



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 047-DETS-IETSI-2023 EFICACIA Y SEGURIDAD DE PARACETAMOL SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN PARA PACIENTES NEONATOS E INFANTES QUE REQUIERAN MANEJO DEL DOLOR MODERADO POSTOPERATORIO

Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías
en Salud e Investigación N° 97-IETSI-ESSALUD-2022



SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS - SDEPFYOTS

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Octubre, 2023



EQUIPO REDACTOR

1. Juan Alberto Santillana Calirgos – director, Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - EsSalud.
2. Estela Yajaira Malaver Meza - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
3. Alejandro Hector Huapaya Cabrera - subgerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
4. Lucy Jesus Gendrau Castillo - directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud
5. Silvia Bertha Arrieta Mendoza - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
6. Jhonatan Ricardo Mejía Santibañez - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.



CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a la tecnología evaluada.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de paracetamol solución para perfusión para pacientes neonatos e infantes que requieran manejo del dolor moderado postoperatorio. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 047-DETS-IETSI-2023. Lima, Perú. 2023.



RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología ad hoc para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 97-IETSI-ESSALUD-2022, se ha elaborado el presente dictamen, el cual expone la evaluación de la eficacia y seguridad de paracetamol solución para perfusión para pacientes neonatos e infantes que requieran manejo del dolor moderado postoperatorio. Así, la Dra. Diana Kelly Casasola Canales, médico especialista en pediatría y neonatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y el Dr. Rubén Daniel Ortiz Rojas, médico especialista en medicina intensiva pediátrica del Instituto Nacional Cardiovascular INCOR, siguiendo la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016 enviaron al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI las solicitudes de autorización de uso del producto farmacéutico paracetamol solución para perfusión no incluido en el Petitorio Farmacológico del EsSalud.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con los médicos especialistas en pediatría - neonatología y medicina intensiva pediátrica, Dra. Diana Kelly Casasola Canales y el Dr. Rubén Daniel Ortiz Rojas, respectivamente, además de los representantes del equipo técnico del IETSI, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

Población	Pacientes neonatos e infantes* que requieren manejo del dolor moderado postoperatorio
Intervención	Paracetamol solución para perfusión**
Comparador	Mejor terapia de soporte***
Desenlace	<ul style="list-style-type: none"> - Mortalidad - Escala de dolor (NIPS, PIPP, NFCS, EVENDOL u otro)**** - Tiempo de ventilación mecánica - Estancia hospitalaria - Eventos adversos - Calidad de vida

*Neonatos 0-28 días, Infantes: 29 días – 2 años

**Asociado a menor infusión continua de opioides

Dosis de paracetamol según el peso: ≤ 10 kg: 7.5 mg/kg cada 6 horas por 5 días; > 10 kg y ≤ 33 kg: 15 mg/kg cada 6 horas por 5 días

***Fentanilo 5 mcg/kg/hr

Fentanilo 5 mcg/kg/hr y ketamina 20mcg/kg/min

Morfina: neonatos: 0,015 – 0,02 mg/kg/h; niños: 0,05 - 0,1 mg/kg

****NIPS: Neonatal Infant Pain Scale; PIPP: Premature Infant Pain Profile NFCS: Neonatal Facial Coding System, EVENDOL: Evaluation Infant Douleur.

II. ASPECTOS GENERALES

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP International Association for the Study of Pain) define el dolor como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño tisular real o potencial, causada por estímulos dolorosos (estímulos nociceptivos). El dolor se induce en los nociceptores, y luego se transmite a través de vías nociceptivas al sistema nervioso central, mediante señales que desencadenan una serie de cambios en el sistema somatosensorial, estos cambios aumentan la respuesta a estímulos adicionales, aumentando así el dolor (Zieliński et al., 2020).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica al dolor según su duración (agudo y crónico), patogenia (neuropático, nociceptivo y psicógeno), localización (somático y visceral), curso (continuo e irruptivo), intensidad (leve, moderado y severo), tratamiento farmacológico (responde bien a los opiáceos, parcialmente sensible a los opiáceos y escasamente sensible a opiáceos) y según factores pronósticos de control del dolor (dolor difícil o complejo) (Puebla, 2005).

El dolor postoperatorio agudo es una combinación de dolor nociceptivo, inflamatorio y neuropático. El dolor nociceptivo es causado por la activación traumática directa de los receptores del dolor en la piel y los tejidos, este tipo de dolor es el predominante durante el procedimiento quirúrgico. El dolor inflamatorio es causado por la respuesta inflamatoria al daño tisular y es el dolor dominante en el curso posoperatorio hasta la curación. El dolor neuropático es causado por daño al sistema nervioso y ocurre después del 5-15 % de las lesiones nerviosas perioperatorias (Blichfeldt-Eckhardt et al. 2017).

En la población quirúrgica general, entre el 30 y el 55 % de todos los pacientes informan dolor moderado o intenso el primer día posoperatorio. El dolor agudo mal controlado puede provocar complicaciones y estancia hospitalaria prolongada, y aumenta el riesgo de desarrollar dolor crónico. Por lo tanto, es importante un tratamiento adecuado del dolor posoperatorio (Van Dijk et al., 2021). El dolor moderado-grave después de procedimientos quirúrgicos se asocia con estancias hospitalarias prolongadas, reingresos, insatisfacción del paciente, desarrollo de dolor crónico, disminución de la calidad de vida y aumento de costos. Diversos estudios han evidenciado que un mejor manejo del dolor posoperatorio da como resultado una mejor recuperación de los pacientes (Sun et al., 2020).

En 1992, la Academia Estadounidense de Pediatría y la IASP emitieron una declaración destinada a lograr un tratamiento integral para el dolor y el sufrimiento en los niños y adolescentes, sugiriendo que la atención debería centrarse en el tratamiento interdisciplinario, incluyendo tratamiento farmacológico, cognitivo conductual, psicológico y físico (Zieliński et al., 2020). En comparación con los pacientes adultos, es

más difícil evaluar y tratar el dolor en los niños, lo que resulta en una administración insuficiente de analgésicos. Los métodos comúnmente disponibles para evaluar la intensidad del dolor se basan en el relato del propio paciente o depende de una evaluación clínica realizada por el personal médico. Las escalas más comúnmente utilizadas son la Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale (CHEOPS) (1 - 7 años), Face, Legs, Activity, Cry and Consolability (FLACC) (2 meses - 7 años) y la Children and Infants Postoperative Pain Scale (CHIPPS) (0 - 5 años) (Zieliński et al., 2020).

