimicen los costos de suministros y medicamentos. Seguramente, esta definición se aplica a pacientes hospitalizados y también perioperatorios. Hasta donde sabemos y en base a los resultados de este metaanálisis, la práctica actual de un amplio uso rutinario de paracetamol

intravenoso en el período perioperatorio no está en consonancia con esta afirmación. El uso de vía intravenosa no justifica el elevado costo en todos los pacientes.

Existen limitaciones en nuestro estudio. Primero, la mayoría de los ensayos presentaron informes incompletos y datos de resultado incompletos. Se incluyeron catorce ensayos en nuestra revisión sistemática y doce de ellos se incluyeron en al menos un análisis cuantitativo. En general, la evidencia disponible se clasificó como de "baja calidad". En segundo lugar, tenemos que lidiar con una alta incertidumbre (debido a intervalos de confianza muy altos) de los datos de resultado originales, así como con cierta transformación de los datos de resultado de los artículos originales. Como consecuencia, algunos ensayos con un tamaño de muestra grande presentaron una contribución promedio ponderada relativamente baja al metaanálisis. En tercer lugar, el análisis pragmático de costos que se realizó podría tener una generalización limitada, ya que los datos se toman solo de un hospital universitario importante en los Países Bajos. Aunque, existen reportes de pequeños hospitales comunitarios en Estados Unidos, en los que analizaron los altos costos del paracetamol intravenoso y decidieron limitar su amplio uso [42].

CONCLUSIONES

Nuestro estudio resume la falta de evidencia de apoyo que justifique el uso de paracetamol intravenoso antes que oral para el tratamiento del dolor posoperatorio. De acuerdo con estudios previos centrados en pacientes no operados o solo en un tipo de cirugía, pudimos demostrar para todos los tipos de cirugía que no existe una diferencia clínica o estadística convincente. Sin embargo, persiste la incertidumbre acerca de la eficacia al comparar ambas rutas, porque los estudios disponibles proporcionan solo evidencia de baja calidad y la TSA indica que la evidencia actual aún no es suficiente para proporcionar una conclusión definitiva. Nuestros análisis de costo-beneficio mostraron que son posibles reducciones considerables de costos al cambiar a paracetamol oral. Con estos hallazgos en mente, creemos que el paracetamol intravenoso solo debe usarse en ensayos clínicos o cuando la vía oral está contraindicada.

REFERENCIAS

1. Jahr J, Lee V. Intravenous acetaminophen. *Anesthesiology Clinics* 2010; 28: 619–45.
2. Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. *Anesthesiology* 2000; 93: 1123–33.
3. Nimmo WS, Duthie DJ. Pain relief after surgery. *Anaesthesia and Intensive Care* 1987; 15:68–71.
4. Oscier CD, Milner QJW. Peri-operative use of paracetamol. *Anaesthesia* 2009; 64:65–72.
5. Jahr JS, Filocamo P, Singh S. Intravenous acetaminophen: a review of pharmacoeconomic science for perioperative use. *American Journal of Therapeutics* 2013; 20: 189 –99.
6. Gollamudi J, Marks S. Oral versus intravenous acetaminophen #302. *Journal of Palliative Medicine* 2016; 19: 231–2.
7. Alhashemi JA1, Alotaibi QA, Mashaat MS, Kaid TM, Mujallid RH, Kaki AM. Intravenous acetaminophen vs oral ibuprofen in combination with morphine PCIA after Cesarean delivery. *Can J Anaesth* 2006;53(12):1200-1206.
8. Arici S, Gurbet A, Türker G, Yavaşcaoğlu B, Sahin S. Preemptive analgesic effects of intravenous paracetamol in total abdominal hysterectomy. *Agri* 2009;21(2):54-61.
9. Atef A, Fawaz AA. Intravenous paracetamol is highly effective in pain treatment after tonsillectomy in adults. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008;265(3):351-355.
10. Grundmann U, Wörnle C, Biedler A, Kreuer S, Wrobel M, Wilhelm W. The efficacy of the non-opioid analgesics parecoxib, paracetamol and metamizol for postoperative pain relief after lumbar microdiscectomy. *Anesth Analg* 2006;103(1):217-222.
11. Cattabriga I, Pacini D, Lamazza G, et al. Intravenous paracetamol as adjunctive treatment for postoperative pain after cardiac surgery: a double blind randomized controlled trial.. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32(3):527-351.
12. Hong JY, Kim WO, Chung WY, Yun JS, Kil HK. Paracetamol reduces postoperative pain and rescue analgesic demand after robot-assisted endoscopic thyroidectomy by the transaxillary approach. *World J Surg* 2010;34(3):521-526.
13. Sinatra RS, Jahr JS, Reynolds LW, Viscusi ER, Groudine SB, Payen-Champenois C. Efficacy and safety of single and repeated administration of 1 gram intravenous acetaminophen injection (paracetamol) for pain management after major orthopedic surgery. *Anesthesiology* 2005;102(4):822-831.
14. Kampe S, Warm M, Landwehr S, Dagtekin O, Hausmann S, Paul M, Pilgram B, Kiencke P. Clinical equivalence of IV paracetamol compared to IV dipyron for postoperative analgesia after surgery for breast cancer. *Curr Med Res Opin* 2006;22(10):1949-1954.

