PERÚ | Ministerio de Salud | Viceministerio de Salud Pública | Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 04-2020

PARACETAMOL 10 mg/mL

NECESIDAD URGENTE DE TRATAR LA FIEBRE EN ADULTOS Y NIÑOS EN LOS QUE NO ES POSIBLE LA ADMINISTRACIÓN VÍA ORAL

(Proceso de actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales-PNUME)

Lima, noviembre del 2020

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - ***DFAU***
Unidad Funcional de Uso Racional de Medicamentos - ***UFURM***

Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Carmen Teresa Ponce Fernandez
Directora General de la Direccion General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez
Director Ejecutivo de la Direccion de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Jenner Iván Solis Ricra
Jefe de la Unidad Funcional de Uso Racional de Medicamentos –UFURM.

Equipo Técnico Decisor - PNUME:

Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP), el Seguro Integral de Salud (SIS), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), del Ministerio de Defensa (MINDEF), del Ministerio del Interior (MININTER) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Equipo Técnico Facilitador:

Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Fuente de financiación:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Evaluación de tecnología sanitaria N° 04-2020. Paracetamol 10 mg/ml inyectable en pacientes adultos y niños con necesidad urgente de tratar la fiebre, en quienes no es posible utilizar la vía de administración oral. Evaluación de tecnología sanitaria. Revisión rápida N° 04-2020. Lima, Perú. Noviembre de 2020.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID
Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU
Av. Parque de las Leyendas N°240.
Torre B Of. 803 - Urbanización Pando
San Miguel. Lima 32, Perú
https://www.digemid.minsa.gob.pe/

TABLA DE CONTENIDO

I. ANTECEDENTES **5**

II. DATOS DE LA SOLICITUD **5**

III. DATOS DEL MEDICAMENTO **5**

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN **5**

a. PREGUNTA CLÍNICA *5*

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN *5*

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA **6**

a. EPIDEMIOLOGÍA *6*

b. CARACTERÍSTICAS GENERALES *6*

VI. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR **7**

VII. TRATAMIENTO **8**

a. SUMARIOS *8*

b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA O PROTOCOLOS (INTERNACIONALES) *15*

c. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA *17*

VIII. EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD **18**

a. REVISIONES SISTEMÁTICAS/META-ANÁLISIS *18*

b. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADO *20*

c. ENSAYOS CLÍNICOS EN DESARROLLO *22*

IX. EVIDENCIA EN SEGURIDAD **23**

a. REVISIONES SISTEMÁTICAS *23*

b. SUMARIOS *24*

c. AEMPS *27*

d. FDA *28*

e. NHS *29*

f. *CENAFyT* *30*

X. ESTATUS REGULATORIO **33**

a. AGENCIAS REGULADORAS *33*

XI. REGISTROS SANITARIOS EN EL PERÚ **35**

XII. COSTOS **36**

XIII. RESUMEN **36**

XIV. CONCLUSION **38**

La presente Evaluación de Tecnología Sanitaria - Revisión Rápida fue elaborada por el área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS)-EURM-DIGEMID-MINSA, a solicitud del Equipo Técnico del Proceso de Revisión y actualización del PNUME.

I. ANTECEDENTES

II. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	Paracetamol 10 mg/mL Inyectable
Indicación específica:	Necesidad urgente de tratar la fiebre en adultos y niños en los que no es posible la administración vía oral.
Institución que lo solicita:	GERESA LAMBAYEQUE
Nº Casos anuales	480 casos

III. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Paracetamol
Formulación propuesta para revisión	Paracetamol 10 mg/mL Inyectable
Verificación de Registro Sanitario (RS):	Paracetamol 10 mg/mL: 07 RS vigentes[1]
Alternativas de PNUME	Metamizol sódico 1g/2 mL

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

¿Paracetamol inyectable comparado con otros antipiréticos parenterales incluidos en el PNUME, es más eficaz y seguro para el manejo urgente de la fiebre en niños y adultos, en quienes no es posible la administración vía oral?

P	Pacientes adultos o niños con fiebre
I	Paracetamol 10 mg/mL Inyectable
C	Metamizol sódico 1g/2 mL Inyectable
O	Eficacia/efectividad: resolución de la fiebre; disminución de la fiebre Seguridad: menores reacciones adversas a los medicamentos

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Tipos de estudios:
La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes[2] y se consideró los siguientes estudios:
- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio.

Fuentes de información:

[1] Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. Registro de Productos Farmaceúticos [Internet]. Ministerio de Salud. [citado 13 Nov 2020]. Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx
[2] Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016;21(4):123-5.

- De acceso libre
  - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
  - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Uppsala Monitoring.

Fecha de búsqueda: la búsqueda sistemática se limitó a estudios publicados hasta noviembre de 2020.

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

a. EPIDEMIOLOGÍA

La fiebre es una señal de un trastorno en alguno de los mecanismos de defensa del cuerpo. Esta puede ser infecciosa o no infecciosa, y el desafío es descubrir la causa subyacente. En el entorno de cuidados intensivos y agudos, la fiebre es un hallazgo físico común que debe abordarse. Se cree que la fiebre ocurre en aproximadamente el 50% de los pacientes en una unidad de cuidados intensivos (UCI) y se asocia con resultados adversos, incluida la muerte con fiebre alta.[3] Por otro lado, la fiebre posoperatoria definida como una temperatura >38 °C (100 °F) en 2 días posoperatorios consecutivos, o >39 °C (102.2 °F) en cualquier día posoperatorio; presenta una incidencia informada variada, pero se puede esperar en alrededor del 13% al 14% de los pacientes.[4]

b. CARACTERÍSTICAS GENERALES

La fiebre es una elevación de la temperatura corporal central por encima del rango habitual de un individuo. Existe variación en la literatura sobre valores cuantitativos para definir fiebre. Los valores de temperatura varían desde una sola medición de 38,0 °C (100,4 °F) hasta 2 elevaciones consecutivas de más de 38,3 °C (101,0 °F), con otros calificadores en la descripción que, incluyen la ruta de medición, el estado inmunológico y la tasa de elevación de la temperatura. Estas variaciones se justifican al considerar la complejidad del concepto de fiebre. Las variables que deben tenerse en cuenta son: la edad, el sexo, el estado inmunológico, los ritmos circadianos y los factores ambientales, así como las intervenciones farmacológicas y externas, es decir, la oxigenación por membrana extracorpórea y la terapia de reemplazo renal continua. Se ha relacionado a la fiebre como un rasgo característico de la mayoría de las infecciones, pero también se encuentra en una serie de enfermedades no infecciosas como las enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias. La temperatura corporal normal varía a lo largo del día, controlada por el centro termorregulador ubicado en el hipotálamo anterior. El cuerpo normalmente puede mantener una temperatura bastante estable porque el centro termorregulador hipotalámico equilibra el exceso de producción de calor derivado de la actividad metabólica en el músculo y el hígado, con la disipación de calor a través de la piel y los pulmones.[5, 6]

[3] Munro N. Fever in acute and critical care: a diagnostic approach. AACN Adv Crit Care. 2014;25(3):237-48.
[4] BMJ Best Practice. Assessment of postoperative fever: Summary [Internet]. BMJ Publishing Group. [citado 29 Nov 2020]. Disponible en: https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/898
[5] Dinarello CA, Porat R. Pathophysiology and treatment of fever in adults [Internet]. UpToDate. 2020 [citado 01 Dic 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-and-treatment-of-fever-in-adults
[6] Munro N. Fever in acute and critical care: a diagnostic approach. AACN Adv Crit Care. 2014 Jul-Sep;25(3):237-48; quiz 249-50.

La temperatura corporal varía dependiendo de la ubicación donde esta se registre: axilar: 36,4 °C [97,5 °F] (34,7 °C - 37,3 °C [94,5 °F - 99,1°F]); oral: 36,6 °C [97,9 °F] (35,5 °C - 37,5 °C [95,9 °F - 99,5 °F]); rectal: 37,0 °C [98,6 °F] (36,6 °C - 37,9 °C [97,9 °F -100,2 °F]); timpánico infrarrojo: 36,6 °C (97,9 °F) (35,7 °C - 37,5 °C [96,3 °F - 99,5 °F]). Por lo tanto, es mejor emplear una forma de medición consistente y realizar la medición en un mismo sitio para monitorear los cambios en la temperatura corporal.[7]

VI. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR

FARMACOCINÉTICA:

En voluntarios adultos sanos, luego de la administración de una dosis única de 1 g de paracetamol, la concentración plasmática máxima media ($C_{máx}$) fue de 29,9 mg/ml al final del período de perfusión de 15 minutos, con un área media bajo la curva (AUC) de 57,6 mg h/ml. En pacientes que se habían sometido a una artroplastia de cadera, el AUC fue de 59,7 mg·h/ml. La C_{max} fue dos veces mayor después de la administración de paracetamol intravenoso (IV) en comparación a la vía oral, mientras que los valores de AUC y volumen de distribución fueron similares entre las dos vías de administración en voluntarios sanos. La distribución de 1 g de paracetamol IV fue de 85 L en pacientes que se habían sometido a artroplastia de cadera y de 69,2 L en voluntarios adultos sanos. El paracetamol exhibe una rápida penetración en el líquido cefalorraquídeo y no se une ampliamente a las proteínas plasmáticas.[8]

Las dosis terapéuticas de paracetamol se metabolizan predominantemente en el hígado por glucuronidación y sulfatación. En dosis más altas, el paracetamol es metabolizado por vía del citocromo P450 (CYP2E1) para producir el intermedio reactivo N-acetil-p-benzoquinona (NAPQI), el cual forma rápidamente conjugados con glutatión para generar metabolitos de tiol no tóxicos. En dosis muy altas, como en casos de sobredosis aguda, las reservas de glutatión pueden agotarse por esta vía, produciendo la acumulación de NAPQI, lo que podría conducir a hepatotoxicidad. Los metabolitos del paracetamol se excretan predominantemente en la orina como conjugados de glucurónido (60 a 80%) y sulfuro (20 a 30%), y menos del 5% del fármaco se excreta sin cambios. Esta relación es similar entre las formulaciones orales e intravenosas. Menos del 1% de una dosis de paracetamol se recupera en la bilis. La vida media de eliminación ($t_{½}$) de 1 g de paracetamol es de 2,7 horas y su tasa de aclaramiento sistémico es de 17,9 L/ h. En pacientes con insuficiencia renal grave, el $t_{½}$ aumenta a 2 - 5,3 horas. La farmacocinética del paracetamol no se modifica en sujetos de edad avanzada. En niños, las propiedades farmacocinéticas del paracetamol son generalmente similares a las de los adultos, con la excepción del $t_{½}$ que es ligeramente más corto (1,5 - 2 horas). Por el contrario, en recién nacidos el $t_{½}$ es más largo (3,5 horas) que en los adultos. [9]

MECANISMOS DE ACCIÓN

El mecanismo preciso de la actividad analgésica del paracetamol no se ha dilucidado completamente. Se ha demostrado que el paracetamol actúa tanto en los componentes centrales como periféricos de la vía del dolor. Uno de los mecanismos es a través de la inhibición directa del receptor de N-metil-D-aspartato, que estimula la síntesis de óxido nítrico dependiente de la sustancia P, un mediador primario de la nocicepción. El paracetamol también se ha relacionado a la inhibición de la vía de la ciclooxigenasa 2

[7] Avner JR. Acute fever. Pediatr Rev. 2009 Jan;30(1):5-13; quiz
[8] Duggan ST, Scott LJ. Intravenous Paracetamol (Acetaminophen). Drugs. 2009;69(1):101–13.
[9] Duggan ST, Scott LJ. Intravenous Paracetamol (Acetaminophen). Drugs. 2009;69(1):101–13.

implicada en la síntesis de prostaglandinas (PGE). Adicionalmente, un metabolito del paracetamol también secuestra el glutatión reducido, un cofactor necesario para la enzima sintasa de PGE unida a la membrana, que participa en la generación de PGE_2, que es otro potente mediador de la nocicepción. Por lo tanto, el alivio del dolor puede darse al atenuar indirectamente la producción de PGE_2.[10] Su efecto antipirético ocurre porque inhibe la ciclooxigenasa-3 y la síntesis de prostaglandinas, dentro del sistema nervioso central, restableciendo el centro hipotalámico de regulación del calor.[11]

VII. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

DYNAMED

Fiebre sin fuente aparente en bebés menores de 3 meses[12]

En este sumario se describe a este tipo de fiebre como, una enfermedad febril aguda sin una fuente evidente de fiebre después de una historia clínica y un examen físico completo. Definida generalmente como una temperatura rectal ≥38 ºC, y suele ser causada por una infección sistémica o focal, inmunizaciones o, con menor frecuencia, por etiologías no infecciosas como medicamentos, afecciones inmunológicas o reumatológicas o síndromes febriles periódicos. El principal objetivo es identificar una infección bacteriana grave, en caso esta esté presente.