Para el tratamiento del dolor postoperatorio los opioides ocupan un lugar central, tienen amplios efectos tanto en el sistema central como en el periférico, sin embargo, el tratamiento con opioides tiene una serie de efectos secundarios, los más frecuentes son la sedación, la depresión respiratoria, las náuseas, los vómitos y el estreñimiento, a su vez no siempre es suficiente para garantizar un tratamiento adecuado para el dolor (Blichfeldt-Eckhardt et al., 2017). La administración de analgésicos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), paracetamol por vía intravenosa (IV), oral y rectal es indispensable para el tratamiento del dolor en los niños. Además, el uso eficaz de analgésicos tiene un impacto significativo en la reducción del uso de opioides que están reservados para el periodo intraoperatorio y postoperatorio temprano (Walker, 2015).

El paracetamol inhibe una o más de las enzimas ciclooxigenasa (prostaglandina sintasa, PGHS) COX-1 (PGHS-1), COX-2 (PGHS-2) y COX-3 (PGHS-1b). Las enzimas COX catalizan la conversión del ácido araquidónico en prostanoïdes y otros mediadores químicos implicados en la inflamación, la fiebre, el dolor, la agregación plaquetaria y la producción de mucosa en el tracto gastrointestinal. La COX-1 es constitutivamente activa. La COX-2 es inducible y se regula rápidamente en áreas de inflamación y durante la fiebre. Los inhibidores de COX-1 y COX-2 (aspirina y otros AINE) inhiben el dolor, la inflamación y la fiebre. El paracetamol se reintrodujo en el mercado estadounidense en 1955 como TYLENOL solo con receta y en el Reino Unido en 1956 como PANADOL solo con receta. Se descubrió que el paracetamol es suficientemente seguro en dosis terapéuticas y está libre de los efectos secundarios de hemorragia gastrointestinal asociados con el ácido acetilsalicílico, y obtuvo el estatus de venta sin receta en los EE. UU. en 1960 y se agregó a la Farmacopea Británica en 1963 (Toussaint et al., 2010).

En el Perú, paracetamol solución para perfusión cuenta con varios registros sanitarios aprobados por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). El detalle de su registro se muestra en la Tabla 2.



Tabla 2. Registro sanitario de paracetamol en el Perú

Nombre	Registro sanitario/ Fecha de vencimiento	Titular del registro	Presentación	Costo unitario (*)	Costo del tratamiento (*)
PARACETAMOL 10 mg mL	EE01019 27-04-2025	FRESENIUS KABI PERU S.A.	Vial vidrio tipo II incoloro x 100 mL	12.34	246.8
PARACETAMOL 10 mg mL	EE04762 /24- 02-2022 (vigente, Reins.)	B. BRAUN MEDICAL PERU S.A.	Ampolla PBD x 10 mL Frasco PBD x 50 mL Frasco PBD x 10 mL	15.60	312
DOLFEVER 10 mg mL	EE07184 / 09-04-2024	OQCORP SOCIEDAD ANONIMA CERRADA - OQCORP S.A.C.	Frasco polietileno baja densidad incoloro x 100 mL	-	-
PARAIV 10 mg mL	EE00619 06-01-2025	HANAI S.R.L.	-Bolsa PVC incoloro x 100 ml -Frasco vidrio tipo II incoloro x 100 mL	-	-
PARACETAMOL 10 mg mL	EE08676 / 13-06-2025	SANDERSON S.A.(PERU)	Bolsa poliolefina incolora x 50 y 100 mL	-	-
LENIOL 10 mg mL	EE09431 / 27-01-2026	HANAI S.R.L.	-Bolsa PVC incoloro x 100 ml -Frasco vidrio tipo II incoloro x 100 mL	-	-
DOLMACAF 10 mg mL	EE09532 / 27-02-2026	CAFERMA S.A.C.	Frasco PEBD x 100 mL	-	-
ARCET 1g 100 mL	EE10259 / 30-09-2026	AGSAREH S.A.C.	Frasco LDPE incoloro x 100 mL	-	-
DOLOX FORTE INJ 10 mg mL	EE11170 / 10-11-2027	DROGUERIA PERU S.A.C.	Viales vidrio tipo II x 100 mL	-	-
PARACETAMOL 1000 MG 100ML	EE11589 / 11-05-2028	SEVEN PHARMA S.A.C.	Viales vidrio tipo I x 100 mL	-	-

(*) Obtenido del Anexo N°1 (solicitud de autorización para el uso de productos farmacéuticos no incluidos en el Petitorio Farmacológico de EsSalud) de los expedientes: N° 172-GHERM-GRPR-ESSALUD-2023, N° 535-DIR-INCOR-ESSALUD-2023, N° 537-DIR-INCOR-ESSALUD-2023, N° 538-DIR-INCOR-ESSALUD-2023, N° 539-DIR-INCOR-ESSALUD-2023 y N° 571-DIR-INCOR-ESSALUD-2023, así como de la consulta realizada el 06-09-2023 en el portal de DIGEMID- Observatorio de Precio: <https://opm-digemid.minsa.gob.pe/#/consulta-producto>. En base al tratamiento de cada seis horas por cinco días.

Los medicamentos de los que no se muestran los precios fue debido a que no se encuentran disponibles en el Observatorio de Precios de Medicamentos

En el contexto de EsSalud, los pacientes neonatos e infantes que requieren manejo del dolor moderado postoperatorio reciben fentanilo, fentanilo con ketamina o morfina. No

obstante, según el especialista, el uso de paracetamol solución para perfusión puede proporcionar mejores resultados clínicos a los pacientes, así como menos eventos adversos ya que el uso de opioides (morfina, fentanilo) produce depresión respiratoria y aumenta la necesidad de ventilación asistida durante la analgesia. Además, metamizol está contraindicado en neonatos y lactantes menores de tres meses. El solicitante sostiene que esta opción permitirá reducir el uso de opioides.

Por lo tanto, el objetivo del presente dictamen preliminar es evaluar la eficacia y seguridad de paracetamol solución para perfusión para el tratamiento en pacientes neonatos e infantes que requieren manejo del dolor moderado postoperatorio.

III. METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de paracetamol solución para perfusión para pacientes neonatos e infantes que requieren manejo del dolor moderado postoperatorio. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed, The Cochrane Library, Web of Science y LILACS. Asimismo, se realizó una búsqueda manual dentro de las páginas web pertenecientes a grupos que realizan evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC) incluyendo el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), la Polish Society of Anaesthesiology and Intensive Therapy (PSAIT), la Sociedad de Anestesiología de Chile (SACH), la Society of Critical Care Medicine, el Scottish Medicines Consortium (SMC), el Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), el Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG por sus siglas en alemán), la International Database of GRADE Guideline, el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), la Guidelines International Network (GIN), el National Health and Medical Research Council (NHMRC), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la Organización Mundial de la Salud, el Ministerio de Salud del Perú (MINSA) y el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI). Finalmente, se realizó una búsqueda en la página web de registro de ensayos clínicos (EC) www.clinicaltrials.gov, para identificar EC en curso o que no hayan sido publicados aún.

La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera, se realizó la revisión de títulos y resúmenes de las publicaciones, a través del aplicativo web Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>), por parte de dos evaluadores independientes. En la segunda, uno de los evaluadores revisó los documentos a texto completo incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios.

Los términos utilizados en la estrategia de búsqueda en las diferentes bases de datos fueron con relación a la pregunta PICO, empleándose términos MeSH¹ y términos de libre lenguaje, junto a operadores booleanos, y acorde a las bases de datos elegidas. Las estrategias de búsqueda se presentan en las Tablas del Material Suplementario. El proceso de selección de la evidencia incluida en el presente dictamen se muestra en la Figura 1 de la sección de resultados.

Para el análisis crítico de los documentos incluidos se utilizó una versión adaptada por IETSI de los siguientes instrumentos: dominios 3 y 6 del Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II (AGREE-II) para GPC, A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 (AMSTAR 2) para RS, Risk Of Bias (RoB) de Cochrane para ECA, y. Además, se evaluaron las principales limitaciones metodológicas de cada uno de los documentos, así como de su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.

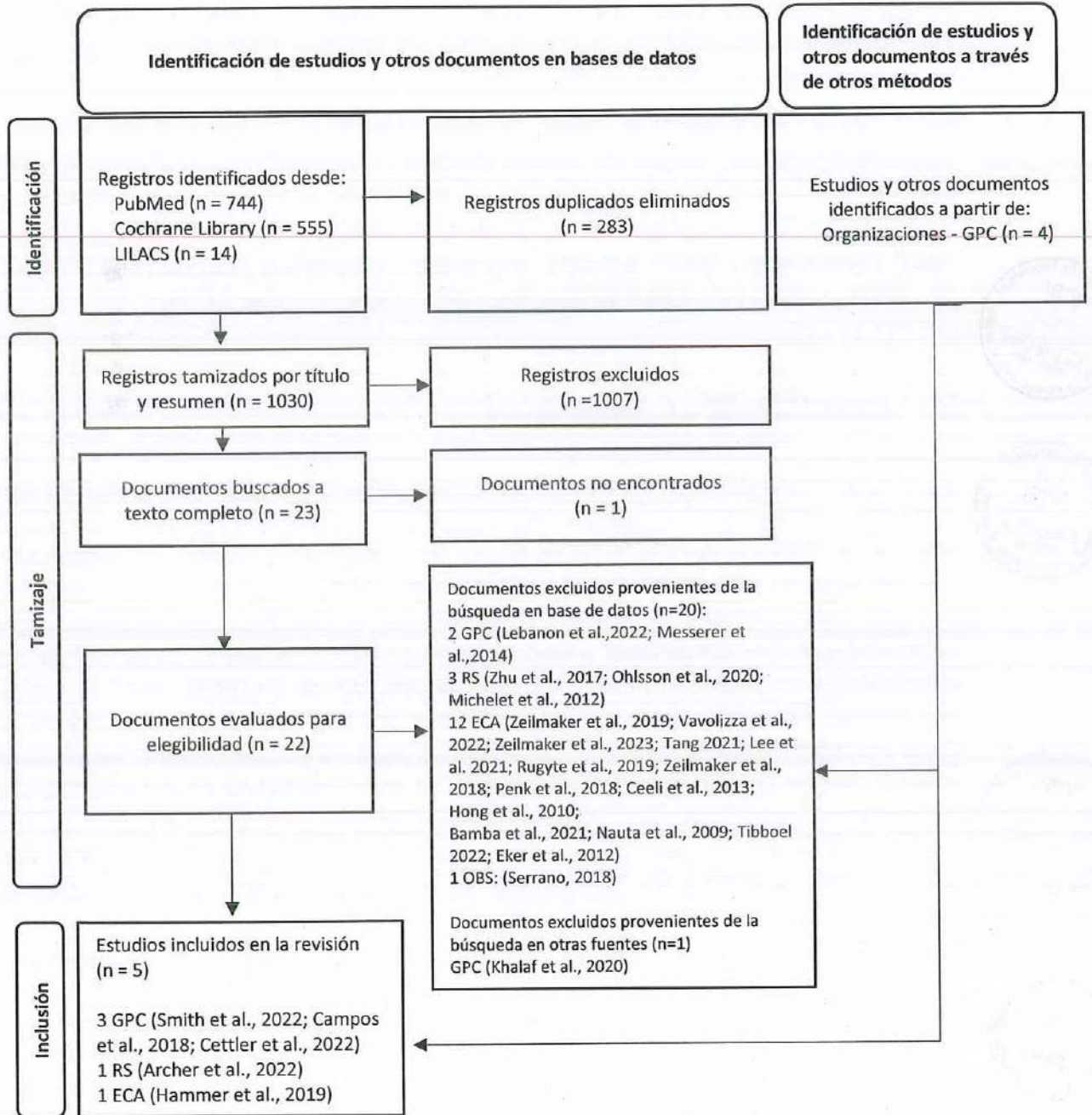
Por último, para la evaluación de la certeza de la evidencia se utilizó un método adaptado por el equipo técnico de IETSI-EsSalud a partir del sistema de evaluación Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE).



¹ Los términos MeSH (Medical Subject Headings, en castellano "encabezados de temas médicos") es un vocabulario controlado de términos de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (NLM, por sus siglas en inglés), los cuales permiten indexar artículos según temas de interés. Por lo tanto, suponen una herramienta fundamental para la búsqueda de artículos publicado.

