

**INFORME TECNICO UFURM-DFAU-DIGEMID/MINSA**

Proceso:	Revisión y actualización de Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de revisión y actualización del PNUME

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	Paracetamol 500mg/50mL inyectable
Institución que lo solicita	Seguro Social de Salud – ESSALUD
Indicación solicitada:	Manejo y tratamiento del dolor en neonatos en cuidados intensivos Manejo y tratamiento de fiebre en neonatos
Número de casos anuales:	200 casos
Motivo de la solicitud	<u>Criterios fundamentales</u> Medicamento de eficacia y seguridad demostrada para cubrir un vacío terapéutico importante. Mayor eficacia e igual o mayor seguridad e igual o menor costo de tratamiento a la(s) alternativa(s) del Petitorio Nacional. <u>Criterios complementarios</u> No especifica

Medicamento solicitado:	Paracetamol 10mg/mL inyectable x 100mL
Institución que lo solicita	Hospital Nacional Cayetano Heredia
Indicación solicitada:	Alivio del dolor leve a moderado Reducción de la fiebre
Número de casos anuales:	4000 casos
Motivo de la solicitud	<u>Criterios fundamentales</u> Medicamento de eficacia y seguridad demostrada para cubrir un vacío terapéutico importante. <u>Criterios complementarios</u> No especifica

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Paracetamol
Formulación propuesta para inclusión	Paracetamol inyectable
Verificación de Registro Sanitario¹:	03 Registros Sanitarios vigentes
Alternativas en el PNUME²:	Morfina inyectable Fentanilo inyectable Metamizol inyectable

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso setiembre 2017

² Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso setiembre 2017



III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

¿Paracetamol endovenoso es más eficaz y seguro que las alternativas consideradas en el PNUME para el alivio del dolor y fiebre de neonatos en cuidados intensivos?

P	Dolor en neonatos en cuidados intensivos y fiebre en neonatos
I	Paracetamol endovenoso
C	Agentes analgésicos no opiáceos (fármacos antiinflamatorios no esteroideos [AINE] endovenosos, metamizol) Opioides endovenosos
O	Alivio de dolor y fiebre Calidad de vida Eventos adversos

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

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 Haynes³ y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

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

Fuentes de información:

- 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, Newport, Uppsala Monitoring.

Fecha de búsqueda: La búsqueda sistemática fue realizada hasta setiembre 2017

Términos de Búsqueda: Medline/Pubmed

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/Pubmed. Sin restricciones del idioma. A continuación se detalla la estrategia de búsqueda:

³ Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing pre appraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016; 21(4):123-5.



Base de datos	Término de búsqueda	N° de artículos seleccionados
Pubmed	((("Intensive Care, Neonatal"[Mesh]) AND "Acetaminophen"[Mesh]) AND "Dipyrrone"[Mesh]) AND "Pain Management"[Mesh] Search results Items: 0, Filters activated: Humans	Ohlsson A, Shah PS. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Oct 7
	((("Intensive Care, Neonatal"[Mesh]) AND "Acetaminophen"[Mesh]) OR "Dipyrrone"[Mesh]) AND "Pain Management"[Mesh] Search results Items: 16, Filters activated: Humans.	Ceelie I 2013
	((("Intensive Care, Neonatal"[Mesh]) AND "Acetaminophen"[Mesh]) AND "Pain Management"[Mesh]) Search results Items: 0, Filters activated: Humans	
	((("Intensive Care, Neonatal"[Mesh]) AND "Acetaminophen"[Mesh]) Search results Filters activated: Humans. Clear all to show 1 items	
	("Intensive Care, Neonatal"[Mesh]) AND "Pain Management"[Mesh] Search results Items: 5, Filters activated: Randomized Controlled Trial. Clear all to show 50 items.	
	((("Infant, Newborn"[Mesh]) AND "Acetaminophen"[Mesh]) AND "Pain Management"[Mesh]) Search results Items: 8, Filters activated: Systematic Reviews, Humans. Clear all to show 72 items.	
"Infant, Newborn"[Mesh] AND (intravenous acetaminophen OR Intravenous paracetamol) AND pain Search results Items: 7, Filters activated: Systematic Reviews. Clear all to show 39 items. Items: 6, Filters activated: Clinical Trial. Clear all to show 39 items		

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

Paracetamol es el analgésico más comúnmente prescrito para el tratamiento del dolor agudo en adultos y niños, también se usa para tratar el dolor en recién nacidos. Puede ser administrado por vía endovenosa, vía oral (o a través de un tubo gástrico) o por vía rectal.⁴ Aunque la administración intravenosa de paracetamol permanece fuera de indicación para subpoblaciones específicas (por ejemplo, limitadas a neonatos a término, o niños menores de 2 años en los Estados Unidos) en muchos países, estas formulaciones se utilizan cada vez más en recién nacidos.⁵

Muchos medicamentos en recién nacidos y niños todavía se prescriben fuera de indicación o no tienen autorización. Aunque este problema ya está presente en el entorno extrahospitalario (30%), es más prominente en los entornos de cuidados intensivos pediátricos (70%) y neonatales (90%). La prescripción off-label se ha asociado repetidamente con un mayor riesgo de eventos adversos (graves) a medicamentos. Por lo tanto, es obligatorio que se recopilen datos específicos de la población sobre farmacocinética para garantizar la prescripción de medicamentos, basada en evidencia, de calidad y seguridad para neonatos y niños en el futuro cercano. La alta tasa de prescripción off-label en pacientes de cuidados intensivos enfatiza aún más la necesidad de investigación clínica en este entorno específico⁶.

⁴ Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for prevention or treatment of pain in newborns. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 10.

⁵ Pacifici GM, Allegaert K. Clinical Pharmacology of Paracetamol in Neonates: A Review. Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental. 2015;77:24-30. doi:10.1016/j.curtheres.2014.12.001.

⁶ Allegaert K, Verbesselt R, Naulaers G, Anker N, Debeer R, Hoon J. Developmental Pharmacology: Neonates are not just small adults. Acta Clinica Belgica, 2008; 63-1



Dolor neonatal en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)⁷

Los neonatos que ingresan a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con frecuencia experimentan dolor que puede ser agudo debido a procedimientos que lesionan la piel o después de la cirugía, o crónico por enfermedades como la enterocolitis necrosante (ECN) o la epidermolisis ampollosa. Sin embargo, a pesar de los esfuerzos realizados, no existe una definición consistente para el dolor prolongado o crónico en recién nacidos debido a la falta de consenso sobre la definición de dolor neonatal persistente, ya que se estima que solo el 10 por ciento de los recién nacidos han sido evaluados diariamente para el dolor continuo o prolongado en la UCI.

