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

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 03-2020

PARACETAMOL 10 mg/mL

DOLOR POSOPERATORIO MODERADO 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:

Direccion 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. Paracetamol 10 mg/ml inyectable para el tratamiento del dolor moderado postoperatorio en pacientes adultos y niños, en quienes no es posible utilizar la vía de administración oral. Evaluación de tecnología sanitaria. Revisión rápida N° 03-2020.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 **3**

II. DATOS DE LA SOLICITUD **3**

III. DATOS DEL MEDICAMENTO **3**

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN **3**

a. PREGUNTA CLÍNICA *3*

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN *3*

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA **4**

a. EPIDEMIOLOGÍA *4*

b. CARACTERÍSTICAS GENERALES *4*

VI. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR **4**

VII. TRATAMIENTO **5**

a. SUMARIOS *6*

b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA O PROTOCOLOS (INTERNACIONALES) *9*

c. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA *23*

VIII. EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD **25**

a. REVISIONES SISTEMÁTICAS/META-ANÁLISIS *25*

b. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADO *32*

IX. EVIDENCIA EN SEGURIDAD **35**

a. REVISIONES SISTEMÁTICAS *35*

b. SUMARIOS *37*

c. FICHAS TÉCNICAS *40*

d. CENAFyT *43*

X. ESTATUS REGULATORIO **46**

a. AGENCIAS REGULADORAS *46*

XI. REGISTROS SANITARIOS EN EL PERÚ **48**

XII. COSTOS **48**

XIII. RESUMEN **49**

XIV. CONCLUSIÓN **51**

I. ANTECEDENTES

II. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	Paracetamol 10 mg/mL Inyectable
Indicación específica:	Dolor moderado posoperatorio en adultos y niños en los que no es posible la administración vía oral.
Institución que lo solicita:	GERESA LAMBAYEQUE
Nº casos anuales	500 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 Diclofenaco sódico 75 mg/3 mL

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

¿Paracetamol inyectable comparado con otros analgésicos parenterales incluidos en el PNUME, es más eficaz y seguro para el manejo del dolor posoperatorio moderado en niños y adultos, en quienes no es posible la administración vía oral?

P	Pacientes adultos o niños con dolor posoperatorio moderado
I	Paracetamol 10 mg/mL Inyectable
C	Metamizol sódico 1g/2 mL Inyectable Diclofenaco sódico 75 mg/3 mL Inyectable * Tramadol 50 mg/ml Inyectable
O	Eficacia/efectividad: disminución de la escala del dolor 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.

[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.

Fuentes de información:

- 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

De acuerdo a los resultados de una encuesta nacional en Estados Unidos, aproximadamente el 86% de los participantes refirió experimentar dolor después de la cirugía; de estos, el 75% presentó dolor moderado/extremo durante el período posquirúrgico inmediato, y el 74% aún experimentaba estos niveles de dolor después del alta.[3] Por otro lado, un informe de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos, afirma que más del 80% de los pacientes sufren dolor posoperatorio, y menos del 50% reciben un alivio adecuado del dolor.[4] La evaluación del dolor no está implementada de manera efectiva en muchos hospitales, existen pocos datos relacionados al manejo del dolor en países de bajos y medianos ingresos. Ciertos tipos de cirugía, así como factores demográficos y clínicos, están asociados con un mayor riesgo de dolor posoperatorio intenso.[5]

b. CARACTERÍSTICAS GENERALES

El alivio del dolor después de la cirugía sigue siendo un desafío médico importante. Su manejo subóptimo en pacientes quirúrgicos se acompaña de una serie de consecuencias negativas, que incluyen mayor morbilidad, deterioro de la función física y la calidad de vida, recuperación más lenta, uso prolongado de opioides durante y después de la hospitalización y, aumento del costo de la atención. También puede afectar el sueño y tener efectos psicológicos negativos, como desmoralización y ansiedad por parte del paciente. Además, el dolor posoperatorio temprano parece desencadenar un dolor persistente que puede durar meses después de la cirugía en una proporción sustancial de pacientes. Para prevenir la progresión del dolor posoperatorio agudo a crónico, se necesitan medidas analgésicas/anestésicas más agresivas para reducir la incidencia y la intensidad del dolor agudo durante e inmediatamente después de la cirugía.[6]

VI. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR

[3] Gan TJ, Habib AS, Miller TE, White W, Apfelbaum JL. Incidence, patient satisfaction, and perceptions of post-surgical pain: results from a US national survey. Curr Med Res Opin. 2014;30(1):149-60.
[4] Rawal N. Current issues in postoperative pain management. Eur J Anaesthesiol. 2016;33(3):160-71.
[5] Meissner W, Zaslansky R. A survey of postoperative pain treatments and unmet needs. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2019;33(3):269-286.
[6] Gan TJ. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. J Pain Res. 2017;10:2287-2298.

FARMACOCINÉTICA:

En voluntarios adultos sanos, luego de la administración de una dosis única de 1 g de paracetamol intravenoso (IV), la concentración plasmática máxima media ($C_{máx}$) fue de 29,9 mg/ml al final de un período de perfusión de 15 minutos, con un área media bajo la curva (AUC) de 57,6 µg·h/ml. En pacientes que se habían sometido a una artroplastia de cadera, el AUC fue de 59,7 µg·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 sometidos a artroplastia de cadera y de 69,2 L en voluntarios adultos sanos. El paracetamol exhibe una penetración rápida en el líquido cefalorraquídeo y no se une ampliamente a las proteínas plasmáticas.[7]

Las dosis terapéuticas de paracetamol se metabolizan predominantemente en el hígado por glucuronidación y sulfatación. En dosis más altas, el paracetamol es metabolizado por la vía del citocromo P450 (CYP2E1) y produce un metabolito intermedio reactivo, la N-acetil-p-benzoquinona (NAPQI), el cual forma rápidamente conjugados con el 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, lo que genera la acumulación de NAPQI, lo que podría conducir a hepatotoxicidad. Los metabolitos del paracetamol se excretan predominantemente por 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 bilis. La vida media de eliminación ($t_{½}$) del paracetamol 1g 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). Sin embargo, en recién nacidos el $t_{½}$ es más largo (3,5 horas) en comparación a los adultos.[8]

MECANISMOS DE ACCIÓN

El mecanismo preciso de la actividad analgésica del paracetamol no ha sido 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 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 tanto, el alivio del dolor podría darse al atenuar indirectamente la producción de PGE_2.[9]

VII. TRATAMIENTO

[7] Duggan ST, Scott LJ. Intravenous Paracetamol (Acetaminophen). Drugs. 2009;69(1):101–13.
[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.

a. SUMARIOS

DYNAMED

Artroplastía total de rodilla[10]
Manejo perioperatorio

- *American Association of Hip and Knee Surgeons/American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine/American Academy of Orthopaedic Surgeons/Hip Society/Knee Society (AAHKS/ASRA/AAOS/Hip Society/Knee Society),* publicó una guía de práctica clínica relacionada al uso de paracetamol en pacientes sometidos a artroplastia total de articulación primaria.
  - El paracetamol oral o intravenoso reduce el dolor y el consumo de opioides durante el período perioperatorio *(Recomendación moderada, AAHKS/ASRA/AAOS/Hip Society/Knee Society)*
  - El paracetamol oral o intravenoso no aumenta el riesgo de complicaciones después de la cirugía *(Recomendación fuerte, AAHKS/ASRA/AAOS/Hip Society/Knee Society)*

Artroplastia total de cadera electiva[11]
Manejo perioperatorio

- *American Association of Hip and Knee Surgeons/American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine/American Academy of Orthopaedic Surgeons/Hip Society/Knee Society (AAHKS/ASRA/AAOS/Hip Society/Knee Society)*, publicó una guía de práctica clínica relacionada al uso de paracetamol en pacientes sometidos a artroplastia total de articulación primaria.
  - El paracetamol oral o intravenoso reduce el dolor y el consumo de opioides durante el período perioperatorio *(Recomendación moderada, AAHKS/ASRA/AAOS/Hip Society/Knee Society)*
  - Considerar el uso de paracetamol oral después del alta (como parte de un régimen multimodal para el dolor), ya que es un tratamiento de bajo costo y bajo riesgo para el dolor posterior al alta *(Recomendación de consenso, AAHKS/ASRA/AAOS/Hip Society/Knee Society)*
  - El paracetamol oral o intravenoso no aumenta el riesgo de complicaciones después de la cirugía *(Recomendación fuerte, AAHKS/ASRA/AAOS/Hip Society/Knee Society)*

Cirugía colorrectal[12]
Manejo perioperatorio: control del dolor

- El paracetamol intravenoso no reduce el uso posoperatorio de opioides ni la hipoxemia en adultos sometidos a cirugía abdominal. *(Evidencia de nivel 1, probablemente confiable)*
  Recomendación basada en un ensayo clínico aleatorizado: *JAMA 2020 Jul 28;324(4):350*
  - Basado en resultados clínicos y no clínicos en un ensayo aleatorizado
  - 580 adultos ≤85 años (edad media 49 años) sometidos a cirugía abdominal fueron asignados al azar a acetaminofén 1 g IV frente a placebo al comienzo de la cirugía,

[10] DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. T360995, Total Knee Arthroplasty; [actualizado 01 Dic 2018, citado 16 Nov 2020]. Disponible en: https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T360995.
[11] DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. T566765, Elective Total Hip Arthroplasty; [actualizado 01 Dic 2018, citado 16 Nov 2020]. Disponible en: https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T566765.
[12] DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. T900261, Colorectal Surgery Considerations; [actualizado 30 Nov 2018, citado 16 Nov 2020]. Disponible en: https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T900261.

luego cada 6 horas durante 48 horas o hasta el alta hospitalaria, o lo que ocurriera primero.

- Todos los pacientes tenían estado físico 1 - 3 de acuerdo al sistema de clasificación de la *American Society of Anesthesiologists*, y tenían cirugía abdominal o pélvica abierta o laparoscópica electiva y se esperaba que pasaran ≥2 noches en el hospital.
- 92% se sometió a cirugía colorrectal
- El resultado primario fue la duración total de la hipoxemia, definida por el tiempo de saturación de oxígeno de hemoglobina <90%
- El dolor se evaluó mediante EVA, con un rango de puntuación de 0 a 10 puntos, con puntuaciones más altas que indicaban dolor más severo
- 98% completaron el tratamiento y fueron incluidos en el análisis.
  - Se comparó paracetamol IV versus placebo a las 48 horas
  - Consumo promedio de opioides (equivalentes de morfina IV) fue de 50 mg frente a 58 mg (no significativo)
  - Duración media de la hipoxemia, 0,7 minutos/hora frente a 1,1 minutos/hora (no significativo)
  - Puntuación media ponderada en el tiempo de dolor, 4,2 puntos frente a 4,4 puntos (p=0,07)
  - Náuseas y vómitos en el 50% frente al 44% (no significativo)
- No hubo diferencias significativas en sedación, fatiga, dosis total de anestésico volátil o función respiratoria baja.

UPTODATE [13, 14]

El abordaje general se basa en el control eficaz del dolor posoperatorio, que inicia antes del día de la cirugía a través de un enfoque multimodal que garantice que todas las categorías aplicables de analgésicos se consideren, seleccionen y dosifiquen de acuerdo con las necesidades individuales del paciente.

Las recomendaciones de tratamiento consideradas en esta revisión se basan en el manejo institucional empleado por el autor. Por ello, para su aplicación se deberá tomar en cuenta los recursos institucionales y de personal existente, el formulario de medicamentos y el entorno clínico; además de las características individuales de los pacientes y los procedimientos quirúrgicos, los cuales podrían variar ampliamente (Tabla 1).

Tabla 1. Estrategias para el control del dolor posoperatorio en adultos

Tipo de cirugía	Recomendación
Cirugía ambulatoria menor	• En pacientes que reciben anestesia general: Inicio con analgésicos sistémicos no opioides en la sala de recuperación, bolos de opioides de acción corta (p. Ej., Fentanilo) solo cuando sea necesario, u opioides orales o combinaciones de acetaminofén/opioides previo al alta.
Cirugía de extremidades	Si el dolor posoperatorio es moderado a severo • Bloqueo de nervios periféricos para proporcionar varias horas de alivio del dolor posoperatorio o inserción de un catéter perineural para proporcionar

[13] Mariano ER. Management of acute perioperative pain [Internet]. UpToDate. 2020 [citado 15 Nov 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/management-of-acute-perioperative-pain?source=history_widget
[14] Schechter W. Approach to the management of acute perioperative pain in infants and children [Internet]. UpToDate. 2020 [citado 15 Nov 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-management-of-acute-perioperative-pain-in-infants-and-children?source=history_widget

	dos a tres días de alivio del dolor con infusión continua de anestésico local.
Cirugía abdominal mínimamente invasiva (Ej., Laparoscópica) o cirugía de pared abdominal (Ej., Herniorrafía inguinal)	Para los pacientes que ingresan en el postoperatorio: • Acetaminofén 1 g por VO c/6 h (o IV si hay restricción de NPO) • Si no hay contraindicaciones para AINE, diclofenaco con recubrimiento entérico 50 mg o celecoxib 200 mg VO BID con las comidas (o ketorolaco 15 mg IV c/6 h si hay restricción de NPO) por dos días, cambiar si es necesario. • Oxicodona 5 a 10 mg VO c/3 h PRN para el dolor irruptivo. • Hidromorfona 0,2 a 0,5 mg IV c/4 h PRN para el dolor irruptivo severo que no responde a medicamentos VO.
En artroplastia total de rodilla	En el postoperatorio: • Infusión perineural de ropivacaína 0,2% a una tasa basal de 6 ml/h con bolo de 5 ml controlado por el paciente (intervalo de bloqueo de 30 min) • Oxicodona 5 a 10 mg y acetaminofén 1 g VO c/6 h. • Celecoxib 200 mg VO BID durante dos días, luego PRN. • Oxicodona 5 a 10 mg VO c/4 h PRN si hay dolor irruptivo. • Hidromorfona 0,2 a 0,5 mg IV c/4 h PRN si hay dolor irruptivo severo que no responde a medicamentos VO. *Para los pacientes que se someten a un reemplazo articular, habitualmente no se indica ACP IV con opioides.*
Cirugía mayor abierta abdominal o torácica	En el posoperatorio, • Se continua con infusión epidural de bupivacaína 0,125% de 4 a 10 ml/h y se agrega infusión epidural separada de hidromorfona 0,1 a 0,2 mg/h. *En muchas instituciones, el anestésico local y el opioide se combinan en una sola solución; sin embargo, la infusión separada del anestésico local permite su titulación individual en caso de hipotensión, sin que se afecte la analgesia proporcionada por el opioide epidural.* Si la analgesia epidural no es posible, iniciamos el protocolo de cirugía abdominal mínimamente invasiva descrita anteriormente. • Al programar el dispositivo de infusión de ACP, no se recomienda tasa basal, con dosis iniciales de morfina 1 mg (o hidromorfona 0,2 mg) en bolo y un intervalo de bloqueo de 10 minutos.
Cirugía muy dolorosa que no es tributario de analgesia regional	En el postoperatorio: • Continuar con opioides de acción prolongada VO, en las dosis y horario habitual para pacientes ambulatorios, si corresponde. • Continuar con gabapentina en las dosis y horario habitual para pacientes ambulatorios, si corresponde; o comenzar con gabapentina 300 mg VO antes de acostarse, y aumentar la dosis diaria en 300 mg c/3 días hasta 1800 mg/día. • Oxicodona 5 a 10 mg y acetaminofén 1 g por VO c/6 h • Ciclobenzaprina 5 mg VO c/8 h PRN para los espasmos musculares, o continuar con la medicación ambulatoria habitual para esta indicación, si corresponde. • Oxicodona 5 a 10 mg VO c/4 h PRN para el dolor irruptivo • Hidromorfona 0,2 a 0,5 mg IV c/3 h PRN para el dolor irruptivo severo que

	no responde a los medicamentos orales. *Si un paciente continúa informando dolor de moderado a severo a pesar del protocolo, considere reemplazar los opioides según sea necesario por APC con opioides IV, con bolo solo sin tasa basal.*

Abreviaturas: *IV: vía intravenosa; VO: vía oral; BID: dos veces al día; PRN: por razones de necesidad, según sea necesario; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; NPO: nada por vía oral; ACP: analgesia controlada por el paciente.*

El enfoque de tratamiento en pacientes pediátricos, dependerá de la intensidad de dolor, en la tabla 2 se describe la terapia farmacológica en el dolor posoperatorio moderado y severo.