15. Tiippana E, Bachmann M, Kalso E, Pere P. Effect of paracetamol and coxib with or without dexamethasone after laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52(5):673-680.
16. Fenlon S, Collyer J, Giles J, et al. Oral vs intravenous paracetamol for lower third molar extractions under general anaesthesia: is oral administration inferior? *British Journal of Anaesthesia* 2013; 110: 432–7.
17. Tzortzopoulou A, McNicol ED, Cepeda MS, Francia MB, Farhat T, Schumann R. Single dose intravenous propacetamol or intravenous paracetamol for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;5(10):CD007126.
18. Toms L, McQuay HJ, Derry S, Moore RA. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;4:CD004602.
19. Jibril F, Sharaby S, Mohamed A, Wilby KJ. Intravenous versus oral acetaminophen for pain: systematic review of current evidence to support clinical decision-making. *Canadian Journal of Hospital Pharmacy* 2015; 68: 238–47.
20. Brett CN, Barnett SG, Pearson J. Postoperative plasma paracetamol levels following oral or intravenous paracetamol administration: a double-blind randomised controlled trial. *Anaesthesia and Intensive Care* 2012; 40: 166–71.
21. Politi JR, Davis RL, Matrka AK. Randomized prospective trial comparing the use of intravenous versus oral acetaminophen in total joint arthroplasty. *Journal of Arthroplasty* 2017; 32: 1125–7.
22. Wilson SH, Wolf BJ, Robinson SM, Nelson C, Hebbar L. Intravenous vs oral acetaminophen for analgesia after cesarean delivery: a randomized trial. *Pain Medicine* 2019; 20: 1584–91.
23. Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Medical Research Methodology* 2014;14: 135.
24. Pettersson PH, Jakobsson J, Owall A. Intravenous acetaminophen reduced the use of opioids compared with oral administration after coronary artery bypass grafting. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2005; 19: 306–9.
25. Hickman SR, Mathieson KM, Bradford LM, Garman CD, Gregg RW, Lukens DW. Randomized trial of oral versus intravenous acetaminophen for postoperative pain control. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2018; 75: 367–75.
26. Plunkett A, Haley C, McCoart A, et al. A preliminary examination of the comparative efficacy of intravenous vs oral acetaminophen in the treatment of perioperative pain. *Pain Medicine* 2017; 18: 2466–73.
27. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al. (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019.
28. Imberger G, Thorlund K, Glud C, Wetterslev J. False-positive findings in Cochrane meta-analyses with and without application of trial sequential analysis: an empirical review. *British Medical Journal Open* 2016; 6: e011890.

