



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 031-DETS-IETSI-2025 EFICACIA Y SEGURIDAD DE PARACETAMOL ENDOVENOSO EN PACIENTES ADULTOS CON DOLOR AGUDO MODERADO A INTENSO POSOPERATORIO, CON REACCIÓN ADVERSA A ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS, METAMIZOL Y OPIOIDES QUE SÓLO PUEDEN RECIBIR TERAPIA ENDOVENOSA

Documento elaborado según Resolución N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025

**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

Julio, 2025



EQUIPO REDACTOR

1. Silvana Yanire Sam Zavala – gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Lida Esther Hildebrandt Pinedo – subgerente (e), Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI – EsSalud.
3. Suzanne Pamela Ramírez Lamas – profesional que presta servicios especializados para el IETSI.
4. Jhonatan Ricardo Mejía Santiváñez – profesional que presta servicios especializados para el IETSI.
5. Lucy Jesús Gendrau Castillo – profesional parte del equipo técnico de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.

CONSULTOR CLÍNICO

- Dr. Hermes Manrique Vicente, médico especialista en medicina intensiva del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y el consultor clínico manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de paracetamol endovenoso en pacientes adultos con dolor agudo moderado a intenso posoperatorio, con reacción adversa a antiinflamatorios no esteroideos, metamizol y opioides que sólo pueden recibir terapia endovenosa. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 031-DETS-IETSI-2025. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2025.

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.º 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025, se ha elaborado el presente dictamen sobre la evaluación de la eficacia y seguridad de paracetamol endovenoso en pacientes adultos con dolor agudo moderado a intenso posoperatorio, con reacción adversa a antiinflamatorios no esteroideos, metamizol y opioides que sólo pueden recibir terapia endovenosa.

Así, siguiendo los procedimientos establecidos en la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016 (IETSI - EsSalud 2016), el Dr. Hermes Manrique Vicente, médico especialista en medicina intensiva del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, envió al IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico paracetamol endovenoso no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Según el especialista, esta tecnología, es el fármaco de elección para el manejo del dolor posoperatorio en pacientes con reacción adversa a antiinflamatorios no esteroideos, metamizol y opioides que sólo pueden recibir terapia endovenosa.

Luego de la revisión del expediente de solicitud y con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión con el Dr. Hermes Manrique Vicente, médico especialista en medicina intensiva y el equipo técnico del IETSI. Así, se estableció como pregunta PICO final la siguiente:

Tabla 1: Pregunta PICO

Población	Pacientes adultos con dolor agudo moderado a intenso* posoperatorio, con reacción adversa a antiinflamatorios no esteroideos, metamizol y opioides que sólo pueden recibir terapia endovenosa.
Intervención	Paracetamol endovenoso**
Comparador	Mejor tratamiento de soporte o placebo***
Outcome	Dolor**** Estancia hospitalaria Eventos adversos Calidad de vida

*Dolor medido con escala visual analógica (valor de 4 a más) o escala de calificación numérica (valor de 4 a más) (Chou et al., 2016; Karcioğlu et al., 2018), o su equivalente en otras escalas que evalúen el dolor.

** La dosis se basa en el peso del paciente. Para un paciente >50 kg sin insuficiencia hepática o renal, la dosis es de 1g hasta 4 veces al día, no debe exceder de 4g en 24 horas (Ficha técnica DIGEMID).

***(1) corticoides endovenosos; (2) lidocaína (bloqueo nervioso, endovenoso postoperatorio inmediato, tópico).

**** Dolor medido con escala visual analógica (VAS) o escala de calificación numérica que muestre una reducción mínima importante de 17 mm respecto al basal (Olsen et al., 2017).

II. ASPECTOS GENERALES

El dolor postoperatorio es el que está presente en el paciente posterior al procedimiento quirúrgico, que resulta del trauma del procedimiento o asociado a sus posibles complicaciones. Se caracteriza por ser un dolor agudo, limitado en el tiempo, predecible y evitable (American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management 2012). El dolor postoperatorio agudo se puede clasificar como dolor nociceptivo, inflamatorio o neuropático. El dolor nociceptivo ocurre en respuesta a estímulos nocivos, como la lesión tisular intraoperatoria. El dolor inflamatorio ocurre cuando las fibras nociceptivas se sensibilizan en respuesta a la liberación de mediadores inflamatorios, pudiendo durar horas o días, además, comprende cuatro signos: dolor, calor, eritema e hinchazón. El dolor neuropático resulta de una lesión a estructuras neuronales ocurriendo en el periodo postoperatorio inmediato y pudiendo persistir de forma crónica (Blichfeldt-Eckhardt 2018).

El 80% de los pacientes presentan dolor agudo postoperatorio y el 75% de ellos lo reportan como moderado, severo o extremo (Chou et al., 2016). En 2016, un estudio en pacientes sometidos a una cirugía halló que se reportó dolor severo en el 11% y moderado en el 37%, en las primeras 24 horas (El-Boghdadly et al., 2024). Un inadecuado control del dolor posoperatorio afecta negativamente la calidad de vida, la recuperación funcional y aumenta el riesgo de complicaciones postquirúrgicas. Además, se asocia a un aumento de los costos de estancia hospitalaria y aumenta el riesgo de desarrollar dolor crónico persistente (Pérez-Guerrero et al., 2017).

Para minimizar los eventos adversos asociados con el uso de opioides y mejorar el control del dolor, la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA, por sus siglas en inglés) ha recomendado el uso de un régimen de manejo del dolor multimodal siempre que sea posible (American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management 2012). Este manejo incluye el uso de una terapia farmacológica sistémica, con medicamentos como opioides, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), paracetamol, corticoesteroides, gabapentina o pregabalina, ketamina endovenosa (EV) y lidocaína EV; terapias o técnicas locales o tópicas, dentro de las que se incluye el bloqueo de nervios periféricos, infiltración de la herida con anestésicos y anestesia tópica; técnicas neuroaxiales tópicas, que incluye la inyección epidural con anestésico local con o sin la adición de opioides EV; y terapias no farmacológicas (Horn et al., 2025). Los analgésicos opioides suelen ser los más utilizados, sin embargo, tienen múltiples eventos adversos entre los que destacan las náuseas, vómitos, retención urinaria, fatiga, prurito, mareos, cefalea, íleo, depresión respiratoria y el potencial adictivo a estos medicamentos (Benyamin et al., 2008). Es así, que el paracetamol es una alternativa a los opioides para su uso en el control del dolor posoperatorio (Blank et al., 2018).