Tabla 2. Terapia farmacológica del dolor posoperatorio en apacientes pediátricos

Intensidad	Tratamiento	Observaciones
Moderado	• Ibuprofeno y acetaminofen administrados alternadamente, cada uno c/6 h, de modo que uno u otro medicamento se administre c/3 h durante las primeras 24 h. Después de las 24 h, el ibuprofeno o acetaminofén se administrará PRN.	• La mayoría de cirugías laparoscópicas y de tejidos blandos suelen provocar dolor posoperatorio moderado. Puede ser necesario un ciclo corto de opioides posoperatorios, sobre todo si no es posible la analgesia regional. • Ejemplo, reparación de hernia
Severo	• Acetaminofén, de 48 a 72 horas, PRN. • AINE: Ketorolaco c/6 h, empezando ~12 h después de finalizar la cirugía y después de asegurar un estado de volumen adecuado y control del sangrado, 12 dosis programadas, luego, según sea necesario, ketorolaco o ibuprofeno, empezando 6 h después de la última dosis programada de ketorolaco. • ACP con opioides, iniciada en el área de recuperación, y descontinuada una vez que el paciente tolere líquidos VO y se movilice. • Oxicodona VO: una vez descontinuado la APC, oxicodona en forma programada o PRN, para el dolor irruptivo o media hora antes de la fisioterapia. • Diazepam en dosis reducida mientras se toma opioide, PRN para el espasmo. • Profilaxis con sen y docusato para el estreñimiento inducido por opioides tan pronto como se tolere la medicación VO.	• Después de una cirugía abdominal abierta, una toracotomía y la mayoría de los procedimientos ortopédicos. • Siempre que sea posible, deben utilizarse técnicas de analgesia regional (ya sea técnicas de inyección única o infusiones continuas) complementadas con analgésicos no opioides y medidas no farmacológicas. • Si la analgesia regional continua no es posible o es ineficaz, generalmente se requieren opioides IV en el posoperatorio. • Los pacientes pueden requerir opioides orales al ser dados de alta del hospital. • Ejemplo, cirugía de escoliosis

Abreviaturas: *IV: vía intravenoso; VO: vía oral; PRN: por razones de necesidad, según sea necesario; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ACP: analgesia controlada por el paciente.*

b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA O PROTOCOLOS (INTERNACIONALES)

AMERICAN PAIN SOCIETY, AMERICAN SOCIETY OF REGIONAL ANESTHESIA & PAIN MEDICINE, AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS (ESTADOS UNIDOS, 2016) [15]

Población objetiva: Adultos y niños

En la guía de práctica clínica "*Management of Postoperative Pain*"; la *APS*, con aportes de la *ASA*, convocaron a un panel de 23 miembros con experiencia en anestesia y/o analgésicos, cirugía, obstetricia y ginecología, pediatría, medicina hospitalaria, enfermería, atención primaria, fisioterapia y psicología para revisar la evidencia, y formular recomendaciones sobre el manejo del dolor posoperatorio; en lo que respecta al tratamiento se pueden destacar las siguientes recomendaciones:

Principios generales sobre el uso de terapias multimodales

- Recomendación 6: El panel recomienda que los médicos ofrezcan analgesia multimodal, o el uso de una variedad de medicamentos y técnicas analgésicas combinadas con intervenciones no farmacológicas (Tabla 3), para el tratamiento del dolor posoperatorio en niños y adultos *(recomendación fuerte, evidencia de alta calidad)*.

Tabla 3. Opciones de componentes de la terapia multimodal para cirugías realizadas habitualmente

Type of Surgery	Systemic Pharmacologic Therapy	Local, Intra-articular or Topical Techniques*	Regional Anesthetic Techniques*	Neuraxial Anesthetic Techniques*	Nonpharmacologic Therapies†
Thoracotomy	Opioids‡ NSAIDs§ and/or acetaminophen Gabapentin or pregabalin‖ i.v. ketamine¶		Paravertebral block	Epidural with local anesthetic (with or without opioid), or intrathecal opioid	Cognitive modalities TENS
Open laparotomy	Opioids‡ NSAIDs§ and/or acetaminophen Gabapentin or pregabalin‖ i.v. ketamine¶ i.v. lidocaine	Local anesthetic at incision i.v. lidocaine infusion	Transversus abdominis plane block	Epidural with local anesthetic (with or without opioid), or intrathecal opioid	Cognitive modalities TENS
Total hip replacement	Opioids‡ NSAIDs§ and/or acetaminophen Gabapentin or pregabalin‖ i.v. ketamine¶	Intra-articular local anesthetic and/or opioid	Site-specific regional anesthetic technique with local anesthetic	Epidural with local anesthetic (with or without opioid), or intrathecal opioid	Cognitive modalities TENS
Total knee replacement	Opioids‡ NSAIDs§ and/or acetaminophen Gabapentin or pregabalin‖ i.v. ketamine¶	Intra-articular local anesthetic and/or opioid	Site-specific regional anesthetic technique with local anesthetic	Epidural with local anesthetic (with or without opioid), or intrathecal opioid	Cognitive modalities TENS
Spinal fusion	Opioids‡ Acetaminophen§ Gabapentin or pregabalin‖ i.v. ketamine¶	Local anesthetic at incision		Epidural with local anesthetic (with or without opioid), or intrathecal opioid	Cognitive modalities TENS
Cesarean section	Opioids‡ NSAIDs§ and/or acetaminophen	Local anesthetic at incision	Transversus abdominal plane block	Epidural with local anesthetic (with or without opioid), or intrathecal opioid	Cognitive modalities TENS
CABG	Opioids‡ Acetaminophen Gabapentin or pregabalin‖ i.v. ketamine¶				Cognitive modalities TENS

Abbreviation: CABG, coronary artery bypass grafting.
NOTE Blank cells indicate techniques generally not used for the procedure in question.
*Intra-articular, peripheral regional, and neuraxial techniques typically not used together.
†Use as adjunctive treatments.
‡Use i.v. PCA when parenteral route needed for more than a few hours and patients have adequate cognitive function to understand the device and safety limitations.
§May be administered preoperatively.
¶On the basis of panel consensus, primarily consider for use in opioid-tolerant or otherwise complex patients.

Uso de tratamientos farmacológicos sistémicos

[15] Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Commi. J Pain. 2016 Feb;17(2):131–57.

- Recomendación 10: El panel recomienda la administración oral sobre la intravenosa (IV) de opioides para la analgesia posoperatoria en pacientes que pueden usar la vía oral (VO) *(recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).*

- Recomendación 11: El panel recomienda que los médicos eviten el uso de la vía intramuscular (IM) para la administración de analgésicos como manejo del dolor posoperatorio *(recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)*.

- Recomendación 12: El panel recomienda que la analgesia controlada por el paciente (ACP) IV sea utilizada como analgesia sistémica posoperatoria cuando se necesite la vía parenteral *(recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).*

- Recomendación 13: El panel no recomienda la infusión basal de rutina de opioides con ACP IV en adultos que nunca han recibido opioides *(recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)*.

- Recomendación 14: El panel recomienda que los médicos proporcionen un seguimiento adecuado de la sedación, el estado respiratorio y otros eventos adversos en pacientes que reciben opioides sistémicos para la analgesia posoperatoria *(recomendación fuerte, evidencia de baja calidad).*

- Recomendación 15: El panel recomienda que los médicos proporcionen paracetamol y/o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) a adultos y niños como parte de la analgesia multimodal para el tratamiento del dolor posoperatorio en pacientes sin contraindicaciones *(recomendación fuerte, evidencia de alta calidad).*

- Recomendación 16: El panel recomienda que los médicos consideren administrar una dosis preoperatoria de celecoxib oral en pacientes adultos sin contraindicaciones *(recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)*.

- Recomendación 17: El panel recomienda que los médicos consideren el uso de gabapentina o pregabalina como un componente de la analgesia multimodal *(recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).*

- Recomendación 18: El panel recomienda que los médicos consideren la administración de ketamina IV como componente de la analgesia multimodal en adultos *(recomendación débil, evidencia de calidad moderada)*.

- Recomendación 19: El panel recomienda que los médicos consideren la administración infusiones IV de lidocaína en adultos sometidos a cirugía abdominal abierta y laparoscópica que no tienen contraindicaciones *(recomendación débil, evidencia de calidad moderada)*.

En lo que respecta específicamente al manejo farmacológico sistémico con Paracetamol y AINE en el manejo del dolor posoperatorio, se señala lo siguiente (tabla 4):

Tabla 4. Paracetamol y AINE para el manejo del dolor posoperatorio

Suggested Use	Comments	Contraindications and Cautions
Use as component of multimodal analgesia	No clear difference between i.v. and oral administration Reduces use of postoperative opioids Celecoxib usually dosed at 200 to 400 mg 30 minutes to 1 hour preoperatively and then 200 mg b.i.d. postoperatively Acetaminophen usually dosed at 500 to 1000 mg p.o. or i.v. every 6 hours Some observational evidence of association between high-dose NSAIDs and nonunion in spinal fusion and surgery for fractures, and between NSAID use and anastomotic leak in intestinal surgery. NSAIDs contraindicated in patients who undergo coronary artery bypass surgery.	Acetaminophen: hepatotoxicity NSAIDs: gastrointestinal bleeding and ulceration, cardiovascular events, renal dysfunction

FRENCH SOCIETY OF ANAESTHESIA AND INTENSIVE CARE MEDICINE (FRANCIA, 2019) [16]

Población objetiva: Adultos y niños

Un panel de expertos de la *Société Française d'Anesthésie et de Réanimation* (SFAR), publicó una guía para el manejo del dolor posoperatorio. En lo que respecta a los tratamientos sistémicos por vía de administración, plantea las siguientes preguntas clínicas con sus respectivas recomendaciones:

¿Cuál es el lugar de los AINE selectivos y no selectivos en el perioperatorio?

- R6.1. Recomendamos la asociación de un AINE no selectivo (AINE-NS) o un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa tipo 2 (ISCOX2) con morfina si no existe contraindicación para el uso de AINE. *(G1+, acuerdo fuerte)*
- R6.2. No recomendamos el uso de un inhibidor de ciclooxigenasas tipo 2 (ISCOX2) en pacientes con antecedentes de aterotrombosis (EAP [enfermedad arterial periférica], ictus, infarto de miocardio). *(G1-, acuerdo fuerte)*
- R6.3 No recomendamos administrar NS-AINE en pacientes con aterotrombosis (EAP, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio) durante más de 7 días. *(G2-, acuerdo fuerte)*
- R6.4 No recomendamos asociar AINE-NS con dosis terapéuticas de anticoagulantes. *(G1-, acuerdo débil)*

¿Qué lugar tiene la oxicodona en el perioperatorio: principales indicaciones?

- R7. Recomendamos prescribir un opiáceo fuerte (morfina u oxicodona), idealmente por VO, para el dolor posoperatorio severo o si los analgésicos más débiles no son lo suficientemente potentes para aliviar al paciente. Esta recomendación se aplica a todas las edades. *(G1+, acuerdo fuerte)*

¿Cuáles son las indicaciones de la lidocaína en el perioperatorio? ¿Qué dosis?

- R8. Sugerimos que los adultos que se someten a una cirugía mayor (cirugías abdominales, pélvicas o de columna) y que no se benefician de la analgesia regional, reciban infusión de lidocaína IV (bolo: 1 - 2 mg/kg seguido de 1 - 2 mg/kg/h) a fin de

[16] Aubrun F, Nouette-Gaulain K, Fletcher D, Belbachir A, Beloeil H, Carles M, Cuvillon P, Dadure C, Lebuffe G, Marret E, Martinez V, Olivier M, Sabourdin N, Zetlaoui P. Revision of expert panel's guidelines on postoperative pain management. Anaesth Crit Care Pain Med. 2019;38(4):405-411.

disminuir el nivel de dolor postoperatorio y mejorar la recuperación. *(G2+, acuerdo fuerte)*

¿Qué lugar tienen los corticoides en la premedicación, durante y después de la cirugía?

- R9. Sugerimos que los adultos reciban dexametasona IV (8 mg) para reducir el dolor posoperatorio. *(G2+, acuerdo fuerte)*

¿Deben administrarse pequeñas dosis de ketamina a todos pacientes durante la cirugía? ¿Qué dosis? ¿Cuándo administrarlo (antes de la incisión o antes de la inducción)? ¿Se debe usar ketamina en el posoperatorio y, en caso afirmativo, en qué pacientes?

- R10. Intraoperatoriamente, se recomiendan pequeñas dosis de ketamina en pacientes bajo anestesia general en las siguientes situaciones: 1) Cirugía con alto riesgo de dolor agudo o dolor posoperatorio crónico; 2) Pacientes con vulnerabilidad al dolor, y muy particularmente en pacientes que toman opioides a largo plazo o son adictos a opioides. *(G1+, acuerdo fuerte)*

¿Cuál es el lugar de los gabapentinoides en el pre y postoperatorio?

- R11. No se recomienda el uso sistemático de gabapentinoides preoperatoriamente para el manejo del dolor posoperatorio. *(G1-, acuerdo débil)*

EUROPEAN SOCIETY FOR PAEDIATRIC ANAESTHESIOLOGY (EUROPA, 2018)[17]

Población objetiva: Niños

El comité de expertos en dolor de la *European Society for Paediatric Anaesthesiology* (ESPA), publicaron la Guía para el manejo del dolor posoperatorio en niños, en la cual se brindan recomendaciones en los 6 tipos de cirugías más frecuentes (Tablas 5 – 10), tanto a nivel intraoperatorio como posoperatorio, desde el nivel básico hasta el nivel avanzado.

Tabla 5. Reparación de hernia inguinal

Inguinal hernia repair (>1 mo of age)[138]		
	Intraoperative	**Postoperative**
Basic level	• Rectal NSAID or if not available rectal paracetamol.[43-47] • Local wound infiltration by the surgeon of a long-acting local anesthetic.[48]	• Intravenous fentanyl or morphine to treat breakthrough pain in the PACU.[49-53] • Oral NSAIDs and/or paracetamol in adequate dosing during the entire postoperative period.[43-46]
Intermediate level	• Rectal NSAID or if not available rectal paracetamol • Landmark-based ilioinguinal/iliohypogastric or caudal blockade with long-acting local anesthetics ± adjunct clonidine if available.[54,139-141]	• Intravenous fentanyl or morphine or other suitable agent (if available) to treat breakthrough pain in the PACU.[55,142] • Oral NSAIDs and/or paracetamol in adequate dosing during the entire postoperative period. • Intravenous nalbuphine or oral tramadol for serious breakthrough pain in the ward.[56,57,143]
Advanced level	• Intravenous ketorolac or rectal NSAID.[144] • Intravenous loading dose of paracetamol.[58,59] • Ultrasound-guided peripheral blocks (eg, ilioinguinal/iliohypogastric, TAP, paravertebral or ultrasound-guided caudal blockade with long-acting local anesthetics combined with appropriate adjunct).[145-147]	• Intravenous fentanyl or morphine or other suitable agent (if available) to treat breakthrough pain in the PACU. • Oral NSAIDs and/or paracetamol in adequate dosing during the entire postoperative period. • Intravenous nalbuphine or oral tramadol as rescue in the ward

Tabla 6. Adenotonsilectomía

[17] Vittinghoff M, Lönnqvist PA, Mossetti V, Heschl S, Simic D, Colovic V, Dmytriiev D, Hölzle M, Zielinska M, Kubica-Cielinska A, Lorraine-Lichtenstein E, Budić I, Karisik M, Maria BJ, Smedile F, Morton NS. Postoperative pain management in children: Guidance from the pain committee of the European Society for Paediatric Anaesthesiology (ESPA Pain Management Ladder Initiative). Paediatr Anaesth. 2018;28(6):493-506.