Entre las principales recomendaciones en cuanto al manejo de la fiebre en base a antipiréticos, se plantea lo siguiente:

- Se pueden usar antipiréticos para reducir las molestias asociadas con la fiebre.
  - No hay evidencia de que la fiebre o el tratamiento antipirético afecten el curso de la enfermedad o las complicaciones neurológicas
  - La aspirina está contraindicada en niños con infecciones virales debido a su asociación con un mayor riesgo de síndrome de Reye
  - El acetaminofén (paracetamol) parece reducir la fiebre en niños *(DynaMed Nivel 3)*
  - El ibuprofeno parece más eficaz que el paracetamol para reducir la fiebre comparando dosis únicas *(DynaMed Nivel 3)*, y el ibuprofeno y el paracetamol parecen tener efectos analgésicos similares *(DynaMed Nivel 2)*
  - Los regímenes de paracetamol e ibuprofeno combinados o alternados pueden ser más eficaces que cualquiera de las dos en monoterapia en la reducción de la fiebre en niños *(Nivel 3 [sin evidencia directa])*; alternando regímenes se puede reducir la incomodidad del niño y el tiempo perdido en la guardería *(DynaMed Nivel 2)*

- Los antipiréticos pueden reducir el riesgo de convulsiones febriles recurrentes durante el mismo episodio febril *(DynaMed Nivel 2)*, pero puede no reducir el riesgo de convulsiones febriles recurrentes a largo plazo *(DynaMed Nivel 2)*

- La respuesta a la medicación antipirética no es de pronóstico.
  - No debe emplearse la disminución o falta de disminución de la temperatura 1-2 horas después de la administración de antipiréticos para diferenciar enfermedades graves y no graves.

[10] Duggan ST, Scott LJ. Intravenous Paracetamol (Acetaminophen). Drugs. 2009;69(1):101–13.
[11] Chiumello D, Gotti M, Vergani G. Paracetamol in fever in critically ill patients-an update. J Crit Care. 2017;38:245-252.
[12] DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. T113798, Fever Without Apparent Source in Infants Less Than 3 Months Old; [actualizado 30 Nov 2018, citado 05 Dic 2020]. Disponible en:https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T113798.

- La respuesta a la medicación antipirética no cambia la probabilidad de que el niño tenga una infección bacteriana grave y no debe utilizarse para la toma de decisiones clínicas.

- Dosificación: paracetamol
  - Lactantes y niños <60 kg: 10 - 15 mg/kg/dosis por VO cada 4 - 6 horas según sea necesario; dosis máxima: 75 mg/kg/día para lactantes y <100 mg/kg/día o 1625 mg/día en niños
  - Adolescentes ≥60 kg: 650 mg VO cada 4 - 6 horas según sea necesario; dosis máxima: 3250 mg/día

- Dosificación: ibuprofeno
  - Niños de 6 meses a 12 años (<60 kg): 5 - 10 mg/kg por VO cada 6 - 8 horas según sea necesario; dosis máxima 40 mg/kg/día
  - Niños ≥12 años: 200 - 400 mg por VO cada 6 - 8 horas según sea necesario; dosis máxima: 1200 mg/día

Fiebre sin fuente aparente en niños de 3 a 36 meses[13]

En este intervalo de edades, entre las principales recomendaciones en cuanto al manejo de la fiebre en base a antipiréticos, se plantea lo siguiente:

- Considere paracetamol 15 mg/kg por VO cada 4 horas y/o ibuprofeno 10 mg/kg por VO cada 6 horas según sea necesario para el malestar asociado con la fiebre.

- Se pueden usar antipiréticos para reducir las molestias asociadas con la fiebre.
  - No hay evidencia de que la fiebre o el tratamiento antipirético afecte el curso de la enfermedad o las complicaciones neurológicas
  - La aspirina está contraindicada en niños con infecciones virales debido a su asociación con un mayor riesgo de síndrome de Reye
  - El acetaminofén (paracetamol) parece reducir la fiebre en niños. *(Nivel DynaMed 3)*
  - El ibuprofeno parece más eficaz que el paracetamol para reducir la fiebre comparando dosis únicas *(DynaMed Nivel 3)*, y el ibuprofeno y el paracetamol parecen tener efectos analgésicos similares *(DynaMed Nivel 2)*
  - Los regímenes de paracetamol e ibuprofeno combinados o alternados pueden ser más eficaces que cualquiera de las dos en monoterapia en la reducción de la fiebre en niños *(Nivel 3 [sin evidencia directa])*; alternando regímenes se puede reducir la incomodidad del niño y el tiempo perdido en la guardería *(DynaMed Nivel 2)*

- La respuesta a la medicación antipirética no es de pronóstico.
  - Disminución o falta de disminución de la temperatura 1-2 horas después de la administración de antipiréticos no debe usarse para diferenciar entre enfermedades graves y no graves.
  - La respuesta a la medicación antipirética no cambia la probabilidad de que el niño tenga una infección bacteriana grave y no debe utilizarse para la toma de decisiones clínicas.

Fiebre posoperatoria[14]

[13] DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. T115836, Fever Without Apparent Source in Children Aged 3-36 Months; [actualizado 30 Nov 2018, citado 05 Dic 2020]. Disponible en: https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T115836
[14] DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. T922333, Postoperative Fever; [actualizado 30 Nov 2018, citado 05 Dic 2020]. Disponible en: https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T922333

La fiebre posoperatoria se define como una temperatura corporal elevada que se desarrolla en el posoperatorio, que puede deberse a causas infecciosas o no infecciosas. La definición de fiebre posoperatoria varía, pero por lo general incluye una temperatura >38 ºC (100,4 ºF). Algunas fuentes definen la fiebre posoperatoria como una temperatura >38 ºC (100,4 ºF) en 2 días consecutivos después de la operación, o >39 ºC (102,2 ºF) en cualquier momento del posoperatorio. Un grupo de trabajo conjunto del *American College of Critical Care Medicine (ACCM)* y la *Infectious Disease Society of America (IDSA)* define la fiebre como una temperatura de ≥38,3 ºC (101 ºF) en pacientes en la unidad de cuidados intensivos. La fiebre posoperatoria afecta con mayor frecuencia a pacientes con traumatismo tisular significativo, como es común en cirugías más invasivas tales como, procedimientos abdominales y torácicos.

En cuanto al manejo de este tipo de fiebre, se plantea lo siguiente:

Manejo inicial

- Las causas emergentes de fiebre posoperatoria requieren una intervención inmediata.
- Puede ser apropiado tratar la fiebre posoperatoria benigna con paracetamol.
- El tratamiento más allá de los antipiréticos iniciales debe centrarse en controlar la fuente, por ejemplo, el drenaje de un absceso, el desbridamiento amplio de las infecciones necrotizantes o la extracción de catéteres.

Fiebre en unidades de cuidados intensivos[15]

En el control de la fiebre, las opciones de tratamiento para controlarla mediante la reducción de la temperatura corporal incluyen:

- Medicamentos como paracetamol y medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE).
- Enfriamiento físico con: manta de enfriamiento, bolsas de hielo o métodos de enfriamiento endovascular (oxigenación por membrana extracorpórea, hemodiálisis o plasmaféresis).

En cuanto a los daños potenciales del tratamiento:

- Necrosis hepática debido a una sobredosis de paracetamol
- Fármacos AINE: hemorragia gastrointestinal, efectos adversos renales (incluyendo posiblemente insuficiencia renal), vasoespasmo en pacientes con enfermedad de arterias coronarias.
- Enfriamiento físico: inducción de activación simpática, vasoconstricción y escalofríos.

En cuanto a la evidencia asociada a la terapia antipirética, se incluyen las siguientes sinopsis basadas en evidencia:

- La terapia antipirética puede no reducir la estancia en UCI o la mortalidad a los 28 días en pacientes críticamente enfermos sin lesiones neurológicas agudas.
  - La terapia antipirética puede no reducir la mortalidad en la unidad de cuidados intensivos en adultos críticamente enfermos con fiebre sin lesión neurológica aguda *(evidencia de nivel 2 [nivel medio])*

[15] DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. T1549551461407, Fever in the Intensive Care Unit (ICU) - Approach to the Patient; [actualizado 12 Feb 2020, citado 30 Dic 2020]. Disponible en: https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T1549551461407

- Basado en una revisión sistemática de ensayos limitados por heterogeneidad clínica.
- Revisión sistemática de 5 ensayos aleatorizados que comparan terapia antipirética versus control (placebo o ninguna terapia) o terapia antipirética a diferentes umbrales de temperatura en 399 adultos críticamente enfermos con fiebre sin lesión neurológica aguda
- Cuatro ensayos no cegaron a los pacientes ni al personal y cuatro no informaron el cegamiento en los evaluadores de los resultados.
- La heterogeneidad clínica incluyó la variación en:
  - Terapias antipiréticas (2 ensayos usaron enfriamiento físico solamente, 2 ensayos usaron una combinación de enfriamiento físico y terapia con acetaminofeno oral, y 1 estudio usó terapia con ibuprofeno IV solamente)
  - Comparador (sin terapia, placebo o terapia antipirética a diferentes umbrales de temperatura)
  - Proporción de pacientes con fiebre relacionada con la infección (que varía del 50% al 100%)
  - Tratamiento antipirético no asociado con una reducción significativa de la mortalidad en la unidad de cuidados intensivos (HR 0,98, IC 95%: 0,58-1,63), no significativo, pero el IC incluye la posibilidad de beneficio o daño.
- *Referencia: J Crit Care 2013;28(3):303*

- La terapia antipirética puede no reducir la mortalidad en adultos críticamente enfermos (evidencia de nivel 2 [nivel medio])
  - Basado en una revisión sistemática con amplios intervalos de confianza.
  - Revisión sistemática de 3 ensayos aleatorizados que comparan la terapia antipirética versus placebo o ninguna terapia (control) en 320 adultos críticamente enfermos con fiebre.
  - La terapia antipirética consistió en un dispositivo de enfriamiento externo en 2 ensayos y paracetamol en 1 ensayo.
  - Los pacientes fueron pacientes quirúrgicos en 2 ensayos y tuvieron choque séptico en 1 ensayo.
  - No hubo diferencia significativa entre la terapia antipirética y el control en:
    - Mortalidad (RR 1,13; IC 95%: 0,4-3,15), no significativo, pero el IC incluye la posibilidad de beneficio o daño.
    - Temperatura corporal media después de 24 horas (diferencia de medias estándar -0,77ºC, IC 95%: -1,75-0,22)
    - Duración media de la estancia en la unidad de cuidados intensivos o en el hospital (diferencia de medias estándar -0,12 días; IC 95%: -0,05 días a 0,28 días)
  - *Referencia: Einstein (Sao Paulo) 2014;12(4):518*

- La terapia antipirética puede no reducir la mortalidad a los 28 días en adultos críticamente enfermos con sepsis (evidencia de nivel 2 [nivel medio])
  - Basado en una revisión sistemática limitada por la heterogeneidad clínica
  - Revisión sistemática de 16 ensayos (8 ensayos aleatorizados y 8 estudios observacionales) que evalúan la terapia antipirética para la reducción de la mortalidad a 28 días en 18939 adultos críticamente enfermos con sepsis
  - Los ensayos variaron en los criterios de inclusión, el tratamiento antipirético utilizado, la duración de la intervención y el comparador utilizado
  - Comparando la terapia antipirética con ningún tratamiento, no hay diferencias significativas en la mortalidad a 28 días (HR 0,93, IC 95%: 0,79-1,09) en el análisis de 8 ensayos aleatorizados con 1.507 adultos, no significativo pero el IC incluye la posibilidad de beneficio o daño
  - Resultados consistentes en el análisis de estudios observacionales

- *Referencia: Crit Care Med 2017;45(5):806*

- Es posible que el paracetamol intravenoso no reduzca la mortalidad o los días fuera de una unidad de cuidados intensivos, pero podría reducir la temperatura corporal en adultos críticamente enfermos con fiebre e infección o lesión cerebral traumática.
  - La infusión intravenosa de paracetamol 1 g puede no reducir la mortalidad o los días fuera de una unidad de cuidados intensivos en pacientes con fiebre e infección conocida o sospechada, pero puede reducir la temperatura corporal *(evidencia de nivel 2 [nivel medio])*
    - Basado en un ensayo aleatorizado sin análisis por intención de tratar.
    - 700 pacientes ≥16 años (edad media 58 años) con fiebre e infección conocida o sospechosa fueron aleatorizados para recibir paracetamol 1 g IV frente a placebo cada 6 horas hasta el alta de la unidad de cuidados intensivos, la resolución de la fiebre, el cese del tratamiento antimicrobiano o la muerte.
      - La fiebre fue definida como temperatura corporal ≥38 ºC (100,4 ºF).
      - Se permitió el enfriamiento físico de rescate si la temperatura corporal era ≥39,5 ºC (103,1 ºF).
      - Se permitió paracetamol de etiqueta abierta en ambos grupos después de completar la medicación del estudio.
    - 690 pacientes (98,6%) fueron incluidos en el análisis.
    - La adherencia fue del 81% en el grupo de paracetamol versus 84% en el grupo control.
    - El paracetamol en etiqueta abierta se utilizó en un 30% en el grupo de intervención y el 29,4% en el grupo de placebo
    - Comparando acetaminofén versus placebo:
      - Mortalidad a los 28 días fue 13,9% frente a 13,7% (no significativa)
      - Mortalidad a los 90 días fue 15,9% frente a 16,6% (no significativa)
      - La mediana de días fuera de una unidad de cuidados intensivos fue de 23 días frente a 22 días (p=0.07)
      - La duración media de la estancia en la unidad de cuidados intensivos fue 4,1 días frente a 4,2 días (no significativo)
      - La duración media de la estancia hospitalaria fue 13,7 días frente a 13,8 días (no significativo)
      - La temperatura corporal máxima diaria media fue 38,4 ºC (101,1 ºF) frente a 38,6 ºC (101,5 ºF) (p<0,001), significativo, pero puede no ser clínicamente importante.
      - La temperatura corporal promedio diaria fue 37 ºC (98,6 ºF) frente a 37,3 ºC (99,1 ºF) (p <0,001), significativo, pero puede no ser clínicamente importante.
    - *Referencia: Ensayo HEAT (N Engl J Med 2015;373(23):2215)*