Debido a la condición subjetiva del dolor y a su variación entre individuos, existen instrumentos validados que permiten su valoración. Estos instrumentos requieren que el paciente se encuentre en condiciones cognitivas adecuadas que garanticen su colaboración durante la evaluación. Dentro de las escalas más utilizadas para la valoración del dolor destacan la escala analógica visual (EVA), la escala numérica (EN), y la escala categórica (EC). La EVA consiste en una línea horizontal de 10 centímetros y en sus extremos se encuentran las expresiones extremas de un síntoma. Se solicita al paciente que marque en la línea el punto que indique la intensidad del dolor y se realiza la medición con una regla, luego la intensidad del dolor se expresa en centímetros o milímetros. La EN está numerada del 0 al 10, donde 0 indica la ausencia de dolor y 10 la mayor intensidad. Para su uso, se solicita al paciente que indique el número que mejor representa la intensidad del síntoma percibido. La EC se utiliza cuando los pacientes no son capaces de cuantificar su dolor con las otras escalas, pero a través de esta escala expresa la intensidad de su síntoma en categorías como 0 (nada), 4 (poco), 6 (bastante), 10 (mucho). Otras escalas utilizadas son la escala visual analógica de intensidad y la escala visual analógica de mejora (Vicente-Herrero et al. 2018).

La diferencia mínima clínicamente importante (DMCI) del puntaje de las escalas para medir el dolor agudo posterior al manejo del dolor es variable y se ve afectado por el dolor basal y el tipo de cirugía realizada. Una revisión sistemática (RS) realizada en el 2017 halló valores absolutos variables de la DMCI (de 8 a 40 mm) respecto a las escalas de dolor de 100 milímetros al comparar la medición basal versus una medición luego de la analgesia (Olsen et al., 2017).

El paracetamol históricamente se ha clasificado junto con los AINES debido a su inhibición de la vía de la ciclooxigenasa (COX). Aún no se ha establecido en su totalidad su mecanismo de acción respecto a sus propiedades analgésicas y antipiréticas, pero son similares a la de los AINES (Ohashi et al. 2020). Se ha descrito que puede inhibir la vía de la COX en el sistema nervioso central (SNC), pero no en los tejidos periféricos, por un mecanismo alternativo ya que no se une al sitio activo de las enzimas COX-1 o COX-2. Se cree que la reducción de la actividad de la vía COX inhibe la síntesis de prostaglandinas en el SNC, lo que conlleva sus efectos analgésicos y antipiréticos (DIGEMID 2020). El paracetamol puede ser administrado por vía oral, rectal o por vía EV.

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas del inglés *Food and Drug Administration*) aprobó la comercialización de paracetamol EV en 1951, indicado para el manejo del dolor agudo y moderado a intenso, con analgésicos opioides adyuvantes, en pacientes a partir de los dos años (FDA, 2020).

En el Perú, el paracetamol EV cuenta con registro sanitario aprobado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) para su comercialización, con

el nombre comercial de Paracetamol®, Magnadol®, Dolfever®, Leniol®, Dolmacaf®, Dolox forte®, y Feverach®. Según su ficha técnica, está indicado para el alivio del dolor leve a moderado y reducción de la fiebre, donde se considera clínicamente necesaria la administración vía intravenosa. La dosis prescrita debe basarse en el peso del paciente según lo señalado en la ficha técnica. La dosis máxima en adultos con un peso mayor a 50 kg no debe exceder los 4 g en 24 horas, el intervalo mínimo entre cada administración debe ser de 4 horas en pacientes sin insuficiencia hepática o renal, mientras que en aquellos con insuficiencia renal y/o hepática el intervalo mínimo entre dosis no debe ser inferior a 6 horas. El paracetamol está contraindicado en los casos de hipersensibilidad al paracetamol o a propacetamol clorhidrato (profármaco de paracetamol) o a cualquiera de los excipientes, en casos de insuficiencia hepatocelular grave y en pacientes con insuficiencia o enfermedad hepática activa descompensada. Según DIGEMID, las reacciones adversas que ocurren en más del 1% de los pacientes son: náuseas, estreñimiento, vómitos, prurito, mareos, anemia, reacción en el lugar de la inyección, tos (DIGEMID 2020, 2021a, 2021b, 2022, 2023, 2024a, 2024b). Los detalles del registro identificado en DIGEMID se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Registro sanitario de paracetamol endovenoso en la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)

Registro Sanitario y Fecha de vigencia	Titular del registro	Laboratorio / Fabricante	Presentación	Costo por unidad	Costo por tratamiento de 10 días
EE01019 Vigente 27/04/2030	FRESENIUS KABI PERU S.A.	FRESENIUS KABI DEUTSCHLAND GmbH.	10 mg/ml (vial de 100 ml)	S/11.80* S/ 0.50 – 19.50**	S/ 472.00***
EE07184 Vigente 09/04/2029	OQCORP SOCIEDAD ANONIMA CERRADA - OQCORP S.A.C	AMANTA HEALTHCARE LTD	10 mg/ml (vial de 100 ml)	—	—
EE09431 Vigente 27/01/2026	HANAI S.R.L.	OTSUKA PHARMACEUTICAL INDIA PRIVATE LIMITED	10 mg/ml (vial de 100 ml)	—	—
EE09532 Vigente 27/02/2026	CAFERMA S.A.C.	AKUMS DRUGS & PHARMACEUTICALS LTD	10 mg/ml (vial de 100 ml)	—	—
EE11170 Vigente 10/11/2027	DROGUERIA PERU S.A.C	AROMA ILAÇ SAN. LTD. STI.	10 mg/ml (vial de 100 ml)	—	—

EE12217 Vigente 12/12/2028	SCR SERVICIOS DE REPRESE NTACION REGULATO RIA S.A.C	ACULIFE HEALTHCARE PRIVATE LIMITED	1000 mg/ 100 ml	—	—
EE13140 Vigente 22/10/2029	NORDIC PHARMAC EUTICAL COMPANY S.A.C	OTSUKA PHARMACEU TICAL INDIA PRIVATE LIMITED	1000 mg/ 100 ml	—	—

Registros sanitarios encontrados en la página web de Consulta de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos (<https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>).

* El precio se obtuvo del sistema SAP de EsSalud y hace referencia al precio unitario de cada vial de 10 mg. (fecha de consulta 25 de julio de 2025).

** El precio se obtuvo del observatorio peruano de productos farmacéuticos y hace referencia al precio unitario de cada vial de 10 mg. (fecha de consulta 25 de julio de 2025).