29. Andrews JC, Schunemann HJ, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation –determinants of a recommendation’s direction and strength. *Journal of Clinical Epidemiology* 2013; 66: 726–35.
30. Westrich G, Birch GA, Muskat AR, et al. Intravenous vs oral acetaminophen as a component of multimodal analgesia after total hip arthroplasty: a randomized, blinded trial. *Journal of Arthroplasty* 2019; 34: S215–20.
31. Bhoja R, Ryan MW, Klein K, et al. Intravenous vs oral acetaminophen in sinus surgery: a randomized clinical trial. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology* 2020; 1–6. <http://dx.doi.org/10.1002/lio2.375>.
32. Van der Westhuizen J, Kuo P, Reed PW, Holder K. Randomised controlled trial comparing oral and intravenous paracetamol (acetaminophen) plasma levels when given as preoperative analgesia. *Anaesthesia and Intensive Care* 2011; 39: 242–6.
33. Mahajan L, Mittal V, Gupta R, Chhabra H, Vidhan J, Kaur A. Study to compare the effect of oral, rectal, and intravenous infusion of paracetamol for postoperative analgesia in women undergoing cesarean section under spinal anesthesia. *Anesthesia Essays and Researches* 2017; 11: 594–8.
34. O’Neal JB, Freiberg AA, Yelle MD, et al. Intravenous vs oral acetaminophen as an adjunct to multimodal analgesia after total knee arthroplasty: a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Journal of Arthroplasty* 2017; 32: 3029–33.
35. Pettersson PH, Owall A, Jakobsson J. Early bioavailability of paracetamol after oral or intravenous administration. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2004; 48: 867–70.
36. Patel A, Pai BHP, Diskina D, et al. Comparison of clinical outcomes of acetaminophen IV vs PO in the perioperative setting for laparoscopic inguinal hernia repair surgeries: A triple blinded, randomized controlled trial. *Journal of Clinical Anesthesia* 2019; 61: 109628.
37. Sun L, Zhu X, Zou J, Li Y, Han W. Comparison of intravenous and oral acetaminophen for pain control after total knee and hip arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2018; 97:1–8.
38. Stundner O, Poeran J, Ladenhauf HN, et al. Effectiveness of intravenous acetaminophen for postoperative pain management in hip and knee arthroplasties: a population-based study. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2019; 44:565–72.
39. Kelly AM. Does the clinically significant difference in visual analog scale pain scores vary with gender, age, or cause of pain? *Academic Emergency Medicine*. 1998; 5 (11): 1086–90
40. Richebe P. Intravenous acetaminophen: questions on new perioperative applications for Canadian anesthesiologists. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1007/s12630-020-01569-9>
41. World Health Organization. What is Quality of Care and why is it important?

[Internet]. [Cited 27 December 2019]. Available from: https://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/quality-of-care/definition/en/

42. Prince JS, Dungy D. When IV acetaminophen costs skyrocketed, one health system did some new math. Drug Topics 2015. <https://www.drugtopics.com/health-system-news/when-iv-acetaminophen-costs-skyrocketed-one-health-system-did-some-new-math> (accessed 18/01/2020).

INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

Apéndice S1. Estrategia de búsqueda de ensayos controlados aleatorios de paracetamol intravenoso perioperatorio versus oral.