  - La infusión intravenosa de paracetamol 1 g puede no reduce la mortalidad, pero podría reducir la temperatura central media en adultos con lesión cerebral traumática *(DynaMed Nivel 2)*
    - Basado en un pequeño ensayo aleatorizado con significación estadística marginal del efecto sobre la temperatura central
    - 41 adultos (edad promedio 33 años, 80% hombres) con lesión cerebral traumática no penetrante fueron asignados al azar a paracetamol 1 g IV versus placebo cada 4 horas durante 72 horas
    - Comparando paracetamol versus placebo
      - Mortalidad hospitalaria: 3 (14,3%) frente a 1 (5%) (no significativa)
      - Duración media de estancia en la unidad de cuidados intensivos: 13 días frente a 12 días (no significativo)

        - Temperatura central media 37,4 ºC (99,32 ºF) frente a 37,7 ºC (99,86 grados F) (p = 0,09)
    - *Referencia: PLoS One 2015;10(12):e0144740*

- Paracetamol 1 g en infusión intravenosa se asoció con una reducción de la temperatura media central en las primeras 4 horas después del tratamiento en pacientes críticamente enfermos con fiebre *(DynaMed Nivel 2)*
    - Basado en un pequeño ensayo aleatorizado
    - 41 adultos críticamente enfermos (edad media 57 años) con fiebre fueron asignados al azar a una infusión única intravenosa de 1 g de paracetamol frente a placebo
    - El umbral de fiebre fue ≥38,3 ºC (100,94 ºF)
    - Al comparar paracetamol versus placebo durante las primeras 4 horas después del tratamiento
        - La temperatura central media fue 37,9 ºC (100,22 ºF) frente a 38,4 ºC (101,12 ºF) (p=0,002)
        - La frecuencia cardíaca media fue 87 latidos/minuto frente a 92 latidos/minuto (p=0,03)
        - La presión arterial media fue 87 mmHg frente a 94 mmHg (p=0,02)
    - *Referencia: Crit Care Med 2017;45(7):1199*

UPTODATE

Tratamiento de la fiebre en lactantes y niños[16]

En cuanto al manejo de la fiebre en base a agentes antipiréticos, señala que los más comúnmente utilizados en niños y adolescentes son el paracetamol y el ibuprofeno; y que la aspirina no debería usarse por su asociación con el síndrome de Reye.

En cuanto a las indicaciones para el uso de antipiréticos, se señala lo siguiente:

- No se justifica el tratamiento de rutina de la fiebre en niños. Las decisiones con respecto al tratamiento de la fiebre en niños deben evaluarse caso por caso según las circunstancias clínicas (p. Ej., Enfermedad subyacente, nivel de malestar, deseo de controlar la curva de la fiebre).
- No hay evidencia de que disminuir la fiebre reduzca la morbilidad o la mortalidad por una enfermedad febril (con la posible excepción de los niños con afecciones subyacentes que limitan la capacidad de tolerar el aumento de las demandas metabólicas).
- Los posibles beneficios del tratamiento de la fiebre con antipiréticos incluyen la mejora del malestar y la disminución de la pérdida insensible de agua, lo que puede reducir el riesgo de deshidratación.
- Los agentes antipiréticos también tienen efectos analgésicos, que pueden mejorar su efecto general.
- Las posibles desventajas del tratamiento de la fiebre incluyen la identificación tardía de una enfermedad subyacente y la toxicidad del fármaco; no se sabe si el tratamiento de la fiebre aumenta el riesgo o las complicaciones de ciertos tipos de infecciones.

[16] Ward MA. Fever in infants and children: Pathophysiology and management [Internet]. UpToDate. 2020 [citado 29 Dic 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/fever-in-infants-and-children-pathophysiology-and-management

- Las indicaciones para el tratamiento a corto plazo de la fiebre pueden incluir: conmoción, enfermedad neurológica o cardiopulmonar subyacente u otra afección con aumento de la tasa metabólica (P.e. Quemaduras, estado posoperatorio), alteración en el equilibrio de líquidos y electrolitos, fiebre alta (es decir, ≥40 °C [104 °F]), malestar, traumatismo craneoencefálico mayor, paro cardiaco.
- Los niños con elevación de la temperatura y la posibilidad de hipertermia también requieren tratamiento, pero el tratamiento de la hipertermia difiere del de la fiebre. Los medicamentos antipiréticos son ineficaces en niños con insolación y pueden exacerbar la lesión hepática o la coagulopatía concomitantes.
- Cuando la terapia antipirética está indicada para niños sin condiciones médicas subyacentes, o con condiciones médicas subyacentes que no influyen en la elección del antipirético, se sugiere comenzar el tratamiento con paracetamol oral. El ibuprofeno oral es una alternativa al paracetamol, especialmente si se desea un efecto antiinflamatorio además de la antipiresis.
- En ensayos aleatorizados, el paracetamol y el ibuprofeno son más eficaces que el placebo para reducir la temperatura; el ibuprofeno es un poco más eficaz y duradero que el paracetamol. Sin embargo, se prefiere el paracetamol debido a su largo historial de seguridad con dosis terapéuticas.
- No se sugiere combinar o alternar paracetamol con ibuprofeno debido a la posibilidad de confusión de dosis, mayor toxicidad y contribuir con la fobia a la fiebre. Aunque combinar o alternar paracetamol e ibuprofeno puede ser más eficaz que cualquiera de los agentes solos para reducir la fiebre, no está claro que esta reducción de la temperatura sea clínicamente significativa.

En cuanto al uso de paracetamol como agente antipirético en niños, se señala lo siguiente:

- Para la mayoría de los niños con fiebre que son tratados con un agente antipirético, se sugiere paracetamol oral debido a su historial de seguridad en dosis terapéuticas.
- El paracetamol generalmente no se recomienda en menores de tres meses sin una consulta previa con un proveedor de atención médica porque la fiebre puede ser el único signo de infección grave en estos bebés.
- La dosis de paracetamol es de 10 a 15 mg/kg por dosis (dosis máxima 1 g) por vía oral cada cuatro a seis horas (con no más de cinco dosis en un período de 24 horas) con una dosis máxima diaria de 75 mg/kg y hasta 4 g/día por día (algunas formulaciones sugieren una dosis diaria máxima más baja). No se recomienda una "dosis de carga".
- Aproximadamente el 80% de los niños febriles tratados con paracetamol tienen una reducción de la temperatura de 1 a 2 °C [1,8 a 3,6 °F].
- El paracetamol comienza a actuar en 30 a 60 minutos y tiene su efecto máximo en tres a cuatro horas. La duración de la acción es de cuatro a seis horas.
- En agosto de 2013, la FDA emitió un comunicado de seguridad sobre reacciones cutáneas graves y potencialmente fatales asociadas con el paracetamol, incluido el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica y la pustulosis exantemática generalizada aguda, que pueden ocurrir con la primera exposición a paracetamol o en cualquier momento durante su uso. Estas reacciones son raras (la revisión de la FDA encontró un total de 107 casos entre 1969 y 2012) y pueden ocurrir con otros agentes antipiréticos. Los niños que desarrollan lesiones cutáneas mientras usan paracetamol deben suspenderlo y buscar atención médica de inmediato.

- Se ha descrito una asociación entre acetaminofén y asma, pero no se ha demostrado la causalidad.
- La sobredosis de paracetamol puede ser letal. Se puede producir una sobredosis si se administra acetaminofén simultáneamente con una combinación de remedios para la tos y el resfrío que contengan paracetamol.

Tratamiento de la fiebre en adultos[17]

Para el manejo de la fiebre en adultos, se señala lo siguiente:

- Reducir la fiebre con antipiréticos también reduce los síntomas sistémicos de dolor de cabeza, mialgias y artralgias.
- La aspirina y los AINE son excelentes agentes orales, pero causan efectos secundarios no deseados en plaquetas y el tracto gastrointestinal. Por tanto, el paracetamol es generalmente el antipirético preferido.
- La combinación de aspirina y acetaminofén puede ser más eficaz que cualquiera de los dos solos.
- En casos de hiperpirexia, el uso de mantas refrescantes facilita la reducción de la temperatura, pero no se deben utilizarse sin antipiréticos. Los objetivos del tratamiento de la fiebre son: primero reducir el punto de ajuste elevado del hipotálamo y luego facilitar la pérdida de calor.
- Si el paciente no puede tomar antipiréticos orales, se pueden usar preparaciones parenterales de AINE o supositorios rectales de antipiréticos. Dado que la hiperpirexia puede ocurrir en pacientes con enfermedad o trauma del SNC, reducir la temperatura central ayuda a reducir el efecto nocivo de la temperatura alta en el cerebro.

Para el manejo de la hipertermia, se señala lo siguiente:

- El tratamiento de la hipertermia se dirige principalmente a la rápida reducción de la temperatura corporal por medios físicos.
- Es fundamental identificar la causa subyacente de la hipertermia, ya que el tratamiento varía según la etiología.
- Los antipiréticos no sirven para reducir la temperatura corporal debido a la hipertermia. La reducción rápida de la temperatura corporal se puede lograr con un baño tibio (20 °C), no frío, preferiblemente con esponjas húmedas. Debe evitarse la inmersión, de modo que pueda producirse la pérdida de calor corporal por evaporación.
- El alcohol no aporta nada a la esponja con agua. Las mantas refrescantes son potencialmente peligrosas debido al exceso de vasoconstricción que previene la pérdida de calor de la superficie de la piel.
- Se deben administrar líquidos por vía intravenosa para la deshidratación, pero si se utilizan líquidos fríos, evite una vía central cerca del corazón.

b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA O PROTOCOLOS (INTERNACIONALES)

[17] Dinarello CA, Porat R. Pathophysiology and treatment of fever in adults [Internet]. UpToDate. 2020 [citado 30 Dic 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-and-treatment-of-fever-in-adults

AMERICAN COLLEGE OF EMERGENCY PHYSICIANS (ESTADOS UNIDOS, 2016)[18]

En el documento "*Clinical Policy for Well-Appearing Infants and Children Younger Than 2 Years of Age Presenting to the Emergency Department With Fever*"; se establecen recomendaciones en pacientes pediátricos con fiebre y en riesgo de presentar alguna infección, entre ellas: ITU, neumonía y meningitis. Sin embargo, como parte del tratamiento en dichas afecciones no se precisa del uso de algún antipirético en particular.

ACADEMIC COLLEGE OF EMERGENCY EXPERTS IN INDIA (ACEE - INDIA) – INDO US EMERGENCY AND TRAUMA COLLABORATIVE (INDIA, 2011)[19]

En la guía de consenso para la evaluación y manejo del niño febril que se presenta al departamento de emergencias en India, no se contempla como parte de las recomendaciones en el manejo de la fiebre en población pediátrica el uso de algún antipirético en particular.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (REINO UNIDO, 2020) [20]

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), publicó en noviembre 2019, la Guía NG143. "Fiebre en menores de 5 años: evaluación y tratamiento inicial"; en el que se brindan recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades graves entre los niños pequeños que presentan fiebre en la atención primaria y secundaria. En lo que respecta a las intervenciones antipiréticas, esta guía plantea las siguientes recomendaciones:

Efectos de la reducción de la temperatura corporal

- Los agentes antipiréticos no previenen las convulsiones febriles y no deben usarse específicamente para este propósito.

Intervenciones físicas para reducir la temperatura corporal

- No se recomienda el uso de esponjas tibias para el tratamiento de la fiebre.
- Los niños con fiebre no deben vestirse mal ni abrigarse demasiado.

Intervenciones farmacológicas para reducir la temperatura corporal

- Considerar el uso de paracetamol o ibuprofeno en niños con fiebre que parecen angustiados.
- No utilice agentes antipiréticos con el único objetivo de reducir la temperatura corporal en niños con fiebre.
- Cuando se usa paracetamol o ibuprofeno en niños con fiebre:

[18] American College of Emergency Physicians Clinical Policies Subcommittee (Writing Committee) on Pediatric Fever, Mace SE, Gemme SR, Valente JH, Eskin B, Bakes K, Brecher D, Brown MD. Clinical Policy for Well-Appearing Infants and Children Younger Than 2 Years of Age Presenting to the Emergency Department With Fever. Ann Emerg Med. 2016;67(5):625-639.e13.
[19] For Academic College of Emergency Experts in India (ACEE-INDIA) – INDO US Emergency and Trauma Collaborative, Mahajan P, Batra P, Thakur N, Patel R, Rai N, Trivedi N, Fassl B, Shah B, Lozon M, Oteng RA, Saha A, Shah D, Galwankar S. Consensus Guidelines on Evaluation and Management of the Febrile Child Presenting to the Emergency Department in India. Indian Pediatr. 2017;54(8):652-660.
[20] National Guideline Centre (UK). Fever in under 5s: assessment and initial management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); Nov 2019. (NICE Guideline, No. 143.) Dosponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/ng143

- Continuar solo mientras el niño parezca angustiado
- Considerar cambiar a otro agente si la angustia del niño no se alivia.
- No dé ambos agentes simultáneamente
- Solo considere la posibilidad de alternar estos agentes si la angustia persiste o se repite antes de la próxima dosis.