Manejo del dolor neonatal en UCI⁸

Se debe establecer un programa de control del dolor para cada establecimiento de atención médica que trate a los recién nacidos. El programa debe incluir:

- Evaluar rutinariamente al bebé para detectar dolor agudo y/o prolongado.
- Reducir el número de procedimientos dolorosos y estímulos nocivos innecesarios.
- Prevenir/reducir el dolor agudo al proporcionar analgesia preventiva para cualquier procedimiento doloroso. Esto incluye una combinación de métodos no farmacológicos y terapia farmacológica.
- Anticipar y tratar el dolor postoperatorio después de la cirugía.
- Evitar, mejorar o limitar la duración del dolor/estrés continuo prolongado.
- Monitorear las respuestas de los pacientes a la intervención analgésica utilizando herramientas de evaluación validadas. Proporcionar analgesia adicional si es necesario.

Analgesia para procedimientos específicos

La analgesia preventiva antes y durante los procedimientos dolorosos electivos se debe proporcionar a todos los neonatos. La analgesia a menudo incluye una combinación de técnicas no farmacológicas y farmacológicas.

Se utiliza una combinación de medidas para procedimientos neonatales frecuentemente realizados de forma gradual con el aumento de la analgesia a medida que aumenta el grado de dolor del procedimiento previsto. Este enfoque es similar a la escala analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el manejo del dolor en adultos y las Guías de Práctica Clínica y los grupos de profesionales de la Academia Americana de Pediatría.

⁷ Anand K, Martin R and Kim M. Prevention and treatment of neonatal pain. Uptodate oct 2017

⁸ Anand K, Martin R and Kim M. Prevention and treatment of neonatal pain. Uptodate oct 2017

Proposed steps for neonatal analgesia

		Agents used (examples)
Deep sedation/analgesia or general anesthesia	Step 6	Fentanyl, morphine, ketamine, alfentanil, anesthetics, or sedatives
Local anesthetics: subcutaneous infiltration of nerve blocks	Step 5	Lidocaine, bupivacaine, ropivacaine
Slow intravenous infusion of opioids	Step 4	Fentanyl, morphine, alfentanil, remifentanil
Acetaminophen or NSAIDs	Step 3	Acetaminophen, propacetamol, ibuprofen
Topical anesthetic cream or gel	Step 2	Lidocaine-prilocaine, liposomal lidocaine, amethocaine, tetracaine
Pacifier, sucrose, kangaroo care, massage, sensorial saturation	Step 1	Sucrose 24%, glucose 30%, breast milk
Avoid painful procedures, physical handling	Baseline	None

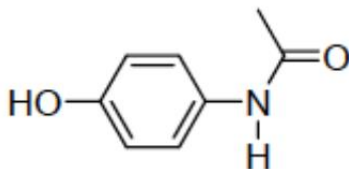
This figure depicts the stepwise approach to providing preemptive analgesia in neonates undergoing procedures that may cause pain or discomfort. The level of analgesia provided is based upon the degree of anticipated procedural pain. However, with the escalation of intervention with increasing pain, it is important to remember that interventions from earlier steps should still be provided. For example, when a central line is placed, the neonate should receive subcutaneous administration of local anesthetic (Step 5), along with oral sucrose (Step 1), and topical anesthetic for the skin (Step 2).

Manejo del dolor postoperatorio⁹

Los neonatos se someten a una variedad de cirugías que van desde la herniotomía simple hasta la cirugía toracoabdominal mayor. El régimen analgésico también debe variar de acuerdo con la gravedad del trauma quirúrgico y depende de dónde se administre al bebé en el período postoperatorio. Las opciones de control del dolor postoperatorio van desde analgésicos simples como paracetamol hasta bloqueo neuroaxial central, como bloqueo caudal o epidural. Sin embargo, un anestesiólogo debe recordar que un recién nacido no es un "niño pequeño". Existe una inmensa singularidad anatómica y fisiológica en un recién nacido que afecta en gran medida las características farmacodinámicas y farmacocinéticas de los medicamentos.

V. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR

Paracetamol (acetaminofén) es un agente antipirético no salicilado y analgésico no opioide. El nombre químico es N-acetil-p-aminofenol¹⁰.



M.W. 151.16

⁹ Maitra S, Kumar Baidya D, Khanna P, Ranjan B, Shekhar S, Bajpai M. Acute perioperative pain in neonates: An evidence-based review of neurophysiology and management. Acta Anaesthesiologica Taiwanica Volume 52, Issue 1, March 2014, Pages 30-37

¹⁰ Food and Drug Administration. Acetaminophen Injection, for intravenous use. Revised: 10/2015. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/204767s000lbl.pdf

**a. FARMACODINAMIA¹¹**

El mecanismo preciso de las propiedades analgésicas y antipiréticas del paracetamol no se ha establecido aún, pero puede implicar acciones centrales y periféricas. Paracetamol proporciona un alivio del dolor a los 5 o 10 minutos posteriores al inicio de la administración. El efecto analgésico máximo se obtiene en una hora, siendo normalmente la duración del efecto de 4 a 6 horas. Paracetamol disminuye la fiebre dentro de los 30 minutos siguientes al inicio de la administración, con una duración del efecto antipirético de por lo menos 6 horas.

b. FARMACOCINÉTICA

Recién nacidos, lactantes y niños¹²:

Los parámetros farmacocinéticos del paracetamol observados en lactantes y en niños son similares a los observados en adultos, excepto para la vida media en plasma, que es ligeramente más corta (de 1,5 a 2 horas) que en los adultos. En recién nacidos, la vida media en plasma es mayor que en los lactantes, es decir, de aproximadamente 3,5 horas. Los recién nacidos, los lactantes y los niños de hasta 10 años excretan significativamente menos conjugados de glucurónido y más conjugados de sulfato que los adultos.