IV. RESULTADOS

Figura N° 1: Flujo de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; RS: revisión sistemática; ECA: ensayo clínico aleatorizado; LiLACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; OBS: observacional; IETSI: Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación and NICE: National Institute for Health and Care Excellence; GIN: Guidelines International Network

La búsqueda bibliográfica se realizó el 22 de agosto 2023. Se identificaron tres GPC que contenían recomendaciones acerca de la tecnología sanitaria en evaluación para la población objetivo: Society Critical Care Medicine (SCCM) - "Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guidelines on Prevention and Management of Pain, Agitation, Neuromuscular Blockade, and Delirium in Critically Ill Pediatric Patients with Consideration of the ICU Environment and Early Mobility" 2022 (Smith et al., 2022), Sociedad de Anestesiología de Chile (SACH) - "Recomendación Clínica: Manejo del Dolor Agudo Perioperatorio en niños" 2018 (Campos et al., 2018), la Polish Society of Anaesthesiology and Intensive Therapy (PSAIT) – "Guidelines for treatment of acute pain in children the consensus statement of the Section of Paediatric Anaesthesiology and Intensive Therapy of the Polish Society of Anaesthesiology and Intensive Therapy 2022" (Cettler et al., 2022). Además, una revisión sistemática (RS) con MA (Archer et al., 2022) y un ensayo clínico aleatorizado (ECA) (Hammer et al., 2019).

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Se evaluaron tres GPC que abordan el uso de paracetamol solución para perfusión para pacientes neonatos (0 – 28 días) e infantes (29 días – 2 años). El grupo encargado de elaborar la GPC de la SCCM publicada el 2022 sugiere la adición de paracetamol complementario (intravenoso u oral) para mejorar la analgesia postoperatoria temprana en pacientes pediátricos críticamente enfermos (Smith et al., 2022). Esta recomendación fue condicional y tuvo un nivel de evidencia bajo². La evidencia que respalda esta recomendación proviene de la publicación de Zhu et al., 2017, la cual es una revisión sistemática en la que muestra datos que sugieren que el paracetamol, en dosis única pre o intraoperatoria e independiente de la vía utilizada, podría ser eficaz en la reducción del dolor posoperatorio después de una variedad de cirugías pediátricas, sin embargo, la evidencia disponible fue limitada (Zhu et al., 2017). Por otro lado, la GPC de la SCCM también sugiere la adición de paracetamol complementario (IV u oral) para disminuir los requerimientos de opioides en el periodo posoperatorio inmediato en pacientes pediátricos críticamente enfermos (Smith et al., 2022). Esta recomendación fue condicional y tuvo un nivel de evidencia baja. La evidencia que respalda esta recomendación se encuentra en la publicación de Wong et al., la cual es una revisión sistemática sin metaanálisis que evalúa la reducción de opioides con la coadministración de paracetamol (Wong et al., 2013). Para su desarrollo utilizaron el sistema de evaluación Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE³) con el objetivo de evaluar el nivel de evidencia y la fuerza de recomendación

² La fuerza de la recomendación fue condicional, por lo que los autores sugieren la adición de paracetamol IV, ya que no había claridad acerca de las ventajas y desventajas de la intervención y presenta una incertidumbre apreciable; asimismo tiene el nivel de evidencia bajo ya que los estudios retrospectivos o investigaciones futuras son muy probables de presentar un notable impacto en la estimación de la confianza.

³ El sistema GRADE (Guyy et al., 2018) clasifica como: El nivel de evidencia: "alto" (lo que implica que es poco probable que la investigación adicional cambie la confianza de los autores en la estimación del efecto), "moderado" (es probable que la investigación adicional tenga un impacto en la confianza en la estimación del efecto), "bajo" (se esperaría que investigaciones adicionales tuvieran un impacto importante en la confianza en la estimación del efecto y probablemente cambiarían la estimación), o "muy bajo" (cualquier estimación del efecto es muy incierta). La fuerza de una recomendación: "fuerte" cuando los efectos deseables de una intervención claramente superan los efectos indeseables y como "condicional" cuando existe incertidumbre acerca de las ventajas y desventajas.

(Guyatt et al., 2018). Dentro de las limitaciones metodológicas se encuentra la falta de revisión externa por pares previa publicación, y no especificar los rangos de edad de la población a la que va dirigida las recomendaciones de la guía; en su lugar, solo menciona que la guía va dirigida a pacientes pediátricos, el cual abarca un amplio rango de edades. Además, el estudio de Zhu et al., 2017, en la que se sustenta la guía, tiene como limitación que es una revisión en la que no se evalúa exclusivamente al paracetamol IV, ya que presenta estudios con múltiples AINEs y la confianza en el estudio según la herramienta AMSTAR-2 es baja.

Los autores de la GPC de la SACH de Chile publicada el 2018, recomiendan el uso de paracetamol como primera línea de terapia analgésica en dolor leve a moderado en pacientes pediátricos (Campos et al., 2018). Además, puede ser utilizado como complemento a una terapia multimodal con AINES y/o opioides, disminuyendo la necesidad de requerimiento de opioides en el postoperatorio. Asimismo, recomiendan que al indicar el paracetamol IV en niños, se indique claramente la masa total y el volumen del medicamento para evitar el error de dosificación. Esta recomendación fue fuerte y tuvo una calidad de evidencia alta⁴. Además, la guía menciona que la dosis por vía intravenosa en niños de entre seis meses y doce años es de 15 mg/kg hasta 4 veces al día IV, dosis máxima diaria 60 mg/kg/día dependiendo la edad del paciente. La evidencia que respalda esta recomendación proviene del manuscrito de Schug et al., 2015, el cual en su resumen de la evidencia disponible incluye revisiones de ECA con MA, que menciona que el paracetamol IV antes y durante la operación reduce náuseas y vómitos; asimismo, el paracetamol IV está asociado con una mejora en la analgesia en comparación con placebo (Schug et al., 2015). Además, este manuscrito menciona que el paracetamol es eficaz para el dolor leve a moderado y que disminuye los requerimientos de opioides después de una cirugía menor y mayor en niños. Para el desarrollo de la GPC utilizaron el sistema GRADE. Por otro lado, se encontraron diversas limitaciones de la GPC, tales como haber considerado un grupo etario amplio, que incluye niños de 6 meses hasta los 12 años la cual no ha sido dividida por subgrupos, y la falta de revisión externa por pares previa a su publicación. Asimismo, para la recomendación fuerte y con una calidad de evidencia alta, el manuscrito de Schug et al. se basó en la RS de Tzortzopoulou et al. (estudio que incluyó a pacientes adultos, adolescentes), en la RS de Jebaraj et al. (estudio que incluyó a pacientes pediátricos y adultos) y la RS de Apfel et al. (estudio que incluyó 30 ECA y sólo el ECA de Hong, 2010 el cuál incluyó a pacientes de 6 - 24 meses), sin embargo, se observó que hay mucha variabilidad y heterogeneidad en la población, ya que la población que forma parte de la PICO de esta ETS son los neonatos e infantes (Tzortzopoulou et al., 2011, Jebaraj et al., 2013 y Apfel et al., 2010).