Embase.com (Embase plus MEDLINE)

'surgery'/exp AND ('paracetamol'/exp OR 'intravenous drug administration'/exp) AND ('oral drug administration'/exp OR 'administration, oral' OR 'drug administration, oral' OR 'oral administration' OR 'oral drug administration' OR 'oral drug intake' OR 'p.o. administration' OR 'p.o. dosage' OR 'p.o. dose' OR 'p.o. drug administration' OR 'p.o. drug intake' OR 'per os drug administration') AND ('pain'/exp OR 'postoperative pain'/exp OR 'pain, postoperative' OR 'post operation pain' OR 'postoperative pain') AND 'randomized controlled trial'/exp

MEDLINE Epub (Ovid)

(Acetaminophen OR Paracetamol OR "Acetaminophen"[Mesh]) AND (Intravenous [tiab] OR Intra-venous [tiab] OR IV [tiab] OR oral [tiab] OR PO[tiab]) AND (((((Pain) OR Postoperative Pain) OR "Pain, Postoperative"[Mesh]) OR Surgery) OR postsurgical pain) OR "Surgical Procedures, Operative"[Mesh]) AND (randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR drug therapy [sh] OR randomly [tiab] OR trial [tiab] OR groups [tiab]) NOT (animals [mh] not (humans [mh] and animals [mh])))

Cochrane Central

((Acetaminophen * OR Paracetamol*) (administrat* OR inject*)):ab,ti) AND ((Intravenous* OR intrav* OR PO* OR oral OR):ab,ti) AND ((Postoperative* OR pain* OR postsurgical*):ab,ti))

Web of Science

(Ti= Pain OR Postoperative Pain OR Postoper* OR Surgery OR postsurgical pain OR Surg*) AND (Ti=intravenous OR intra-veno* OR IV OR oral OR PO) AND

(Ti=Acetaminop* OR Paracet*)

Google Scholar (relevancia)

“cirugia | quirurgi* | posquir* | perioperat* | surger*”,

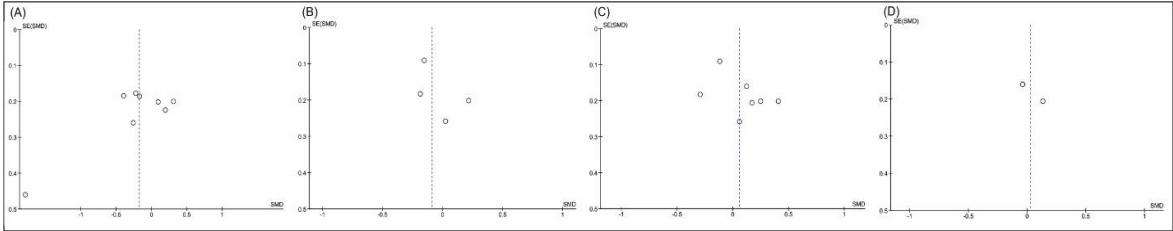
“acetamin* | paracetamol | intraveno*”,

“(((acetamin* oral | intravenous*) | (cirugia | surgery)) | (ensay* | aleatori*))”

LILACs

Acetaminofen [Palabras] AND Oral [Palabras] AND Intravenoso [Palabras] AND Cirugia [Palabras]

Figura S1. Gráfico en embudo para efectos de estudios pequeños sobre el dolor posoperatorio.

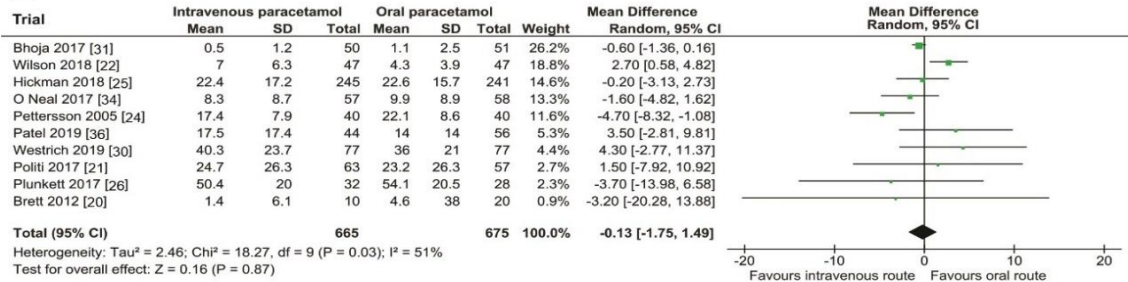


(A) 0–2 h; (B) 2–6 h; (C) 6–24 h; (D) >24 h.