Tabla: Edad relacionada con los valores farmacocinéticos (aclaramiento estándar, *CL_{std}/F_{oral} (l.h⁻¹ 70 kg⁻¹))

Edad	Peso (kg)	CLstd/Foral (l.h ⁻¹ 70 kg ⁻¹)
40 semanas (edad post concepción)	3,3	5,9
3 meses (edad post natal)	6	8,8
6 meses (edad post natal)	7,5	11,1
1 año (edad post natal)	10	13,6
2 años (edad post natal)	12	15,6
5 años (edad post natal)	20	16,3
8 años (edad post natal)	25	16,3

* CLstd es el aclaramiento estimado en la población

Uso Pediátrico¹³

La seguridad y eficacia del paracetamol para el tratamiento del dolor agudo y la fiebre en pacientes pediátricos de 2 años o más está respaldada por la evidencia de estudios adecuados y bien controlados de paracetamol en adultos. Adicionalmente, se recogieron datos de seguridad y farmacocinéticos en 355 pacientes en todos los estratos de edad pediátrica, desde los recién nacidos prematuros (\geq 32 semanas después de la edad menstrual) hasta los adolescentes. La efectividad del paracetamol para el tratamiento del dolor agudo y la fiebre no se ha estudiado en pacientes pediátricos <2 años de edad.

¹¹ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Paracetamol 10mg/mL solución para perfusión EFG. Fecha de Revisión 15-05-2013

¹² Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Paracetamol 10mg/mL solución para perfusión EFG. Fecha de Revisión 15-05-2013

¹³ Food and Drug Administration. Acetaminophen Injection, for intravenous use. Revised: 10/2015. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/204767s000lbl.pdf



VI. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

UpToDate (2017)¹⁴

Los neonatos experimentan dolor de manera similar a niños mayores y adultos. El dolor es más común e intenso en los bebés que son atendidos en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN).

Cada instalación de atención médica que trata a recién nacidos debe establecer un programa de control del dolor neonatal que incluya:

- Evaluaciones de rutina utilizando herramientas validadas para la población selectiva y el entorno clínico para la detección del dolor.
- Reducción del número de procedimientos dolorosos y episodios de manejo del paciente.
- Pautas y protocolos para prevenir/reducir el dolor, incluido el uso de terapia analgésica no farmacológica y farmacológica debido a la manipulación y los procedimientos.

La analgesia debe administrarse preventivamente para cualquier procedimiento doloroso. Las medidas no farmacológicas (amamantamiento, succión no nutritiva, pañales o sutura facilitada y contacto piel con piel) y los agentes farmacológicos (sacarosa oral, mezcla eutéctica de anestésicos locales [crema EMLA], lidocaína, opioides y sedantes) se utilizan para control analgésico neonatal. La terapia, incluida la combinación de intervenciones, depende del procedimiento específico realizado.

Se utiliza el siguiente enfoque gradual en el tratamiento del dolor neonatal según el entorno clínico, que se basa en los datos publicados y en nuestra experiencia clínica:

- Uso de medidas no farmacológicas (p. ej., contacto piel con piel) para mejorar la analgesia para cualquier procedimiento doloroso, cuando sea factible (*Grado 2B*).
- Para los neonatos sometidos a una breve punción de aguja (p. ej., venopunción), recomendamos sacarosa oral (*Grado 1B*). Esto se puede combinar con medidas no farmacológicas como la succión no nutritiva o el contacto piel con piel. Las alternativas a la sacarosa oral incluyen la lactancia materna, la leche materna o la glucosa. En este contexto, no recomendamos acetaminofén (*Grado 1B*).
- Para los neonatos sometidos a un procedimiento más prolongado o doloroso para la piel (punción arterial, colocación de la línea arterial o venosa, o punción lumbar [LP]), además de la sacarosa oral, sugerimos el uso de una crema anestésica tópica (p. ej., mezcla eutéctica de anestésicos locales [EMLA]) (*Grado 2B*).
- Para la circuncisión neonatal masculina, además de la sacarosa oral, sugerimos bloqueo del anillo o bloqueo del nervio dorsal del pene en lugar de crema anestésica tópica (*Grado 2B*).
- Para los neonatos que se someten a procedimientos más invasivos, como colocación de la línea central, sugerimos que las medidas no farmacológicas se combinen con anestesia local/tópica y/o analgesia sistémica para proporcionar un manejo adecuado del dolor (*Grado 2B*).
- Se recomienda que los neonatos reciban analgesia postoperatoria (*Grado 1B*). Esto generalmente se logra con una combinación de enfoques no farmacológicos, acetaminofén y terapia con opioides.

¹⁴ Anand K, Martin R and Kim M. Prevention and treatment of neonatal pain. Uptodate oct 2017



- No recomiendan infusiones de morfina o fentanilo para la sedación de rutina o el control del dolor en neonatos ventilados (*Grado 1B*). La analgesia en tales pacientes debe basarse en una evaluación individual de sus requerimientos analgésicos.

DynaMed¹⁵

No se encontró recomendaciones para el manejo del dolor en pacientes neonatales en la unidad de cuidados intensivos.

b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA (INTERNACIONALES)

La **Academia Americana de Pediatría (AAP)** para la “Prevención y tratamiento del dolor de procedimiento en el recién nacido”¹⁶, establece las siguientes recomendaciones:

- Prevenir o minimizar el dolor en los recién nacidos debe ser el objetivo de los pediatras y otros profesionales de la salud que cuidan a los recién nacidos. Para facilitar este objetivo, cada institución debe tener pautas escritas, basadas en evidencia existente y emergente, para un plan de tratamiento y prevención del dolor escalonado, que incluya el uso juicioso de procedimientos, la evaluación de rutina del dolor, el uso de terapias farmacológicas y no farmacológicas para la prevención de dolor asociado con procedimientos menores rutinarios y medicamentos efectivos para minimizar el dolor asociado con la cirugía y otros procedimientos importantes.
- A pesar de los importantes desafíos de evaluar el dolor en esta población, las herramientas validadas de evaluación del dolor neonatal actualmente disponibles deben usarse de manera constante antes, durante y después de procedimientos dolorosos para monitorear la efectividad de las intervenciones de alivio del dolor. Además, la necesidad de prevención y tratamiento del dolor debe evaluarse de forma continua a lo largo de la hospitalización del bebé.
- Se ha demostrado que las estrategias no farmacológicas son útiles para disminuir las puntuaciones de dolor durante los procedimientos leves a moderadamente dolorosos a corto plazo y deben utilizarse de forma sistemática.
- Las soluciones orales de sacarosa y/o glucosa pueden ser efectivas en neonatos sometidos a procedimientos leves a moderadamente dolorosos, ya sea solos o en combinación con otras estrategias de alivio del dolor. Cuando se usa sacarosa o glucosa como una estrategia de manejo del dolor, se debe prescribir y monitorizar como medicamento; los protocolos basados en evidencia deben ser desarrollados e implementados en enfermería, y se debe realizar más investigación para comprender mejor los efectos del uso de la sacarosa para analgesia.
- El pediatra y otros profesionales de la salud que cuidan a recién nacidos deben sopesar los beneficios en relación con los riesgos potenciales y reales cuando utilizan métodos de tratamiento farmacológico basados en la evidencia disponible. Algunos medicamentos pueden potenciar la depresión respiratoria y la hipotensión como puede ocurrir con los opiáceos, y los bebés que los reciben deben controlarse cuidadosamente. Se debe tener precaución al considerar usar medicamentos nuevos para los cuales los datos en neonatos son escasos o inexistentes.
- Los agentes farmacológicos más comunes utilizados para el alivio del dolor en los recién nacidos son los opiáceos, con el fentanilo y la morfina más a menudo utilizados, especialmente para el dolor persistente. Los estudios sobre la dosificación adecuada y los efectos a largo plazo de estos analgésicos administrados durante el período neonatal son lamentablemente deficientes y/o contradictorios. Sin embargo,