***Este cálculo consideró una dosis de 4g/día para un paciente adulto, en base al costo por vía del sistema SAP.

En el contexto de EsSalud, los pacientes adultos con dolor agudo moderado a intenso posoperatorio, con reacción adversa a antiinflamatorios no esteroideos, metamizol y opioides que sólo pueden recibir terapia endovenosa, cuentan con la mejor terapia de soporte, conformada por el uso de corticoides o lidocaína por vía sistémica, regional o tópica. En ese sentido, según el clínico especialista, el uso de paracetamol EV podría proporcionar mejores resultados clínicos en términos de manejo del dolor.

Así, el objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la eficacia y seguridad de paracetamol EV en pacientes adultos con dolor agudo moderado a intenso posoperatorio, con reacción adversa a antiinflamatorios no esteroideos, metamizol y opioides que sólo pueden recibir terapia endovenosa.

III. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de paracetamol EV en comparación con la mejor terapia de soporte en pacientes adultos con dolor agudo moderado a intenso posoperatorio, con reacción adversa a antiinflamatorios no esteroideos, metamizol y opioides que sólo pueden recibir terapia endovenosa. La búsqueda se realizó en las bases de datos bibliográficas de PubMed, Cochrane Library y LILACS, priorizándose la evidencia proveniente de ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA). Además, se realizó una búsqueda manual en Google y dentro de las páginas web pertinentes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de la práctica clínica (GPC) incluyendo incluyendo el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Agency for Healthcare Research and Quality's (AHRQ), la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), The Guidelines International Network (GIN), National Health and Medical Research Council (NHMRC), la Base Regional de Informes de Evaluación

de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), el Scottish Medicines Consortium (SMC), el Canada's Drug Agency (CDA), Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG, por sus siglas en alemán), el Ministerio de Salud del Perú (MINSA) y páginas web de sociedades especializadas en la *American Society of Anesthesiologists*, la *Association of Anaesthetists and the British Pain Society* y la *American Pain Society*. Finalmente, se hizo una búsqueda adicional en la página web del Registro administrado por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (<https://clinicaltrials.gov/>) e *International Clinical Dial Registry Platform* (ICTRP) (<https://apps.who.int/trialsearch/>), para poder identificar ensayos clínicos en curso o que no hayan sido publicados.

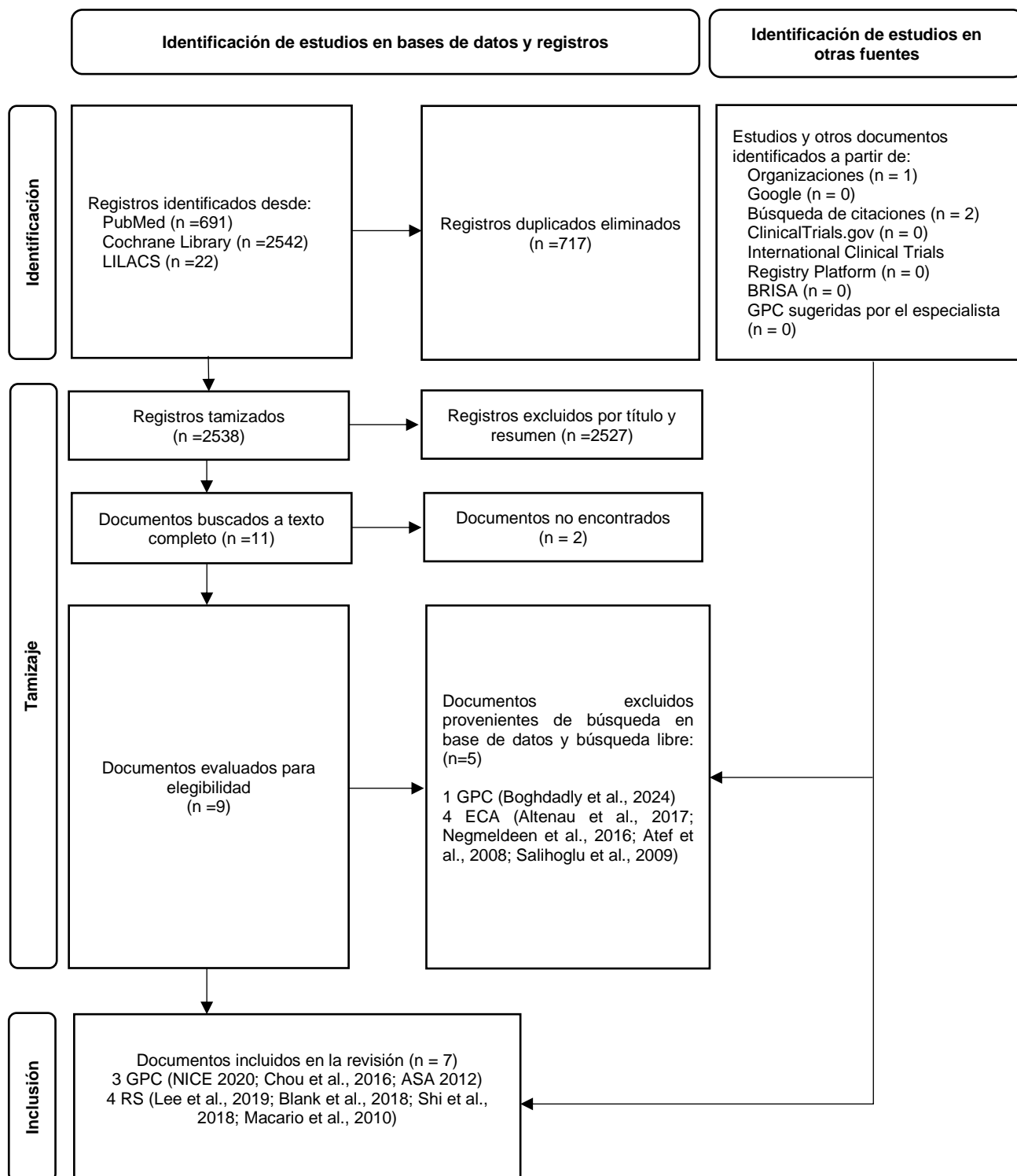
De acuerdo con los criterios de elegibilidad, se priorizaron durante la selección GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) con metaanálisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III o de fase II comparativos, que abordaran la pregunta PICO del presente dictamen. Al no identificar estudios que incluyeran a la población objetivo respecto a la reacción adversa a antiinflamatorios no esteroideos, metamizol y opioides, se optó por ampliar la búsqueda, independientemente de esta condición. En cuanto a las GPC se priorizaron aquellas que utilizaron sistemas de graduación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas.