Adeno-tonsillectomy[138,163] Warning: In patients with obstructive sleep apnea extra caution is warranted (avoid/minimize opioid dosage, enhance monitoring, longer hospital stay)[131,132]		
	Intraoperative	Postoperative
Basic level	• Intravenous fentanyl in divided doses • Rectal NSAID or if not available rectal paracetamol after induction of anesthesia or oral paracetamol or NSAID as a part of premedication (preemptive analgesia).[164] • Local wound infiltration by the surgeon of a long-acting local anesthetic.[60,139,165-169]	• Intravenous fentanyl or morphine or other suitable agent (if available) to treat breakthrough pain in the PACU[51,170-172] • Oral NSAIDs and/or paracetamol in adequate dosage during the entire postoperative period from the moment when the oral intake will be possible.[173,174] • Intravenous or oral tramadol or other suitable agent if available as rescue in the ward.[175-178]
Intermediate level	• Intravenous fentanyl or opioid of choice in divided doses • Loading dose of paracetamol/NSAID intravenously, after induction of anesthesia. In small children, rectal approach could be considered as well as oral paracetamol as a part of premedication (preemptive analgesia).[179-182] • Loading dose of tramadol or other suitable agent if available: nalbuphine, piritramide before the end of anesthesia. • Local wound infiltration by the surgeon of a long-acting local anesthetic.	• Intravenous tramadol or other suitable agent according to intraoperative loading dose (if available) to treat serious breakthrough pain in the PACU. • Intravenous paracetamol in immediate postoperative period.[183] • Oral NSAIDs and/or paracetamol in adequate dosage during the entire postoperative period from the moment when the oral intake is possible. • Intravenous or oral tramadol or other suitable agent if available: nalbuphine, piritramide as rescue in the ward.[143,184,185]
Advanced level	• Intravenous fentanyl or opioid of choice in divided doses or remifentanil infusion • Loading dose of paracetamol/NSAID intravenously, after induction of anesthesia or loading dose of metamizole. In small children, rectal approach could be considered as well as oral paracetamol as a part of premedication (preemptive analgesia).[61,186] • Loading dose of tramadol or other suitable agent if available: nalbuphine, piritramide before the end of anesthesia.	• Intravenous tramadol or other suitable agent according to intraoperative loading dose (if available) to treat breakthrough pain in the PACU. • Intravenous paracetamol in immediate postoperative period or • Metamizole in divided doses.[186] • Oral NSAIDs and/or paracetamol in adequate dosage during the entire postoperative period from the moment when the oral intake is possible • Intravenous or oral tramadol or other suitable agent if available: nalbuphine, piritramide as rescue in the ward. • Consider iv-PCA including adequate monitoring[62,187]

Tabla 7. Circuncisión

Circumcision[138]		
	Intraoperative	Postoperative
Basic level	• Rectal NSAID or if not available rectal paracetamol.[43-47] • Penile block with long-acting local anesthetic.[54,139,148]	• Intravenous fentanyl or morphine to treat breakthrough pain in the PACU.[49-53] • Oral NSAIDs (eg, ibuprofen) and/or paracetamol in adequate dosing during the entire postoperative period.[43-46]
Intermediate level	• Rectal NSAID or if not available rectal paracetamol • Penile block or landmark-based caudal blockade with long-acting local anesthetics ± adjunct clonidine if available.[139,149]	• Intravenous fentanyl or morphine or other suitable agent (if available) to treat breakthrough pain in the PACU.[55,142] • Intravenous nalbuphine or other suitable agent (if available) to treat serious breakthrough pain in the ward.[56,57,143] • Oral NSAIDs (eg, ibuprofen) and/or paracetamol in adequate dosing during the entire postoperative period
Advanced level	• Intravenous ketorolac (if available) or rectal NSAID.[144] • Intravenous loading dose of paracetamol.[58,59] • Ultrasound-guided penile block or ultrasound-guided caudal blockade with long-acting local anesthetics combined with appropriate adjunct.[150,151]	• Intravenous fentanyl or morphine or other suitable agent (if available) to treat serious breakthrough pain in the PACU. • Intravenous nalbuphine or other suitable agent (if available) to treat serious breakthrough pain in the ward. • Oral NSAIDs (eg, ibuprofen) and/or paracetamol in adequate dosing during the entire postoperative period

Tabla 8. Fractura de miembros superiores e inferiores

Limb fractures (>1 mo of age)[138]		
	Intraoperative	**Postoperative**
Basic level	• Fentanyl or opioid of choice in divided doses[49] • Rectal NSAID or rectal paracetamol[44,45] • If possible fracture infiltration by the surgeon with long-acting local anesthetic	• Intravenous morphine or fentanyl or morphine or other suitable agent (if available) to treat breakthrough pain in the PACU[50,51,55,67] • Oral NSAIDs and/or paracetamol in adequate dosing during the entire postoperative period. • iv or oral tramadol or other suitable agent (if available) as rescue in the ward[56]
Intermediate level	• Intravenous NSAID or intravenous paracetamol • Landmark-guided peripheral nerve block (eg, interscalene, supraclavicular, axillar block for the upper limb; femoral, adductor canal, sciatic block, eventually in association, for the lower limb) with a long-acting local anesthetic combined with appropriate adjunct (clonidine) if available. If using a double block consider the total amount of local anesthetic.[54,139,194-197] • If PNB is contraindicated fentanyl or opioid if choice in divided doses	• Intravenous morphine or fentanyl or other suitable agent (if available) to treat breakthrough pain in the PACU • Oral NSAIDs and/or paracetamol in adequate dosing during the entire postoperative period. • iv or oral tramadol or other suitable agent (if available) as rescue in the ward
Advanced level	• Intravenous ketorolac. • Intravenous loading dose of intravenous NSAID or paracetamol. • Ultrasound-guided peripheral nerve block single, shot or continuous infusion, (eg, interscalene, supraclavicular, axillar block for the upper limb; femoral, adductor canal, sciatic block, eventually in association, for the lower limb) with a long-acting local anesthetic combined with appropriate adjunct (clonidine) if available. If using a double block consider the total amount of local anesthetic.[198-202] • If PNB is contraindicated: fentanyl or opioid of choice in divided doses.	• Intravenous fentanyl or other suitable agent (if available) to treat serious breakthrough pain in the PACU. • iv/oral paracetamol or iv/oral NSAID in adequate dosing during the entire postoperative period.[203] • iv or oral tramadol or other suitable agent (if available) as rescue in the ward • Consider patient-controlled regional anesthesia or iv-PCA if needed

Tabla 9. Apendicectomía

Appendicectomy (open and laparoscopic)[63,138,188]		
	Intraoperative	**Postoperative**
Basic level	• Intravenous fentanyl in divided doses[49] • Local wound infiltration/local port-side infiltration by the surgeon with a long-acting local anesthetic[54,156] • Rectal NSAID or paracetamol[44,45]	• Intravenous fentanyl or morphine or other suitable agent (if available) to treat breakthrough pain in the PACU[50,51,189] • Oral NSAID or paracetamol, in adequate dosing during the entire postoperative period • iv or oral tramadol or other suitable agent if available as rescue in the ward[56,175]
Intermediate level	• Intravenous fentanyl or opioid of choice in divided doses • Landmark-based ilioinguinal/iliohypogastric block with long-acting local anesthetic combined with appropriate adjunct (clonidine)[139] • Intravenous NSAID or loading dose of metamizole[61,64]	• Intravenous fentanyl or morphine or other suitable agent (if available) to treat breakthrough pain in the PACU[55] • Intravenous NSAID or paracetamol in adequate dosing during the entire postoperative period[190] • Intravenous metamizole (if available) in adequate dosing during the entire postoperative period[61] • iv or oral tramadol or other suitable agent if available as rescue in the ward
Advanced level	• Intravenous fentanyl or opioid of choice in divided doses or remifentanil infusion • Ultrasound-guided peripheral blocks (eg, ilioinguinal/iliohypogastric, transversus abdominis plane block, paravertebral block with long-acting local anesthetic combined with appropriate adjunct (clonidine)[22,191,192] • Intravenous NSAID or loading dose of metamizole	• Intravenous fentanyl or other suitable agent (if available) to treat breakthrough pain in the PACU • Intravenous NSAID, or paracetamol or metamizole in adequate dosing during the entire postoperative period • iv or oral tramadol or other suitable agent if available as rescue in the ward or • Consider iv-PCA (patient controlled analgesia) including adequate monitoring.[65,66,193]

Tabla 10. Piloromiotomía

Pyloromyotomy (open and laparoscopic)[138,152,153]		
	Intraoperative	Postoperative
Basic level	• Fentanyl or opioid of choice.[49-53] • Rectal paracetamol[154] • Local wound infiltration/local port-side infiltration by the surgeon of a long-acting local anesthetic.[54,139,155,156]	• Intravenous fentanyl or other suitable agent (if available) to treat breakthrough pain in the PACU.[49-53] • Oral or rectal paracetamol in adequate dosing during the entire postoperative period.[44-46]
Intermediate level	• Intravenous paracetamol or rectal NSAID.[58,59,154,157] • Landmark-based caudal blockade with long-acting local anesthetics ± adjunct clonidine if available.[158]	• Intravenous nalbuphine or other suitable agent (if available) to treat serious breakthrough pain in the PACU.[56,57,143] • Oral or rectal NSAIDs (eg, ibuprofen) and/or paracetamol in adequate dosing during the entire postoperative period.[43]
Advanced level	• Intravenous metamizole or rectal NSAID. • Intravenous loading dose of paracetamol.[58,154] • Ultrasound-guided rectus sheath block or bilateral subcostal TAP or ultrasound-guided caudal blockade with long-acting local anesthetics combined with appropriate adjunct.[155,159-162]	• Intravenous nalbuphine or other suitable agent (if available) to treat breakthrough pain in the PACU. • Oral or rectal NSAIDs (eg, ibuprofen) and/or paracetamol in adequate dosing during the entire postoperative period. • intravenous nalbuphine or oral tramadol as rescue in the ward

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (REINO UNIDO, 2020)[18]

Población objetiva: Adultos (≥18 años)

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), publicó en agosto 2020, la Guía NG180. Atención perioperatoria en adultos: revisión de la evidencia para manejo del dolor posoperatorio agudo; en el que se brindan recomendaciones de tratamiento en base a la evaluación de fármacos y grupos terapéuticos empleados para el manejo del dolor. En lo que respecta al uso de paracetamol, esta guía plantea las siguientes preguntas clínicas:

¿Cuál es la efectividad clínica y costo-efectividad del paracetamol intravenoso en comparación con el paracetamol oral administrado después de la cirugía para controlar el dolor posoperatorio agudo?

Declaraciones basadas en evidencia:

- Paracetamol vía oral (VO) versus IV
  - No se reportaron resultados asociados a la calidad de vida relacionada con la salud, ni algún otro resultado importante.

- Puntuación de dolor
  - Tres estudios no mostraron diferencias clínicamente importantes para el dolor hasta seis horas del posoperatorio *(n=363, evidencia de baja calidad).*
  - Un estudio no mostró diferencias clínicamente importantes en las puntuaciones de dolor dentro de las cuatro a veinticuatro horas del posoperatorio *(n=67, evidencia de baja calidad)*
  - Un estudio no mostró diferencias clínicamente importantes en las puntuaciones medias de dolor a las veinticuatro horas *(n=120, evidencia de muy baja calidad)*
  - Un estudio no mostró diferencias clínicamente importantes en la intensidad del dolor hasta seis horas *(n=214, evidencia de muy baja calidad)*
  - Un estudio no mostró diferencias clínicamente importantes en la intensidad del dolor a las veinticuatro horas del posoperatorio *(n=67, evidencia de baja calidad)*

[18] National Guideline Centre (UK). Evidence reviews for managing acute postoperative pain: Perioperative care in adults: Evidence review N1. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); Ago 2020. (NICE Guideline, No. 180.) Dosponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK561967/

- Un estudio no encontró diferencias clínicamente importantes en el alivio del dolor a una hora del posoperatorio *(n=128, baja calidad de evidencia)*

- Medicación de rescate
  - Un estudio mostró un beneficio clínicamente importante con el paracetamol IV en el número de personas que solicitaron medicación de rescate en comparación con el paracetamol VO *(n=128, evidencia de baja calidad)*.
  - Un estudio encontró una diferencia clínicamente importante con el paracetamol IV para el consumo total de opioides en comparación con el paracetamol VO *(n=67, evidencia de baja calidad).*
  - Un estudio no mostró diferencias clínicamente importantes en el consumo de opioides hasta las seis horas posoperatorias *(n=235, evidencia de baja calidad).*
  - Un estudio no mostró diferencias clínicamente importantes en el consumo de opioides entre las 6 y las 24 horas posoperatorias *(n=235, evidencia de baja calidad)*.

- Eventos adversos
  - Un estudio no mostró diferencias clínicamente importantes en el número de pacientes con eventos adversos entre el paracetamol IV (en infusión) y por VO *(n=100, evidencia de baja calidad)*
  - Un estudio mostró daño clínicamente importante con el paracetamol IV (bolo) en el número de participantes con eventos adversos en comparación al paracetamol VO *(n=100, evidencia de baja calidad)*
  - Un estudio no mostró casos de náuseas clínicamente importantes *(n=100, evidencia de baja calidad)*
  - Un estudio no mostró diferencias clínicamente importantes en los casos de náuseas *(n=314, evidencia de muy baja calidad)*
  - Un estudio no mostró diferencias clínicamente importantes en los casos de *(n=214, evidencia de muy baja calidad)*

- Resultados no adecuados para el análisis GRADE
  - Un estudio mostró un beneficio estadísticamente significativo con el paracetamol IV en comparación con el paracetamol VO durante el tiempo necesario para el alivio máximo del dolor *(n=150, evidencia de alta calidad)**
  - Un estudio no mostró diferencias estadísticamente significativas entre paracetamol IV y VO en el tiempo hasta la medicación de rescate *(n=130, evidencia de alta calidad)*
  - Un estudio mostró un beneficio estadísticamente significativo con el paracetamol IV en el tiempo hasta la medicación de rescate en comparación con el paracetamol VO *(n=214, evidencia de alta calidad)**

    ** El comparador fue propacetamol 2 g IV [= paracetamol (PA) 1g]*

- Declaraciones de evidencia económica de la salud
  - No se identificaron evaluaciones económicas relevantes.

"El comité consideró que la diferencia observada entre el paracetamol VO e IV en la analgesia de rescate y el consumo total de opioides era demasiado baja para justificar el enorme aumento del costo del paracetamol IV, en particular dado el mayor riesgo de eventos adversos con el paracetamol IV."

¿Cuál es la efectividad clínica y costo-efectividad del paracetamol IV administrado intraoperatoriamente para controlar el dolor posoperatorio agudo?
Declaraciones basadas en evidencia:

- Paracetamol vía oral (VO) versus IV
  - No se reportaron resultados asociados a la calidad de vida relacionada con la o los siguientes resultados; malestar psicológico y bienestar mental, *score* de síntomas, medidas funcionales y reingreso hospitalario.

- Alivio del dolor
  - Un estudio mostró beneficio clínicamente importante con paracetamol IV y opioide IV en el dolor a la extubación en comparación con el opioide IV solo *(n=40, baja calidad)*
  - Un estudio no mostró diferencias clínicamente importantes en el dolor seis horas después de la operación entre el paracetamol IV con opioide IV y el opioide IV solo *(n=80, muy baja calidad)*
  - Tres estudios no encontraron diferencias clínicamente importantes en el dolor veinte horas después de la operación entre el paracetamol IV con el opioide IV y el opioide IV solo *(n = 217, muy baja calidad)*

- Medicación de rescate
  - Un estudio mostró un beneficio clínicamente importante con paracetamol IV y opioide IV en la cantidad de petidina adicional usada veinticuatro horas después de la operación en comparación con el opioide IV solo *(n=40, baja calidad)*
  - Un estudio encontró un beneficio clínicamente importante con el paracetamol IV con el opioide IV en la cantidad total de opioide administrada en comparación con el opioide IV veinticuatro horas después de la cirugía *(n=97, evidencia de calidad moderada)*

- Eventos adversos
  - Dos estudios mostraron un beneficio clínicamente importante con el paracetamol IV y los opioides IV en la reducción de los eventos adversos veinticuatro horas después de la operación en comparación con el opioide IV solo *(n=133, calidad moderada)*

- Duración de la estancia
  - Un estudio no encontró diferencias clínicamente importantes en la duración de la estancia en UCI (horas) después de la operación, entre el paracetamol IV con el opioide IV y el opioide IV solo *(n=120, calidad moderada)*
  - Un estudio no encontró diferencias clínicamente importantes en la duración de la estancia en el hospital (días) después de la operación, entre el paracetamol IV con el opioide IV en comparación con el opioide IV solo *(n=80, baja calidad)*

- Declaraciones de evidencia económica de la salud
  - No se identificaron evaluaciones económicas relevantes.

"En general, la evidencia fue limitada y el comité no estaba seguro de poder hacer una recomendación sobre la adición de paracetamol IV. Teniendo en cuenta esta revisión con la revisión de paracetamol VO versus paracetamol IV (que también incluyó solo unos pocos estudios y tuvo conclusiones generales mixtas), el comité decidió recomendar paracetamol oral y solo paracetamol IV en situaciones específicas."

ASSOCIATION OF PAEDIATRIC ANAESTHETISTS OF GREAT BRITAIN AND IRELAND (UK, 2020)[19]

Población objetiva: Niños

[19] Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland. Good practice in postoperative and procedural pain management, 2nd edition. Paediatr Anaesth. 2012;22 Suppl 1:1-79.