¹⁵ DynaMed. Acetaminophen. Updated 2016 Sep 29.

¹⁶ AAP Committee on fetus and newborn and section on anesthesiology and pain medicine. Prevention and Management of Procedural Pain in the Neonate: An Update. Pediatrics. 2016;137(2):e20154271



en su ausencia, sigue siendo crítico lograr un control adecuado del dolor en los recién nacidos, como un deber ético y porque las experiencias dolorosas en la UCIN pueden tener efectos adversos a largo plazo.

- El uso de paracetamol oral o intravenoso se ha limitado al control del dolor postoperatorio. Aunque el paracetamol intravenoso no ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA), los datos preliminares sobre su seguridad y eficacia son prometedores en neonatos y lactantes y pueden disminuir la cantidad total de morfina necesaria para tratar el dolor postoperatorio. El uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos se ha restringido al cierre farmacológico del ductus arterioso permeable debido a preocupaciones con respecto a la insuficiencia renal, la disfunción plaquetaria y el desarrollo de hipertensión pulmonar.
- Los pediatras, otros proveedores de atención de salud neonatal y los miembros de la familia deben recibir una educación continua sobre el reconocimiento, la evaluación y el manejo del dolor en los recién nacidos, incluyendo nueva evidencia a medida que esté disponible.
- Para abordar los vacíos en el conocimiento, se debe realizarse más investigación sobre las herramientas de evaluación del dolor y las estrategias farmacológicas y no farmacológicas para prevenir o aliviar el dolor. Se necesitan estudios sobre farmacocinética y farmacodinámica de medicamentos nuevos para prevenir las desventajas terapéuticas en los pacientes más vulnerables en la práctica pediátrica.

La **Sociedad Canadiense de Pediatría**¹⁷ para el “Prevención y manejo del dolor en el neonato”, establece las siguientes recomendaciones:

Reducción del dolor de los procedimientos de cuidado de cabecera

1. Los protocolos de atención para recién nacidos deben incorporar el principio de minimizar el número de intervenciones dolorosas en la atención tanto como sea posible.
2. El uso de una combinación de sacarosa/glucosa oral y otros métodos no farmacológicos de reducción del dolor (succión no nutritiva, cuidado canguro, posición facilitada, pañales, cuidado del desarrollo) se debe utilizar para procedimientos menores de rutina.
3. Los anestésicos tópicos pueden usarse para reducir el dolor asociado con punción venosa, punción lumbar e inserción de catéter intravenoso cuando el tiempo lo permite, pero no son efectivos para extraer sangre del talón, y el uso repetido de anestésicos tópicos debe ser limitado.
4. No se recomienda el uso habitual de infusiones continuas de morfina, fentanilo o midazolam en recién nacidos prematuros con ventilación crónica debido a la preocupación por los efectos adversos a corto plazo y la falta de datos de resultados a largo plazo.

Reducción del dolor debido a cirugía

1. Cualquier instalación de atención médica que brinde cirugía a recién nacidos debe tener un protocolo establecido para el control del dolor. Tal protocolo requiere una estrategia coordinada y multidimensional, y debe ser una prioridad en el manejo perioperatorio.
2. Se debe administrar anestesia suficiente para prevenir el dolor intraoperatorio y las respuestas de estrés para disminuir los requerimientos analgésicos postoperatorios.
3. El dolor se debe evaluar de manera rutinaria usando una escala diseñada para el dolor postoperatorio o prolongado en recién nacidos.
4. Los opioides deben ser la base de la analgesia postoperatoria después de una cirugía mayor en ausencia de anestesia regional.

¹⁷ KJ Barrington, DG Batton, GA Finley MD, C Wallman. Prevention and management of pain in the neonate: An update. Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee Abridged version: Paediatr Child Health 2007;12(2):137-8 Posted: Feb 1 2007 Reaffirmed: Jan30 2017



5. Se debe usar analgesia postoperatoria siempre que las escalas de evaluación del dolor documenten que se requiere.
6. El paracetamol se puede usar después de la cirugía como complemento de los anestésicos regionales u opiáceos, pero no existen datos adecuados sobre la farmacocinética a edades gestacionales inferiores a 28 semanas para permitir el cálculo de las dosis apropiadas.

Reducción del dolor de otros procedimientos mayores

1. La analgesia para la inserción del drenaje torácico comprende todo lo siguiente:
 - (1) Medidas generales no farmacológicas;
 - (2) Infiltración lenta del sitio de la piel con anestesia local antes de la incisión a menos que exista inestabilidad que ponga en peligro la vida (si no hubo tiempo suficiente para infiltrar antes de la inserción del tubo torácico, la infiltración cutánea local después de lograr la estabilidad puede reducir las respuestas posteriores al dolor y los posteriores requerimientos analgésicos); y
 - (3) Analgesia sistémica con un opiáceo de acción rápida como el fentanilo.
2. La analgesia para la extracción de drenaje del tórax comprende lo siguiente:
 - (1) Medidas generales no farmacológicas; y
 - (2) Analgésico sistémico de acción rápida de inicio y acción corta.
3. Aunque no hay datos suficientes para hacer una recomendación específica, los exámenes retinianos son dolorosos y se deben usar medidas para aliviar el dolor. Un enfoque razonable sería administrar gotas anestésicas locales y sacarosa oral.
4. La cirugía de retina debe considerarse una cirugía mayor, y se debe proporcionar un alivio eficaz del dolor basado en opiáceos.