La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera fase, luego de obtener los resultados de búsqueda en las bases de datos, dos evaluadores de manera independiente realizaron la revisión y selección por título y resumen de los registros, para este proceso se empleó el aplicativo web Rayyan. Ante cualquier conflicto a este nivel, se revisó el registro y se llegó a un acuerdo entre los evaluadores para determinar la inclusión del estudio. En la segunda fase, uno de los evaluadores revisó a texto completo los registros incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios. Los descriptores, estrategias de búsqueda y los resultados obtenidos en las diferentes bases de datos se presentan en las Tablas 1, 2 y 3 del Material suplementario. La secuencia para la 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 en el presente dictamen se emplearon distintas herramientas, seleccionadas según el tipo de documento. Para las GPC se utilizaron los dominios 3 y 6 del *Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II (AGREE-II)* y para las RS, la herramienta *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 (AMSTAR-2)*. Además, se consideraron conceptos epidemiológicos y estadísticos que van más allá del alcance de las herramientas previamente mencionadas. Este enfoque permitió analizar los resultados de la evidencia las limitaciones metodológicas de cada uno de los documentos, así como su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.

IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; RS: revisión sistemática; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; ASA: American Society of Anesthesiologists; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71

Luego de realizada la búsqueda bibliográfica hasta el 3 de abril de 2025, se identificaron 3 GPC (NICE 2020; Chou et al., 2016; ASA 2012) y 4 RS (Lee et al., 2019; Blank et al., 2018; Shi et al., 2018; Macario et al., 2011) que proporcionaron información para responder a la PICO de interés del presente dictamen. Es importante mencionar que no se encontraron estudios que brinden evidencia para la población específica del presente dictamen, en relación con pacientes con reacción adversa a AINES, metamizol y opioides. No obstante, se consideraron los estudios que respondan a la población de pacientes con dolor agudo moderado a intenso posoperatorio en quienes se haya estudiado el paracetamol EV en comparación con otras alternativas. Esto debido a que se buscó identificar la eficacia del paracetamol EV como parte de la terapia brindada en el posoperatorio inmediato, administrado solo o como parte de la terapia multimodal para el manejo del dolor agudo moderado a intenso, independientemente del antecedente de reacción adversa a otras terapias analgésicas en pacientes que no pueden recibir terapia por vía oral.

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

La GPC de cuidado perioperatorio en adultos del NICE publicada en el 2020 dirigida a adultos que se someten a cirugía electiva o de emergencia, incluida la cirugía dental (NICE 2020), recomienda ofrecer paracetamol por vía oral antes y después de la cirugía, incluida la cirugía dental, independientemente de la gravedad del dolor. Además, el NICE recomienda no ofrecer paracetamol EV a menos que la persona no pueda tomar medicamentos por vía oral. La recomendación se basó en 3 ECA, que compararon paracetamol y opioides (meperidina y fentanilo) versus opioides (Choudhuri et al., 2011; Memis et al., 2010; Takeda et al., 2019) en pacientes sometidos a laparoscopia, cirugía abdominal o pélvica y artroplastia.

El primer estudio incluido por el NICE (Choudhuri et al., 2011) evaluó el uso de fentanilo y paracetamol EV (n=40) versus fentanilo solo (n=40) en 80 pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica. Ambos grupos recibieron fentanilo durante la inducción de la anestesia y diclofenaco cada ocho horas por 24 horas en el periodo posoperatorio. Los investigadores del estudio hallaron, con la evaluación del dolor a las 24 horas con la escala EVA que, la media del puntaje de la escala durante la primera y segunda hora posterior a la cirugía fue menor en el grupo que recibió paracetamol y fentanilo. El segundo estudio (Memis et al., 2010) evaluó el efecto analgésico del paracetamol EV administrado como coadyuvante de la meperidina versus meperidina y solución salina en pacientes luego de una cirugía mayor. Los autores hallaron que el puntaje de EVA fue menor en el grupo que recibió paracetamol y meperidina, siendo estadísticamente significativo ($p < 0,05$) a la evaluación de 24 horas posoperatoria. Finalmente, el tercer estudio (Takeda et al., 2019), evaluó el dolor posoperatorio con la escala numérica 24 horas posteriores a la artroplastia total de cadera en 97 pacientes. El grupo intervención recibió paracetamol EV y el grupo control recibió analgesia estándar. Ambos grupos

recibieron fentanilo posoperatorio. Los investigadores hallaron que el grupo que recibió paracetamol tuvo una mejora significativa en la puntuación de la Escala de Calificación Numérica en reposo 24 horas después de la artroplastia de cadera en comparación con el grupo de control (diferencia de medias [DM]: -0,91, IC 95%: -1,56 a -0,26, $p = 0,006$). Por otro lado, el NICE señaló que el paracetamol EV es más costoso que la presentación oral, por lo que no lo recomendó para personas que pueden tomar medicamentos por vía oral. Además, el NICE señaló que no halló evaluaciones económicas.

Respecto al análisis crítico, la GPC tiene una adecuada formulación metodológica según el dominio seis del AGREE II, pero tiene limitaciones respecto al dominio tres. La GPC utilizó métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia, los criterios para seleccionarla fueron descritos con claridad, así como sus fortalezas y limitaciones. Sin embargo, la GPC no describió los métodos para formular las recomendaciones, pero sí señaló la evidencia en la que se sustenta y utilizó la metodología GRADE para evaluar la certeza de la evidencia incluida. Al respecto, NICE concluyó que el desenlace de dolor a las 24 horas tuvo una muy baja certeza de la evidencia debido a riesgo de sesgo, inconsistencia e imprecisión. Al no utilizar un sistema explícito para formular la recomendación, no queda clara la posición de la GPC respecto a la fuerza de las recomendaciones. Si bien los autores de la GPC evaluaron la certeza de la evidencia, no mostraron la fuerza de la recomendación. Además, la evidencia presentada para el uso de paracetamol se basa en una terapia coadyuvante con opioides y no considera la reacción adversa a AINES, metamizol y opioides o que los pacientes sólo pueden recibir terapia endovenosa, lo que constituye una limitación importante para la toma de decisión del presente dictamen. Por otro lado, los autores señalaron que los puntos de vista de la entidad financiadora no influyeron en el contenido de la guía y se abordaron los conflictos de interés del grupo elaborador.