Adicionalmente, el comité hizo las siguientes recomendaciones para la investigación adicional sobre la enfermedad de Kawasaki.

- El grupo que desarrolló la guía de práctica clínica (GDG) recomienda que se realicen estudios en atención primaria y atención secundaria para determinar si el examen o reexamen después de una dosis de medicación antipirética es beneficioso para diferenciar a los niños con enfermedades graves de los que padecen otras afecciones.
- El GDG recomienda estudios sobre el uso de antipiréticos en el hogar y la percepción de los padres de la angustia causada por la fiebre.

SOCIETY FOR MATERNAL-FETAL MEDICINE (ESTADOS UNIDOS, 2017) [21]

El Comité de publicaciones de la *Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Publications Committee*, publicó una declaración *"Prenatal acetaminophen use and outcomes in children"* en enero del 2017, que en base a la revisión de nuevos estudios junto con la literatura previa, incluida una comunicación sobre seguridad de los medicamentos de la FDA, consideran que el peso de la evidencia no es concluyente con respecto a una posible relación causal entre el uso de paracetamol y trastornos neuroconductuales en recién nacidos. Al igual que con el uso de todos los medicamentos durante el embarazo, debe existir comunicación entre el paciente y el proveedor de salud en relación a los riesgos y beneficios del uso de medicamentos tanto prescritos como de venta libre. El Comité de Publicaciones del SMFM continúa aconsejando que el paracetamol se considere una opción de medicamento razonable y apropiada para el tratamiento del dolor y/o fiebre durante el embarazo. Por otro lado, no se hace referencia a alguna vía de administración en particular.

c. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

CADTH (CANADÁ, 2008)[22]

CADTH, publicó el reporte de respuesta rápida "Recomendaciones de dosificación de acetaminofén en pediatría: revisión clínica y pautas", sin embargo, el análisis y los resultados se basaron en publicaciones en los que se evaluó paracetamol por vía oral y rectal, mas no se incluyeron estudios en los que se empleó paracetamol intravenoso (IV).

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN (PERÚ, 2020)[23]

[21] Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Publications Committee. Electronic address: pubs@smfm.org. Prenatal acetaminophen use and outcomes in children. Am J Obstet Gynecol. 2017;216(3):B14-B15.
[22] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Dosing Recommendations for Acetaminophen in Pediatrics: Guidelines and a Clinical Review [Internet]. Canadá; 2008 May [citado 02 Ene 2021]. Available from: https://www.cadth.ca/dosing-recommendations-acetaminophen-pediatrics-clinical-review-and-guidelines

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de EsSalud, publicó el reporte breve "Uso de paracetamol endovenoso en pacientes con infección por SARSCoV-2 y fiebre, sometidos a ventilación mecánica"; en cuyo análisis, se incluyó una guía de práctica clínica (GPC) de la *Society of Critical Care Medicine (SCCM)* y la *European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)* orientada al tratamiento de pacientes críticos con infección por SARS-CoV-2, y un estudio observacional en pacientes adultos críticos sin diagnóstico de COVID-19, de los cuales la mayoría estaban bajo ventilación mecánica (82%). En base a estas publicaciones, se emitieron las siguientes conclusiones:

- En el presente reporte breve no se identificaron estudios que evalúen la eficacia y seguridad de paracetamol endovenoso en comparación con el tratamiento convencional (métodos físicos, metamizol), en pacientes con infección por SARS-CoV-2 y fiebre, sometidos a ventilación mecánica. No obstante, se consideró una GPC orientada al tratamiento de pacientes críticos con infección por SARS-CoV-2 y un estudio observacional que evaluó el uso de paracetamol endovenoso vs. metamizol en pacientes adultos críticamente enfermos sin diagnóstico de COVID-19.
- La GPC recomienda el uso de paracetamol para el tratamiento de pacientes adultos con fiebre y enfermedad critica por SARS-CoV-2; sobre la base en evidencia indirecta. Además, los autores determinaron que paracetamol no genera ningún daño a los pacientes, e incrementa el alivio del paciente (a través del manejo de la fiebre) aunque no reduce el riesgo de mortalidad.
- De acuerdo con los resultados del estudio observacional realizado por Vera et al., 2012 paracetamol endovenoso tendría similar eficacia, que metamizol endovenoso, en el tratamiento de la fiebre; sin embargo, metamizol endovenoso disminuye la presión sanguínea en mayor medida que paracetamol endovenoso. La hipotensión causada por metamizol endovenoso ha sido reportada en muchos estudios en pacientes no COVID-19; por lo que el perfil de seguridad de paracetamol endovenoso es mayor que el de metamizol endovenoso. De ello se desprende, que los autores sugieran que los pacientes que son hemodinámicamente inestables, como los pacientes críticos, deben usar paracetamol endovenoso en lugar de metamizol endovenoso.
- La mejor evidencia científica reportada a la fecha (abril de 2020), que procede de una GPC para el manejo de pacientes con diagnóstico de COVID-19 y un estudio observacional realizado en pacientes adultos críticamente enfermos, sin diagnóstico de COVID-19, sugiere que el balance riesgo-beneficio del uso de paracetamol endovenoso para el control de la fiebre en pacientes con COVID-19 sometidos a ventilación mecánica sería positivo. Aunque la evidencia disponible es limitada, el menor riesgo de hipotensión con el uso de paracetamol endovenoso versus el metamizol endovenoso, favorece la atención del paciente con COVID-19 con el primero. Así, con esta evidencia disponible, el IETSI encuentra sustento técnico que apoyaría una recomendación favorable al uso de paracetamol endovenoso para el control de la fiebre en pacientes con COVID-19 sometidos a ventilación mecánica.

VIII. EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD

a. REVISIONES SISTEMÁTICAS/META-ANÁLISIS

[23] Fiestas FA, Peralta VV, Zavala JA, Neira KE, Rivera PA. Uso de paracetamol endovenoso en pacientes con infección por SARSCoV-2 y fiebre, sometidos a ventilación mecánica (Reporte breve Nº 38) [Internet]. Perú; 2020 Abr [citado 02 Ene 2021]. Disponible en: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/covid_19/RB_38_Paracetamol_EV_11agost20.pdf

LEWIS (2020) [24]

En esta revisión sistemática, se evaluó los efectos de tanto intervenciones farmacológicas (como paracetamol o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos), o intervenciones físicas (como dispositivos de enfriamiento de superficie, ventiladores de cabecera o líquidos intravenosos refrigerados) administradas con la intención de reducir la temperatura corporal de 35 °C a 37,5 °C en adultos y niños hospitalizados después de una lesión cerebral traumática (LCT).

Los principales resultados obtenidos fueron:

- Se incluyó un ECA con 41 participantes. Este estudio reclutó a participantes adultos que ingresaron en dos unidades de cuidados intensivos en Australia y evaluó una intervención farmacológica. Los investigadores administraron a los participantes 1 g de paracetamol o un placebo por vía intravenosa a intervalos de cuatro horas durante 72 horas.
- No se pudo establecer con seguridad si el paracetamol intravenoso influyó en la mortalidad a los 28 días (HR 2,86; IC 95%: 0,32 a 25,24). La evidencia de este resultado se consideró de certeza muy baja, lo que significa que hay muy poca confianza en la estimación del efecto, y el resultado verdadero puede ser sustancialmente diferente al efecto. Se disminuyó la certeza por imprecisión (porque la evidencia provenía de un solo estudio con muy pocos participantes) y las limitaciones del estudio (porque se notó un alto riesgo de sesgo de informe selectivo).
- El estudio incluido no reportó el resultado primario para esta revisión, que fue el número de personas con un resultado deficiente al final del seguimiento (definido como muerte o dependencia, medido en una escala como la *Glasgow Outcome Score*), o cualquiera de los resultados secundarios, que incluyeron el número de personas con hemorragia intracraneal adicional, hemorragia extracraneal, presión intracraneal anormal o neumonía u otras infecciones graves.
- No se encontraron informes completos de estudios que administraran a las personas con LCT otros medicamentos o tratamientos de enfriamiento físico como mantas, ventiladores o hielo para enfriar la superficie de la piel, o la administración de líquidos intravenosos enfriados. El único ensayo clínico completo que se encontró fue de una intervención física que comparó el control avanzado de la fiebre (mediante un dispositivo de enfriamiento de superficie) versus el control convencional de la fiebre en 12 participantes. El ensayo se publicó solo como un resumen, con detalles insuficientes para permitir la inclusión, por lo que se agregó a la sección "estudios en espera de clasificación", en espera de obtener más información de los autores del estudio o de la publicación del informe completo del estudio.
- Se identificaron cuatro estudios en curso que aportarán más evidencia a futuras actualizaciones de esta revisión, en caso midan resultados relevantes y, en estudios con una población mixta, que informen por separado los hallazgos en las personas con LCT.

Los autores de la revisión concluyeron, que no hay certeza de los efectos de los medicamentos y otros tratamientos de enfriamiento físico para reducir la temperatura corporal a 35 °C - 37,5 °C, cuando se administran a las personas hospitalizadas después de una LCT. Se necesitan más estudios para evaluar esta pregunta. En las actualizaciones futuras se evaluarán los efectos secundarios de los tratamientos, como las náuseas y vómitos u otras molestias, y se espera que los estudios en curso y futuros también examinen estos desenlaces importantes.

[24] Lewis SR, Baker PE, Andrews PJ, Cheng A, Deol K, Hammond N, Saxena M. Interventions to reduce body temperature to 35 ºC to 37 ºC in adults and children with traumatic brain injury. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Oct 31;10:CD006811.

b. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADO

SCHELL-CHAPLE (2013) [25]

El objetivo de este ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, fue determinar los efectos del paracetamol intravenoso sobre la temperatura corporal central, la presión arterial y la frecuencia cardíaca en pacientes en estados críticos febriles. Para ello, 40 pacientes adultos en estado crítico con fiebre (temperatura central ≥38,3 °C), fueron asignados a recibir una infusión de paracetamol o placebo de solución salina durante 15 minutos.

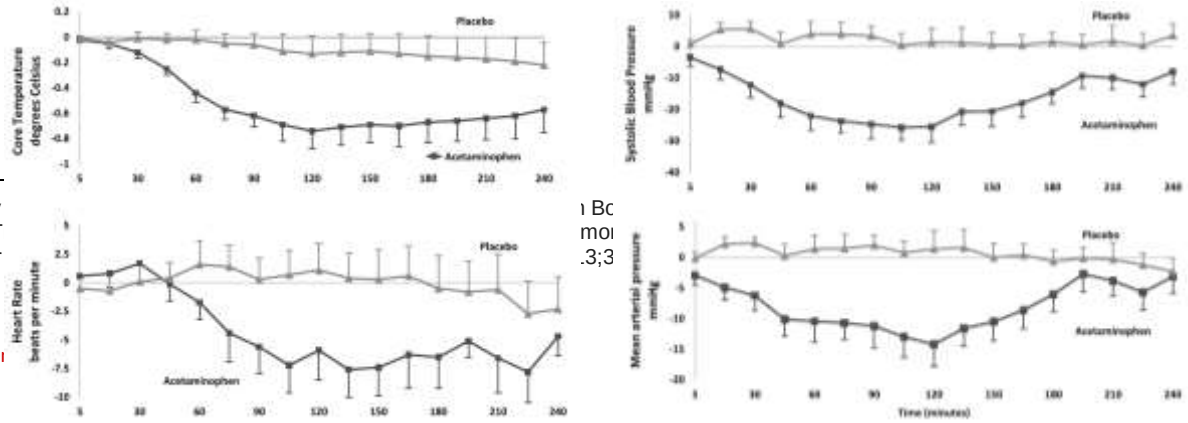
El resultado primario fue la temperatura central promedio ponderada en el tiempo (*time-weighted average,* TWA) a 4 horas, ajustada por la temperatura de referencia. El período de estudio de 4 horas se seleccionó en función del inicio rápido y la duración esperada de la acción del paracetamol intravenoso. La temperatura TWA se calculó usando la suma de la temperatura multiplicada por los intervalos de tiempo medidos y dividiendo la suma sobre 240 minutos. Los resultados secundarios fueron frecuencia cardiaca TWA a 4 horas, TWA PA sistólica (PAS), TWA PA diastólica (PAD), TWA presión arterial media (PAM) y frecuencia respiratoria TWA, todos ajustados por los valores iniciales. También se analizaron los valores de cambio a lo largo del tiempo desde el inicio a 1, 2 y 4 horas para la temperatura central, FC, PAS, PAD, PAM y RR, nuevamente ajustados para los valores iniciales.