En la guía *"Good practice in postoperative and procedural pain management, 2nd edition"*; en lo que respecta a dolor posoperatorio (PO), se recomienda lo siguiente:

Cirugía otorrinolaringológica

- Miringotomía
  - Paracetamol o AINE VO (ibuprofeno, diclofenaco o ketorolaco) en dosis adecuadas, pueden lograr una adecuada analgesia postoperatoria: Grado B
  - Los opioides son efectivos, pero no se recomiendan para uso rutinario debido a sus efectos secundarios: Grado B

- Amigdalectomía
  - Se recomienda la combinación de opioides intraoperatorios titulados individualmente, dexametasona y analgésicos suaves perioperatorios administrados regularmente (AINE y/o paracetamol) para el tratamiento del dolor por amigdalectomía: Grado A
  - La aplicación tópica o inyección de anestésico local en la fosa amigdalina mejora las puntuaciones de dolor temprano después de la amigdalectomía: Grado A
  - La implementación de protocolos estandarizados que incluyen opioides± antieméticos intraoperatorios, AINE perioperatorios (diclofenaco o ibuprofeno) y paracetamol se asocian con un alivio aceptable del dolor y, bajas tasas de náuseas y vómitos posoperatorios (NVPO): Grado C

- Cirugía mastoidea y del oído medio
  - Un buen bloqueo del nervio auricular puede proporcionar una analgesia similar y una reducción de las NVPO en comparación con la morfina. El tiempo de preincisión del bloqueo no confiere ningún beneficio adicional: Grado B

Oftalmología

- Cirugía de estrabismo
  - Los bloqueos intraoperatorios con anestésicos locales (subtenon o peribulbar) reducen las NVPO y pueden mejorar la analgesia perioperatoria en comparación con opioides IV, pero no proporcionan ningún beneficio sobre la analgesia local (AL) tópica: Grado B
  - Los AINE tópicos no mejoran las puntuaciones de dolor ni los requerimientos analgésicos posoperatorios en comparación con AL tópica o el placebo: Grado B
  - Los opioides y los AINE intraoperatorios proporcionan una analgesia posoperatoria similar, pero el uso de opioides se asocia con un aumento de NVPO: Grado B

- Cirugía vitreorretiniana
  - Los AINE pueden proporcionar analgesia similar, pero con tasas más bajas de NVPO en comparación con los opioides: Grado C
  - El bloqueo peribulbar mejora la analgesia temprana y puede reducir las NVPO en comparación con los opioides: Grado C

Procedimientos dentales

- Los AINE con o sin paracetamol reducen el dolor después de las extracciones dentales: Grado B
- Los hisopos empapados con bupivacaína en los alvéolos de los dientes expuestos después de la extracción no producen mejoría del dolor o esta es menor en el período postoperatorio inmediato: Grado B
- La infiltración intraoperatoria de AL reduce el dolor posoperatorio después de las extracciones dentales, pero proporciona pocos beneficios adicionales sobre los AINE y el paracetamol solos: Grado B

Cirugía general y urología (menor e intermedia)

- Cirugía subumbilical
  - Se debe utilizar AL cuando sea posible: la infiltración de la herida, el bloqueo del plano transverso del abdomen (TAP), el bloqueo del nervio ilio-inguinal y la analgesia caudal son efectivos en el período posoperatorio temprano después de la cirugía subumbilical: Grado A

- Circuncisión
  - El bloqueo del nervio dorsal y epidural caudal es eficaz en el postoperatorio temprano, con bajas tasas de complicaciones y efectos secundarios: Grado A

- Circuncisión neonatal
  - La AL debe usarse ya que es superior a otras técnicas para el dolor de la circuncisión: Grado A
  - El bloqueo del nervio dorsal es más eficaz que el bloqueo en anillo subcutáneo o la AL tópica: Grado A
  - Cuando se utiliza AL tópica, se debe aplicar correctamente y se debe dar el tiempo suficiente para que sea efectivo: Grado A

- Reparación de hipospadias
  - El bloqueo del nervio dorsal o neuroaxial central con AL es eficaz al reducir la necesidad de administración de opioides suplementarios posoperatorios después de la cirugía de hipospadias: Grado A

- Orquidopexia
  - El bloqueo caudal es eficaz en el período posoperatorio temprano para la orquidopexia con bajas tasas de complicaciones y efectos secundarios: Grado A

- Reparación abierta de hernia inguinal
  - La infiltración de la herida con AL, el bloqueo del nervio ilio-inguinal, el bloqueo paravertebral o la analgesia caudal, son eficaces en el período posoperatorio temprano: Grado A

Cirugía general y urología (mayor)

- Cirugía mayor intraabdominal
  - Los opioides IV, ya sea en infusión continua, ACP, ACE, son eficaces después de una cirugía abdominal mayor: Grado A
  - Se debe considerar la analgesia epidural con AL para la cirugía abdominal mayor. La adición de clonidina neuroaxial u opioide puede mejorar aún más la analgesia, pero los efectos secundarios también pueden aumentar: Grado B

- Apendicectomía (abierta)
  - ACP combinado con AINE es eficaz para el dolor postapendicectomía: Grado B

- Funduplicatura (abierta)
  - Opioide epidural con AL es eficaz y puede estar asociado con un mejor resultado clínico en pacientes seleccionados después de la funduplicatura: grado D

Cirugía laparoscópica

Puntos de buenas prácticas: La infiltración de puertos con AL como parte de una estrategia analgésica multimodal puede reducir el dolor posoperatorio después de la laparoscopia. Aunque los requerimientos analgésicos posoperatorios generales

parecen reducirse después de la laparoscopia, el dolor puede ser equivalente al procedimiento abierto en algunas circunstancias, particularmente durante las primeras 24 h.

Ortopedia, cirugía espinal y plástica

Punto de buenas prácticas: No hay evidencia de estudios en niños de que los AINE tengan un efecto deletéreo sobre la fusión ósea. Se ha demostrado el beneficio analgésico del uso de AINE a corto plazo y con frecuencia puede superar cualquier riesgo hipotético.

- Cirugía de miembros inferiores
  - Los bloqueos de nervios periféricos proporcionan una analgesia superior y se asocian con menos efectos adversos en comparación con los opioides IV: Grado B
  - Los bloqueos continuos de nervios periféricos son factibles, efectivos y seguros, y están asociados con puntuaciones de dolor más bajas: Grado B
  - Los opioides epidurales son efectivos, reducen los requerimientos del AL y los opioides IV de rescate, pero aumentan la incidencia de efectos secundarios: Grado B
  - Las técnicas epidurales se asocian con puntuaciones de dolor más bajas que la analgesia opioide intravenosa: Grado C
  - El paracetamol sistémico y los AINE reducen las necesidades de opioides intravenosos: Grado C

- Cirugía de miembros superiores
  - Los bloqueos del plexo braquial proporcionan una analgesia satisfactoria para la cirugía de mano y antebrazo que se extiende hasta el posoperatorio: Grado B
  - El abordaje axilar, infraclavicular, supraclavicular e interescalénico son factibles y efectivos: Grado B

- Cirugía de la columna
  - Las técnicas epidurales producen una mejora modesta en el control del dolor, en comparación con los opioides IV en pacientes sometidos a cirugía correctiva para la escoliosis idiopática adolescente: Grado B
  - Los opioides intratecales disminuyen la pérdida de sangre intraoperatoria y el consumo de opioides IV en el posoperatorio. La duración de acción es de 18-24 h: Grado C
  - Se deben considerar las técnicas epidurales de doble catéter, ya que esto permite la cobertura de múltiples niveles espinales: Grado C
  - El uso de AL + opioide lipofílico en el espacio epidural con un único catéter epidural, no muestra beneficio analgésico sobre las técnicas de opioides IV: Grado C
  - El uso de AL + opioides hidrofílicos en el espacio epidural tiene un perfil analgésico favorable en comparación con los opioides IV, pero a expensas de un aumento de los efectos adversos: Grado D

- Labio y paladar hendido y procedimientos relacionados de cabeza y cuello
  - El bloqueo del nervio infraorbitario proporciona analgesia efectiva para la reparación del labio leporino en el período posoperatorio temprano: Grado A

Cirugía cardiotorácica

- Cirugía cardíaca (esternotomía)
  - Las técnicas epidurales e intratecales con opioides y/o AL son efectivas para el dolor de esternotomía, pero solo se han demostrado beneficios marginales y no hay datos suficientes sobre la incidencia de complicaciones graves: Grado B

- Toracotomía
  - La analgesia epidural es efectiva para el dolor postoracotomía: Grado D

Neurocirugía

- Craneotomía y neurocirugía mayor
  - *Punto de buenas prácticas: La analgesia posterior a la neurocirugía requiere una buena comunicación y estrecha cooperación entre los miembros del equipo perioperatorio. Las evaluaciones frecuentes del dolor deben ser una parte rutinaria del cuidado posoperatorio. Es adecuado un enfoque analgésico multimodal, que puede incluir el uso de infiltración de AL, paracetamol, AINE (cuando no esté contraindicado) y opioide parenteral u oral según lo determinado por los requisitos analgésicos evaluados.*

EUROPEAN SOCIETY FOR EMERGENCY MEDICINE (EUROPA, 2020) [20]

Población objetiva: Adultos y niños (≥1 año - ≤15 años)

En la guía *"Approaching acute pain in emergency settings- Part 2"*; de la *European Society for Emergency Medicine (EUSEM)*, en lo que respecta al uso de paracetamol en el manejo farmacológico del dolor agudo, sostiene lo siguiente:

- El paracetamol se usa comúnmente en todo tipo de pacientes para el dolor y puede administrarse por vía intravenosa (IV), rectal u oral. Ha demostrado analgesia comparable a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o la aspirina, y puede utilizarse en combinación con opioides para reducir las necesidades de opioides.
  - Estudios que comparan el paracetamol oral con los AINE para el traumatismo agudo y contuso de las extremidades musculoesqueléticas menores (nivel IB), dolor traumático o inflamatorio en las extremidades (paracetamol en combinación con codeína) (nivel IIA), dolor musculoesquelético agudo (nivel IB) y el dolor causado por un esguince de tobillo (Nivel IIB) encontraron que el tratamiento del dolor con paracetamol era al menos tan eficaz como con los AINE.
  - Paracetamol IV ha demostrado efectos analgésicos similares a la morfina IV en pacientes con traumatismo de extremidades en un estudio piloto realizado en un servicio de urgencias del Reino Unido (nivel IIB). Sin embargo, en una revisión sistemática de la evidencia relacionada a analgésicos en el dolor traumático agudo, el paracetamol proporcionó una analgesia significativa sólo en dos de los cuatro estudios (Nivel IV).

- Con respecto a la administración de paracetamol, existe poca evidencia en el servicio de urgencias o en entornos pre-hospitalización que comparen preparaciones intravenosas y orales. Los estudios posoperatorios de paracetamol oral e intravenoso no sugieren diferencias en: eventos adversos (EA), puntuaciones de dolor o el uso de opioides.
  - Una revisión sistemática del paracetamol en el dolor en voluntarios sanos o en cirugía, a través de 6 ensayos controlados aleatorios concluyó que no había pruebas sólidas de superioridad con la administración intravenosa u oral, y ambas formas tienen una biodisponibilidad comparable. Los autores concluyeron que para la preparación oral es preferible, pero que se debe considerar los eventos adversos para cada formulación, además de la conveniencia de la administración y el costo.
  - Desde la perspectiva del servicio de urgencias, un estudio doble ciego, doble simulación de paracetamol oral e intravenoso demostró que ambas formulaciones

[20] Hachimi-Idrissi S, Dobias V, Hautz WE, Leach R, Sauter TC, Sforzi I, Coffey F. Approaching acute pain in emergency settings; European Society for Emergency Medicine (EUSEM) guidelines-part 2: management and recommendations. Intern Emerg Med. 2020;15(7):1141-1155.

logran una reducción significativa del dolor a los 30 minutos, pero sin diferencias significativas entre las formulaciones. De manera similar, los resultados secundarios como el uso de opioides intravenosos, la satisfacción del paciente y los EA fueron comparables.

- Se ha planteado que el paracetamol intravenoso es superior a las preparaciones orales y su uso en el servicio de urgencias ha aumentado, pero este estudio junto a una revisión sistemática sugiere poco beneficio clínico de la administración intravenosa sobre la oral.

En la figura 1, se muestra las opciones analgésicas recomendadas por esta guía en población pediátrica, por tipo de dolor:

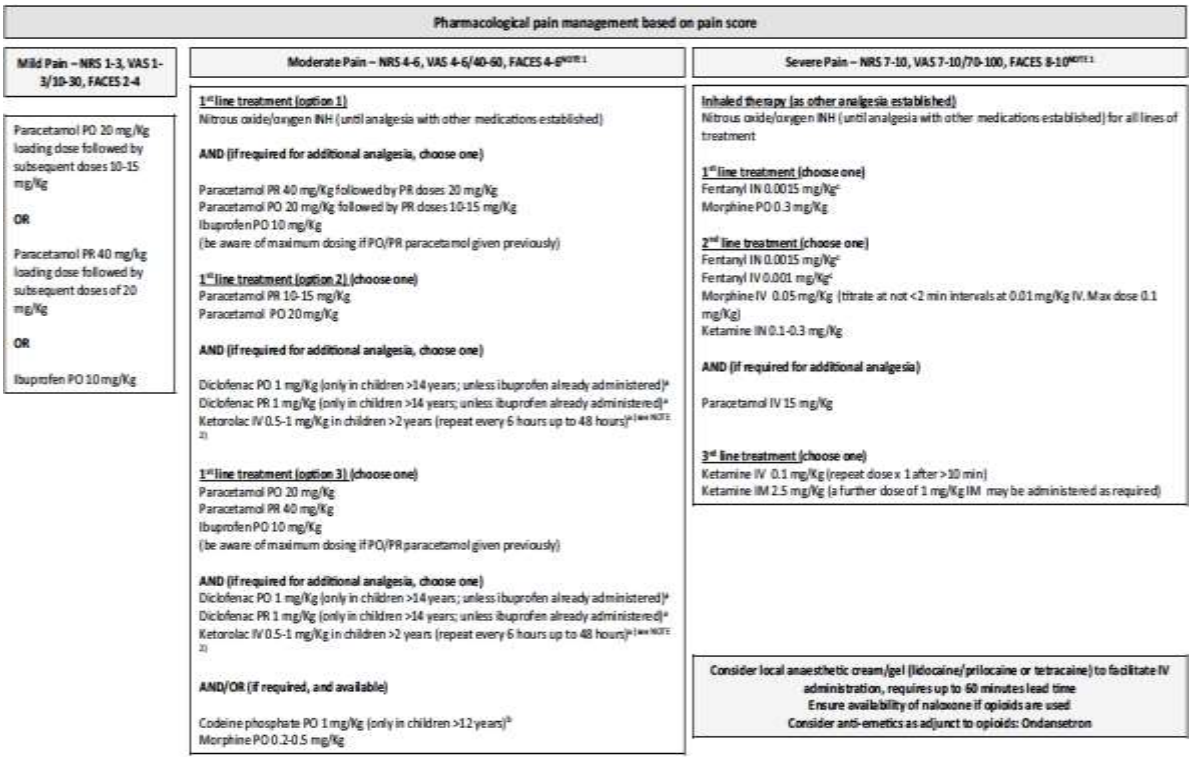


Figura 1. Manejo farmacológico de los síntomas de dolor agudo en niños (de ≥1 a ≤15 años). IM: intramuscular, IN: intranasal, INH: inhalado, IV: intravenoso, NRS: escala de calificación numérica, VO: oral (por vía oral), PR: rectal (por recto), VAS: escala analógica visual. [(a)] No se debe administrar más de un AINE, por lo que, por ejemplo, el diclofenaco está contraindicado en pacientes que ya han recibido ibuprofeno; [(b)] la codeína está contraindicada en niños <12 años en Europa y la FDA no la recomienda en ninguna persona <18 años; tener en cuenta el metabolismo de la codeína por CYP2D6, los pacientes pueden no responder o ser metabolizadores ultrarápidos, dando como resultado niveles plasmáticos altamente impredecibles; [(c)] titular el fentanilo hasta obtener una analgesia eficaz u optimizar las dosis recomendadas por país/institución.

c. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

CADTH (CANADÁ, 2018)[21]

[21] Sharada Harricharan NF. Intravenous Acetaminophen for the Management of Short-Term Post-Operative Pain: A Review of Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness (CADTH rapid response report: summary with critical appraisal) [Internet]. Canadá; 2019 May [cited 2020 Nov 14]. Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2019/RC1023 IV Acetaminophen v2 Revised Final.pdf

CADTH, publicó en reporte de respuesta rápida de paracetamol intravenoso (IV) para el manejo del dolor posoperatorio a corto plazo en pacientes adultos, en cual se evaluó la efectividad clínica y la costo-efectividad, a través de dos preguntas clínicas:

- ¿Cuál es la efectividad clínica del paracetamol intravenoso para pacientes con dolor posoperatorio?
- ¿Cuál es la costo-efectividad del paracetamol intravenoso para pacientes con dolor posoperatorio?

Como criterios de selección se tomaron en cuenta lo siguiente:

- **Población:** Pacientes adultos con dolor posoperatorio en entornos de atención aguda
- **Intervención:** Acetaminofén intravenoso solo o en combinación con otros analgésicos administrados en los períodos perioperatorio o posoperatorio para el manejo a corto plazo del dolor posoperatorio inmediatamente después de la cirugía
- **Comparador: (1)** AINEs intravenosos solos o en combinación con otros analgésicos. **(2)** Opioides intravenosos solos o en combinación con otros analgésicos. **(3)** Placebo solo o en combinación con otros analgésicos.
- **Resultados: P1: efectividad clínica**; es decir, beneficio (p. ej., ahorro de opioides, mejoras en la puntuación del dolor, duración de la estancia hospitalaria, beneficio clínico) o daños (p. ej., náuseas o vómitos, estreñimiento posoperatorio, otros). **P2: Costo-efectividad**;
- **Diseños de estudio:** Evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas, meta-análisis, evaluaciones económicas.