Adicionalmente, el grupo encargado de elaborar la GPC de la PSAIT de Polonia publicada el 2022, recomienda paracetamol para el manejo del dolor en niños (Cettler et al., 2022). Esta recomendación tuvo un nivel de evidencia IA⁵. En la GPC también se

⁴ Recomendación fuerte ya que puede ser utilizada por todos o casi todos los pacientes como primera línea de terapia analgésica en dolor leve a moderado; la calidad de evidencia alta ya que existe la seguridad de que el efecto real de la administración de paracetamol IV se encuentra cerca de la estimación.

⁵ Evidencia IA: el tratamiento es recomendado en base a evidencia científica que concuerda que el tratamiento es beneficioso, efectivo y útil, con evidencia que deriva de muchos ensayos clínicos aleatorizados o revisiones sistemáticas con metaanálisis.

menciona que el uso combinado de paracetamol con opioides permite reducir significativamente la dosis postoperatoria total de opioides. Esta recomendación se respalda en el ECA de Ceelie et al. en el que se menciona que, entre los bebés sometidos a cirugía mayor, el uso posoperatorio de paracetamol intravenoso intermitente en comparación con la morfina continua resultó en una dosis acumulada de morfina más baja durante 48 horas (Ceelie et al., 2013). Adicionalmente, en la GPC se menciona dosis de paracetamol para neonatos e infantes según su peso corporal. La dosis recomendada fue de 7.5 mg/kg (para neonatos < 5kg); 10 mg/kg (niños 5-10 kg) y 15 mg/kg (niños 10-50 kg). En el desarrollo de la GPC se utilizó una clase de recomendaciones y niveles de evidencia, sin embargo, no se menciona en que metodología se basaron para su clasificación. Dentro de las limitaciones metodológicas de la GPC se encuentra que no usaron una metodología conocida para evaluar el grado de recomendación y el nivel de evidencia, ni tampoco tuvo una revisión externa. Además, en la GPC no se especifican los grupos etarios generalizando la recomendación para la población de niños; por otro lado, la evidencia de sustento sobre la reducción de la dosis postoperatoria total de opioides con el uso combinado de paracetamol con opioides responde a bebés menores de un año sin especificar sus edades en meses (Ceelie et al., 2013).



Se incluyó una RS con MA. Archer et al. publicaron una RS cuyo objetivo fue comparar las puntuaciones de dolor, requerimiento de opioides y eventos adversos en pacientes pediátricos (Archer et al., 2022). La búsqueda de estudios se realizó hasta el 2020, incluyéndose cinco ECA. De esta forma la RS evaluó un total de 443 pacientes (0-24 meses). El MA incluyó a tres ECA doble ciego que involucraron un total de 200 pacientes (97 para el grupo de paracetamol IV y 103 para el grupo de opioides), los que se presentaran a continuación.

El ECA de Ceeli et al. (n=71) considera dos grupos, grupo que recibió paracetamol (n=33) y grupo que recibió morfina (n=38). Los autores reportaron que no hubo diferencias significativas en la escala de dolor, la mediana de las puntuaciones Numeric Rating Scale 11 (NRS-11) (1 [RIQ, 0-1] frente a 1 [RIQ, 0-2]; p=0.17) y COMFORT Behavior Scale (COMFORT-B) (13.0 [SD, 2.0] frente a 13.1 [SD, 2.1]; p=0.80) fueron similares en ambos grupos. Por otra parte, los autores reportaron que no hubo diferencias estadísticamente significativas con respecto a los eventos adversos entre ambos grupos (27,3 % para el paracetamol frente a 34,2 % para la morfina; OR: 0.9, IC 95 %: 0.3 a 2.6). No se observaron convulsiones, hipotensión ni efectos adversos gastrointestinales. Además, la dosis acumulada de morfina en el grupo de paracetamol fue de 66 % (IC 95 %: 34 % a 109 %) menor a la del grupo de morfina (mediana, 121 [RIQ, 99-264] ug/kg por 48 horas vs. 357 [RIQ, 220-605] ug/kg por 48 horas; p< 0.001).

En el ECA de Hong et al. (n=63; n=31 pacientes en el grupo que recibió paracetamol - fentanilo y n=32 pacientes en el grupo que recibió fentanilo), la adición de paracetamol a la analgesia controlada de fentanilo intravenoso después del procedimiento quirúrgico en niños, redujo la dosis de fentanilo, los vómitos y la sedación en más de 50 % (Hong et al., 2010). La escala utilizada para evaluar la puntuación de dolor fue la escala de Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale (CHEOPS), en ambos grupos fueron similares (1.4 frente a 1.6, p=0.35). Así como los eventos adversos de vómitos y

sedación; los cuales fueron significativamente menores en el grupo que recibió paracetamol que en el grupo que recibió morfina: 16.1 % frente a 56.3 %, $p=0.011$ y 9.7 % frente a 46.9 %, $p=0.019$ respectivamente. La cantidad administrada de fentanilo fue significativamente menor en el grupo que recibió paracetamol con relación al grupo que recibió morfina en los días postoperatorios; día 1: 8.3 ug/kg/día SD +/-3.7 frente a 18.1 ug/kg/día SD +/-4.6, $p=0.021$ y día 2: 7.0 ug/kg/día SD +/-2.4 frente a 16.6 SD +/-5.5, $p=0.042$.