Las características basales de los pacientes fueron similares en los que recibieron acetaminofén y placebo. Los pacientes que recibieron acetaminofén tuvieron una temperatura media ponderada en el tiempo ajustada que fue 0,47 °C menor que los que recibieron placebo (IC 95%, -0,76 a -0,18; p=0,002). El grupo paracetamol tuvo una presión arterial sistólica TWA ajustada (-17 mm Hg; IC 95%, -25 a -8; p <0,001), presión arterial media (-7 mm Hg; IC 95%, -12 a -1; p=0,02) y frecuencia cardíaca (-6 latidos/min; IC 95%, -10 a -1; p=0,03) significativamente menor. Los cambios en el tiempo de temperatura, presión arterial y frecuencia cardíaca también fueron significativamente más bajos a las 2 horas, pero no a las 4 horas.

Tabla 1. Promedios ponderados en el tiempo ajustados a 4 horas

Outcome	Acetaminophen *n* = 20, Mean (SEM)	Placebo *n* = 20, Mean (SEM)	Difference Mean (95% CI)	*p*
Core temperature (°C)	37.9 (0.1)	38.4 (0.1)	−0.47 (−0.76 to −0.18)	0.002
Heart rate (/min)	87 (2)	92 (2)	−6 (−10 to −1)	0.03
Systolic pressure (mm Hg)	127 (3)	143 (3)	−17 (−25 to −8)	< 0.001
Diastolic pressure (mm Hg)	65 (1)	69 (1)	−4 (−8 to 0)	0.05
Mean arterial pressure (mm Hg)	87 (2)	94 (2)	−7 (−12 to −1)	0.02
Respiratory rate (/min)	21 (1)	22 (1)	−1 (−4 to 12)	0.42

Time-weighted average means are adjusted to baseline values. Data are presented as adjusted means and SEM and mean difference with 95% CI.



[25] Ary
CA, T
major

Figura 1. Cambio en la temperatura central, frecuencia cardíaca y presión arterial en el tiempo. Los datos se presentan como media y error estándar (SEM).

En base a los resultados obtenidos, los autores llegaron a la conclusión que, en adultos febriles en estado crítico, el tratamiento con paracetamol disminuyó la temperatura, la presión arterial y la frecuencia cardíaca, produciendo una reducción moderada de la fiebre en pacientes de cuidados intensivos, junto con reducciones clínicamente importantes de la presión arterial.

YOUNG (2015) [26]

En este ECA se asignaron aleatoriamente a 700 pacientes de la UCI con fiebre (temperatura corporal, ≥38 °C) y una infección conocida o sospechosa, para recibir 1 g de acetaminofén intravenoso o placebo cada 6 horas hasta su alta de la UCI, la resolución de la fiebre, el cese del tratamiento antimicrobiano o muerte. El resultado primario fueron los días sin UCI (días con vida y sin necesidad de cuidados intensivos) desde la aleatorización hasta el día 28.

Los resultados mostraron que el número de días sin UCI hasta el día 28 no difirió significativamente entre el grupo que recibió paracetamol y el grupo placebo: 23 días (rango intercuartílico, 13 a 25) entre los pacientes asignados al grupo paracetamol y 22 días (rango intercuartílico, 12 a 25) entre los pacientes asignados a placebo (estimación de *Hodges-Lehmann* de la diferencia absoluta, 0 días; IC 96,2%, 0 a 1; p=0,07) (Tabla 2). Un total de 55 de 345 pacientes en el grupo de paracetamol (15,9%) y 57 de 344 pacientes en el grupo de placebo (16,6%) habían muerto el día 90 (RR 0,96; IC 95%, 0,66 a 1,39; p=0,84) (Figura 2). Los autores llegaron a la conclusión que la administración temprana de paracetamol en el tratamiento de la fiebre debida a una probable infección no afectó el número de días sin UCI.

Tabla 2. Resultados primarios del estudio

[26] Young P, Saxena M, Bellomo R, Freebairn R, Hammond N, van Haren F, Holliday M, et al; HEAT Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Acetaminophen for Fever in Critically Ill Patients with Suspected Infection. N Engl J Med. 2015;373(23):2215-24.

Outcome	Acetaminophen (N=346)	Placebo (N=344)	Absolute Difference† days (95% CI)		P Value	
Primary outcome: ICU-free days — median (IQR)	23 (13–25)	22 (12–25)	0 (0–1)‡		0.07	
Key secondary outcomes						
Hospital-free days — median (IQR)	12 (0–19)	10 (0–18)	0 (0–0)		0.27	
Days free from mechanical ventilation — median (IQR)	27 (19–28)	26 (17–28)	0 (0–0)		0.14	
Days free from inotropes or vasopressors — median (IQR)	27 (25–28)	27 (24–28)	0 (0–0)		0.36	
Days free from renal-replacement therapy — median (IQR)	28 (28–28)	28 (28–28)	0 (0–0)		0.53	
Days free from ICU support — median (IQR)	26 (16–27)	25 (15–27)	0 (0–1)		0.14	
			Relative Risk (95% CI)		P Value	
			Unadjusted	Adjusted§	Unadjusted	Adjusted§
Death by day 28 — no. (%)	48 (13.9)	47 (13.7)	1.02 (0.68–1.52)	1.00 (0.67–1.50)	0.94	0.99
Death by day 90 — no. (%)¶	55 (15.9)	57 (16.6)	0.96 (0.66–1.39)	0.94 (0.65–1.35)	0.84	0.73

* CI denotes confidence interval, and IQR interquartile range.
† Shown is the Hodges–Lehmann estimate of absolute difference between acetaminophen and placebo. The Hodges–Lehmann estimate is the median of all paired differences between observations in the two samples.
‡ A 96.2% confidence interval was used for the primary outcome to account for the interim analysis.
§ The relative risk was adjusted for the source of admission, age, and APACHE II score.
¶ Vital status at day 90 was not available for one patient assigned to acetaminophen.

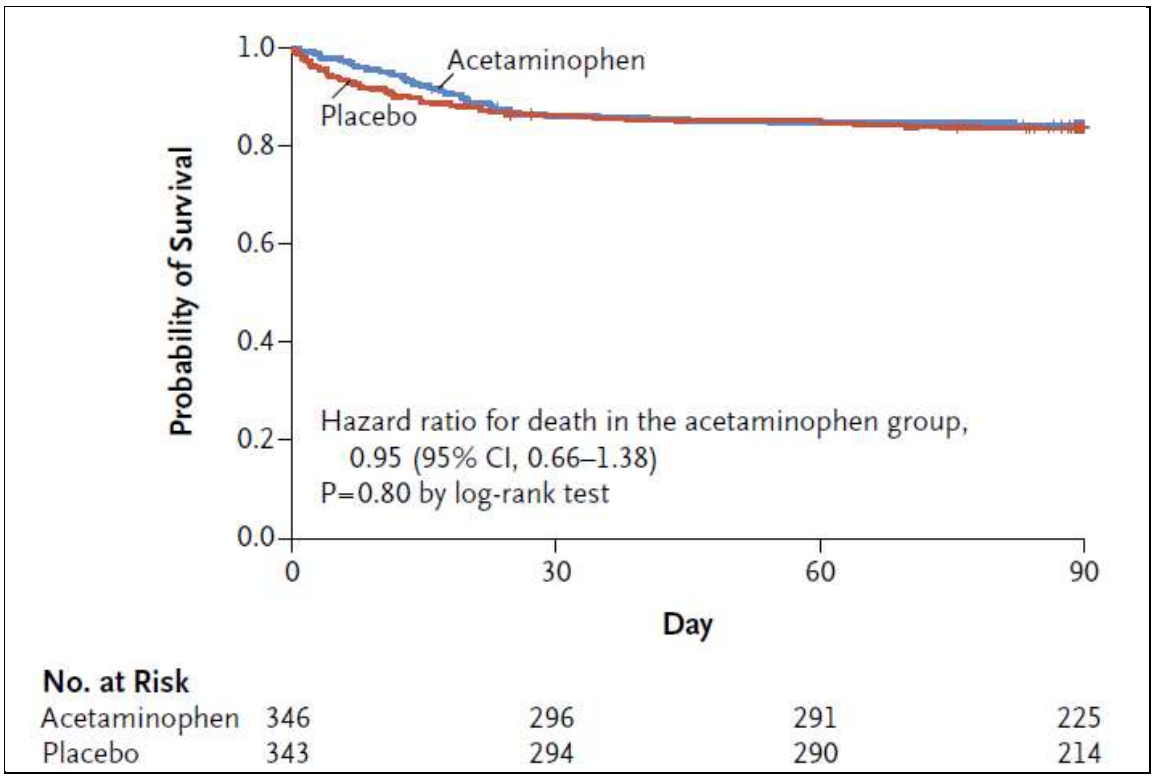


Figura 2. Estimaciones de Kaplan-Meier de la probabilidad de supervivencia hasta el día 90.

c. ENSAYOS CLÍNICOS EN DESARROLLO

CLINICAL TRIALS

En la base de datos de *ClinicalTrial.gov*,[27] se recuperaron 14 ensayos clínicos, de los cuales 11 figuran como completados, 1 activo sin reclutamiento, y dos en reclutamiento; en los que se evalúa la fiebre empleando como intervención paracetamol IV.

IX. EVIDENCIA EN SEGURIDAD

a. REVISIONES SISTEMÁTICAS

En las bases de datos consultadas (PubMed, Tripdatabase, SumSearch 2), no se capturaron revisiones sistemáticas en las que se evalúe la seguridad de paracetamol intravenoso en el manejo de la fiebre. Sin embargo, se identificó una revisión sistemática basada en estudios observacionales.

ROBERTS (2015) [28]

Esta revisión sistemática evaluó el perfil de eventos adversos (EA) del paracetamol. Los principales resultados investigados fueron la mortalidad por todas las causas, EA cardiovasculares (específicamente incidencia de infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares e hipertensión), EA gastrointestinales (GI) (específicamente incidencia de hemorragia GI) y EA renales (específicamente reducciones en la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe), aumentos en la concentración de creatinina sérica y necesidad de terapia de reemplazo renal).

De 1888 estudios recuperados, 8 cumplieron los criterios de inclusión y todos eran estudios de cohortes. Al comparar el uso de paracetamol con el no uso, de dos estudios que informaron mortalidad, uno mostró una respuesta a la dosis y una mayor tasa relativa de mortalidad de 0,95 (0,92 a 0,98) a 1,63 (1,58 a 1,68), (Figura 3).

De los cuatro estudios que informaron EA cardiovasculares, todos mostraron una dosis-respuesta y uno informó un aumento en la razón de riesgo de todos los EA cardiovasculares de 1,19 (0,81 a 1,75) a 1,68 (1,10 a 2,57).

Un estudio reportó una mayor tasa relativa de EA GI o hemorragias de 1,11 (1,04 a 1,18) a 1,49 (1,34 a 1,66).

De cuatro estudios que informaron EA renales, tres informaron una respuesta a la dosis y uno informó un aumento de OR ≥30% de disminución en la tasa de filtración glomerular estimada de 1,40 (0,79 a 2,48) a 2,19 (1,4 a 3,43).

[27] ClinicalTrials.gov. Search of: acetaminophen [Internet]. U.S. Department of Health and Human Services. [citado 03 Ene 2020]. Disponible en: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/home
[28] Roberts E, Delgado Nunes V, Buckner S, Latchem S, Constanti M, Miller P, Doherty M, Zhang W, Birrell F, Porcheret M, Dziedzic K, Bernstein I, Wise E, Conaghan PG. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. Ann Rheum Dis. 2016;75(3):552-9.

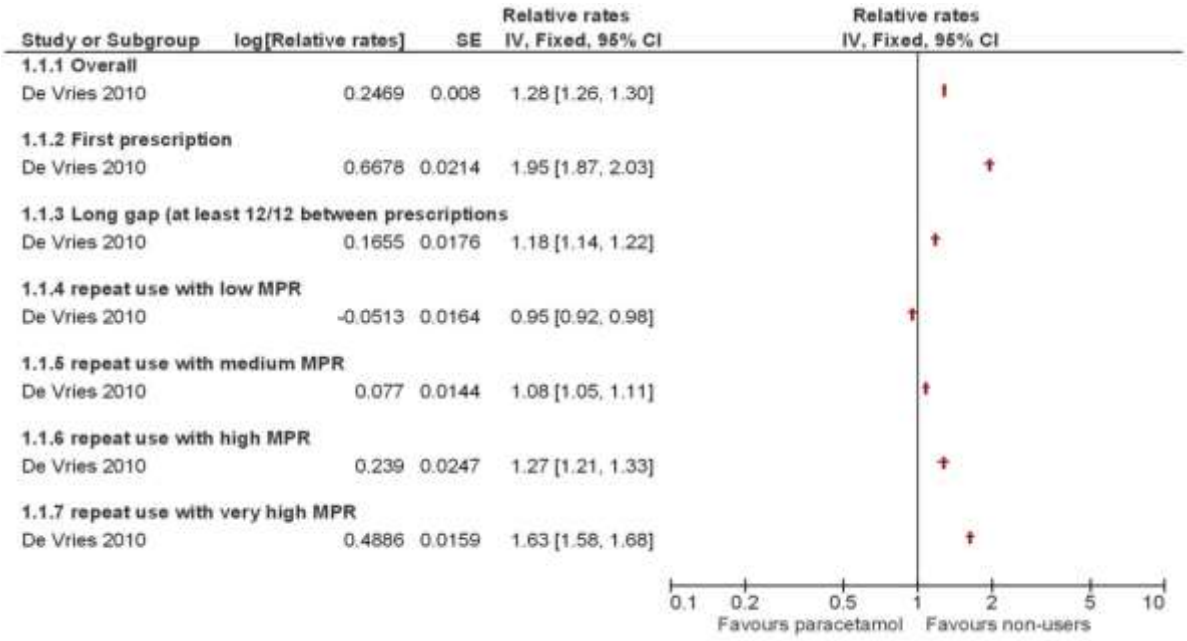


Figura 3. Mortalidad. La tasa relativa de mortalidad por todas las causas en pacientes que toman paracetamol versus quienes no toman paracetamol.