La búsqueda se limitó a documentos en inglés publicados entre el 1 de enero de 2013 y el 31 de agosto de 2018; en *PubMed*, *the Cochrane Library*, *University of York Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*, *Embase*, y principales agencias evaluación de tecnologías sanitarias internacionales y Canadá. Se identificó 638 citaciones y en el proceso de selección se excluyeron 631 estudios, seleccionándose para la evaluación siete revisiones sistemáticas. Los principales hallazgos que responden a las preguntas clínicas son los siguientes:

- La evidencia sugiere que el paracetamol IV puede proporcionar un alivio eficaz del dolor para quienes se someten a cirugías ortopédicas (en particular, artroplastia de rodilla y cadera).
- No hubo diferencias significativas en las puntuaciones de dolor al comparar paracetamol IV con placebo en pacientes adultos sometidos a cirugía abdominal.
- La adición de paracetamol IV a la analgesia multimodal puede reducir tanto el consumo de opioides como las puntuaciones de dolor después de la artroplastia de cadera y rodilla; sin embargo, se necesitan más ensayos clínicos aleatorios para confirmar este hallazgo.
- En los estudios que evaluaron las diferencias en la duración de la estancia hospitalaria, no se encontraron diferencias al agregar paracetamol IV a una estrategia de dolor multimodal.
- No hubo evidencia que demuestre que el paracetamol IV funcionó mejor que los comparadores activos como los AINE IV, o los opiáceos IV.
- Hubo una tendencia constante entre los estudios que muestran una disminución general en el consumo de opioides con el uso de paracetamol IV; sin embargo, se desconoce la magnitud de esta disminución (y, por lo tanto, también se desconoce la importancia clínica).
- Teniendo en cuenta que la administración oral de acetaminofén u otros medicamentos para aliviar el dolor puede no ser bien tolerados en el posoperatorio inmediato, el paracetamol IV puede ser una opción adicional para aliviar el dolor de quienes se someten a cirugía.

- No se identificaron estudios de costo-efectividad de paracetamol IV en el perioperatorio o inmediatamente después de la operación y, los estudios clínicos se centraron principalmente en los resultados a corto plazo.

VIII. EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD

a. REVISIONES SISTEMÁTICAS/META-ANÁLISIS

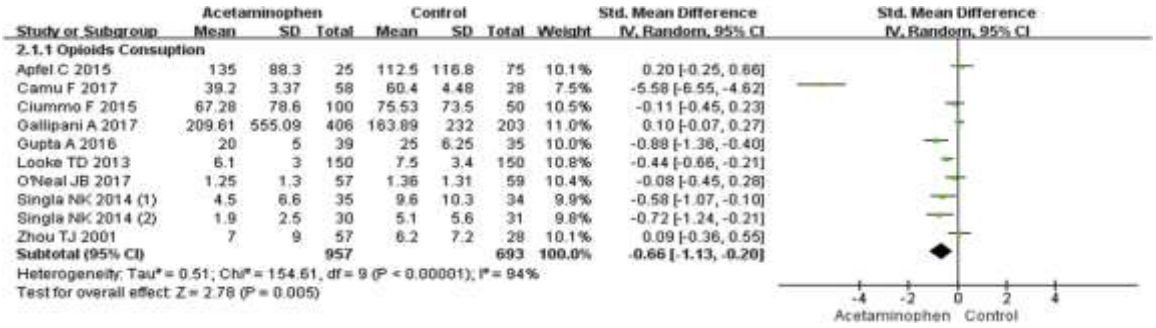
GUO (2018) [22]

El objetivo de este metanálisis fue evaluar si el paracetamol intravenoso para pacientes sometidos a artroplastia de rodilla o cadera podría reducir el consumo de opioides y mejorar el manejo del dolor.

Se identificaron en las bases de datos un total de 1368 artículos potencialmente relevantes, desde 1974 hasta el 1 de septiembre de 2017, de los cuales se excluyeron 1357, seleccionándose 11 estudios para el metanálisis.

El resultado primario fue el uso total de opioides como analgésico complementario después de una cirugía; también se analizó si el manejo del dolor se evaluó a través de la escala analógica visual (EVA) o escala de calificación numérica (NRS) en el día posterior a la operación (POD0), POD1, POD2 y POD3. Posteriormente, se estudió la estancia hospitalaria y la ocurrencia total de efectos adversos (incluyendo: náuseas, vómitos, dolor de cabeza, fatiga, erupción cutánea, entre otras). Los resultados evaluados mostraron lo siguiente:

- El consumo de opioides se evaluó para identificar a los pacientes con dolor intenso y que requirieron tratamiento. Se registraron 10 estudios que incluyeron a 1650 pacientes que usaron opioides, mostrando diferencia significativa entre el grupo de paracetamol intravenoso y el grupo de control (Diferencia de media estandarizada [DME]=-0,66; IC 95%, -1,13 - -0,20, I^2=94%). Ver figura 2.



Study or Subgroup	Acetaminophen Mean	SD	Total	Control Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
2.1.1 Opioids Consuption								
Apfel C 2015	135	88.3	25	112.5	116.8	75	10.1%	0.20 [-0.25, 0.66]
Camu F 2017	39.2	3.37	58	60.4	4.48	28	7.5%	-5.58 [-6.55, -4.62]
Ciummo F 2015	67.28	78.6	100	75.53	73.5	50	10.5%	-0.11 [-0.45, 0.23]
Gallipani A 2017	209.61	555.09	406	163.89	232	203	11.0%	0.10 [-0.07, 0.27]
Gupta A 2016	20	5	39	25	6.25	35	10.0%	-0.88 [-1.36, -0.40]
Looke TD 2013	6.1	3	150	7.5	3.4	150	10.8%	-0.44 [-0.66, -0.21]
O'Neal JB 2017	1.25	1.3	57	1.36	1.31	59	10.4%	-0.08 [-0.45, 0.28]
Singla NK 2014 (1)	4.5	6.6	35	9.6	10.3	34	9.9%	-0.58 [-1.07, -0.10]
Singla NK 2014 (2)	1.9	2.5	30	5.1	5.6	31	9.8%	-0.72 [-1.24, -0.21]
Zhou TJ 2001	7	9	57	6.2	7.2	28	10.1%	0.09 [-0.36, 0.55]
Subtotal (95% CI)			**957**			**693**	**100.0%**	**-0.66 [-1.13, -0.20]**

Heterogeneity: Tau² = 0.51; Chi² = 154.61, df = 9 (P < 0.00001); I² = 94%
Test for overall effect: Z = 2.78 (P = 0.005)

Figura 2. Consumo total de opioides en el posoperatorio

- En los que respecta al manejo del dolor, en el POD0, cuatro estudios con 342 pacientes mostraron resultados similares de control del dolor con paracetamol IV (DME=0,15; IC 95%, 0,36-0,07, I_2=0%) en comparación al grupo de control (Figura 3). Los resultados agrupados de siete estudios con 1400 pacientes indicaron que el paracetamol intravenoso no mejoró significativamente el dolor en el POD1 (DME=0,12; IC 95%, 0,13-0,36, I^2=75%), (Figura 4). En el POD2, los resultados agrupados mostraron que no hubo un efecto obvio del manejo del dolor si los pacientes recibieron paracetamol intravenoso o no (DME=0,29; IC 95%, 0,70-0,12, I^2=74%), (Figura 5). En el POD3, tres estudios con

[22] Guo H, Wang C, He Y. A meta-analysis evaluates the efficacy of intravenous acetaminophen for pain management in knee or hip arthroplasty. J Orthop Sci. 2018;23(5):793-800.

279 pacientes mostraron resultados similares de control del dolor con paracetamol intravenoso (DME=0,04; IC 95%, 0,49-0,41, I^2=68%) en comparación al grupo de control (Figura 6).

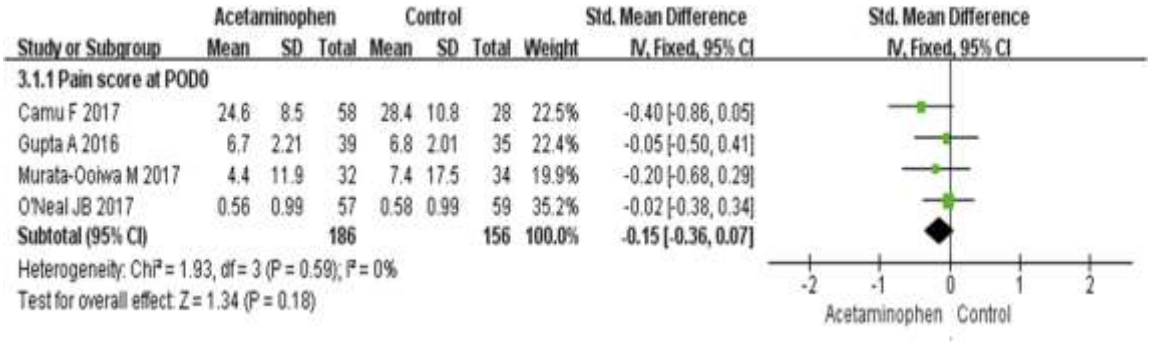


Figura 3. Puntaje de dolor posoperatorio en el día operatorio

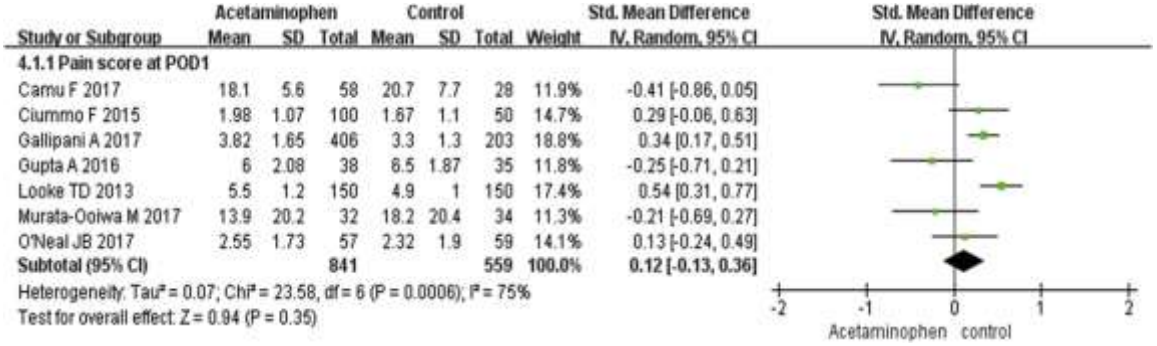


Figura 4. Puntaje de dolor posoperatorio en el día operatorio 1

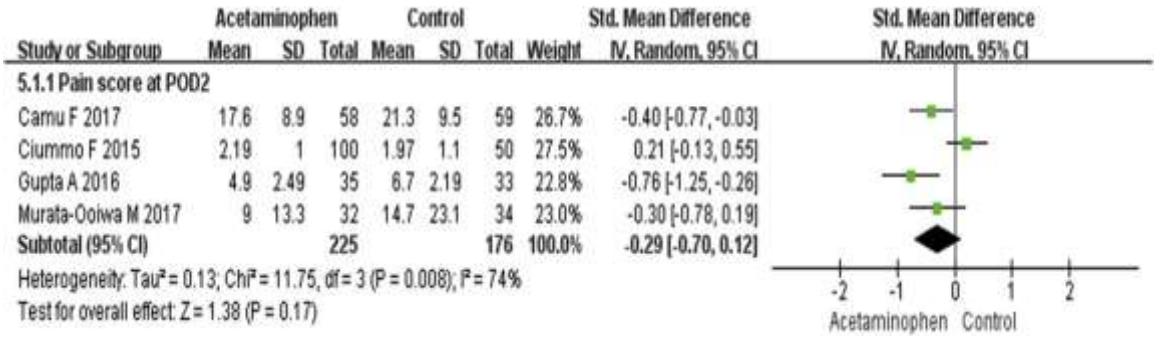


Figura 5. Puntaje de dolor posoperatorio en el día operatorio 2

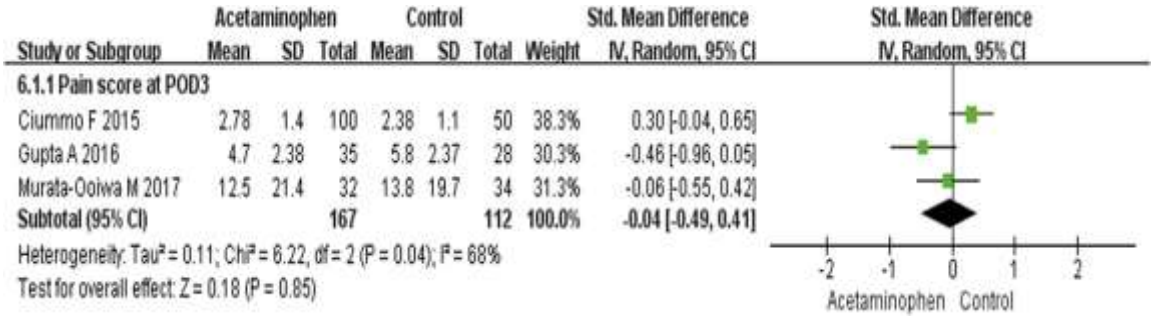
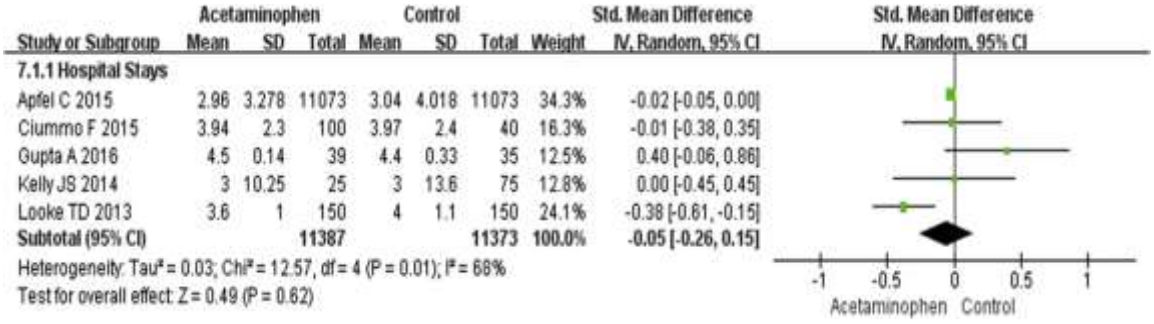


Figura 6. Puntaje de dolor posoperatorio en el día operatorio 3

- La duración de la estancia hospitalaria se reportó en 5 ensayos con 22760 pacientes, y los resultados mostraron que el uso de paracetamol intravenoso no acortó la duración de la hospitalización (DME=-0,05; IC 95%, 0,26-0,15, I^2=68%), ver figura 6.



Study or Subgroup	Acetaminophen Mean	Acetaminophen SD	Acetaminophen Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
7.1.1 Hospital Stays								
Apfel C 2015	2.96	3.278	11073	3.04	4.018	11073	34.3%	-0.02 [-0.05, 0.00]
Ciummo F 2015	3.94	2.3	100	3.97	2.4	40	16.3%	-0.01 [-0.38, 0.35]
Gupta A 2016	4.5	0.14	39	4.4	0.33	35	12.5%	0.40 [-0.06, 0.86]
Kelly JS 2014	3	10.25	25	3	13.6	75	12.8%	0.00 [-0.45, 0.45]
Looke TD 2013	3.6	1	150	4	1.1	150	24.1%	-0.38 [-0.61, -0.15]
Subtotal (95% CI)			**11387**			**11373**	**100.0%**	**-0.05 [-0.26, 0.15]**

Heterogeneity: Tau² = 0.03; Chi² = 12.57, df = 4 (P = 0.01); I² = 68%
Test for overall effect: Z = 0.49 (P = 0.62)

Figura 7. Duración de la estancia hospitalaria en el posoperatorio

Los autores llegaron a la conclusión que el uso perioperatorio de paracetamol IV para la analgesia multimodal se asoció con una reducción significativa del consumo total de opioides en la artroplastia total de cadera o rodilla. Pero su uso no contribuyó a disminuir las puntuaciones promedio de dolor después de la operación, tampoco tuvo efectos en acortar la duración de las estancias hospitalarias.

<u>BLANK</u> (2018) [23]

El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia del paracetamol IV en comparación con otros analgésicos no opioides en el control del dolor postoperatorio. También se planteó la hipótesis de que tales beneficios podrían traducirse en un retorno temprano de la función intestinal y una reducción de la estancia hospitalaria.

Se analizaron estudios prospectivos de pacientes adultos que recibieron al menos 24 h de paracetamol IV después de una cirugía intraabdominal, y las puntuaciones de dolor a las 12 y 24 h y el consumo de narcóticos durante 24 h. Se realizó un modelo de efectos aleatorios utilizando diferencia de medias e intervalos de confianza del 95% para evaluar el efecto del paracetamol intravenoso en los resultados. La heterogeneidad se evaluó mediante los estadísticos X^2 y I^2.