La GPC del manejo del dolor operatorio de la *American Pain Society* (APS, por sus siglas en inglés) publicada en 2016 (Chou et al., 2016) recomienda que los médicos proporcionen a adultos y niños paracetamol y/o AINES como parte de la analgesia multimodal para el tratamiento del dolor posoperatorio en pacientes sin contraindicaciones (recomendación fuerte, evidencia de alta calidad¹). Los autores de la GPC señalan que, la mayoría de los estudios muestran que el uso de paracetamol o AINES junto con opioides se asocian a menos dolor posoperatorio o consumo de opioides que el uso de opioides en monoterapia en el posoperatorio. Además, señalan que no se ha establecido una diferencia clara entre la administración de paracetamol por vía EV u oral en la reducción del dolor postoperatorio, pero que el inicio de acción del fármaco podría ser más rápido por vía EV.

La recomendación se basó en cuatro estudios. El primer ECA comparó la eficacia y tolerabilidad de celecoxib versus hidrocodona en combinación con paracetamol y

¹ Recomendación fuerte: Los beneficios superan los riesgos.

placebo para el tratamiento del dolor posterior a una cirugía ortopédica ambulatoria en adultos. Los investigadores hallaron que, los tratamientos activos obtuvieron puntuaciones para el dolor más bajas a lo largo de 8 horas ($p < 0,001$), el tiempo promedio hasta el inicio de la analgesia fue más corto ($p < 0,05$) y el tiempo promedio hasta el primer uso de medicación de rescate fue más largo ($p < 0,05$) al ser comparados con placebo (Gimbel et al., 2001). El segundo ECA comparó la eficacia de tres analgésicos no opioides (parecoxib, paracetamol, metamizol) y placebo en la analgesia posterior a cirugía lumbar. Los investigadores hallaron que la puntuación del dolor de la escala VAS fue significativamente menor en el grupo que recibió metamizol, por lo que concluyeron que metamizol fue superior a las otras terapias para el manejo inmediato del dolor posoperatorio (Grundmann et al., 2006). El tercer estudio realizado en una población de pacientes sometidos a cirugía de columna comparó el uso de propacetamol (precursor del paracetamol) con placebo con el objetivo de determinar la reducción en el uso de morfina para el control del dolor posoperatorio. Los autores hallaron que el grupo que recibió propacetamol tuvo una puntuación menor en la escala de EVA y un menor requerimiento de opioides comparado con aquellos pacientes que recibieron placebo (Hernández-Palazón et al. 2001). Adicionalmente, una RS y MA que evaluó la administración de una dosis única de paracetamol o propacetamol para la prevención o tratamiento del dolor posoperatorio reportó que la dosis única brinda alrededor de 4 horas de analgesia efectiva en el 37% de pacientes con dolor agudo posoperatorio (McNicol et al., 2011).

Respecto al análisis crítico, la formulación metodológica de la guía no cumple con los criterios tres y seis de AGREE II. La APA utilizó métodos adaptados del Grupo de Trabajo de Evaluación, Desarrollo y Calificación de Recomendaciones del Colegio Estadounidense de Médicos de Tórax para calificar las recomendaciones incluidas (Guyatt et al., 2006). La APS no describió los métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia, aunque sí hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y la evidencia en la que se basan. La GPC no señala que haya sido revisada por expertos externos antes de su publicación, no describen el financiamiento, pero sí se describe el conflicto de interés en 8 de 23 (34,8%) autores. Los autores tampoco consideraron la reacción adversa a antiinflamatorios no esteroideos, metamizol y opioides o que los pacientes sólo pueden recibir terapia endovenosa, lo que limita la aplicabilidad de la recomendación para la población del presente dictamen.

La GPC de la ASA, publicada en el año 2012, emite recomendaciones y sugerencias en pacientes adultos y pediátricos para el manejo del dolor agudo perioperatorio (American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management 2012). La ASA recomienda la terapia multimodal con analgésicos sistémicos. Los hallazgos para paracetamol son ambiguos (evidencia de categoría C2)². Esta recomendación se basó

² Categoría C: La literatura no puede determinar si existen beneficioso relaciones perjudiciales entre intervenciones clínicas y resultados clínicos.

en un estudio paralelo, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo (Schug et al., 1998) realizado en 61 pacientes sometidos a una reducción abierta y fijación interna de fracturas de extremidades, que investigó el efecto de una combinación de paracetamol y morfina. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir paracetamol oral (1 g cada 4 h) o placebo como adyuvante a la morfina mediante analgesia controlada por el paciente en el posoperatorio. Los autores hallaron que el grupo que recibió paracetamol tuvo puntuaciones de dolor más bajas el día 1 (2,1 cm frente a 3,3 cm; $p = 0,03$) y una duración promedio más corta del uso de analgesia controlada por el paciente (35,8 horas frente a 45,5 horas; $p = 0,03$). Dentro de las recomendaciones que emite la GPC no menciona la vía de administración del paracetamol. Además, en el texto de la GPC se menciona que los consultores y miembros de la ASA coinciden plenamente en que, siempre que sea posible, los anestesiólogos deben utilizar una terapia multimodal para el manejo del dolor.

Respecto al análisis crítico, la GPC de la ASA no cumple con los criterios tres y seis de AGREE II. Si bien hay una relación entre la recomendación y la evidencia en la que se basa, la recomendación es de categoría C y el nivel de evidencia es bajo. La ASA no describió los métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia, pero sí describen la metodología para seleccionar la evidencia, al igual que la fuerza de las recomendaciones y los niveles de evidencia. Dentro de las recomendaciones brindadas, no se considera la reacción adversa a AINES, metamizol y opioides o que los pacientes sólo pueden recibir terapia endovenosa, lo que limita el uso de la recomendación para la toma de decisión del presente dictamen. Por otro lado, la ASA no describe si la GPC ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación, un procedimiento para su actualización, el financiamiento o los conflictos de interés.

Lee et al. publicaron una RS con metaanálisis (MA) que tuvo como objetivo primario evaluar el efecto del paracetamol EV comparado con el placebo para el manejo del dolor después de la cirugía bariátrica (Lee et al., 2019). Los autores incluyeron cuatro ECA que compararon paracetamol EV con placebo como parte del tratamiento multimodal del dolor después de la cirugía bariátrica en pacientes con obesidad. Los resultados se analizaron mediante un MA de efectos aleatorios y la certeza de la evidencia se evaluó utilizando la metodología GRADE.

Los autores de la RS incluyeron cuatro ECA con un total de 349 pacientes, de los cuales 175 recibieron paracetamol EV y 174 placebo. Los autores del estudio realizaron la evaluación del riesgo de sesgo de los ECA incluidos con la herramienta RoB y concluyeron que los cuatro ECA tuvieron un riesgo de sesgo bajo.

Nivel 2: El número de estudios es insuficiente para realizar un metaanálisis y los ECA no han encontrado diferencias significativas entre los grupos o las condiciones o los ECA informan resultados inconsistentes.