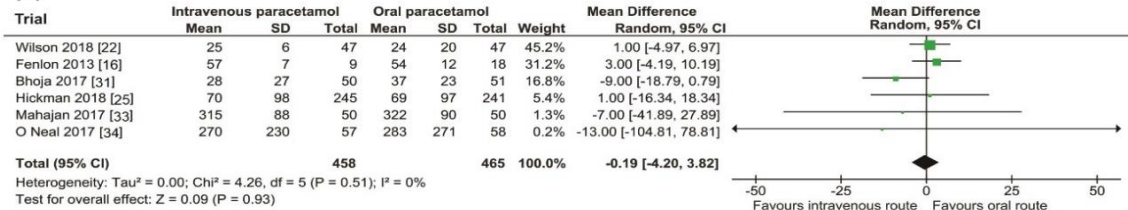
Figura S2. Diagrama de efectos para resultados posoperatorios secundarios

Secondary outcomes

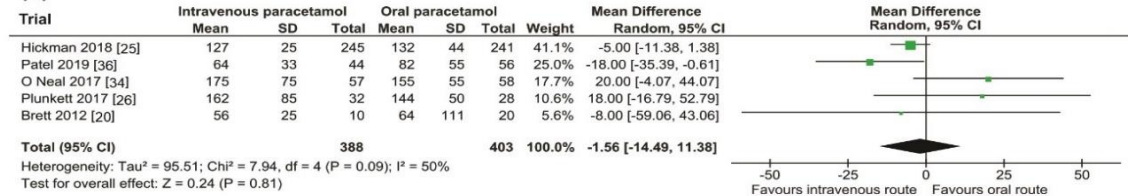
(A)



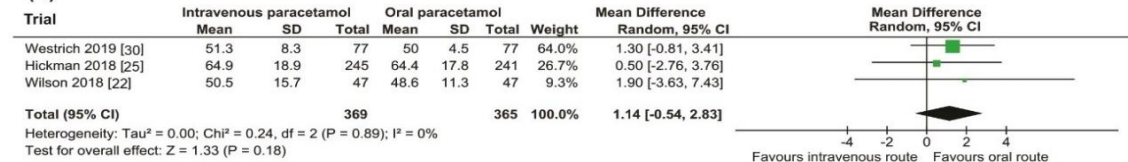
(B)



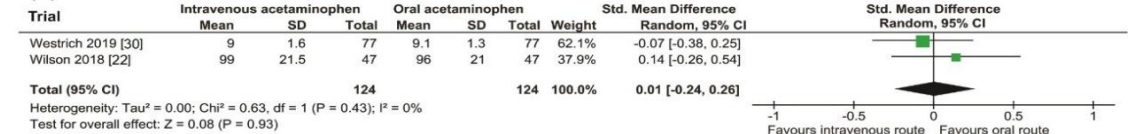
(C)



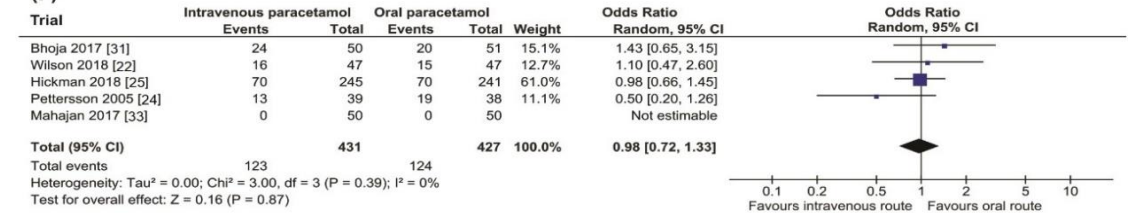
(D)



(E)



(F)



(A) consumo de opioides; (B) tiempo hasta la primera solicitud de analgésico o rescate; (C) duración de la estadía en el área de recuperación (min); (D) duración de la estancia hospitalaria (horas); (E) satisfacción; (F) náuseas o vómitos.