Los resultados evaluados mostraron que:

- No hubo diferencias en las puntuaciones de dolor a las 24 h para el paracetamol en comparación con todos los medicamentos de comparación.
- Todos los estudios excepto dos, reportaron el consumo de narcóticos durante 24 horas, y se incluyeron en el análisis de resultado secundario; sin embargo, el paracetamol no fue más eficaz en reducir el consumo de narcóticos a las 24 h en comparación a los demás medicamentos de comparación.
- El *forest plot* de la diferencia de medias (DM) de los resultados para las puntuaciones de dolor a las 24 h y el consumo de narcóticos de 24 h no mostraron evidencia de sesgo de publicación.
- Un estudio evaluó el consumo de narcóticos a las 48 h, el cual mostró un beneficio en la reducción del consumo de narcóticos con ibuprofeno en comparación con paracetamol (276,6±3,1 mg equivalentes de morfina oral versus 294,5±3,8; p<0,001).

[23] Blank JJ, Berger NG, Dux JP, Ali F, Ludwig KA, Peterson CY. The impact of intravenous acetaminophen on pain after abdominal surgery: a meta-analysis. J Surg Res. 2018;227:234-245.

- En la duración de la estancia hospitalaria, no se encontró diferencias entre los grupos de acetaminofén (1,9±1,8 días) versus levobupivacaína (2,2±1,2 días, p=0,54) o lornoxicam (2±1,4 días, p=0,85).
- Ningún estudio informó el tiempo necesario para recuperar la función intestinal.

Cirugía abierta versus laparoscópica

- Los análisis que evaluaron los resultados según el tipo de cirugía muestran que, de los ocho estudios que incluyeron pacientes sometidos a cirugía abierta (255 pacientes en el grupo paracetamol y 302 con medicación alternativa), y de los ocho estudios que incluyeron pacientes sometidos a cirugía laparoscópica (377 pacientes en el grupo paracetamol y 355 con medicación alternativa). No hubo diferencias en las puntuaciones de dolor a las 24 horas o en el consumo de narcóticos con paracetamol en comparación con otros medicamentos alternativos en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica. Sin embargo, el consumo de narcóticos en 24 h fue significativamente menor en los pacientes que recibieron una incisión de laparotomía abierta y que recibieron paracetamol, en comparación con los que recibieron medicamentos alternativos después de la cirugía.

Cirugía gastrointestinal versus otros tipos de cirugía

- Cinco estudios incluyeron cirugía gastrointestinal (GI) con 183 pacientes en el grupo de paracetamol y 268 en el grupo de medicación alternativa. Cuatro estudios incluyeron cirugía ginecológica con 183 pacientes en el grupo de paracetamol y 143 en el grupo de medicamentos alternativos.
- No hubo diferencias en las puntuaciones de dolor a 24 horas o en el consumo de narcóticos durante 24 horas entre los pacientes que recibieron paracetamol versus otros medicamentos después de la cirugía GI en comparación con la cirugía en otros sistemas orgánicos.

Paracetamol versus otros tipos de medicamentos

- Ocho estudios incluyeron como grupo de comparación, placebo. Esto incluyó a 331 pacientes en el grupo de paracetamol y 282 pacientes en el grupo de placebo. No hubo diferencias entre ambos grupos en las puntuaciones de dolor a 24 horas o en el consumo de narcóticos durante 24 horas.
- Siete estudios incluyeron grupos de comparación de varios AINE, en los que se incluyó a 178 pacientes en el grupo de paracetamol y 207 en el grupo de AINE. No hubo diferencia en las puntuaciones de dolor a las 24 h; sin embargo, el consumo de narcóticos durante 24 h fue significativamente menor en el grupo de AINE en comparación con el grupo de paracetamol.
- Dos estudios compararon paracetamol con medicamentos opioides, los cuales no encontraron diferencias en las puntuaciones de dolor a 24 horas o en el consumo de narcóticos para los 126 y 125 pacientes incluidos en los grupos, respectivamente.
- Dos estudios compararon paracetamol con anestésicos locales, incluidos 50 pacientes en cada grupo, los cuales no reportaron diferencias en las puntuaciones de dolor a 24 h.
- Un estudio reportó una reducción significativa en el consumo de narcóticos a las 24 horas con acetaminofén en comparación con el anestésico local (96,27 [±27,75] versus 154,68 [±36,48], p<0,001, respectivamente).

Los autores concluyeron que la falta de diferencias significativas en los criterios de valoración primarios puede explicarse por la heterogeneidad de los datos de calidad moderada. Sin embargo, los análisis de subgrupos sugirieron que el paracetamol intravenoso podría ser ventajoso en cirugías abiertas, y los fármacos antiinflamatorios no esteroides pueden reducir la necesidad de narcóticos de 24 h.

MCNICOL (2016) [24]

En esta revisión sistemática, se incluyeron 75 estudios (36 que corresponde a la primera revisión (revisión original 2011) y 39 de una revisión actualizada), haciendo un total de 7200 participantes.

Entre los resultados primarios, la proporción de participantes que experimentaron al menos un 50% de alivio del dolor durante cuatro horas con paracetamol intravenoso fue del 31% (84/272) y con propacetamol fue del 40% (166/415). Al combinar los datos de ambas intervenciones, el 36% tuvo al menos un 50% de alivio del dolor en comparación con el 16% de los que recibieron placebo (número necesario a tratar para beneficiar (NNT)=5; IC 95% 3.7 - 5.6, evidencia de alta calidad) (Figura 8).

Study or Subgroup	Para/propacetamol Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
1.1.1 Paracetamol vs placebo						
Jahr 2012 Study 3, 65+	5	15	4	12	5.8%	1.00 [0.34, 2.93]
Juhl 2006	43	132	1	33	2.1%	10.75 [1.54, 75.23]
Koppert 2006	5	25	2	25	2.6%	2.50 [0.53, 11.70]
Moller 2005a	16	51	0	25	0.9%	16.50 [1.03, 264.33]
Sinatra 2005	15	49	1	26	1.7%	7.96 [1.11, 56.94]
Subtotal (95% CI)		**272**		**121**	**13.0%**	**4.80 [2.30, 10.00]**
Total events	84		8			
Heterogeneity: Chi² = 10.56, df = 4 (P = 0.03); I² = 62%						
Test for overall effect: Z = 4.18 (P < 0.0001)						
1.1.2 Propacetamol vs placebo						
Farkas 1992	18	29	12	30	15.3%	1.55 [0.92, 2.62]
Hynes 2006	29	40	18	40	23.4%	1.61 [1.09, 2.38]
Jarde 1997	5	108	0	109	0.6%	11.10 [0.62, 198.33]
Moller 2005a	21	51	0	25	0.9%	21.50 [1.36, 341.07]
Moller 2005b	23	50	5	25	8.7%	2.30 [0.99, 5.33]
Sinatra 2005	17	49	1	26	1.7%	9.02 [1.27, 64.03]
Van Aken 2004	24	31	13	34	16.1%	2.02 [1.27, 3.23]
Zhou 2001	29	57	15	52	20.4%	1.76 [1.07, 2.90]
Subtotal (95% CI)		**415**		**341**	**87.0%**	**2.19 [1.74, 2.77]**
Total events	166		64			
Heterogeneity: Chi² = 10.77, df = 7 (P = 0.15); I² = 35%						
Test for overall effect: Z = 6.57 (P < 0.00001)						
Total (95% CI)		**687**		**462**	**100.0%**	**2.53 [2.01, 3.19]**
Total events	250		72			
Heterogeneity: Chi² = 24.43, df = 12 (P = 0.02); I² = 51%						
Test for overall effect: Z = 7.89 (P < 0.00001)						
Test for subgroup differences: Chi² = 3.95, df = 1 (P = 0.05), I² = 74.7%						

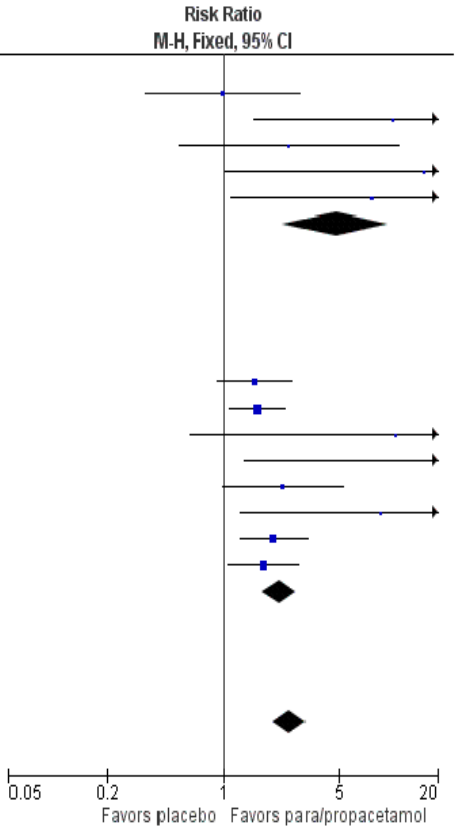


Figura 8. Número de participantes con >50% de alivio del dolor durante 4 horas.

La proporción de participantes que experimentaron al menos un 50% de alivio del dolor durante seis horas con paracetamol intravenoso fue del 30% (109/364) y con propacetamol fue del 26% (91/344). Al combinar los datos de ambas intervenciones, el 28% tuvo al menos un 50% de alivio del dolor. Como se refleja en un NNT mayor de 6 (4,6 a 7,1, evidencia de calidad moderada) (Figura 9).

[24] McNicol ED, Ferguson MC, Haroutounian S, Carr DB, Schumann R. Single dose intravenous paracetamol or intravenous propacetamol for postoperative pain. Cochrane Database Syst Rev. 2016;2016(5):CD007126.

Study or Subgroup	Para/propacetamol Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
2.1.1 Paracetamol vs placebo						
Jahr 2012 Study 2, 65+	8	16	2	17	3.9%	4.25 [1.06, 17.08]
Juhl 2006	37	132	1	33	3.2%	9.25 [1.32, 64.97]
Koppert 2006	5	25	4	25	8.1%	1.25 [0.38, 4.12]
Moller 2005a	14	51	0	25	1.3%	14.50 [0.90, 233.63]
Sinatra 2005	12	49	0	26	1.3%	13.50 [0.83, 219.28]
Wininger 2010	33	91	7	42	19.3%	2.18 [1.05, 4.51]
Subtotal (95% CI)		**364**		**168**	**37.2%**	**3.65 [2.15, 6.21]**
Total events	109		14			
Heterogeneity: Chi² = 7.75, df = 5 (P = 0.17); I² = 36%						
Test for overall effect: Z = 4.78 (P < 0.00001)						
2.1.2 Propacetamol vs placebo						
Farkas 1992	15	29	10	30	19.8%	1.55 [0.84, 2.87]
Jarde 1997	0	108	0	109		Not estimable
Moller 2005a	16	51	0	25	1.3%	16.50 [1.03, 264.33]
Moller 2005b	19	50	4	25	10.8%	2.38 [0.90, 6.24]
Sinatra 2005	15	49	0	26	1.3%	16.74 [1.04, 269.02]
Zhou 2001	26	57	14	52	29.5%	1.69 [1.00, 2.88]
Subtotal (95% CI)		**344**		**267**	**62.8%**	**2.40 [1.64, 3.50]**
Total events	91		28			
Heterogeneity: Chi² = 7.30, df = 4 (P = 0.12); I² = 45%						
Test for overall effect: Z = 4.53 (P < 0.00001)						
Total (95% CI)		**708**		**435**	**100.0%**	**2.86 [2.10, 3.91]**
Total events	200		42			
Heterogeneity: Chi² = 17.39, df = 10 (P = 0.07); I² = 43%						
Test for overall effect: Z = 6.62 (P < 0.00001)						
Test for subgroup differences: Chi² = 1.60, df = 1 (P = 0.21), I² = 37.6%						

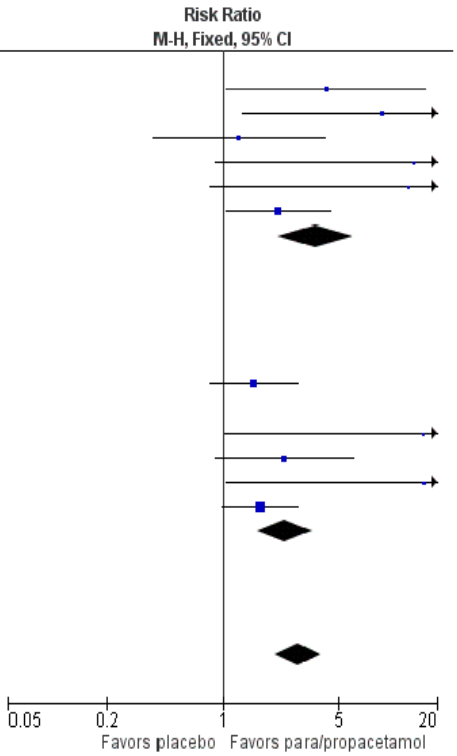


Figura 9. Número de participantes con >50% de alivio del dolor durante 6 horas.

La intensidad media del dolor a las cuatro horas fue similar al comparar el paracetamol IV y el placebo, pero fue siete puntos más baja en una escala analógica visual de 0 a 100 (0=ningún dolor, 100=el peor dolor imaginable, IC 95% -9 a -6, evidencia de baja calidad) en los que recibieron paracetamol a las seis horas.

Para los resultados secundarios, los participantes que recibieron paracetamol/propacetamol por vía IV requirieron un 26% menos de opiáceos durante cuatro horas y un 16% menos durante seis horas (evidencia de calidad moderada) que los que recibieron placebo. Sin embargo, esto no se tradujo en una reducción clínicamente significativa de los eventos adversos inducidos por los opiáceos.

El metanálisis de las comparaciones de eficacia entre paracetamol IV/propacetamol IV y comparadores activos (p. Ej., Opioides o antiinflamatorios no esteroideos) no fueron estadísticamente significativos, clínicamente significativos o ambos.

Los autores mencionan que, desde la última versión de esta revisión sistemática, se incluyeron 39 estudios nuevos. La mayoría de los estudios incluidos evaluaron solo en adultos. Cuando se volvió a analizar los datos, los resultados no alteraron sustancialmente ninguna de las conclusiones publicadas anteriormente. Esta revisión proporciona pruebas de alta calidad de que una dosis única de paracetamol intravenoso o propacetamol intravenoso proporciona alrededor de cuatro horas de analgesia efectiva para aproximadamente el 36% de los pacientes con dolor posoperatorio agudo. La evidencia de calidad baja a muy baja demuestra que ambas formulaciones se asocian con pocos eventos adversos, aunque los pacientes que reciben propacetamol IV tuvieron una mayor incidencia de dolor en la infusión en comparación a placebo y el paracetamol IV.

<u>OHLSSON</u> (2020) [25]

[25] Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for prevention or treatment of pain in newborns. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Jan 27;1(1):CD011219.

El objetivo de esta revisión sistemática, fue determinar la eficacia y seguridad del paracetamol en la prevención o el tratamiento del dolor posoperatorio/procedimental o dolor asociado con condiciones clínicas en neonatos, además de revisar los efectos de diversas dosis y vías de administración (enteral, intravenosa o rectal) de paracetamol en la prevención o el tratamiento del dolor en recién nacidos. Para ello, se incluyeron ensayos controlados aleatorios y cuasialeatorios de paracetamol para la prevención/tratamiento del dolor en recién nacidos (≤ 28 días de edad).

Los principales resultados, se basaron en nueve ensayos clínicos con bajo riesgo de sesgo, que evaluaron el paracetamol para el tratamiento del dolor en 728 lactantes. Los procedimientos dolorosos estudiados incluyeron la punción del talón, el parto vaginal asistido, el examen ocular para la evaluación de la retinopatía del prematuro y los cuidados postoperatorios. Entre estos se obtuvieron los siguientes hallazgos:

- El paracetamol comparado con el agua, el elixir de cereza o la crema EMLA (mezcla eutéctica de lidocaína y prilocaína) no redujo significativamente el dolor después de la punción del talón.
- La puntuación del *Premature Infant Pain Profile (PIPP)* a los tres minutos después de la punción del talón fue mayor en el grupo de paracetamol que en el grupo de glucosa oral (diferencia de medias [DM] 2,21; intervalo de confianza [IC] 95%: 0,72 a 3,70; un estudio, 38 lactantes).
- El paracetamol no redujo las "puntuaciones de facies modificada" después del parto vaginal asistido (un estudio, 119 lactantes).
- En otro estudio (n=123), la puntuación *Échelle de Douleur et d'Inconfort du Nouveau-Né* a las dos horas de vida fue significativamente mayor en el grupo que recibió supositorios de paracetamol que en el grupo de supositorios placebo (DM: 1,00; IC 95%: 0,60 a 1,40). En dicho estudio, cuando a los lactantes se les realizó la punción del talón a los dos a tres días de vida, las puntuaciones de la *Bernese Pain Scale for Neonates* fueron mayores en el grupo de paracetamol que en el grupo placebo y los lactantes lloraron por más tiempo (DM: 19 segundos; IC 95%: 14 - 24). En los exámenes oculares no se informaron reducciones significativas en las puntuaciones del PIPP en el primer segundo o pasados 45 segundos del examen ocular, ni a los cinco minutos después del examen ocular.
- En un estudio (n=81), la puntuación del PIPP fue significativamente mayor en el grupo de paracetamol que en el grupo de sacarosa al 24% (DM: 3,90; IC 95%: 2,92 - 4,88).
- En un estudio (n=114), la puntuación del PIPP durante el examen ocular fue significativamente más baja en el grupo de paracetamol que en el grupo de agua (DM: 2,70; IC 95%: -3,55 - 1,85).
- En cuanto a los cuidados postoperatorios después de una cirugía mayor, la cantidad total de morfina (µg/kg) administrada durante 48 horas fue significativamente menor entre los lactantes asignados al grupo de paracetamol que al grupo de morfina (DM: -157 µg/kg, IC 95%: -27 - -288) (Figura 10). No se observaron eventos adversos en ningún estudio.