La **Asociación Española de Pediatría**¹⁸ para el “Manejo del dolor en el recién nacido” establece lo siguiente:

Tratamiento farmacológico

Habitualmente el tratamiento farmacológico se reserva para el dolor leve-moderado o moderado-severo. Pueden asociarse a medidas no farmacológicas. Suele requerir monitorización, sobre todo durante la administración de opiáceos. La inmadurez funcional del recién nacido, especialmente el prematuro, conlleva un aumento de la vida media de los fármacos y una mayor dificultad en la eliminación, por lo que conviene ser especialmente cuidadoso en su dosificación, pudiendo haber sobredosificaciones por dosis únicas o por dosis acumulativas, así como mayor incidencia de efectos secundarios no tributarios del exceso de dosis.

De forma esquemática, podemos clasificar los fármacos para el tratamiento del dolor en dos grandes grupos: medicamentos no opiáceos y no sedantes, empleados habitualmente para el dolor de menor intensidad, y fármacos opiáceos, de uso en casos de dolor moderado o severo.

¹⁸ Narbona E, Contreras F, García F, Miras M. Manejo del dolor en el recién nacido. Asociación Española de Pediatría. Protocolos actualizados al año 2008. www.aeped.es/protocolos

Tabla VI. Principales fármacos empleados en el manejo del dolor neonatal

Fármaco	Vía de administración	Dosis	Efectos secundarios
Paracetamol	Oral	10-15 mg/kg	Escasos efectos secundarios a dosis terapéuticas en recién nacidos
	Intravenosa	10-15 mg/kg	
	Rectal	20-30 mg/kg	
Metamizol	Intravenosa	40 mg/kg/dosis	Hipotensión Anafilaxia Alteraciones dérmicas
	Rectal	40 mg/kg/dosis	
Fentanilo	Intravenosa	0,5-3g/kg/dosis (bolo) 0,5-3g/kg/h (perfusión)	Hipotensión Hipotermia Depresión respiratoria
Morfina	Intravenosa para analgesia	0,05-01g/kg/dosis (bolo) 0,01-0,03g/kg/h (perfusión)	Hipotensión Depresión respiratoria Disminución de la motilidad vesical y gastrointestinal
Hidrato de cloral	Oral	25-75 mg/kg/dosis	Depresión respiratoria Excitación paradójica
Ketamina	Intravenosa	0,5-2 mg/kg dosis (bolo)	Depresión respiratoria Apnea Aumento de las secreciones bronquiales Hipertensión arterial Hipertensión intracraneal
		0,5-1 mg/kg/h (perfusión)	
Tiopental	Intravenosa	2-5 mg/kg dosis	Hipotensión Depresión respiratoria
EMLA	Cutánea, bajo parche oclusivo	0,5-2mg/dosis, en oclusión, durante 60 minutos	Enrojecimiento Exantema petequeial local, Metahemoglobinemia (excepcional a la dosis indicada)

Manejo del dolor en algunos procedimientos comunes

- Punción de talón: La venopunción se ha mostrado ser menos dolorosa que la punción de talón. Usar sacarosa/glucosa. Evitar EMLA (ha mostrado ser ineficaz). La maniobra más dolorosa de la punción de talón es la expresión del mismo para obtener la sangre.
- Cateterismo periférico: sacarosa/opioides/EMLA
- Catéter umbilical: sacarosa, maniobras de contención.
- Extracciones hemáticas: EMLA, sacarosa, contención.
- Catéter central: opioides/EMLA
- Intubación endotraqueal: diferentes combinaciones de opioides y sedantes. Considerar relajantes musculares.
- Aspiración secreciones respiratorias: sacarosa, técnicas táctiles y/o de posicionamiento.
- Punción lumbar/suprapúbica: sacarosa, EMLA, lidocaína subcutánea.

VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD

REVISIONES SISTEMÁTICAS

Ohlsson A. et al. (2016)¹⁹ realizaron una revisión para determinar como objetivo primario la eficacia y la seguridad del paracetamol para la prevención o el tratamiento del dolor por

¹⁹ Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for prevention or treatment of pain in newborns. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 10. Art. No.: CD011219. DOI: 10.1002/14651858.CD011219.pub3.



procedimiento/postoperatorio o del dolor asociado con condiciones clínicas en los recién nacidos.

Asimismo, como objetivo secundario, para evaluar los efectos de varias dosis y vías de administración (enteral, intravenosa o rectal) de paracetamol para la prevención o tratamiento del dolor en recién nacidos, diseñaron las principales comparaciones según la intención de uso, prevención o el tratamiento del dolor. Se incluyeron comparaciones separadas basadas en la intervención/procedimiento/condición dolorosa (punción en el talón, inserción de sonda nasogástrica, inserción de catéter intravenoso, punción lumbar, parto vaginal asistido, dolor postoperatorio, trauma en el nacimiento, anomalías congénitas como mielomeningocele y lesiones cutáneas abiertas) y el modo de administración de paracetamol. Dentro de estas comparaciones, planearon evaluar en subgrupos (cuando sea posible) los efectos en la edad posmenstrual (PMA) en el nacimiento de recién nacidos asignados al azar (<28 semanas, 28 semanas a 31 semanas, 32 semanas a 36 semanas y ≥ 37 semanas) o según las categorías de peso al nacer (o peso actual) (≤ 1000 gramos, 1001 a 1500 gramos, 1501 a 2500 gramos y ≥ 2501 gramos).

Los tipos de intervenciones fueron paracetamol en cualquier dosis, administrada por vía intravenosa, oral (o vía sonda nasogástrica) o rectal, en comparación con placebo, sin intervención u otra intervención para reducir el dolor (no farmacológica (sacarosa, glucosa, otra solución de sabor dulce, leche materna, cuidado de la piel u otro) o un agente farmacológico (morfina, anestesia local o regional u otro) para la prevención o el tratamiento del dolor. Se incluyeron estudios que informaron la administración única de paracetamol o dosis múltiples (repetidas) de paracetamol durante un período prolongado durante la estadía hospitalaria inicial. Los análisis de la administración repetida de paracetamol se centrarían en los posibles efectos adversos.