Dada la naturaleza observacional de los datos, el sesgo de canalización puede haber tenido un impacto importante. Sin embargo, la relación dosis-respuesta observada para la mayoría de los criterios de valoración sugiere un grado considerable de toxicidad del paracetamol, especialmente en el extremo superior de las dosis analgésicas estándar.

b. SUMARIOS

LEXICOMP (UPTODATE) [29]

Según esta base de datos se han reportado las siguientes reacciones adversas asociadas a la formulación intravenosa de paracetamol (*Tabla 3*).

Tabla 3. Reacciones adversas asociadas a paracetamol intravenoso según frecuencia

Frecuencia	Descripción
>10%	• **Gastrointestinal:** Náuseas (adultos: 34%; recién nacidos, lactantes, niños y adolescentes: ≥5%), vómitos (adultos: 15%; recién nacidos, lactantes, niños y adolescentes: ≥5%)
1% a 10%:	• **Cardiovascular**: hipertensión (≥1%), hipotensión (≥1%), edema periférico (adultos: ≥1%), taquicardia • **Sistema nervioso central**: dolor de cabeza (adultos: 10%; recién nacidos, lactantes, niños y adolescentes: ≥1%), insomnio (adultos: 7%), agitación (recién nacidos, lactantes, niños y adolescentes: ≥1%), ansiedad (adultos: ≥1%), fatiga (adultos: ≥1%), trismo (adultos: ≥1%) • **Dermatológico**: prurito (recién nacidos, lactantes, niños y adolescentes:

[29] Lexicomp. Acetaminophen (paracetamol): Drug information [Internet]. UpToDate. [citado 14 Nov 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/search

	≥5%), erupción cutánea • **Endocrino y metabólico**: hipoalbuminemia (recién nacidos, lactantes, niños y adolescentes: ≥1%), hipopotasemia (≥1%), hipomagnesemia (recién nacidos, lactantes, niños y adolescentes: ≥1%), hipofosfatemia (recién nacidos, lactantes, niños y adolescentes: ≥1%), hipervolemia • **Gastrointestinal**: estreñimiento (recién nacidos, lactantes, niños y adolescentes: ≥5%), diarrea (recién nacidos, lactantes, niños y adolescentes: ≥1%), dolor abdominal • **Genitourinario**: Oliguria (recién nacidos, lactantes, niños y adolescentes: ≥1%) • **Hematológico y oncológico**: anemia (≥1%) • **Hepático**: aumento de las transaminasas séricas • **Local**: dolor en el lugar de la inyección (≥1%) • **Neuromuscular y esquelético**: dolor en las extremidades, espasmo muscular (≥1%) • **Oftálmico**: edema periorbitario • **Respiratorio**: ruidos respiratorios anormales (adultos: ≥1%), atelectasia (recién nacidos, lactantes, niños y adolescentes: ≥1%), disnea (adultos: ≥1%), hipoxia, derrame pleural (recién nacidos, lactantes, niños y adolescentes: ≥1%), edema pulmonar (recién nacidos, lactantes, niños y adolescentes: ≥1%), estridor (adultos: ≥1%), sibilancias (adultos: ≥1%) • **Varios**: Fiebre (recién nacidos, lactantes, niños y adolescentes: ≥1%)
<1%*	• **Todas las formulaciones:** anafilaxia, reacciones de hipersensibilidad

** Basado en reportes de casos y/o poscomercialización*

MICROMEDEX [30]

Según esta base de datos, se han reportado las siguientes reacciones adversas con paracetamol intravenoso (*Tabla 4*)

Tabla 4. Reacciones adversas asociadas a paracetamol intravenoso

Efectos	Evento adverso	Frecuencia	Observaciones
Cardiovascular	Hipertensión	1 - 3% (adultos), 1 - 5% (pediátricos)	Adultos: EC, n=1020 Pediátricos: EC, n=355, dosis: 15 mg/kg c/4, 6, u 8 h
	Hipotensión	<3% (adultos), 1 - 5% (pediátricos)	
	Edema periférico	1 - 3% (adultos), 1 - 5% (pediátricos)	
	Taquicardia	1 - 5% (pediátricos)	EC, n=355, dosis: 15 mg/kg c/4, 6, u 8 h
Dermatológico	Prurito	≥5 (pediátricos)	EC, n=355, dosis: 15 mg/kg c/4, 6, u 8 h
	Erupción cutánea	1 - 5% (pediátricos)	
Endocrinos/ Metabólicos	Hipervolemia	1 - 5% (pediátricos)	EC, n=355, dosis: 15 mg/kg c/4, 6, u 8 h
	Hipoalbuminemia	1 - 5% (pediátricos)	
	Hipomagnesemia	1 - 5% (pediátricos)	
	Hipofosfatemia	1 - 5% (pediátricos)	
	Hipopotasemia	1 - 5%	Adultos: EC, n=1020 Pediátricos: EC,

[30] IBM Micromedex. Drug Result Page: Acetaminophen [Internet]. IBM Watson Health. [citado 16 Nov 2020]. Disponible en: https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?navitem=headerLogout#close

			n=355, dosis: 15 mg/kg c/4, 6, u 8 h
Gastrointestinal	Dolor abdominal	1 - 5% (pediátricos)	Adultos: EC, n=1020 Pediátricos: EC, n=355, dosis: 15 mg/kg c/4, 6, u 8 h
	Constipación	≥5 (pediátricos)	
	Diarrea	1 - 5% (pediátricos)	
	Nauseas	34% (adultos), ≥5 (pediátricos)	Adultos: EC, n=402, dosis 1 g c/6 h, 650 mg c/6 h (13.1%) Pediátricos: EC, n=355, dosis: 15 mg/kg c/4, 6, u 8 h
	Vómitos	15% (adultos), ≥5 (pediátricos)	
Hematológico	Anemia	≤1% (adultos) 1 - 5% (pediátricos)	Adultos: EC, n=1020 Pediátricos: EC, n=355, dosis: 15 mg/kg c/4, 6, u 8 h
Hepático	Incremento de AST	1 - 3% (adultos)	Adulto: EC, n=1020
	Incremento de enzimas hepáticas	1 - 5% (pediátricos)	Pediátricos: EC, n=355, dosis: 15 mg/kg c/4, 6, u 8 h
Inmunológico	Anafilaxia	2 pacientes adultos	RC: mujer 39 años, hombre 73 años
Musculoesquelético	Espasmos	≤1% (adultos) 1 - 5% (pediátricos)	Adultos: EC, n=1020 Pediátricos: EC, n=355, dosis: 15 mg/kg c/4, 6, u 8 h
Neurológico	Cefalea	10% (adultos) 1 - 5% (pediátricos)	Adultos: EC, n=402, dosis 1 g c/6 h, 650 mg c/6 h (13.1%) Pediátricos: EC, n=355, dosis: 15 mg/kg c/4, 6, u 8 h
	Insomnio	7% (adultos) 1 - 5% (pediátricos)	
Oftalmológico	Edema periorbital	1 - 5% (pediátricos)	EC, n=355, dosis: 15 mg/kg c/4, 6, u 8 h
Psiquiátrico	Agitación	≥5% (pediátricos)	EC, n=355, dosis: 15 mg/kg c/4, 6, u 8 h
	Ansiedad	1 - 3% (adultos)	EC, n=1020
Renal	Oliguria	1 - 5% (pediátricos)	EC, n=355, dosis: 15 mg/kg c/4, 6, u 8 h
Respiratorio	Sonidos respiratorios anormales	1 - 3% (adultos)	EC, n=1020
	Atelectasia	≥5% (pediátricos)	EC, n=355, dosis: 15 mg/kg c/4, 6, u 8 h
	Disnea	1 - 3% (adultos)	EC, n=1020
	Hipoxia	1 - 5% (pediátricos)	EC, n=355, dosis: 15 mg/kg c/4, 6, u 8 h
	Efusión pleural	1 - 5% (pediátricos)	
	Edema pulmonar	1 - 5% (pediátricos)	
	Estridor	1 - 5% (pediátricos)	
	Sibilancia	1 - 5% (pediátricos)	
Otros	Fatiga	1 - 5% (pediátricos)	EC, n=355, dosis: 15 mg/kg c/4, 6, u 8 h

Abreviaturas: EC: Ensayo Clínico; RC: Reporte de caso.

En la sección *Black Box Warning*, para la formulación Intravenosa (solución), se brindan las siguientes advertencias:

- Riesgo de errores de medicación y hepatotoxicidad

- Tener cuidado al prescribir, preparar y administrar la inyección de acetaminofén para evitar errores de dosificación que podrían provocar una sobredosis accidental y la muerte. En particular, asegúrese de:
  - No confundir la dosis en miligramos (mg) y mililitros (mL);
  - Dosificar de acuerdo al peso para pacientes de menos de 50 kg;
  - Programar correctamente las bombas de infusión; y
  - No exceder los límites máximos diarios de la dosis total de acetaminofén, desde todas las fuentes.
- El acetaminofén se ha asociado con casos de insuficiencia hepática aguda, que a veces resulta en trasplante hepático y muerte. La mayoría de los casos de lesión hepática se asocian con el uso de acetaminofén en dosis que exceden los límites máximos diarios y, a menudo, involucran más de un producto que contiene acetaminofén.

Las dosis indicadas en dolor (moderado a severo), en combinación con otros opioides es:

- **50 kg o más:** 1 g IV c/6 horas o 650 mg IV c/4 horas; puede administrarse como dosis única o repetida; intervalo de dosificación mínimo: 4 horas; la dosis máxima única es 1 g; la dosis máxima diaria es: **4 g en 24 horas**.
- **Menos de 50 kg:** 15 mg/kg IV c/6 horas o 12,5 mg/kg IV c/4 horas; puede administrarse como dosis única o repetida; intervalo de dosificación mínimo: 4 horas; la dosis máxima única es 15 mg/kg o 750 mg; la dosis máxima diaria es: **75 mg/kg/día o 3750 mg en 24 horas.**

Contraindicaciones:

- Enfermedad hepática activa y grave.
- Hipersensibilidad al acetaminofén o cualquier otro componente del producto.
- Insuficiencia hepática grave.

c. AEMPS [31]

En la ficha técnica del principio activo paracetamol IV, se reporta las siguientes reacciones adversas (*Tabla 5*); Siendo su frecuencia rara o muy rara.