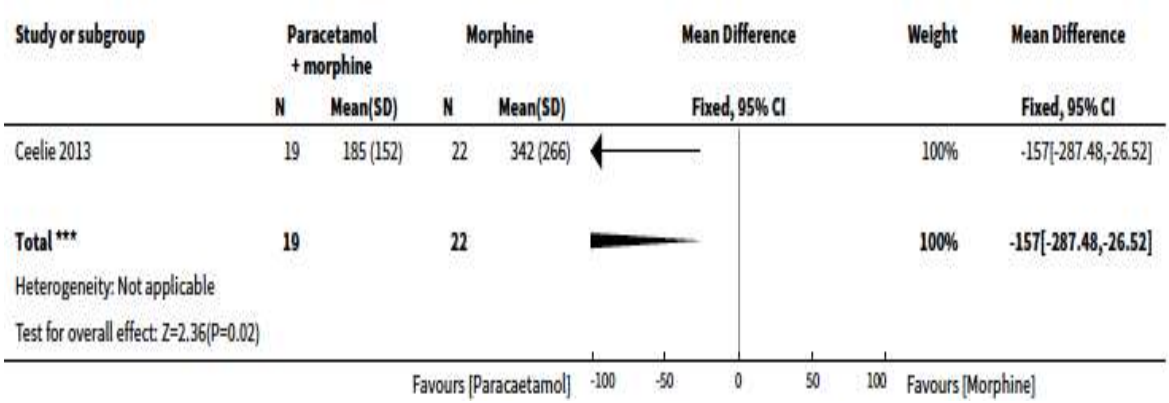


Figura 10. Comparación de cuidados posoperatorios: paracetamol versus morfina. Cantidad total de morfina (µg/kg) administrada durante 48 horas.

- La calidad de la evidencia según GRADE era baja.

Los autores llegaron a la conclusión, que la escasez y la baja calidad de los datos existentes no proporcionan evidencia suficiente para establecer el papel del paracetamol en la reducción de los efectos de los procedimientos dolorosos en los recién nacidos. El paracetamol administrado después de parto vaginal asistido puede aumentar la respuesta a exposiciones dolorosas posteriores. El paracetamol puede reducir la necesidad total de morfina después de una cirugía mayor y este aspecto del uso del paracetamol, necesita estudios de investigación adicionales.

b. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADO

SOLA (2018) [26]

Sola y col., realizaron un ensayo clínico prospectivo y aleatorizado, con el objetivo de evaluar el efecto de paracetamol intravenoso (PIV) en el curso del dolor posoperatorio en niños con apendicitis perforada. Los cuales fueron asignados al azar para recibir PIV posoperatorio con la analgesia estándar controlada por el paciente/enfermera (ACP) o para recibir solo ACP. Todos los pacientes fueron tratados de acuerdo con un protocolo de tratamiento basado en evidencia.

El resultado primario fue la duración del tiempo en ACP. Se analizaron 82 pacientes entre el julio 2014 y noviembre 2015. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de transición de la ACP a los analgésicos orales para los niños que recibieron PIV en comparación con los niños que no recibieron PIV (76,4±32,5 versus 86,7±49,3 horas; p=0,73). Los niños del grupo de PIV no tuvieron diferencias estadísticamente significativas en los narcóticos administrados por vía intravenosa y las puntuaciones de dolor en comparación con el grupo sin PIV. No hubo diferencia significativa en la cantidad de narcóticos orales entre ambos grupos (2.8±2.4 versus 2.9±2.5; p=0.88). Los pacientes que recibieron PIV tuvieron gastos por medicamentos más altos ($3752,7±1618,3 frente a $1198,19±521,51; p<0,01), mas no en los gastos hospitalarios totales ($53842±19409,2 frente a $50501,03±16223,32; p=0,76) (Tabla 11).

Tabla 11. Resumen de los resultados posoperatorios

[26] Sola R Jr, Desai AA, Gonzalez KW, Doyle NM, Weaver KL, Poola AS, Fraser JD, St Peter SD, Millspaugh DL. Does Intravenous Acetaminophen Improve Postoperative Pain Control after Laparoscopic Appendectomy for Perforated Appendicitis? A Prospective Randomized Trial. Eur J Pediatr Surg. 2019 Apr;29(2):159-165. doi: 10.1055/s-0037-1615276. Epub 2018 Jan 2. PMID: 29294507.

	Intravenous acetaminophen and PCA ($n = 39$)	PCA alone ($n = 43$)	*p*-Value	95% confidence interval
Operative time (min)	45.9 ± 21.1	34.8 ± 10.5	<0.01	3.96–18.40
Maximum temperature (°C)[a]				
POD #1	38.0 (37.6, 39.2)	38.6 (37.9, 39.5)	0.11	−0.8 to 0.1
POD #2	37.8 (37.4, 38.8)	38.7 (37.8, 39.3)	0.01	−1.1 to (−0.1)
POD #3	37.4 (37.1, 37.9)	37.8 (37.3, 38.7)	0.02	−0.7 to (−0.1)
POD #4	37.5 (37.2, 37.8)	37.9 (37.5, 38.4)	0.03	−0.6 to 0.0
POD #5	37.3 (37.1, 37.5)	37.9 (37.5, 38.2)	<0.01	−0.8 to (−0.3)
Time to initial enteral feeding (h)	42.9 ± 32.0	36.6 ± 19.2	0.28	−5.27 to 17.69
Time to return of bowel function (h)	30.6 ± 29.8	35.1 ± 29.8	0.49	−17.45 to 8.37
Total # of antiemetic medication given (doses)[a]	1.5 (0, 4.5)	1 (0, 4)	0.95	−1.0 to 1.0
Abscess formation, no. (%)	7 (18)	10 (23)	0.55	
Time to abscess formation (d)	7.2 ± 1.6	8.3 ± 2.1	0.28	−3.29 to 18.41
Postoperative length of stay (d)[a]	3.9 (3.1, 5.9)	4.5 (3.1, 6.1)	0.35	−1.2 to 0.3
Total hospital charges[a]	$46,947.13 (41,336.43, 62,803.70)	$46,593 (39,230.48, 55,614.07)	0.42	−3,762.19 to 9,263.39

Abbreviations: IQR, interquartile range; PCA, patient-controlled analgesia; POD, postoperative day.
[a]Reported as median (IQR).

Los autores concluyeron que, los niños que recibieron PIV no mostraron diferencias en el tiempo de transición entre la ACP y los analgésicos orales después de la apendicectomía laparoscópica por apendicitis perforada.

ARYAIE (2018) [27]

En este ensayo clínico controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado, prospectivo, multi-institucional (Estudio DOCIVA); los pacientes fueron asignados para recibir paracetamol o placebo por vía intravenosa además de anestesia controlada por el paciente (PCA) a base de opioide. Las variables clínicas primarias evaluadas fueron el consumo de opioides y la puntuación de la escala analógica visual de dolor (PVASS; del 1 al 10) durante las primeras 48 h del postoperatorio. Las variables clínicas secundarias evaluadas fueron el tiempo de retorno de la función gastrointestinal (ROGIF; definido por flatos o movimientos intestinales), el tiempo hasta la dieta ordenada (TTDO; dieta regular que empieza después de los signos de ROGIF), la duración de la estancia hospitalaria (LOHS; desde la fecha de la operación hasta el alta) y la aparición de íleo (definido como náuseas y vómitos con hallazgos radiográficos abdominales compatibles con íleo).
En el ensayo se enrolaron 105 pacientes y 97 permanecieron en el estudio después de aplicar los criterios de exclusión (grupo de control n=50; grupo de estudio n=47). La media±EE del consumo de opioides en el grupo de estudio fue de 21,5±1,8 mg de equivalente de morfina (EM) y 35,0±3,3 mg de EM a las 24 y 48 h, respectivamente; frente a 36,4±4,1 mg de EM y 59,7±6,7 mg de EM en el grupo control (p=0,002 y p=0,002). Los niveles de PVASS fueron más bajos en el grupo de estudio en todos los intervalos a las 3, 8, 24 y 48 h (p=0.02, p=0.006, p<0.01 y p=0.02; respectivamente). También se encontró que ROGIF, TTDO y LOHS eran más bajos en el grupo de estudio (p≤0.01, p<0.01 y p=0.002; respectivamente). La tasa de íleo se redujo mediante el uso de acetaminofén IV (22% vs 2,1%; p=0,004), como se observa en la tabla 12.

[27] Aryaie AH, Lalezari S, Sergent WK, Puckett Y, Juergens C, Ratermann C, Ogg C. Decreased opioid consumption and enhance recovery with the addition of IV Acetaminophen in colorectal patients: a prospective, multi-institutional, randomized, double-blinded, placebo-controlled study (DOCIVA study). Surg Endosc. 2018;32(8):3432-3438.

Tabla 12. Resumen de las variables clínicas entre los grupos estudio y control

Endpoints	Mean ± SEM		*p* value
	Control	Study	
Opioid consumption (mg)			
Hour = 24	36.4 ± 4.1	21.5 ± 1.8	0.002
Hour = 48	59.7 ± 6.7	35.0 ± 3.3	0.002
PVASS(1–10)			
Hour = 3	5.0 ± 0.4	3.6 ± 0.4	0.02
Hour = 8	4.5 ± 0.4	3.0 ± 0.3	0.006
Hour = 24	4.3 ± 0.4	2.7 ± 0.3	<0.001
Hour = 48	3.6 ± 0.4	2.3 ± 0.3	0.02
ROGIF (days)	3.9 ± 0.2	2.5 ± 0.1	<0.001
TTDO (days)	4.4 ± 0.3	2.9 ± 0.2	<0.001
LOHS (days)	5.9 ± 0.4	4.4 ± 0.2	0.002
Ileus	11(22%)	1 (2.1%)	0.004

PVASS pain visual analogue scale; *ROGIF* return of GI function; *TTOD* time to order diet; *LOHS* Length of hospital stay

Los autores llegaron a la conclusión que el paracetamol intravenoso ayuda a reducir el consumo de opioides en pacientes sometidos a cirugía colorrectal. Además, parece haber una reducción de la duración de la estancia hospitalaria, un mejor control del dolor, un tiempo reducido para recuperar la función intestinal y una tasa más baja de íleo posoperatorio en quienes que recibieron paracetamol intravenoso.

CEELIE (2013) [28]

En este ensayo clínico aleatorizado y doble ciego, de un solo centro; se evaluó si el paracetamol intravenoso (acetaminofén) reduce significativamente (>30%) las necesidades de morfina en recién nacidos y lactantes después de una cirugía mayor. Para ello, 71 recién nacidos o lactantes menores de 1 año sometidos a cirugía mayor torácica (no cardíaca) o abdominal entre marzo de 2008 y julio de 2010, con un seguimiento de 48 horas, recibieron una dosis de carga de morfina 30 minutos antes del final de la cirugía, seguida de morfina continua o paracetamol intravenoso intermitente hasta 48 horas después de la cirugía. Los lactantes de ambos grupos de estudio recibieron morfina (bolos y/o infusión continua) como medicación de rescate siguiendo la guía de instrumentos validados de evaluación del dolor. La medida de resultado primario, fue la dosis acumulada de morfina (estudio y dosis de rescate), y las medidas de resultados secundarios fueron las puntuaciones de dolor y los efectos adversos relacionados con la morfina.

Tabla 13. Medidas de resultados en las primeras 48 horas del posoperatorio

[28] Ary Ceelie I, de Wildt SN, van Dijk M, van den Berg MM, van den Bosch GE, Duivenvoorden HJ, de Leeuw TG, Mathôt R, Knibbe CA, Tibboel D. Effect of intravenous paracetamol on postoperative morphine requirements in neonates and infants undergoing major noncardiac surgery: a randomized controlled trial. JAMA. 2013;309(2):149-54.

End Point	No. (%) Paracetamol (n = 33)	Morphine (n = 38)	P Value	OR (95% CI)
Cumulative morphine dose, median (IQR), µg/kg	121 (99-264)	357 (220-605)	<.001	
Rescue morphine dose, median (IQR), µg/kg	25 (0-164)	20 (0-226)	.99	
Rescue morphine doses and infusions, median (IQR), No.	2 (0-6)	2 (0-5)	.97	
Patients receiving rescue morphine	22 (66.77)	23 (60.5)	.59	
Comedication				
Midazolam	5 (15.2)	3 (7.9)	.34	
Fentanyl	0	1 (2.6)	.35	
Vecuronium	1 (3.0)	0	.28	
Locoregional block	0	3 (7.9)	.10	
Adverse events				
Any adverse event	9 (27.3)	11 (28.9)		0.9 (0.3-2.6)
Reintubation	1 (3.0)	2 (5.3)		0.6 (0.1-6.5)
Apnea	4 (12.1)	10 (26.3)		0.5 (0.1-1.9)
Apnea with naloxone	0	3 (7.9)		0.5 (0.4-0.7)
Bradycardia	6 (18.2)	7 (18.4)		1.0 (0.3-3.3)
Urinary retention[a]	1	0		0.5 (0.4-0.6)

Abbreviations: IQR, interquartile range; OR, odds ratio.
[a]Twenty-six patients in the paracetamol group and 31 in the morphine group had a urinary catheter in place.

Los resultados (Tabla 13), mostraron que la dosis media acumulada de morfina en las primeras 48 horas posoperatorias fue de 121 (rango intercuartílico [RIC], 99-264) µg/kg en el grupo de paracetamol (n=33) y 357 (RIC, 220-605) µg/kg en el grupo grupo de morfina (n=38), p<0,001, con una diferencia entre grupos que fue 66% (IC 95%, 34% -109%) menor en el grupo de paracetamol. Las puntuaciones de dolor y los efectos adversos no fueron significativamente diferentes entre los grupos.

Los autores concluyeron que, entre los bebés sometidos a cirugía mayor, el uso posoperatorio de paracetamol IV intermitente en comparación con la morfina en infusión continua dio como resultado una dosis acumulada de morfina más baja durante 48 horas.

IX. EVIDENCIA EN SEGURIDAD

a. REVISIONES SISTEMÁTICAS

GUO (2018) [29]

En este metanálisis, de los siete ensayos incluidos (23154 pacientes) para evaluar la aparición de efectos adversos totales, los resultados agrupados sugirieron que el paracetamol intravenoso influyó en la aparición de efectos adversos (OR=0,87; IC 95%, 0,57-1,33, I^2=76 %) (Figura 11). Los autores llegaron a la conclusión que el uso perioperatorio de paracetamol intravenoso no influyó en la ocurrencia de eventos adversos en general.

[29] Guo H, Wang C, He Y. A meta-analysis evaluates the efficacy of intravenous acetaminophen for pain management in knee or hip arthroplasty. J Orthop Sci. 2018;23(5):793-800.

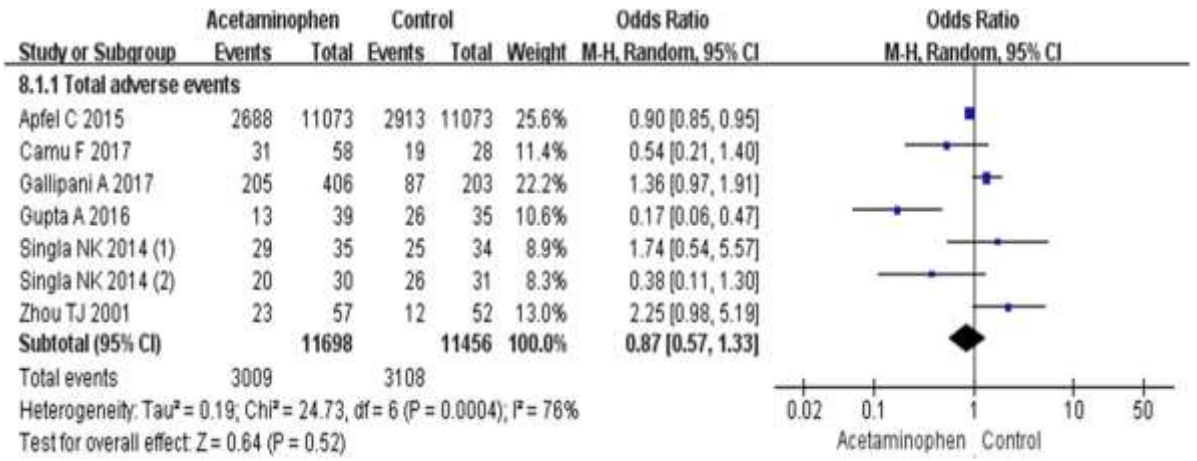


Figura 11. Ocurrencia total de eventos adversos.