Las medidas de respuestas fueron las siguientes:

○ Resultados primarios

Puntuaciones o indicadores de dolor medidos por una herramienta validada

- Comportamiento (duración del llanto, proporción de tiempo llanto, acciones faciales).
- Fisiológicos (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno periférico en la sangre (SpO), oxígeno transcutáneo y dióxido de carbono (intercambio de gases medido a través de la piel -T_{cp}O, T_{cp}CO).
- Puntajes de dolor compuestos validados.
- Combinación de estas medidas.

○ Resultados secundarios

A corto plazo

- Niveles de cortisol en plasma, salivales o urinarios (nmol/L o $\mu\text{g}/\text{dL}$)
- Duración del soporte del ventilador (días).
- Duración de la necesidad de oxígeno suplementario (días).
- Hemorragia intraventricular (Hiv) (Grado I a IV).
- HIV grave (Grado III y IV).
- Perforación intestinal espontánea.
- Sangrado gastrointestinal.
- Retinopatía del prematuro (ROP).
- Disminución de la producción de orina (definida como $<1\text{cc}/\text{kg}/\text{h}$) durante el tratamiento.
- Máximos niveles séricos/plasmáticos de creatinina (mmol/L) después del tratamiento.
- Niveles máximos en suero/plasma de aspartato transaminasa (AST) (IU/L) después del tratamiento.
- Niveles de AST/alanina transaminasa (ALT) $> 100\text{UI}/\text{mL}$.
- Máximos niveles séricos / plasmáticos de ALT (IU/L) después tratamiento.
- Bilirrubina sérica máxima (mmol/L) después del tratamiento.



- Insuficiencia hepática; evidencia de daño hepático agudo combinado con coagulopatía grave (cociente internacional normalizado (INR) > 2.0 o tiempo de protrombina (PT) > 20 segundos) o encefalopatía con coagulopatía moderada (INR ≥ 1.5 o PT ≥ 15 segundos)
- Duración de la hospitalización (duración total de la hospitalización desde el nacimiento hasta el alta domiciliar o la muerte) (días).
- Satisfacción de los padres con la atención proporcionada en la UCIN (medido por un instrumento/herramienta validado)

A largo plazo

- Mortalidad infantil (muerte durante el primer año de vida).
- Resultado del desarrollo neurológico (evaluado mediante una herramienta de evaluación estandarizada, validada y por un especialista en desarrollo infantil o ambos)
- Reacciones alteradas a los estímulos dolorosos después de la salida de la UCIN.
- Trastorno del espectro del autismo/autismo (TEA) en la infancia
- Otros efectos secundarios informados por los autores del estudio (no pre-especificados).

Se incluyeron 9 estudios con 728 infantes, que cumplieron con los criterios de inclusión. De los 9 estudios un solo estudio evaluó paracetamol endovenoso (Ceelie I. et al [2013])

En lo que respecta a las implicancias para la práctica clínica, los autores concluyeron que la escasez y la baja calidad de los datos existentes no proporcionan evidencia de la efectividad del paracetamol en neonatos expuestos a procedimientos dolorosos como la punción del talón y el examen ocular. El paracetamol administrado después del parto vaginal asistido puede aumentar la respuesta a exposiciones dolorosas posteriores. La efectividad del paracetamol para otros procedimientos/condiciones dolorosas en recién nacidos no se ha estudiado en ensayos controlados aleatorizados. Los hallazgos de la revisión proporcionan evidencia insuficiente para establecer el rol del paracetamol en la reducción de los efectos de los procedimientos dolorosos en recién nacidos.

Asimismo, respecto a las implicancias para la investigación, el paracetamol puede reducir la cantidad total de morfina requerida durante las primeras 48 horas posteriores a una cirugía torácica o abdominal mayor. Se requieren ensayos adicionales para determinar este posible efecto beneficioso de paracetamol para el tratamiento del dolor en recién nacidos.

ENSAYOS CLÍNICOS

Ceelie I. et al (2013)²⁰ realizaron un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado, en un solo centro en la unidad de cuidados intensivos pediátricos de nivel 3 de Rotterdam, Países Bajos. El objetivo fue determinar si el paracetamol por vía intravenosa reduciría significativamente (>30%) los requerimientos de morfina en neonatos y lactantes después de una cirugía mayor.

En este estudio se incluyeron todos los niños menores de un año que se sometieron a cirugía abdominal y torácica mayor (no cardíaca) entre marzo de 2008 y julio de 2010 en el Hospital de Niños Erasmus MC–Sophia en Rotterdam. Los pacientes fueron randomizados en dos grupos de 0-10 días y 11 días a 1 año. Todos los pacientes recibieron una carga de morfina de 30ug/kg de peso 30 minutos antes de finalizada la cirugía, seguidos de morfina en administración continua o paracetamol intravenoso intermitente hasta 48 horas después de la cirugía. Ambos grupos de estudio recibieron morfina (bolos y/o infusión continua)

²⁰ Ceelie I, Saskia M, Monique van Dijk M, van den Berg M, van den Bosch G. Effect of Intravenous Paracetamol on Postoperative Morphine Requirements in Neonates and Infants Undergoing Major Noncardiac Surgery A Randomized Controlled Trial. JAMA, January 9, 2013—Vol 309, No. 2



como medicación de rescate cada vez que la Escala Numérica de Calificación-11 (NRS11) y la escala COMFORT-Comportamiento (COMFORT-B) indicaban dolor.

Se incluyeron 71 pacientes que fueron randomizados para recibir paracetamol (33 pacientes) o morfina (38 pacientes). Asimismo, las medidas de respuesta primaria fueron la dosis acumulada de morfina y dosis de rescate y los resultados secundarios fueron los puntajes de dolor y los efectos adversos relacionados con la morfina.

Medidas de respuesta primaria

Dosis de morfina acumulada

- Según el grupo de tratamiento
En el grupo que recibió paracetamol la dosis de morfina acumulada fue 66% (IC 95%, 34% a 109%) menor, que en el grupo de morfina (mediana, 121 [IQR, 99-264] ug/kg por 48 horas frente a 357 [IQR, 220-605] ug/kg; $p < 0,001$) durante un seguimiento de 48 horas
- Según la edad
 - Neonatos de 0-10 días
En el grupo que recibió paracetamol la dosis de morfina acumulada fue del 49% (IC del 95%, 6% a 89%) más bajo que en el grupo que recibió morfina. En el grupo que recibió paracetamol la mediana, fue 111 [IQR, 96-169] ug/kg frente a 218 [IQR, 186-294] ug/kg para el grupo que recibió morfina ($p = 0.002$) en un seguimiento de 48 horas.
 - Neonatos de 11 días a 1 año
En el grupo que recibió paracetamol fue 73% (IC 95%, 30% a 114%) más bajo que en grupo que recibió morfina. En el grupo que recibió paracetamol la mediana fue 152 [IQR, 112-346] ug/kg en comparación al grupo que recibió morfina 553 [IQR, 361 – 765 ug/kg] $p < 0,001$ en un seguimiento de 48 horas.