Tabla 5. Reacciones adversas asociadas a paracetamol IV

Sistema u órgano afectado	Raras*	Muy raras*	Frecuencia no conocida*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitopenia, leucopenia, neutropenia	
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones de hipersensibilidad (1,3)	
Trastornos cardiacos			Taquicardia (2)
Trastornos vasculares	Hipotensión		Rubor (2)
Trastornos hepatobiliares	Aumento en los niveles de las transaminasas hepáticas		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Reacciones cutáneas graves (3)	Prurito (2) Eritema (2)

[31] Centro de información online de medicamentos de la AEMPS. Ficha Técnica: Paracetamol 10 mg/ml solución para perfusión EFG [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [citado 17 Nov 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/75594/FT_75594.html

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Malestar general o decaimiento		

** Frecuencia estimada: raras (= 1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)*
(1) Se han descrito casos muy raros de reacciones de hipersensibilidad que oscilan entre una simple erupción cutánea o urticaria a un shock anafiláctico, lo que requiere la suspensión del tratamiento. (2) Casos aislados. (3) Se han notificado reacciones cutáneas en casos muy raros

d. FDA [32]

En la ficha técnica de paracetamol IV, en la sección de seguridad se indica las reacciones adversas reportadas en ensayos clínicos en adultos (Tabla 6 y 7) y niños (Tabla 8)

Tabla 6. Reacciones adversas que ocurren ≥3% en pacientes tratados con paracetamol y con mayor frecuencia que con placebo

Sistema u órgano afectado	**Paracetamol (N=402)** n (%)	**Placebo (N=379)** n (%)
Desordenes gastrointestinales: - Nauseas - Vómitos	 138 (34) 62 (15)	 119 (31) 42 (11)
Desordenes generales y condiciones asociadas al sitio de administración - Pirexia*	22 (5)	52 (14)
Desordenes del sistema nervioso - Cefalea	39 (10)	33 (9)
Desordenes psiquiátricos - Insomnio	30 (7)	21 (5)

** Se incluyen datos de pirexia para alertar a los médicos de que los efectos antipiréticos del acetaminofén pueden enmascarar la fiebre.*

Tabla 7. Reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia de al menos el 1% y con una frecuencia mayor que placebo*

Sistema u órgano afectado	**Reacción adversa**
Hematológicos y del sistema linfático	Anemia
Desordenes generales y condiciones asociadas al sitio de administración	Fatiga, dolor en el lugar de perfusión, edema periférico
Exploraciones complementarias	Aumento de la aspartato aminotransferasa, ruidos respiratorios anormales
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia
Musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares, trismo
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad
Respiratorio	Disnea
Vascular	Hipertensión, hipotensión

** Pacientes adultos tratados con paracetamol (n=1020) y placebo (n=525).*

Tabla 8. Reacciones adversas en pacientes pediátricos*

Sistema u órgano afectado	**Reacción adversa**	**Incidencia**
Hematológicos y del sistema linfático	Anemia	≤1%

[32] Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Acetaminophen [Internet]. U.S. Food and Drug Administration (FDA). [citado 16 Nov 2020]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022450lbl.pdf

Gastrointestinal	Nauseas Vómitos Constipación Dolor abdominal Diarrea	≥5% ≥5% ≥5% ≤1% ≤1%
Desordenes generales y condiciones asociadas al sitio de administración	Edema periférico Dolor en el sitio de inyección	≤1% ≤1%
Cardiovascular	Taquicardia	≤1%
Dermatológicos	Prurito	≥5%
Trastornos psiquiátricos	Agitación	≥5%
Respiratorio	Atelectasia	≥5%
Cardiovascular	Taquicardia	≤1%

** Un total de 355 pacientes pediátricos (47 recién nacidos, 64 lactantes, 171 niños y 73 adolescentes) recibieron paracetamol en ensayos clínicos con control activo (n = 250) y etiqueta abierta (n=225), incluyendo 59,7% (n=212) que recibieron ≥5 dosis y el 43,1% (n=153) que recibió ≥10 dosis. Los pacientes pediátricos recibieron dosis de paracetamol de hasta 15 mg/kg cada 4 horas, cada 6 horas o cada 8 horas. La exposición máxima fue de 7.7, 6.4, 6.8 y 7.1 días en recién nacidos, lactantes, niños y adolescentes, respectivamente.*

e. NHS [33]

En mayo de 2010, la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency,* MHRA) emitió una actualización de seguridad para los profesionales sanitarios del Reino Unido destacando el riesgo de sobredosis accidental de paracetamol intravenoso en recién nacidos, lactantes y niños. La Agencia Nacional de Seguridad del Paciente (*National Patient Safety Agency*, NPSA) también planteó preocupaciones similares. La MHRA informó casos de sobredosis accidental en los que la confusión entre la dosis prescrita en mg y el volumen administrado en ml había dado lugar a una sobredosis de 10 veces. *Safe Anesthesia Liaison Group* informó la posibilidad de una sobredosis accidental en niños asociada con el uso de viales de 100 ml. Para reducir el riesgo de errores, la MHRA recomienda que el vial de 50 ml esté restringido para su uso en recién nacidos, lactantes y niños que pesen menos de 33 kg; por tanto, el vial de 100 ml sería adecuado para niños, adolescentes y adultos que pesen más de 33 kg. La literatura de productos de los fabricantes refleja estas restricciones. Sin embargo, a pesar de esto, el cumplimiento de estas restricciones varía dentro del NHS.

Riesgo de sobredosis:
La dosificación de paracetamol en recién nacidos, lactantes y niños depende del peso y normalmente se administran volúmenes muy pequeños de paracetamol en infusión. El riesgo de sobredosis en este grupo de pacientes es mayor ya que un vial de 50 ml contiene hasta 10-20 veces la dosis necesaria para neonatos y lactantes, por ejemplo, un recién nacido de 2 kg requiere una dosis de 7,5 mg/kg. Una dosis de 15 mg requiere 1,5 ml del vial de 50 ml; la administración inadvertida de todo el vial provocaría una gran sobredosis. El tamaño del vial y el hecho de que contiene suficiente paracetamol para proporcionar una dosis adecuada para todos los niños de hasta 33 kg hace que sea muy difícil para los médicos reconocer los errores, especialmente para aquellos que no trabajan en un entorno específico

[33] Specialist Pharmacy Service. In use product safety assessment report for intravenous paracetamol in paediatrics [Internet]. 2018 [citado 4 Dic 2020]. Disponible en: https://www.sps.nhs.uk/articles/28347/

neonatal o pediátrico. Un producto de paracetamol de menor volumen está disponible en el Reino Unido, fabricado por *B. Braun Ltd.* Esta ampolla (10 mg/ml) contiene una dosis total de 100 mg (10 ml) y corresponde más estrechamente a los pequeños volúmenes necesarios para recién nacidos, lactantes y niños. Idealmente, se debe alentar a todos los centros a utilizar este producto para recién nacidos, lactantes o niños <10 kg. Si se utiliza esta ampolla, se requerirá especial atención al almacenamiento del producto para reducir la confusión con otros viales pequeños de 10 ml, por ejemplo, cloruro de sodio al 0,9%, agua para preparaciones inyectables, etc. También es esencial una mayor concientización y capacitación del personal sobre la disponibilidad de este producto.

f. CENAFyT[34]

REPORTES DE SOSPECHA DE RAM A NIVEL NACIONAL

El Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT) en el periodo 2010 al 17 de noviembre 2020, tiene registrado 707 reportes de reacciones adversas asociadas al principio activo paracetamol, con 1031 sospechas de reacciones adversas notificadas (Tabla 9), cabe mencionar, que la base de datos no permite filtrar por forma farmacéutica. siendo más frecuentes en el grupo etario entre 18 – 64 años (61.7%), seguido de 2 – 11 años (10.5%).

Tabla 9. Reacciones adversas registradas en CENAFyT

Reacción (MedDRA)	Cantidad	Porcentaje
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	300	42.4%
Trastornos gastrointestinales	245	34.7%
Trastornos del sistema nervioso	120	17.0%
Trastornos generales y asociadas al lugar de administración	72	10.2%
Trastornos oculares	46	6.5%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	35	5.0%
Trastornos del sistema inmunológico	34	4.8%
Trastornos psiquiátricos	32	4.5%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	31	4.4%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	30	4.2%
Trastornos vasculares	23	3.3%
Trastornos cardiacos	22	3.1%
Exploraciones complementarias	12	1.7%
Trastornos renales y urinarios	11	1.6%
Trastornos hepatobiliares	9	1.3%
Infecciones e infestaciones	5	0.7%
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	2	0.3%
Trastornos del oído y del laberinto	1	0.1%
Trastornos endocrinos	1	0.1%

REPORTES DE SOSPECHA DE RAM A NIVEL INTERNACIONAL

[34] Ministerio de Salud del Perú. Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia-DIGEMID. Fecha de consulta: 17 Nov 2020

Se realizó la búsqueda en la base de datos *VigiAccess™*,[35] del principio activo paracetamol, incluyendo todas las formas farmacéuticas, dado que la plataforma no permite filtrar por esa variable. Desde 1968 hasta el 17 de noviembre del 2020 se recuperó un total de 155483 registros de sospechas de reacciones adversas medicamentosas (RAM), reportándose 248174 sospechas de RAM (*Tabla 10*); siendo más frecuentes en el grupo etario entre 18 – 64 años, con ~47% (*Tabla 11*).

Tabla 10. Reacciones adversas registradas en *VigiAccess™*

Reacción Adversa Medicamentosa (RAM)	Reportes	Frecuencia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	45178	18.20%
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones procedimientos	35599	14.34%
Trastornos generales y relacionadas al sitio de administración	31781	12.81%
Trastornos gastrointestinales	24706	9.96%
Trastornos del sistema nervioso	16541	6.67%
Trastornos psiquiátricos	14184	5.72%
Trastornos hepatobiliares	12667	5.10%
En investigaciones	10791	4.35%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	8744	3.52%
Trastornos oculares	8020	3.23%
Trastornos del sistema inmunológico	5142	2.07%
Trastornos vasculares	4646	1.87%
Trastornos cardíacos	4584	1.85%
Trastornos renales y urinarios	4087	1.65%
Problemas relacionados al producto	4018	1.62%
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	3939	1.59%
Infecciones e infestaciones	3353	1.35%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	3339	1.35%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	2802	1.13%
Trastornos del oído y del laberinto	879	0.35%
Afecciones en el embarazo, puerperio y perinatales	689	0.28%
Procedimientos médicos y quirúrgicos	656	0.26%
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	490	0.20%
Circunstancias sociales	463	0.19%
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	431	0.17%
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas*	330	0.13%
Trastornos endocrinos	115	0.05%

* *Incluidos quistes y pólipos*

Tabla 11. Reacciones adversas por grupo etario registradas en *VigiAccess™*

Reacción Adversa Medicamentosa (RAM)	Reportes	Frecuencia
0 - 27 días	392	0.25%
28 días - 23 meses	5137	3.30%
2 - 11 años	10616	6.83%
12 - 17 años	6733	4.33%
18 - 44 años	43359	27.89%
45 - 64 años	29506	18.98%
65 - 74 años	12083	7.77%
≥ 75 años	13427	8.64%
Desconocido	34230	22.02%

Adicionalmente, se consultó al Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovilancia, en relación a las notificaciones de reacciones adversas de dos especialidades médicas comercializadas en diversos países, *Parafusiv™* y

[35] Uppsala Monitoring Centre. VigiAccess [Internet]. World Health Organization. [citado 17 Nov 2020]. Disponible en: http://www.vigiaccess.org/

Perfalgan™, ambas en presentación intravenosa. A través de la plataforma *VigiLyze*, se identificaron 2066 notificaciones para *Perfalgan™* y 3 para *Parafusiv™* *(Tablas 12-16)*

Tabla 12. Reacciones adversas registradas en *VigiLyze*

Reacción Adversa Medicamentosa (RAM)	**Reportes**		**Frecuencia**
	Perfalgan	Parafusiv	
Erupción	186	3*	17.1%
Prurito	160	-	14.5%
Hipotensión	149	-	13.5%
Eritema	146	-	13.2%
Urticaria	141	-	12.8%
Trombocitopenia	82	-	7.4%
Shock anafiláctico	65	-	5.9%
Hepatitis	63	-	5.7%
Enzima hepática aumentada	58	-	5.3%
Alanina aminotransferasa elevada	51	-	4.6%

* *Se reportó un caso de erupción y dos de erupción prurítica*

Tabla 13. Frecuencia de reacciones adversas serias *VigiLyze*

Reacción Adversa Medicamentosa serias	**Reportes**		**Frecuencia**
	Perfalgan	Parafusiv	
Si	1120	1	54.2%
No	806	1	39.0%
Desconocido	140	1	6.8%

Tabla 14. Criterios de severidad de las RAM registradas *VigiLyze*

Criterios de severidad	**Reportes**		**Frecuencia**
	Perfalgan	Parafusiv	
Muerte	66	-	5.4%
Amenaza la vida	216	-	17.8%
Hospitalización prolongada o amerita hospitalización	672	1	55.4%
Incapacitante/incapacitante	14	-	1.2%
Anomalía congénita/defecto congénito	1	-	0.1%
Otra condición de importancia médica	245	-	20.2%

Tabla 15. Reacciones adversas notificadas por grupo etario en *VigiLyze*

Intervalo de edades	**Reportes**		**Frecuencia**
	Perfalgan	Parafusiv	
0 - 27 días	17	-	0.8%
28 días - 23 meses	49	1	2.4%
2 - 11 años	115	-	5.6%
12 - 17 años	88	-	4.3%
18 - 44 años	536	2	26.0%
45 - 64 años	512	-	24.7%
65 - 74 años	257	-	12.4%
≥75 años	322	-	15.6%
Desconocido	170	-	8.2%

Tabla 16. Reacciones adversas notificadas por países en *VigiLyze*

Países	**Reportes**		**Frecuencia**
	Perfalgan	Parafusiv	
Francia	1,193	-	64.4%

Italia	209	-	11.3%
Alemania	96	-	5.2%
Reino Unido	76	-	4.1%
España	75	-	4.0%
Suiza	72	-	3.9%
India	50	-	2.7%
Vietnam	28	-	1.5%
Australia	25	-	1.3%
Egipto	25		1.3%
Emiratos Arabes Unidos	-	2	0.1%
Ghana	-	1	0.1%

X. ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

ESTADOS UNIDOS [36]

De acuerdo a la base de datos de la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA), paracetamol inyectable está autorizado tanto en adulto como niños a partir de los 2 años, para las siguientes indicaciones:

- Manejo del dolor leve a moderado
- Manejo del dolor moderado a intenso con analgésicos opioides complementarios
- Reducción de la fiebre

CANADÁ [37]

En *Health Canada*, el paracetamol intravenoso se encuentra autorizado y aprobado para su comercialización en las siguientes indicaciones, en adultos y niños ≥2 años:

- El manejo a corto plazo del dolor leve a moderado cuando la administración por vía IV se considera clínicamente necesaria
- El manejo del dolor moderado a intenso con analgésicos opioides complementarios.
- El tratamiento de la fiebre.
  La inyección puede administrarse en dosis única o repetidas cuando la vía de administración intravenosa se considere clínicamente apropiada.