Uno de los desenlaces principales fue evaluar el dolor postoperatorio 24 horas después de la cirugía medido con la EVA y dos de los objetivos secundarios fueron la estancia hospitalaria y la evaluación de eventos adversos. Todos los estudios fueron ECA, doble ciego, controlados con placebo y compararon paracetamol EV versus placebo como parte del tratamiento multimodal del dolor. En todos los ensayos se utilizaron 1000 mg de paracetamol EV cada 6 horas durante 1 día como intervención y placebo (solución salina) cada 6 horas durante 1 día como control. Los estudios excluyeron pacientes con antecedentes de uso crónico de opioides o cualquier uso de opioides en las últimas 6 horas antes de la operación. Los tipos de opioides posoperatorios utilizados fueron hidromorfona EV (3 estudios), fentanilo EV (2 estudios), morfina EV (1 estudio) y oxicodona oral (1 estudio). Uno de los criterios de inclusión fue no haber recibido paracetamol en las 6 horas previas a las cirugías.

Todos los ECA informaron la puntuación del dolor y el consumo de opioides 24 horas después de la cirugía. La mayoría de los estudios evaluaron los niveles de dolor utilizando el sistema EVA de 0 a 10 cm, donde 0 representa ningún dolor y 10 representa el dolor más severo. En un estudio que utilizó el sistema EVA de 0 a 100 mm, las puntuaciones se convirtieron a la escala máxima de 10 cm para realizar el MA.

El grupo de pacientes que recibieron paracetamol EV obtuvieron en promedio 0,66 menos cm (IC del 95 % -1,03 a -0,28, $p < 0,001$) en el EVA en comparación con el placebo 24 h después de la cirugía, con una baja heterogeneidad (I^2 : 18%). Además, los autores evaluaron el desenlace de dolor posoperatorio y hallaron una certeza moderada de acuerdo con la metodología GRADE que indica que el paracetamol EV probablemente reduce 0,66 puntos el dolor posoperatorio según la escala EVA en comparación con el placebo después de la cirugía.

Respecto al desenlace de estancia hospitalaria (n de estudios = 3; n grupo paracetamol = 157, n grupo placebo = 159), los autores no hallaron diferencias entre ambos grupos (DM: -0,26 días, IC 95%: -0,55 a +0,03, $P = 0,08$, $I^2=66\%$). Sobre los eventos adversos, sólo un paciente del grupo de paracetamol EV presentó hinchazón generalizada de la cara y tuvo una erupción cutánea, lo que llevó a que este paciente fuera retirado del estudio. No se presentó ningún evento adverso relacionado con los medicamentos de los estudios. Finalmente, en la evaluación de náuseas a las 24 horas posteriores a la cirugía, esta fue reportada en dos estudios (Cooke et al., 2018; Lange et al., 2018) que no hallaron diferencias estadísticamente significativas.

De acuerdo con la herramienta AMSTAR 2, se consideró a la RS como de confianza baja, debido a que esta no incluyó la lista de estudios excluidos, criterio crítico de acuerdo con la herramienta. La RS señala que se realizó una búsqueda sistemática en tres bases de datos hasta agosto del 2018. Una fortaleza importante es la inclusión de sólo ECA, doble ciego controlado por placebo, pero la población incluye sólo a pacientes adultos, con obesidad, y sometidos a cirugía bariátrica, lo que limita la validez externa

de los hallazgos respecto con la población de la pregunta PICO del presente dictamen. La muestra de los estudios fue pequeña (rango: 33 a 127 pacientes), lo que podría tener un impacto en la precisión de los resultados para hallar diferencias entre intervenciones. Los autores de la RS concluyeron que los cuatro ECA metaanalizados tuvieron bajo riesgo de sesgo de acuerdo con la herramienta RoB (Strode et al., 2016; El Chaar et al., 2016; Lange et al., 2018; Cooke et al., 2018). Además, reportaron que de acuerdo con la metodología GRADE el desenlace de puntaje de dolor posoperatorio tuvo una certeza moderada de la evidencia. Esto debido a la seria imprecisión del resultado debido al pequeño tamaño de muestra en los estudios incluidos en el MA (inferior a 400). Para el desenlace de estancia hospitalaria, se consideró que los resultados fueron imprecisos e inconsistentes por lo que el desenlace tuvo una certeza baja. Al respecto, el equipo técnico del IETSI concuerda con la evaluación del riesgo de sesgo de los ECA y de la certeza de la evidencia realizada por los autores de la RS, aunque considerando que la evidencia estaría relacionada a pacientes con las características incluidas en la RS. Por otro lado, el equipo técnico del IETSI consideró que una limitación de los estudios fue el corto periodo de seguimiento (1 día) y el uso de opioides posoperatorios a demanda en conjunto con el paracetamol. Esto no permitiría evaluar la eficacia independiente de paracetamol EV para el manejo del dolor. Además, reportaron que la fuente de financiamiento provino de la industria en 2 de los estudios, hubo un financiamiento público en uno y fue mixto en dos de ellos, aunque no se detalla si esto influyó en el análisis o en el reporte de los resultados.

Blank et al. publicaron una RS con MA que tuvo como objetivo evaluar la eficacia del paracetamol EV en comparación con otros analgésicos no opioides en el control del dolor posoperatorio debido a cirugía abdominal (Blank et al., 2018) a las 24 horas del posoperatorio utilizando la EVA. Como desenlace secundario se evaluó el dolor posoperatorio a las 12 horas.

Los autores de la RS incluyeron estudios prospectivos comparativos de dos brazos (5 cohorte y 12 ECA) que utilizaron paracetamol EV por al menos 24 horas en el periodo posoperatorio en comparación con el placebo o algún medicamento alternativo. La población de los estudios incluyó adultos sometidos a cirugía transabdominal y evaluaron como desenlace principal al dolor a las 24 horas posteriores a la cirugía. Los autores señalaron que se evaluó la calidad de los estudios con el instrumento de Jadad y la herramienta de RoB para evaluar el riesgo de sesgo en duplicado de todos los estudios. Los autores reportaron un puntaje promedio de Jadad de 5,4 para todos los estudios (dos estudios obtuvieron un puntaje bajo que indicó una calidad baja y 11 una calidad alta). Como parte de su evaluación hallaron que la mayoría de los estudios eran de India, Turquía y países europeos (71%) y el 82% de los estudios no reportó claramente la fuente de financiamiento. De acuerdo con la evaluación de los autores utilizando la herramienta de RoB, describen que, aunque el 76% de los estudios fueron aleatorizados, solo el 50 % describieron estrategias adecuadas para realizar la aleatorización; seis estudios tuvieron un cegamiento adecuado (35%) y el 40% presentó

altos niveles de sesgo de detección en el diseño; además, solo tres estudios informaron sobre las fuentes de financiamiento. Finalmente, siete estudios fueron considerados de alto riesgo de sesgo, siete de riesgo intermedio y tres como riesgo de sesgo poco claro.