Dosis de rescate

La dosis total de rescate de morfina no difirió significativamente entre los grupos de paracetamol y morfina (mediana, 25 [IQR, 0-164] ug/kg por 48 horas vs 20 [IQR, 0-226] ug/kg por 48 horas; $p = 0,99$). El número de dosis o la cantidad de dosis de rescate de morfina y el número de pacientes que requieren dosis de rescate tampoco difirieron.

Medida de respuesta secundaria

Evaluación del dolor

- Según la Escala Numérica de Calificación-11 (NRS11)
La mediana de NRS-11 fueron similares en ambos grupos de paracetamol y morfina (1 [IQR, 0-1]) frente a 1 [IQR, 0-2]; $p = 0.17$)
- Según la escala de COMFORT-B
Las puntuaciones medias de COMFORT-B fueron similares en ambos grupos de paracetamol y morfina (13.0 [SD, 2.0] frente a 13.1 [SD, 2.1]; $p = 0.80$).

A continuación se muestra un resumen de los resultados obtenidos en este estudio, en la que se puede observar que fue necesario emplear mayores dosis de morfina en el grupo que recibió morfina en comparación al grupo que recibió paracetamol, sin embargo las dosis de rescate que debían de usarse en el caso que se presentara dolor no muestran diferencias estadísticamente significativa entre los dos grupos.

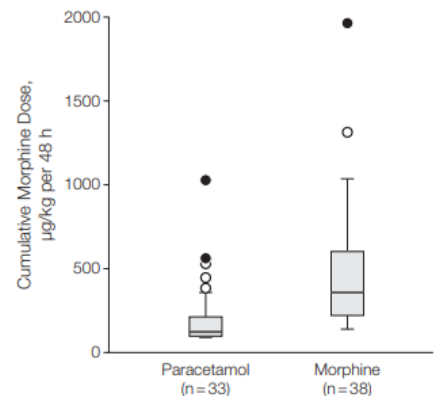
Table 2. End Points in First 48 Postoperative Hours

End Point	No. (%)		P Value	OR (95% CI)
	Paracetamol (n = 33)	Morphine (n = 38)		
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.

^aTwenty-six patients in the paracetamol group and 31 in the morphine group had a urinary catheter in place.

Figure 2. Cumulative Morphine Dose for Morphine and Paracetamol Study Groups Over 48 Postoperative Hours



Boxes indicate medians (horizontal lines) and interquartile ranges; error bars, 10th and 90th percentiles. Open black circles indicate outliers with values more than 1.5 times the height of the boxes; solid black circles, extreme outliers with values more than 3 times the height of the boxes. Two extreme outliers were identified in the paracetamol group, the first a boy aged 68 days who underwent surgery for long-gap esophageal atresia and subsequently needed a chest tube for a pneumothorax and the second a newborn boy with a gastroschisis for which a silo was placed. One extreme outlier was identified in the morphine group, a girl aged 355 days who underwent surgery for a recurrence of a congenital diaphragmatic hernia.

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

ENSAYOS CLÍNICOS

Ceelle I. et al (2013)²¹, en lo que respecta a la seguridad señalan que no se presentaron diferencias estadísticamente significativas en relación al reporte de reacciones adversas entre los grupos que recibieron paracetamol y los que recibieron morfina (27.3% para paracetamol vs 28.9% para morfina, odds ratio, 0.9 [IC 95%, 0.3 a 2.6]). Se administró naloxona 3 veces en el grupo de morfina y no se administró en el grupo de paracetamol. No se observaron convulsiones, hipotensión o efectos adversos gastrointestinales.

Table 2. End Points in First 48 Postoperative Hours

End Point	No. (%)		P Value	OR (95% CI)
	Paracetamol (n = 33)	Morphine (n = 38)		
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.

^aTwenty-six patients in the paracetamol group and 31 in the morphine group had a urinary catheter in place.

²¹ Ceelle I, Saskia M, Monique van Dijk M, van den Berg M, van den Bosch G. Effect of Intravenous Paracetamol on Postoperative Morphine Requirements in Neonates and Infants Undergoing Major Noncardiac Surgery A Randomized Controlled Trial. JAMA, January 9, 2013—Vol 309, No. 2



ESTUDIOS OBSERVACIONALES

Antti Harm A. et al. (2015)²², realizaron un estudio de cohorte con el objetivo de determinar si el tratamiento con paracetamol por vía intravenosa es eficaz en el tratamiento del dolor en recién nacidos prematuros.

Todos los bebés prematuros nacidos antes de las 32 semanas de gestación e ingresados en la UCIN del Hospital Universitario de Oulu desde el 1 de octubre de 2007 hasta el 31 de diciembre de 2011, fueron evaluados para el estudio. El paracetamol por vía intravenosa se introdujo como una práctica común en junio de 2009 con el fin de utilizar analgésicos no sedativos durante los períodos más breves de ventilación mecánica y apoyo respiratorio general no invasivo en recién nacidos de muy baja edad gestacional (<32 semanas) (VLGA). El permiso para el uso de las bases de datos del hospital fue del Jefe Administrativo del Hospital de la Universidad de Oulu.