EUROPA [38]

En la base de datos de medicamentos de la EMA, paracetamol intravenoso no cuenta con un Informe de Evaluación Pública Europea (EPAR, *European public assessment report*). Sin embargo, tiene publicado una "Lista de medicamentos autorizados a nivel nacional" en la que se incluye las diferentes especialidades farmacéuticas autorizadas de paracetamol (formulación IV) por países de la Unión Europea, su última actualización fue: 23 de abril, 2019.

[36] Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Acetaminophen [Internet]. U.S. Food and Drug Administration (FDA). [citado 16 Nov 2020]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022450lbl.pdf
[37] Health Canada. Drug Product Database: Acetaminophen Injection [Internet]. Government of Canada. [citado 17 Nov 2020]. Disponible en: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00048547.PDF
[38] European Medicines Agency. List of nationally authorised medicinal products Active substance: paracetamol (IV formulation). EMA/224487/2019 [Internet]. Amsterdam; 2018 [citado 2020 Nov 16]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/paracetamol-iv-formulation-list-nationally-authorised-medicinal-products-psusa/00002311/201805_en.pdf

ESPAÑA [39]

En la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), paracetamol intravenoso se encuentra autorizado y aprobado para su comercialización en las siguientes indicaciones terapéuticas, en adultos y niños con peso superior a 33 Kg:

- Tratamiento a corto plazo del dolor moderado, especialmente después de cirugía y tratamiento a corto plazo de la fiebre, cuando la administración por vía intravenosa está justificada clínicamente por una necesidad urgente de tratar el dolor o la hipertermia y/o cuando no son posibles otras vías de administración.

ITALIA [40]

En la *Agenzia Italiana del Farmaco* (AIFA), el paracetamol intravenoso se encuentra autorizado y aprobado para su comercialización en las siguientes indicaciones terapéuticas, en adulto y neonatos a partir de las 40 semanas de concepción (3.3 kg):

- Tratamiento a corto plazo del dolor de intensidad moderada, especialmente después de una cirugía
- Tratamiento a corto plazo de la fiebre
  Cuando la administración intravenosa esté clínicamente justificada por la necesidad urgente de tratar el dolor o la hipertermia y/o cuando otras vías de administración sean imposibles.

FRANCIA [41]

En la *Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé*, a través de su *Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques,* el paracetamol intravenoso se encuentra autorizado y aprobado para su comercialización en las siguientes indicaciones, tanto en adultos y recién nacidos a término:

- Tratamiento a corto plazo del dolor de intensidad moderada, especialmente en el posoperatorio
- Tratamiento a corto plazo de la fiebre
  Cuando la administración intravenosa esté clínicamente justificada por la urgencia de tratar el dolor o la hipertermia y/o cuando otras vías de administración no sean posibles.

REINO UNIDO [42]

En *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA), el paracetamol intravenoso se encuentra autorizado y aprobado para su comercialización en las siguientes indicaciones terapéuticas, en adulto y a partir de las 40 semanas de edad posterior a la concepción (3.3 kg):

- Tratamiento a corto plazo del dolor de moderado, especialmente después de una cirugía
- Tratamiento a corto plazo de la fiebre

[39] Centro de información online de medicamentos de la AEMPS. Ficha Técnica: Paracetamol 10 mg/ml solución para perfusión EFG [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [citado 17 Nov 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/75594/FT_75594.html
[40] Banca Dati Farmaci dell'AIFA. Farmaco | Paracetamolo 10 mg/mL Soluzione per infusione [Internet]. Agenzia Italiana del Farmaco. [citado 17 Nov 2020]. Disponible en: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/farmaco?farmaco=040381
[41] Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques. Paracetamol 10 mg/ml, solution pour perfusion [Internet]. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. [citado 17 Nov 2020]. Available from: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=61304982
[42] Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Paracetamol 10 mg/ml solution for infusion [Internet]. gov.uk. [citado 17 Nov 2020]. Disponible en: https://mhraproducts4853.blob.core.windows.net/docs/51646c2b19823f6aa871be08e5c4bbce0b616279

Cuando la administración por vía intravenosa esté clínicamente justificada por una necesidad urgente de tratar el dolor o la hipertermia y/o cuando otras vías de administración no sean posibles.

PERÚ [43, 44]

En Perú, de acuerdo al Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos, de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). paracetamol 10 mg/mL solución para perfusión, cuenta con 07 registros sanitarios vigentes. En la ficha técnica de la especialidad farmacéutica, y se encuentra autorizado y aprobado para su comercialización para las siguientes indicaciones terapéuticas, tanto en adultos como en recién nacidos con 40 semanas (edad post concepción) y 3.3 kg de peso:

- Para el tratamiento a corto plazo del dolor de moderado, especialmente después de cirugía
- Para el tratamiento a corto plazo de la fiebre
  Cuando la administración por vía intravenosa está justificada clínicamente por una necesidad urgente de tratar el dolor o la hipertermia y/o cuando no son posibles otras vías de administración.

OMS [45, 46]

En la lista de medicamentos esenciales de la OMS para adultos y en pediatría, no se incluye paracetamol intravenoso.

XI. REGISTROS SANITARIOS EN EL PERÚ

En Perú, de acuerdo al Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos, de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) se identificaron 07 registros sanitarios (RS) vigentes (Tabla 17).

Tabla 17. Registros sanitarios de paracetamol inyectable

RS	Nombre	Forma farmaceútica	Titular del registro
EE00619	Paraiv 10mg/ml*	Solucion para perfusion	Hanai S.R.L.
EE01019	Paracetamol 10 mg/ml**	Solucion para perfusion	Fresenius Kabi Peru S.A.
EE01023	Paracetamol 10 mg/ml**	Solucion para perfusion	Fresenius Kabi Peru S.A.
EE04762	Paracetamol 10 mg/ml*	Solucion para perfusion	B. Braun Medical Peru S.A.

[43] Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Registro de Productos Farmacéuticos [Internet]. Ministerio de Salud. [citado 17 Nov 2020]. Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx
[44] Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Consulta de fichas técnicas de especialidades farmacéuticas [Internet]. Ministerio de Salud. [citado 17 Nov 2020]. Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/FichasTecnicas/Principal/BuscarFichaTecnica.aspx
[45] World Health Organization Model List of Essential Medicines, 21st List, 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
[46] World Health Organization Model List of Essential Medicines for children, 7th List, 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

EE06360	Flashmol 10mg/ml*	Solucion para perfusion	Aspen Peru S.A.
EE07184	Dolfever 10 mg/ml*	Solucion para perfusion	OQ PHARMA S.A.C.
EE08676	Paracetamol 10 mg/ml*	Solucion para perfusion	SANDERSON S.A.(PERU)

** Frasco por 100 ml*
*** Frasco por 50 ml y 100 ml*

XII. COSTOS

En la Tabla 18 se muestran los costos de paracetamol y otros analgésicos, por día en base a los precios consignados en el observatorio de medicamentos del Ministerio de Salud, y en base a datos proporcionados por EsSalud.

Tabla 18. Costos de analgésicos inyectables

Nombre	Paracetamol 1 g/100 ml	Metamizol 1 mg/2 ml
Adultos - Dosis máx.	4 g/día	5g/día
- Costo (soles)*	20.50 – 23.25	0.18 – 0.57
- Costo (soles)**	16.70	0.145
- Costo/día	66.80 – 93.00	0.90 – 2.85
Niños - Dosis	15 mg/kg† - 1 g††	100 - 250 mg/kg# – 500 - 1000 mg/kg##
- Dosis máx.	60 mg/kg/día† o 3 g/día† - 4 g/día†††	400 – 1000 mg/kg/día# – 2 - 4 g/día##
- Edad**	40 semanas (post concepción) y 33 kg	≥3 meses - 1 año### 1 - 3 años (9 – 15 kg)
- Costo/día	66.80 – 93.00	0.72 – 2.28

** Costo reportado en el observatorio de precios para el departamento de Lima, en hospitales públicos (MINSA)*
*** Costo reportado por EsSalud*
**** Edad de incio de aprobación*
 # Dosis correspondiente a la edad de 1 – 3 años (9 – 15 kg), las dosis se van incrementando dependiendo de la edad y peso del niño.
Dosis correspondiente a la edad de ≥15 años (>53 kg).
Sólo por vía intramuscular por riesgo de hipotensión
† Dosis correspondiente a peso >33 kg - ≤50 kg. La dosis máxima de 3 g también se aplica a niños >50 kg con factores de riesgo adicionales de hepatotoxicidad
†† Dosis correspondiente a peso >50 kg de peso
††† La dosis máxima de 4 g se aplica a niños >50 kg sin factores de riesgo adicionales de hepatotoxicidad

XIII. RESUMEN

- Paracetamol es un analgésico cuyo mecanismo de acción no está completamente dilucidado, sin embargo, su acción analgésica se ha asociado a la inhibición de las prostaglandinas. Las propiedades farmacocinéticas en niños no difieren significativamente con respecto a los adultos, a excepción del tiempo de vida media de eliminación, que en niños suele ser más corto que en los adultos, y en neonatos más largo que ambos.

- En el sumario de UpToDate para el manejo de fiebre en niños se sugiere el uso de ibuprofeno y paracetamol, siendo este último y vía oral el más recomendable debido a su perfil de seguridad; en adultos, se recomienda el paracetamol como antipirético de elección, sobre los AINE y la aspirina. En caso el paciente no puede tomar antipiréticos orales, se pueden usar preparaciones parenterales de AINE o supositorios rectales de antipiréticos. En Dynamed, en el manejo de la fiebre sin fuente aparente en menores de 3 meses, y de 3 a 36 meses, se sugiere el uso de paracetamol o ibuprofeno vía oral; en fiebre postoperatoria y en unidades cuidados intensivos se puede tratar con paracetamol. Sin embargo, no hay una recomendación de la vía intravenosa sobre la vía oral, solo en casos esta última no sea recomendada.

- En las Guías de práctica clínica revisadas, tanto en adultos como pacientes pediátricos, no se recomienda el uso paracetamol IV como tratamiento de primera línea en el manejo de la fiebre. En la guía del National Institute for Health and Care Excellence (NICE), en cuanto al manejo de la fiebre en menores de 5 años, recomienda el uso de paracetamol o ibuprofeno en niños con fiebre que parecen angustiados, sin hacer énfasis en una vía de administración específica.

- En reporte de respuesta rápida realizado por CADTH, no se incluyó la vía intravenosa en su evaluación. Por otro lado, el IETSI de EsSalud, elaboró un reporte breve del uso de paracetamol endovenoso en pacientes con infección por SARSCoV-2 y fiebre, sometidos a ventilación mecánica, y en base a la evidencia evaluada en una GPC orientada al tratamiento de pacientes críticos con infección por SARS-CoV-2 y un estudio observacional que evaluó el uso de paracetamol endovenoso frente a metamizol en pacientes adultos críticamente enfermos sin diagnóstico de COVID-19, brindó una recomendación favorable al uso de paracetamol endovenoso para el control de la fiebre en pacientes con COVID-19 sometidos a ventilación mecánica.

- En la búsqueda realizada, no se identificaron revisiones sistemáticas en las que se comparó paracetamol intravenoso frente a un control activo presente en el PNUME. Se identificó una revisión sistemática en las que se evaluó tanto, intervenciones farmacológicas (entre ellas paracetamol intravenoso) e intervenciones físicas. Sin embargo, el único estudio que se incluyó en el que se evaluó paracetamol intravenoso, no se pudo establecer con seguridad si este influyó en la mortalidad a los 28 días, además, la evidencia de este resultado se consideró de certeza muy baja, dadas las limitaciones del estudio.

- Las reacciones adversas más frecuentes del principio activo paracetamol se asocian con trastornos gastrointestinales, náuseas y vómitos; seguido de efectos neurológicos, como dolores de cabeza e insomnio; dermatológicos, como prurito. La hepatotoxicidad se ha asociado al paracetamol como principio activo, la cual es dependiente de las dosis, siendo la dosis máxima diaria, 4 gramos. En base a la información obtenida de VigiLyze, en relación a dos formulaciones intravenosas, el paracetamol bajo esta vía de administración, se asoció a reacciones dermatológicas como: erupciones cutáneas, prurito, eritema, urticarias, shock anafiláctico; hipotensión, trombocitopenia, hepatitis

y, alteraciones e incremento de enzimas hepáticas. Siendo el grupo etario más afectado entre 18 y 64 años, seguido de ≥65 años.

- Paracetamol intravenoso cuenta con la autorización de las agencias reguladoras de Canadá y Estados Unidos y, para el tratamiento y reducción de la fiebre; mientras que, en España, Italia, Francia, Reino Unido, está autorizado para el tratamiento a corto plazo de la fiebre. En Perú, se cuenta con 07 registros sanitarios y está aprobado para el tratamiento a corto plazo de la fiebre, tanto en adultos como en recién nacidos con 40 semanas (edad post concepción) y 3.3 kg de peso.

XIV. CONCLUSION

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica disponible respecto al medicamento paracetamol intravenoso en la necesidad urgente de tratar la fiebre en adultos y niños en los que no es posible la administración por vía oral, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).