Del total de estudios seleccionados (1595 participantes), los autores reportaron que la mayoría de las cirugías realizadas se clasificaron como abdominales mixtas (41%), realizándose cirugía gastrointestinal en el 35% de los estudios y cirugía ginecológica en el 29%. Las técnicas operatorias incluyeron cirugía abierta o laparoscópica y sólo un estudio incluyó ambas técnicas. Los estudios incluidos en la RS evaluaron diferentes comparadores: AINES (siete estudios), solución salina como placebo (cinco estudios), opioides (dos estudios), anestésicos locales (dos estudios) y medicamentos no opioides de acción central (dos estudios). Todos los estudios, excepto uno, utilizaron narcóticos como medicación de rescate.

Respecto al análisis que evaluó paracetamol EV versus cualquier comparador, los autores hallaron que no hubo diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones de dolor medidos con la EVA a las 24 horas para paracetamol en comparación con cualquier otro de los medicamentos evaluados (DM -0,10 cm, IC 95%: -0,33 a +0,14, $p = 0,42$). Seis estudios reportaron puntuaciones de dolor a las 12 horas luego de la cirugía con 195 pacientes en el grupo de paracetamol y 273 en el grupo de cualquier comparador, y tampoco se observó diferencias estadísticamente significativas (DM -0,25 cm, IC 95% -0,59 a +0,08, $p = 0,14$). El análisis que comparó paracetamol EV con cada medicamento para el desenlace de dolor a las 24 horas, de acuerdo con la EVA, no encontró diferencias entre ambos grupos al compararlo con el placebo (DM -0,34 cm, IC 95%: -0,69 a +0,01, $p = 0,06$), los AINES (DM +0,19 cm, IC 95%: -0,04 a +0,42, $p = 0,11$), los opioides (DM -0,34 cm, IC 95%: -1,31 a +0,64, $p = 0,50$), y los anestésicos locales (DM -0,23 cm, IC 95%: -0,65 a +0,18, $p = 0,27$).

Respecto al desenlace en la evaluación del dolor a las 24 horas de acuerdo con el tipo de cirugía (cirugía gastrointestinal versus otras cirugías), cinco estudios incluyeron cirugía gastrointestinal con 183 pacientes en el grupo paracetamol y 268 en el grupo de otros medicamentos. Cuatro estudios incluyeron cirugía ginecológica con 183 pacientes en el grupo de paracetamol EV y 143 en el grupo de otros medicamentos. No hubo diferencias en las puntuaciones de dolor a las 24 horas entre los pacientes que recibieron paracetamol versus otros medicamentos según el tipo de cirugía: laparoscópica (DM -0,14 cm, IC 95%: -0,46 a +0,19, $p = 0,41$), cirugía abierta (DM +0,11 cm, IC 95%: -0,11 a +0,34, $p = 0,33$), gastrointestinal (DM -0,02 cm, IC 95%: -0,32 a +0,35, $p = 0,92$), ginecológica (DM -0,07 cm, IC 95%: -0,39 a +0,25, $p = 0,67$).

Esta RS con MA no encontró diferencias en la puntuación del dolor de 24 horas después de una cirugía abdominal en pacientes que recibieron acetaminofén en comparación con otros analgésicos. Los autores describen que esto se pudo deber a una muestra reducida y a una alta heterogeneidad entre estudios.

Adicionalmente, el equipo técnico de IETSI realizó un MA con los valores presentados en esta RS, efectuando un análisis de acuerdo con el tipo de estudio (ECA y observacionales) y por grupo de analgésicos. Se empleó un modelo de efectos aleatorios mediante el método de varianza inversa sobre los desenlaces primarios. Los desenlaces continuos se expresaron como diferencia de medias con desviaciones estándar (DE) respecto al puntaje del dolor 24 horas posoperatorias. La heterogeneidad se evaluó mediante el estadístico I^2 , y para el análisis de sensibilidad, se empleó el método de Mantel-Haenszel. El análisis se realizó con la función *metacont* de la biblioteca meta en RStudio 4.4.3 (www.r-project.org).

En pacientes posoperados de cirugía abdominal, el uso de paracetamol EV en comparación con cualquier analgésico o placebo no presentó diferencias significativas en la puntuación del dolor a las 24 horas posoperatorias al realizar el análisis solo en los ECA incluidos (DM -0,16 cm, IC 95%: -0,41 a 0,09, $I^2 = 92,7\%$, n = 12 estudios) ni en el análisis que incluyó sólo estudios observacionales (DM -0,10 cm, IC 95%: -0,31 a +0,10, $I^2 = 75,1\%$, n = 5 estudios) (**Figura 1**). En el análisis que comparó paracetamol con cada analgésico o placebo no se halló diferencias respecto al placebo (DM -0,33 cm, IC 95%: -0,71 a +0,04, $I^2 = 92,6\%$, n = 8 estudios), AINES (DM 0,15 cm, IC 95%: -0,14 a 0,45, $I^2 = 47,6\%$, n = 7 estudios), opioides (DM -0,16 cm, IC 95%: -1,66 a 1,34, $I^2 = 79,4\%$, n = 3 estudios), no opioides (DM 0,29 cm, IC 95%: -6,27 a 6,85, $I^2 = 83,4\%$, n = 2 estudios) o anestésico local (DM -0,32 cm, IC 95%: -2,16 a 1,63, $I^2 = 4,7\%$, n = 2 estudios) (**Figura 2**).