El ECA de Dehghan et al. (n=66), considera dos grupos, grupo que recibió paracetamol IV 10 mg/kg cada seis horas (n=33) y grupo que recibió fentanilo 6 ug/kg cada seis horas durante 48 horas (n=33). Este ECA evaluó la puntuación de dolor utilizando la escala Neonatal Infant Pain Scale (NIPS), en ambos grupos fueron similares (1.36 SD +/-1.50 frente a 1.79 SD +/-1.47; $p=0.74$), no fueron significativamente diferentes entre ellos. Además, no hubo diferencias significativas en el tiempo de intubación promedio del paciente (6.6 +/- 10.34h frente a 7.28 +/- 14.48h $p=0.733$). Asimismo, se observaron eventos adversos sólo en el grupo de fentanilo; tales como apnea, retención urinaria y náuseas (24 %).

Los tres ECA evaluaron la puntuación de dolor mediante escalas diferentes, la primera (Ceeli et al.) NRS-11 y COMFORT-B, la segunda (Hong et al.) CHEOPS y la tercera (Dehghan et al.) NIPS, siendo las medidas para todos los casos similares, no presentando diferencias significativas. Además, Ceeli et al, reportó que no hubo diferencias significativas para los eventos adversos tales como convulsiones, hipotensión y gastrointestinales. Para Hong et al. sí hubo diferencia significativa con respecto a vómitos y sedación.

Además, después de realizar el metaanálisis, los autores reportaron que la certeza (según GRADE) fue baja para el desenlace de puntuaciones de dolor para los grupos de paracetamol con opiáceos y opiáceos solos (MD -0.23; IC 95 %: -0.88 a +0.40; $p=0.47$); así como certeza muy baja para los eventos adversos leves (riesgo relativo 0.39; IC 95 %: 0.11-1.43; $p=0.15$).

Según estos resultados consideramos que podría no haber una diferencia estadísticamente significativa entre el uso de paracetamol intravenoso y el uso de opioides con respecto a la disminución de la puntuación de la escala de dolor y, asimismo, entre el uso de paracetamol intravenoso y el uso de opioides con respecto a los eventos adversos leves, aunque la evidencia es incierta. Esto debido a que los ECA tienen un alto riesgo de sesgo, además de evidenciarse inconsistencia e imprecisión de los resultados.

Además, la RS presenta las siguientes limitaciones: i) se consideró sólo las cirugías abdominales abiertas mas no las cirugías torácicas cardiacas, ya que presentan diferente naturaleza y tratamiento; ii) se incluyó sólo un ECA y un número limitado de ensayos, lo cual lleva a tener una incertidumbre en los resultados de este MA por el tamaño escaso de la muestra y la variabilidad de la información disponible conduciendo a imprecisión e inconsistencia; iii) no se realizó un análisis de subgrupos para evaluar el uso de paracetamol intravenoso en relación a la edad y tipo de cirugía a largo plazo; iv)

se observó heterogeneidad entre los tres ECA analizados con respecto al procedimiento ya que sólo Ceelie et al. y Dehghan et al. compararon paracetamol en un grupo y en otro grupo opioide, sin embargo Hong et al. comparó el uso combinado de paracetamol con fentanilo en un grupo y fentanilo solo en otro grupo; así como el grupo etario de la población, siendo de rangos de edades diferentes en los ECA evaluados; v) luego del análisis crítico con la herramienta AMSTAR-2 se observó que la confianza fue críticamente baja.

El ECA de Hammer et al. tuvo por objetivo demostrar la eficacia y seguridad del paracetamol intravenoso más opioides de rescate para el alivio del dolor agudo moderado a severo en recién nacidos y lactantes; así como, actualizar el modelo farmacocinético poblacional del paracetamol intravenoso en recién nacidos y lactantes (Hammer et al., 2020). La población tuvo las siguientes características: neonatos y lactantes menores a 2 años con programación para cirugía o con lesión traumática, y con acceso a medicación de rescate de opioides. Se incluyeron 215 participantes: 66 participantes en el grupo A, que recibieron paracetamol IV en dosis que oscilaron entre 7.5 mg/kg para recién nacidos prematuros extremos y paracetamol IV en dosis que oscilaban entre 12.5 mg/kg para lactantes; 72 participantes en el grupo B que recibió paracetamol IV en dosis que oscilaron entre 10 mg/kg para recién nacidos prematuros extremos y paracetamol IV en dosis que oscilaban entre 15 mg/kg para lactantes; 35 participantes en el grupo C (formó parte del grupo control) y; 42 participantes en el grupo D (formó parte del grupo control) en el análisis final. La media de la edad de los participantes fue de 229.9 ± 186.6 días. La mayor parte de los participantes fue del sexo masculino (64.5 %) y de raza blanca (68.5 %).

De esta manera, la diferencia en la puntuación del dolor transcurrido el tiempo de una hora luego de ser administrada la dosis de paracetamol reportó ligera tendencia negativa, siendo no estadísticamente significativa para la escala de dolor FLACC⁶ ($p=0.36$) así como para la escala LNPS⁷ ($p=0.83$), que la media de opioide de rescate utilizado durante las mismas 24 horas que estuvieron tomando la medicación en estudio fue de 166.9 ± 225.06 $\mu\text{g}/\text{kg}$ para el grupo A, 179.9 ± 193.47 $\mu\text{g}/\text{kg}$ para el grupo B y 180.2 ± 184.70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ para el grupo combinado del placebo C+D. En ese sentido, se determinó en el estudio que no hubo una reducción estadísticamente significativa en el consumo total de opioides de rescate en los grupos A o B en comparación con el grupo combinado del placebo C+D ($p=0.736$ y $p=0.967$, respectivamente)⁸.

En el análisis crítico se identificaron ciertas limitaciones. El estudio no detalla la metodología para la aleatorización, generando un potencial sesgo de selección. Además, el estudio solo cuenta con cegamiento para los participantes y para los investigadores más no menciona para los evaluadores del desenlace generando así un potencial riesgo de sesgo de detección. Adicionalmente, el estudio fue financiado por Mallinckrodt Pharmaceuticals, Inc. y los investigadores tienen relación o han sido empleados de Mallinckrodt Pharmaceuticals, Inc. (compañía farmacéutica fabricante de

⁶ FLACC: Face, Leg, Activity, Cry, Consolability

⁷ LNPS: Leuven Neonatal Pain Scores

⁸ Datos obtenidos del registro del estudio en la página <https://ClinicalTrials.gov> con el numero NCT01635101.