<u>MCNICOL</u> (2016) [30]

En esta revisión sistemática, los eventos adversos ocurrieron en tasas similares con paracetamol IV o propacetamol IV y placebo. Sin embargo, el dolor durante la infusión se produjo con mayor frecuencia en los que recibieron propacetamol IV frente a placebo (23% frente a 1%). El metanálisis no demostró diferencias clínicamente significativas entre el paracetamol IV/propacetamol IV y los comparadores activos para cualquier evento adverso.

<u>APFEL</u> (2018) [31]

En esta revisión sistemática, el objetivo fue revisar el efecto del paracetamol intravenoso (IV) en las náuseas y vómitos en ensayos clínicos aleatorizados en pacientes quienes recibieron anestesia general. El resultado primario fueron las náuseas posoperatorias y el resultado secundario fueron los vómitos posoperatorios. Se incluyeron 30 estudios con 2364 pacientes (1223 en el grupo de paracetamol, 1141 en el grupo de placebo).

El paracetamol intravenoso se asoció con un riesgo relativo de 0,73 (0,60-0,88) IC 95%, para las náuseas (figura 2) y 0,63 (0,45-0,88) para los vómitos (figura 3), pero con una heterogeneidad significativa para ambas náuseas (p=0,02) y vómitos (p=0,006). El número necesario a tratar para paracetamol IV fue de 12,3 (7,6-32,3) para las náuseas y 14,2 (8,3-50,8) para los vómitos (Figura 12). El análisis de sensibilidad reveló que paracetamol IV redujo las náuseas (0,63, 0,54-0,75) y los vómitos (0,42, 0,31-0,56) en los ensayos clínicos iniciados por investigadores, mas no redujo las náuseas (1,12, 0,85-1,48) e incluso aumentó los vómitos (1,41, 1,02-1,96) en los patrocinados por la industria. Otro análisis de sensibilidad reveló que la administración profiláctica de paracetamol IV redujo las náuseas y los vómitos independientemente de si se inició antes de la cirugía, intraoperatoriamente o inmediatamente después de la cirugía. Sin embargo, una sola dosis profiláctica paracetamol IV se asoció con menos náuseas (0,50; 0,38-0,66) que si se repetía la dosis (0,72; 0,58-0,89; p=0,04). Los resultados para los vómitos fueron similares, con un p=0,13. La reducción de los opioides posoperatorios (las reducciones promedio fueron de aproximadamente 9 mg equivalentes de morfina) no contribuyó al efecto antiemético de la administración intravenosa profiláctica. Sin embargo, la reducción del dolor posoperatorio

[30] McNicol ED, Ferguson MC, Haroutounian S, Carr DB, Schumann R. Single dose intravenous paracetamol or intravenous propacetamol for postoperative pain. Cochrane Database Syst Rev. 2016;2016(5):CD007126.
[31] Apfel CC, Turan A, Souza K, Pergolizzi J, Hornuss C. Intravenous acetaminophen reduces postoperative nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis. Pain. 2013;154(5):677-89.

(reducción promedio fue ~0,9 puntos en una escala de 0 a 10) se asoció con una reducción significativa de las náuseas posoperatorias, con una razón de posibilidades de 0,66 (0,4-0,93) por 1 punto. Las pruebas de regresión de *Egger* no revelaron ninguna evidencia de sesgo de publicación para ninguno de los resultados estudiados (P> 0,05 para todos los resultados).

Los autores, llegaron a la conclusión que la administración de paracetamol intravenosa profiláctica, reduce las náuseas y los vómitos posoperatorios con un tamaño de efecto comparable con los datos conocidos de otros antieméticos. Los resultados sugieren que el efecto antiemético de paracetamol IV no está mediado por la reducción del consumo de opioides posoperatorio, sino por mecanismos directos o por la reducción del dolor posquirúrgicos.

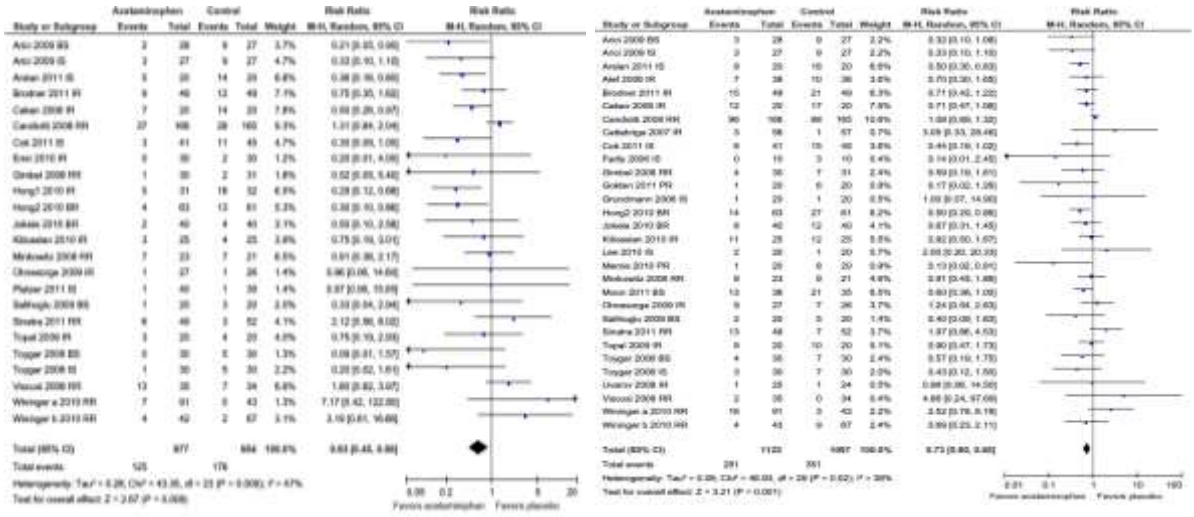


Figura 12. Efecto de paracetamol intravenoso en vómitos (izquierda) y nauseas (derecha) posoperatoria

b. SUMARIOS

LEXICOMP (UPTODATE) [32]

Según esta base de datos se han reportado las siguientes reacciones adversas asociadas a la formulación intravenosa de paracetamol (*Tabla 14*).

Tabla 14. 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%)

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

	• **Dermatológico**: prurito (recién nacidos, lactantes, niños y adolescentes: ≥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 [33]

Según esta base de datos se han reportado las siguientes reacciones adversas con paracetamol intravenoso (*Tabla 15*)

Tabla 15. 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

[33] 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

			Pediátricos: EC, 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 paracetamol, desde todas las fuentes.
- El paracetamol 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 paracetamol en dosis que exceden los límites máximos diarios y, a menudo, involucran más de un producto que contiene paracetamol.

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. FICHAS TÉCNICAS

AEMPS [34]

En la ficha técnica del principio activo paracetamol IV, se reporta las siguientes reacciones adversas (*Tabla 16*); Siendo su frecuencia rara o muy rara.

Tabla 16. 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		Reacciones cutáneas	Prurito (2)

[34] 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

del tejido subcutáneo		graves (3)	Eritema (2)
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

FDA [35]

En la ficha técnica de paracetamol IV, en la sección de seguridad se indica las reacciones adversas reportadas en ensayos clínicos en adultos (Tabla 17 y 18) y niños (Tabla 19)

Tabla 17. Reacciones adversas que ocurren ≥3% en pacientes tratados con acetaminofén 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 18. 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 19. Reacciones adversas en pacientes pediátricos*

Sistema u órgano afectado	**Reacción adversa**	**Incidencia**
Hematológicos y del sistema linfático	Anemia	≤1%
Gastrointestinal	Nauseas Vómitos	≥5% ≥5%

[35] 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

	Constipación Dolor abdominal Diarrea	≥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.*

NHS [36]

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 hacen que sea muy difícil para los médicos reconocer los errores, especialmente para aquellos que no trabajan en un entorno específico 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

[36] 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/

0,9%, agua para preparaciones inyectables, etc. También es esencial una mayor concientización y capacitación del personal sobre la disponibilidad de este producto.

d. CENAFyT[37]

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 20), 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 20. 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

Se realizó la búsqueda en la base de datos *VigiAccess™*,[38] 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 21*); siendo más frecuentes en el grupo etario entre 18 – 64 años, con ~47% (*Tabla 22*).

Tabla 21. Reacciones adversas registradas en *VigiAccess™*

Reacción Adversa Medicamentosa (RAM)	Reportes	Frecuencia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	45178	18.20%

[37] Ministerio de Salud del Perú. Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia-DIGEMID. Fecha de consulta: 17 Nov 2020
[38] Uppsala Monitoring Centre. VigiAccess [Internet]. World Health Organization. [citado 17 Nov 2020]. Disponible en: http://www.vigiaccess.org/

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 22. Reacciones adversas distribuidas 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 *Perfalgan™*, ambas en presentación intravenosa. A través de la plataforma *VigiLyze*, se identificaron 2066 notificaciones para *Perfalgan™* y 3 para *Parafusiv™ (Tablas 23-27)*

Tabla 23. 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 24. 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 25. 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 26. 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 27. 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 [39]

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 [40]

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 repetida cuando la vía de administración intravenosa se considere clínicamente apropiada.

EUROPA [41]

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.

ESPAÑA [42]

[39] 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
[40] 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
[41] 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
[42] 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

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 [43]

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 [44]

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 [45]

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
  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 [46, 47]

[43] 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
[44] 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
[45] 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
[46] 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
[47] 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

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 [48, 49]

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 28).

Tabla 28. 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.
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 29 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.

[48] World Health Organization Model List of Essential Medicines, 21st List, 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
[49] 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.

Tabla 29. Costos de analgésicos inyectables

Nombre	Paracetamol 1 g/100 ml	Metamizol 1 mg/2 ml	Diclofenaco 75 mg/3 ml	Tramadol 50 mg/ml	Tramadol 100 mg/2ml
Adultos - Dosis máx.	4 g/día	5g/día	150 mg/día	400 mg/día	400 mg/día
- Costo (soles)*	20.50 – 23.25	0.18 – 0.57	0.14 – 0.27	0.45 – 1.20	0.45 – 2.70
- Costo (soles)**	16.70	0.145	0.105	0.31	-
- Costo/día	66.80 – 93.00	0.90 – 2.85	0.21 – 0.54	2.48 – 9.60	2.48 – 10.8
Niños - Dosis	15 mg/kg† - 1 g††	100 - 250 mg/kg# – 500 - 1000 mg/kg##	N.A.	1-1.5 mg/kg c/8 - 6 h	1-1.5 mg/kg c/8 - 6 h
- Dosis máx.	60 mg/kg/día† o 3 g/día† - 4 g/día†††	400 – 1000 mg/kg/día# – 2 - 4 g/día##	N.A	8 mg/kg/día o 400 mg/día	8 mg/kg/día o 400 mg/día
- Edad**	40 semanas (post concepción) y 33 kg	≥3 meses - 1 año### 1 - 3 años (9 – 15 kg)	≥18 años	≥3 años	≥3 años
- Costo/día	66.80 – 93.00	0.72 – 2.28	-	2.48 – 9.60	2.48 – 10.8

* 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* el uso de paracetamol intravenoso, está limitado en cirugías abdominales mínimamente invasivas o cirugía de pared abdominal, cuyos pacientes tengan la restricción de no recibir nada por vía oral. En *Dynamed*, en artroplastia total de rodilla y cadera, se le otorga recomendación moderada al principio activo (tanto vía oral como intravenosa); en cirugía colorrectal, se evidencia que el paracetamol intravenoso no reduce el uso posoperatorio de opioides ni la hipoxemia en adultos sometidos a cirugía abdominal, con un nivel óptimo de evidencia, y con una recomendación probablemente confiable.

- 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 del dolor posoperatorio moderado o severo. En la guía del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), en cuanto al manejo del dolor posoperatorio con paracetamol, no justifica el uso de paracetamol IV sobre la VO debido a su alto costo y mayor riesgo de eventos adversos, limitando la vía IV en situaciones específicas.

- En una evaluación de tecnologías sanitarias por CADTH, la evidencia sugiere que el paracetamol IV puede aliviar el dolor en quienes se someten a cirugías ortopédicas (en particular, artroplastia de rodilla y cadera); no obstante, no hay diferencias significativas al compararlo con placebo en pacientes adultos sometidos a cirugía abdominal. Adicionalmente, no se encontraron diferencias en la duración de la estancia hospitalaria al agregar paracetamol IV a una estrategia de dolor multimodal. Tampoco, hubo evidencia que demuestre que el paracetamol IV funcionó mejor que los comparadores activos como los AINE IV o los opiáceos IV. Hubo una tendencia a una disminución general en el consumo de opioides con el uso de paracetamol IV; sin embargo, se desconoce la magnitud de esta disminución. No se identificaron estudios de costo-efectividad de paracetamol IV en el perioperatorio o inmediatamente después de la operación y, los estudios clínicos se centraron principalmente en los resultados a corto plazo.

- En las revisiones sistemáticas evaluadas, se sugiere una modesta disminución del consumo total de opioides con el uso de paracetamol IV en artroplastia total de cadera o rodilla, y en cirugías abiertas. Pero, no hubo disminución de las puntuaciones de dolor posoperatorias, ni de la duración de la estancia hospitalaria. Una revisión Cochrane mostró que una dosis única de paracetamol intravenoso proporciona alrededor de cuatro horas de analgesia efectiva en ~36% de los pacientes con dolor posoperatorio agudo, y pocos eventos adversos en comparación a placebo. Una revisión sistemática en el que se evaluó la eficacia y seguridad del paracetamol por diferentes vías de administración, en la prevención o tratamiento del dolor posoperatorio en neonatos, identificó que el paracetamol IV podría reducir la necesidad total de morfina después de una cirugía mayor, sin embargo, se necesitan más estudios para corroborar este hallazgo. Cabe señalar, que las revisiones sistemáticas y metanálisis incluidos en el informe, aclaran que los resultados publicados se basaron en estudios con una calidad de evidencia de muy baja a moderada.

- De los tres ensayos clínicos aleatorizados (ECA) evaluados, sólo uno de ellos comparó el paracetamol intravenoso con un comparador activo, morfina, en neonatos y lactantes en el dolor posoperatorio después de una cirugía mayor (torácica (no cardíaca) o abdominal), con dosis de carga de morfina 30 minutos antes del final de la cirugía, los resultados mostraron una dosis acumulada de morfina más baja durante 48 horas en el grupo que recibió paracetamol. En los otros dos estudios el paracetamol IV, se comparó con placebo, uno de ellos, en niños de 2 – 17 años con apendicitis perforada, sometidos a cirugía, comparando paracetamol IV más analgesia controlada por el paciente/enfermera o solo ACP, el resultado primario fue la duración del tiempo en ACP, los resultados no mostrando diferencias en el tiempo de transición entre la ACP y los analgésicos orales; el otro ECA, evaluó consumo de opioides y la puntuación del dolora través de la escala analógica visual, durante las primeras 24 y 48 h del postoperatorio en pacientes adultos sometidos a cirugía colorrectal, mostrando reducción del consumo de opioides, tanto a las 24 como 48 horas, y una modesta reducción en la duración de la estancia hospitalaria, en el control del dolor,

en la recuperación de la función intestinal y una tasa más baja de íleo posoperatorio en quienes que recibieron paracetamol intravenoso.

- En la evaluación de seguridad, en base a revisiones sistemáticas, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre paracetamol y los comparadores; cabe señalar que la mayoría de estudios incluyeron como comparador, placebo.

- 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 Estados Unidos y Canadá, para el manejo del dolor leve a moderado, y para el manejo del dolor moderado a intenso junto a analgésicos opioides; mientras que, en España, Italia, Francia, Reino Unido, está autorizado para el dolor moderado posoperatorio. En Perú, se cuenta con 07 registros sanitarios y está aprobado para el tratamiento a corto plazo del dolor moderado, especialmente después de cirugía, tanto en adultos como en recién nacidos con 40 semanas (edad post concepción) y 3.3 kg de peso.

XIV. CONCLUSIÓN

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica disponible respecto al medicamento paracetamol intravenoso para el tratamiento del dolor posoperatorio moderado en adultos y niños cuando no es posible su administración por vía oral, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), debido a que en éste ya existe otras alternativas para la indicación solicitada.