Tabla S1. Definiciones de los resultados extraídos de los ensayos controlados aleatorios incluidos.

Author	Pain scores after surgery	Opioid requirements	Time to first analgesic request or rescue dosage	Patient satisfaction	Length of stay at PACU or at hospital	Presence of PONV	Plasma concentrations of paracetamol
Brett 2012 [18]	VAS (0-100mm scale) for pain at 10-minute intervals until discharge from the recovery area.	Total fentanyl requirements prescribed as 20 µg increments and given by a blinded recovery nurse if the visual analogue scale exceeded 30 mm.			Length of stay was calculated for each patient (minutes).		Plasma paracetamol level 30 minutes after each patient's arrival in the recovery room from the arm contralateral to the intravenous line. Unit: µmol/l.
Politi 2017 [19]	VAS (0-10 scale) for pain at 0, 4, 8, 12, 16, 20 and 24 h.	Opioid requirements were calculated in hydromorphone equivalents at 0, 4, 8, 12, 16, 20 and 24 h.					

Plunkett 2017 [20]	<p>NRS (0-10 scale). Pain scores were assessed pre-operative, first post-operative, discharge from PACU, and at 6, 12, 18 and 24 h.</p> <p>Primary outcome: the time-weighted sum of pain intensity differences from baseline over the initial 24 h following surgery.</p>	Opioid requirements were converted to OME: perioperative, operative, PACU periods and at home.			Time in PACU (h) for each group.		
Fenlon 2013 [21]	VAS (0-100mm scale). 1 h from the end of surgery.		Time (minutes) to request for rescue analgesia if applicable.				
Westrich 2019 [22]	NRS (0-10 scale) with activity on POD 1 (patient reported pain during physical therapy).	Opioid requirements between POD 0 and POD 3 (OME).		APS-POQ-R (POD 2) that includes satisfaction.	Time to hospital discharge (h) median (Q1, Q3)	APS-POQ-R (POD 2) that includes nausea.	

Bhoja 2017 [23]	VAS (0-10 scale) 1 h and 24 h postoperatively.	Opioid requirements at PACU and 24 h following surgery (MME).	Time (minutes) to request for rescue analgesia if applicable.			The occurrence of PONV at PACU and 24 h following surgery. n (%)	
Pettersson 2005 [25]	VAS (0-10 scale). Pain during deep breathing or coughing was evaluated with VAS at 0, 20, 80, and 120 minutes after the first dose of paracetamol.	Opioid requirements during the postoperative from the first paracetamol administered until the next morning in the ICU (Ketomebidone).				The occurrence of PONV. n (%)	
Wilson 2018 ** [26]	VAS (0-100mm scale) at 24 and 48 h postoperatively at rest and with ambulation.	Opioid requirements at 24 h (MME).	Time to first opiate rescue (h).	Patient satisfaction at 24 and 48 h with 0-100mm scale: 0mm, very unsatisfied; 100mm, very satisfied.	Time to discharge criteria in h.	Total number of patients with PONV. n (%)	

Hickman 2018 [27]	VAS (0-10 scale) in the first 24 h postoperatively. If the patient is not alert and responsive, the nurse identifies pain via observation of grimacing, agitation, and restlessness using the same 0–10 scale.	Opioid requirements at 24 h (MME).	Time (minutes) from PACU admission to first use of postoperative pain medication.		Length of PACU stay and hospital stay (h).	Documented PONV. n (%)	
Van der Westhuizen 2011 [28]							Blood sample was collected 30 minutes after the dose was given in the oral group and 30 minutes after the IV dose was administered in the IV group, then at intervals of 30 minutes for 240 minutes after the initial dose. Unit: mg/l.