Paracetamol intravenoso Ofirmev). El estudio fue considerado de alto riesgo de sesgo luego de haberlo evaluado con la herramienta de Cochrane.

Con todo lo mencionado previamente, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos para la toma de decisión: i) actualmente, en el contexto de EsSalud, los pacientes neonatos e infantes con dolor postoperatorio, reciben opioides como mejor terapia de soporte tales como, fentanilo 5 mcg/kg/h, así como fentanilo 5 mcg/kg/h y ketamina 20 mcg/kg/h; ii) las GPC recomiendan el uso de paracetamol IV, indicando que sería efectivo para el dolor leve a moderado, sin embargo la fuerza de recomendación y el nivel de evidencia fue diferente, para la primera GPC la recomendación fue condicional y tuvo un nivel de evidencia baja, y para las dos últimas la recomendación fue fuerte y tuvo un nivel de evidencia alta; además, la tercera GPC presenta variabilidad y heterogeneidad en la población sin guardar relación a la población que forma parte de la PICO de esta ETS que son neonatos e infantes; iii) la evidencia proveniente de la RS reportó que podría no haber una diferencia estadísticamente significativa entre el uso de paracetamol intravenoso y el uso de opioides con respecto a la disminución de la puntuación de la escala de dolor y con respecto a los eventos adversos leves, aunque la evidencia es incierta; iv) en el ECA identificado, la diferencia en la puntuación del dolor reportó tendencia negativa, no obstante, esto no estadísticamente significativo para la escala de dolor FLACC⁶ y LNPS⁷, asimismo, presenta potencial sesgo de selección y sesgo de detección; v) con todo lo mencionado, se observa una certeza muy baja de la evidencia, lo que conllevaría a mencionar que la evidencia es incierta sobre el efecto de adicionar paracetamol solución para perfusión para pacientes neonatos e infantes que requieren manejo de dolor moderado postoperatorio.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación no aprueba el uso de paracetamol solución para perfusión para pacientes neonatos e infantes que requieren manejo del dolor moderado postoperatorio, como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.



VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Archer, V., Cloutier, Z., Park, L., Briatico, D., & Walton, J. M. (2022). Intravenous acetaminophen for postoperative pain control after open abdominal and thoracic surgery in pediatric patients: A systematic review and meta-analysis. *Pediatric Surgery International*, 39(1), 7. <https://doi.org/10.1007/s00383-022-05282-0>
- Blichfeldt-Eckhardt, M. R. (2017, junio 26). *Behandling af postoperative smerter*. Ugeskriftet.dk. <https://ugeskriftet.dk/videnskab/behandling-af-postoperative-smerter>
- Campos, T., Eulufi, S., Fajardo Razmilic, M. A., Guerra Hollstein, K. E., & Pérez Díaz, I. M. M. (2018). Recomendación Clínica "Manejo del Dolor Agudo Perioperatorio en Niños. *Revista Chilena de Anestesia*, 47(1). <https://doi.org/10.25237/revchilanestv47n01.09>
- Ceelle, I., Sn, de W., M, van D., Mm, van den B., Ge, van den B., Hj, D., Tg, de L., R, M., Ca, K., & D, T. (2013). Effect of intravenous paracetamol on postoperative morphine requirements in neonates and infants undergoing major noncardiac surgery: A randomized controlled trial. *JAMA*, 309(2). <https://doi.org/10.1001/jama.2012.148050>
- Cettler, M., Zielińska, M., Rosada-Kurasińska, J., Kubica-Cielińska, A., Jarosz, K., & Bartkowska-Śniatkowska, A. (2022). Guidelines for treatment of acute pain in children – the consensus statement of the Section of Paediatric Anaesthesiology and Intensive Therapy of the Polish Society of Anaesthesiology and Intensive Therapy. *Anaesthesiology Intensive Therapy*, 54(3), 197-218. <https://doi.org/10.5114/ait.2022.118972>
- Dehghan, K., Ghalizadeh, M., Maccoie, A., & Foroutan, H. (2019). The Comparison of the Analgesic Effect of Intravenous Acetaminophen With Fentanyl in Thoracic and Abdominal Surgeries of newborns. *International Journal of Pediatrics*, Online First. <https://doi.org/10.22038/ijp.2019.39812.3388>
- Eker, H. E., Çok, O. Y., Ergenoğlu, P., Ariboğan, A., & Arslan, G. (2012). IV paracetamol effect on propofol-ketamine consumption in pediatric patients undergoing ESWL. *Journal of Anesthesia*, 26(3), 351-356. <https://doi.org/10.1007/s00540-012-1335-4>
- Hammer, G. B., Maxwell, L. G., Taicher, B. M., Visoiu, M., Cooper, D. S., Szmuk, P., Pheng, L. H., Gosselin, N. H., Lu, J., & Devarakonda, K. (2020). Randomized Population Pharmacokinetic Analysis and Safety of Intravenous Acetaminophen for Acute Postoperative Pain in Neonates and Infants. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 60(1), 16-27. <https://doi.org/10.1002/jcph.1508>
- Hong, J.-Y., Kim, W. O., Koo, B. N., Cho, J. S., Suk, E. H., & Kil, H. K. (2010). Fentanyl-sparing Effect of Acetaminophen as a Mixture of Fentanyl in Intravenous Parent-/Nurse-controlled Analgesia after Pediatric Ureteroneocystostomy. *Anesthesiology*, 113(3), 672-677. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181e2c34b>
- Puebla Díaz, F. (2005). Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S.: Dolor iatrogénico. *Oncología (Barcelona)*, 28(3). <https://doi.org/10.4321/S0378-48352005000300006>
- Quinde Cobos, P. (2017). Dolor postoperatorio: Factores de riesgo y abordaje. *Medicina Legal de Costa Rica*, 34(1), 254-264.

Schug, S. A., Palmer, G. M., Scott, D. A., Halliwell, R., & Trinca, J. (2016). Acute pain management: Scientific evidence, fourth edition, 2015. *Medical Journal of Australia*, 204(8), 315-317. <https://doi.org/10.5694/mja16.00133>

Serrano Serrano, A. R. (2018). Evaluación comparativa del efecto analgésico de paracetamol versus fentanilo en neonatos posquirúrgicos, hospital gineco-obstétrico isidro ayora, 2018. *Rev. ecuat. pediátr*, 34-38.