No hubo diferencias significativas entre las características clínicas o demográficas de los 2 grupos:

- En los neonatos que recibieron paracetamol se observó un número similar de días de ventilación mecánica que en los neonatos del grupo de comparación, la media fue de 3.25 (7.06) frente a 4.07 (9.40) días ($p=0.57$) y la mediana con su respectivo rango fue 1.0 (0-45) frente a 1.0 (0-52), respectivamente.
- No hubo diferencias significativas en el número de apneas registradas entre el paracetamol y los grupos de comparación, 32.4 (60.8) vs 30.0 (52.7) ($p = 0.93$).
- Los niveles de bilirrubina fueron significativamente más bajos en el grupo de paracetamol que en el grupo de comparación, 149 (26) mmol/L frente a 157 (25) mmol/L, $p=0,015$.
- Uno (10.2%) de los infantes expuestos a paracetamol y 6 (5.5%) del grupo de comparación ($p = 0.25$) requirieron oxígeno suplementario a la edad posmenstrual de 36 semanas (grados 2-3 de displasia broncopulmonar).
- Se diagnosticó una hemorragia intraventricular severa (grados 3-4) en 4 recién nacidos expuestos a paracetamol y en 2 del grupo de comparación ($p=0,42$).
- Solo 1 paciente, que pertenecía al grupo de comparación, desarrolló enterocolitis necrosante (NEC).
- La frecuencia de ductus arterioso persistente (PDA) fue significativamente menor en el grupo de paracetamol 15 (13,9%) que en el grupo de comparación 34 (30,9%), $p = 0,002$. Se encontraron anomalías congénitas o genéticas en 3 (2,8%) niños expuestos frente a 2 (1,8%) comparaciones, $p=0,64$.
- Seis (5,6%) niños en el grupo de paracetamol y 13 (11,8%) las comparaciones murieron durante la estancia en la UCIN, $p=0.10$.

Los bebés en el grupo de paracetamol recibieron significativamente menos dosis de morfina por paciente que las comparaciones, dosis media (SD) 1.78 (4.56) vs 4.35 (11.53), $p=0.044$

²² Härmä A, Aikio O, Hallman M, Saarela T. Intravenous Paracetamol Decreases Requirements of Morphine in Very Preterm Infants. *J Pediatr.* 2016 Jan;168:36-40. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.08.003. Epub 2015 Aug 29.



Table II. Pain management of the study patients

	Paracetamol group (n = 108)	Comparison group (n = 110)	P value
Cumulative morphine dosage, mg	0.18 (0.43)	0.39 (1.35)	.028
Cumulative morphine dosage, mg/kg	0.17 (0.45)	0.37 (0.96)	.047
Morphine doses/patient, n	1.78 (4.56)	4.35 (11.53)	.044
Total number of morphine doses/group	192	479	
NIAPAS scores	3.35 (1.07)	3.22 (1.36)	.58
After removing the infants undergoing surgery	(n = 105)	(n = 102)	
Cumulative morphine dosage, mg	0.15 (0.42)	0.34 (1.37)	.039
Cumulative morphine dosage, mg/kg	0.15 (0.44)	0.28 (0.83)	.070
Morphine doses/patient, n	1.58 (4.46)	3.40 (10.6)	.071

Values are mean (SD), unless otherwise stated.

Los autores concluyeron que el requerimiento de morfina para el tratamiento del dolor disminuyó significativamente después de la introducción del paracetamol intravenoso temprano en recién nacidos muy prematuros. El paracetamol puede ser un medicamento para el dolor eficiente con muy baja toxicidad y pocos efectos secundarios, sin embargo, se necesitan ensayos controlados aleatorios para establecer la eficacia y la seguridad.

La Ficha Técnica de la **Food and Drug Administration (FDA)**²³ y la **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)**²⁴ del medicamento paracetamol inyectable señala **riesgos de errores de medicación** en las advertencias:

“Tenga precaución a fin de evitar errores de administración debido a la posible confusión entre miligramos (mg) y mililitros (mL), que podría dar lugar a una sobredosis accidental y a la muerte”.

Adicionalmente, en la Ficha Técnica de la **Food and Drug Administration (FDA)**²⁵ se advierte que:

“El paracetamol se ha asociado con casos de insuficiencia hepática aguda, que a veces resulta en trasplante de hígado y muerte. La mayoría de los casos de daño hepático se asocian con el uso de acetaminofen en dosis que exceden los límites diarios máximos recomendados, y con frecuencia implican más de un producto que contiene paracetamol”.

IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO

Medicamento	Dosis máx/día ²⁶	Precio unitario (S/)	Nº unidades/día	Precio por día (S/)
Paracetamol inyectable 10mg/mL x 50mL	40mg	22.12 ²⁷	1	22.12
Paracetamol inyectable 10mg/mL x 100mL	40mg	26.90 ²⁸	1	26.90

²³ Food and Drugs Administration (FDA). Acetaminophen Injection, for intravenous use. Revised: 10/2015. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/204767s000lbl.pdf

²⁴ Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios AEMPS. Paracetamol. Ficha Técnica. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/75594/FT_75594.html.pdf

²⁵ Food and Drugs Administration (FDA). Acetaminophen Injection, for intravenous use. Revised: 10/2015. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/204767s000lbl.pdf

²⁶ Maitra S, et al., Acute perioperative pain in neonates: An evidence-based review of neurophysiology and management. Acta Anaesthesiologica Taiwanica (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.aat.2014.02.004>

²⁷ Precios de Adquisición y Operación de PF, DM y PS. DIGEMID. Establecimiento de salud del MINSa. Noviembre 2017. [Fecha de consulta: Noviembre 2017.

²⁸ Observatorio de Productos Farmacéuticos. DIGEMID. Establecimiento de salud del MINSa. Noviembre 2017. [Fecha de consulta: Noviembre 2017.



X. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

AGENCIAS REGULADORAS

MEDICAMENTO	INDICACIONES APROBADAS	
	Food And Drugs Administration (FDA) ²⁹	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ³⁰
Paracetamol inyectable	<p>Su uso está indicado a partir de los 02 años en:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento del dolor leve a moderado • Tratamiento del dolor moderado a severo con analgésicos opioides adyuvantes • Reducción de la fiebre 	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento a corto plazo del dolor moderado, especialmente de una cirugía; • 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, o cuando no son posibles otras vías de administración. <p>La ampolla de 10mL está restringida a recién nacidos a término y niños de 28 días hasta menos de 24 meses que pesen hasta 10kg.</p>

LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS)^{31,32}

En la 20ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (2017) y la 6ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS para Niños no se encuentra considerado el paracetamol inyectable.

XI. CONCLUSIONES

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Paracetamol 10mg/mL inyectable para alivio del dolor y fiebre de neonatos en cuidados intensivos, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) debido a que la evidencia no es suficiente para establecer su uso en esta población.

²⁹ Food and Drugs Administration (FDA). Acetaminophen Injection, for intravenous use. Revised: 10/2015. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/204767s000lbl.pdf

³⁰ Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios AEMPS. Paracetamol. Ficha Técnica. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/75594/FT_75594.html.pdf

³¹ World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines - 20th edition. 2017

³² World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines for children - 6th edition. 2017