Mahajan 2017 [29]	VAS (0-10 scale) immediately in recovery room then 2 hourly till 24 h postoperative in the ward.		Time of first rescue analgesia (minutes). Rescue analgesia was given for pain score ≥ 4 .			Documented PONV. n (%)	
O Neal 2017 [30]	NRS (0-10 scale) every 15 minutes in the PACU for up to 4 h.	Opioid requirements (converted to IV hydromorphone equivalents in milligrams) within 6 and 24 h of surgery.	Time to rescue analgesia (minutes).		Time until ready for PACU discharge (minutes) defined by resolution of spinal anaesthetic.		
Pettersson 2004 [31]							Blood samples were taken prior to paracetamol administration (baseline) and at 20, 40 and 80min after the administration. Plasma paracetamol concentrations were determined by fluorescent polarization immunoassay. Unit: $\mu\text{mol/l}$.

Patel 2019 [32]	NRS (0-10 scale) at rest on PACU arrival, 1 h after PACU arrival, at discharge from PACU, 6 and 24 h postoperative.	Opioid requirements (MME) during the first 24 h.		Patient satisfaction scores, with overall pain management, from 0 to 10.	Time in PACU (minutes) for each group.		
-----------------------	---	--	--	--	--	--	--

*** Wilson 2018 also collected data about pruritus as total number of patients with occurrence of pruritus.*

NRS, numeric rating scale; VAS, visual analogue scale; IV, intravenously; PACU, post-anaesthesia care unit; PO, oral; h, hours; PONV, postoperative nausea and vomiting; APS POQ, American Pain Society Patient Outcome Questionnaire; POD, postoperative days; OME, oral morphine equivalents; MME; morphine milligram equivalent.

Tabla S2. Análisis económico del paracetamol intravenoso frente a oral.

Intravenous administration	Quantity 2018	Quantity 2019 (till November 13th, 2019)	Price Intravenous	Projected Price Oral
Paracetamol (500mg)	1542	956	1,92	0,15
Paracetamol (1000mg)	42623	53546	1,95	0,19

Intravenous administration, current costs

	2018	2019
	£	£
Costs 500mg	2.960,64	1.835,52
	£	£
Costs 1000mg	83.114,85	104.414,70
	£	£
Total current costs	86.075,49	106.250,22

Projected price oral, 25% switching

	£	£
Costs 500mg	2.018,00	2.019,00
	£	£
Costs 1000mg	2.278,31	1.412,49
	£	£
Costs 1000mg	64.360,73	80.854,46
	£	£
Total projected costs	66.639,04	80.854,46
	£	£
COST REDUCTION	19.436,46	25.395,76

* Cost if 25% of the dosages are switched from intravenous to oral administration.

<u>Projected price oral, 50% switching</u>		2018	2019
	£	£	
Costs 500mg	1.595,97	989,46	
	£	£	
Costs 1000mg	45.606,61	57.294,22	
	£	£	
Total projected costs	47.202,58	58.283,68	
	£	£	
COST REDUCTION	38.872,91	47.966,54	

* Cost if 50% of the dosages are switched from intravenous to oral administration.

<u>Projected price oral, 75% switching</u>		2018	2019
	£	£	
Costs 500mg	913,64	566,43	
	£	£	
Costs 1000mg	26.852,49	33.733,98	
	£	£	
Total projected costs	27.766,13	34.300,41	
	£	£	
COST REDUCTION	58.309,36	71.949,81	

* Cost if 75% of the dosages are switched from intravenous to oral administration.

<u>Projected price oral, 100% switching</u>		2018	2019
	£	£	
Costs 500mg	231,30	1.835,52	
	£	£	
Costs 1000mg	8.098,37	10.173,74	

	£	£
Total projected costs	8.329,67	12.009,26
	£	£
COST REDUCTION	77.745,82	94.240,96

* Cost if 100% of the dosages are switched from intravenous to oral administration.