Smith, H. A. B., Besunder, J. B., Betters, K. A., Johnson, P. N., Srinivasan, V., Stormorken, A., Farrington, E., Golianu, B., Godshall, A. J., Acinelli, L., Almgren, C., Bailey, C. H., Boyd, J. M., Cisco, M. J., Damian, M., deAlmeida, M. L., Fehr, J., Fenton, K. E., Gilliland, F., ... Berkenbosch, J. W. (2022). 2022 Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guidelines on Prevention and Management of Pain, Agitation, Neuromuscular Blockade, and Delirium in Critically Ill Pediatric Patients With Consideration of the ICU Environment and Early Mobility. *Pediatric Critical Care Medicine*, 23(2), e74. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002873>

Sun, K., Liu, D., Chen, J., Yu, S., Bai, Y., Chen, C., Yao, Y., Yu, L., & Yan, M. (2020). Moderate-severe postoperative pain in patients undergoing video-assisted thoracoscopic surgery: A retrospective study. *Scientific Reports*, 10, 795. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-57620-8>

Toussaint, K., Yang, X. C., Zielinski, M. A., Reigle, K. L., Sacavage, S. D., Nagar, S., & Raffa, R. B. (2010). What do we (not) know about how paracetamol (acetaminophen) works? *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 35(6), 617-638. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2009.01143.x>

van Dijk, J. F. M., Zaslansky, R., van Boekel, R. L. M., Cheuk-Alam, J. M., Baart, S. J., Huygen, F. J. P. M., & Rijdsdijk, M. (2021). Postoperative Pain and Age: A Retrospective Cohort Association Study. *Anesthesiology*, 135(6), 1104-1119. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000004000>

Walker, S. M. (2015). Pain after surgery in children: Clinical recommendations. *Current Opinion in Anesthesiology*, 28(5), 570. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000227>

Zhu, A., Benzon, H. A., & Anderson, T. A. (2017). Evidence for the Efficacy of Systemic Opioid-Sparing Analgesics in Pediatric Surgical Populations: A Systematic Review. *Anesthesia & Analgesia*, 125(5), 1569-1587. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002434>

Zieliński, J., Morawska-Kochman, M., & Zatoński, T. (s. f.). Pain assessment and management in children in the postoperative period: A review of the most commonly used postoperative pain assessment tools, new diagnostic methods and the latest guidelines for postoperative pain therapy in children. *Adv Clin Exp Med*.



VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed	Resultado
	Fecha de búsqueda: 22 de agosto de 2023	
Estrategia #1	("Acetaminophen"[MeSH Terms] OR "acetaminophen"[Title/Abstract] OR "APAP"[Title/Abstract] OR "Paracetamol"[Title/Abstract] OR "Acephen"[Title/Abstract] OR "Acetaco"[Title/Abstract] OR "Tylenol"[Title/Abstract] OR "Anacin"[Title/Abstract] OR "Datri"[Title/Abstract] OR "Panadol"[Title/Abstract] OR "Acamol"[Title/Abstract] OR "Algotrotyl"[Title/Abstract]) AND (("pain, postoperative"[MeSH Terms] OR "post operative pain"[Title/Abstract] OR "post surgical pain"[Title/Abstract] OR "surgical procedures, operative"[MeSH Terms] OR "operative procedure"[Title/Abstract] OR "surgical procedure"[Title/Abstract]) AND ("Infant"[MeSH Terms] OR "infant"[Title/Abstract] OR "infant, newborn"[MeSH Terms] OR "newborn"[Title/Abstract] OR "neonate"[Title/Abstract] OR "pediatric"[Title/Abstract] OR "paediatric"[Title/Abstract]))	744

Tabla 2. Búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library	Resultado
	Fecha de búsqueda: 22 de agosto de 2023	
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Acetaminophen] explode all trees	3739
	#2 (acetaminophen*):ti,ab,kw	7218
	#3 (APAP):ti,ab,kw	443
	#4 ("paracetamol"):ti,ab,kw	7668
	#5 ("acephen"):ti,ab,kw	0
	#6 ("acetaco"):ti,ab,kw	0
	#7 ("Tylenol"):ti,ab,kw	204
	#8 (anacin):ti,ab,kw	2
	#9 ("Datri"):ti,ab,kw	0
	#10 ("Panadol"):ti,ab,kw	39
	#11 ("Acamol"):ti,ab,kw	1
	#12 ("algotrotyl"):ti,ab,kw	0
	#13 {OR #1-#12}	12730
	#14 MeSH descriptor: [Pain, Postoperative] explode all trees	19162
	#15 (post operative pain*):ti,ab,kw	12364

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 047-DETS-IETSI-2023
 EFICACIA Y SEGURIDAD DE PARACETAMOL SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN PARA PACIENTES NEONATOS E INFANTES QUE
 REQUIERAN MANEJO DEL DOLOR MODERADO POSTOPERATORIO

#16	(post surgical pain*):ti,ab,kw	8437
#17	MeSH descriptor: [Surgical Procedures, Operative] explode all trees	166000
#18	(operative procedure*):ti,ab,kw	19499
#19	(surgical procedure*):ti,ab,kw	52295
#20	{OR #14-#19}	208684
#21	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	41901
#22	(infant*):ti,ab,kw	73099
#23	MeSH descriptor: [Infant, Newborn] explode all trees	20627
#24	(newborn*):ti,ab,kw	33938
#25	(neonate*):ti,ab,kw	10146
#26	(pediatric*):ti,ab,kw	37180
#27	(paediatric*):ti,ab,kw	8441
#28	{OR #21-#27}	115588
#29	#13 AND #20 AND #28	555

Tabla 3. Búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS	Resultado
	Fecha de búsqueda: 22 de agosto de 2023	
Estrategia	#1 ((acetaminophen) OR (paracetamol) OR (apap) OR (acephen) OR (acetaco) OR (tylenol) OR (anacin) OR (datril) OR (panadol) OR (acamol) OR (algotropyl)) AND ((post operative pain*) OR (post surgical pain*) OR (surgical procedure*) OR (operative procedure*) OR (surgical procedure*)) AND ((infant*) OR (newborn*) OR (neonate*) OR (pediatric*) OR (paediatric*))	14