En el MA realizado sólo en los ECA que comparó paracetamol con cada analgésico o placebo no se halló diferencias respecto al placebo (DM -0,35 cm, IC 95%: -0,84 a +0,14, $I^2 = 93,7\%$, n = 6 estudios), AINES (DM +0,12 cm, IC 95%: -0,34 a +0,58, $I^2 = 53,8\%$, n = 5 estudios), opioides (DM -0,34 cm, IC 95%: -6,71 a +6,03, $I^2 = 89,4\%$, n = 2 estudios), no opioides (DM -0,17 cm, IC 95%: -0,49 a +0,15, n = 1 estudio) o anestésico local (DM +0,10 cm, IC 95%: -0,75 a +0,95, n = 1 estudio) (**Figura 3**). Finalmente, en el análisis realizado sólo en los estudios observacionales donde se comparó paracetamol con cada analgésico o placebo no se halló diferencias respecto al placebo (DM -0,31 cm, IC 95%: -5,64 a +5,03, $I^2 = 82,9\%$, n = 2 estudios), AINES (DM +0,27 cm, IC 95%: -2,02 a +2,56, $I^2 = 21,6\%$, n = 2 estudios) y opioides (DM +0,25 cm, IC 95%: -0,49 a +0,99, n = 1 estudio), pero al comparar con no opioides paracetamol tuvo un puntaje mayor en la puntuación del dolor a las 24 horas (DM +0,87 cm, IC 95%: +0,10 a +1,64, n = 1 estudio), mientras que al comparar con el anestésico local el grupo que recibió paracetamol tuvo un menor puntaje en la puntuación del dolor a las 24 horas (DM -0,37 cm, IC 95%: -0,63 a -0,10, n = 1 estudio) (**Figura 4**).

Respecto al análisis crítico y de acuerdo con la evaluación de AMSTAR-2, se obtuvo una confianza baja. Esta valoración se debe a que los autores no describieron si evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en los estudios individuales sobre los resultados del MA y a que el MA se realizó sin diferenciar por tipo de estudio. Si bien

el equipo técnico del IETSI llevó a cabo el MA diferenciándolo por tipo de estudio y no halló diferencias en los resultados, los investigadores de la RS debieron reportar que los resultados obtenidos combinaron tanto ECA y observacionales y haberlos metaanalizado por separado. Los autores reportaron la fuente de financiamiento y no señalaron que esta influyera en los resultados emitidos, no reportaron conflictos de interés.

La RS de Shi et al. publicada en el 2018 tuvo como objetivo comparar la eficacia de paracetamol EV versus placebo en pacientes adultos sometidos a artroplastia total de rodilla (Shi et al. 2018). El estudio incluyó dos ECA y cuatro cohortes retrospectivas comparativas en una población de adultos de 61 a 75 años de Estados Unidos, México y Japón. Los autores reportaron la intervención brindada por los estudios, en cuatro se reportó la administración de 1 g de paracetamol por día, en uno fue de 4 g por día y un estudio no lo estableció. El tiempo de seguimiento de los estudios fue de 3 días en tres estudios y no se estableció en otros tres. El desenlace fue la evaluación de la EVA a las 24, 48 y 72 horas posoperatorias. De acuerdo con la evaluación de los autores, los dos ECA y los estudios retrospectivos incluidos tuvieron un bajo riesgo de sesgo de acuerdo con el instrumento RoB de Cochrane para ECA y con la escala de Newcastle-Ottawa. De acuerdo con el análisis realizado por el estudio reportaron una heterogeneidad de 84,1% según el estadístico I^2 , debido a que uno de los estudios utilizó dos dosis distintas de paracetamol EV para evaluar sus efectos.

Respecto al desenlace principal, hallaron que el paracetamol EV en comparación con el placebo tuvo un menor puntaje en la EVA en el tercer día posoperatorio, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa para el día 1 (n de estudios = 4; 216 pacientes; DM = -4,24 cm; IC 95 %: -20,24 a 11,75; $I^2 = 95,2$ %) y para el día 2 (n de estudios = 3; 216 pacientes; DM = -0,26 cm; IC 95 %: -0,57 a 0,05; p = 0,105; $I^2 = 0$ %). En el día 3 (4 estudios, 331 pacientes), el grupo de paracetamol EV se asoció con una reducción de la puntuación de la EVA en comparación con el control (DM = -0,34 cm; IC 95 %: -0,68, -0,01; p = 0,045; $I^2 = 0$ %). Para el desenlace de duración de estancia hospitalaria, los autores hallaron que no hubo diferencias significativas entre el grupo paracetamol y el control o placebo (DM = -0,09 días; IC 95% -0,23 a +0,05, p = 0,226; $I^2 = 58,1$ %).

De acuerdo con la herramienta AMSTAR-2, se consideró a la RS como de confianza críticamente baja, debido a que los autores no incluyeron la lista de estudios excluidos, no discutieron el impacto del riesgo de sesgo de los estudios evaluados con la herramienta RoB en los resultados de la RS. Además, cuando realizaron el MA incluyeron tanto los ECA como los estudios de cohorte retrospectiva para el mismo análisis señalando que la eficacia de los resultados sería más confiable, limitación importante para la interpretación de los resultados ya que el análisis de diferentes tipos de estudios aporta mayor heterogeneidad. Incluso los autores indicaron que, el estudio de Nwagbologu et al., de cohorte retrospectiva, fue el que aportó dicha heterogeneidad

al evaluar dos dosis distintas de paracetamol (Nwagbologu et al., 2016). Otras limitaciones halladas fueron el seguimiento corto de los estudios, la población incluyó sólo adultos mayores de 60 años sometidos a artroscopía de rodilla, lo que limita la validez externa de los resultados. Además, sólo se incluyeron estudios en idioma inglés, lo que podría incurrir en un sesgo de selección. Por otro lado, dentro de los criterios de inclusión no se consideró a pacientes con reacción adversa a AINES, metamizol y opioides que sólo pueden recibir terapia endovenosa. El estudio permitió el uso de opioides posoperatorios a demanda conjuntamente al uso de paracetamol, lo que no permitiría evaluar la eficacia sólo de este medicamento en el manejo del dolor. Los autores reportaron que no tuvieron una fuente de financiamiento, ni conflictos de interés.

Una RS de ECA publicada en el 2010, tuvo como objetivo revisar sistemáticamente la literatura para evaluar los resultados analgésicos del paracetamol EV en el dolor posoperatorio agudo en adultos (Macario et al., 2010). Se incluyeron 16 ECA (1464 participantes) de 9 países, con una media de seguimiento de 1 día (rango de 1 hora a 7 días). Se analizaron un total de 22 comparaciones de estudios: paracetamol EV con un comparador activo (n = 8 estudios) y paracetamol EV con placebo (n = 14 estudios). Los ECA evaluaron el paracetamol EV en diferentes tipos de cirugía, las cuales incluyeron: cesárea (1), histerectomía abdominal total (2), amigdalectomía (1), cirugía cardíaca (1), tiroidectomía (1), reemplazo de cadera o rodilla (1), discectomía lumbar (1), cirugía molar (2), cirugía de mama (2), retina (1), endoscopía sinusal (1) y colecistectomía laparoscópica (2).

Los autores reportaron que los ECA fueron de alta calidad metodológica, con una mediana de Jadad de 5. Además, señalaron que no fue posible realizar un MA debido a la heterogeneidad de los desenlaces primarios (dolor al reposo o al movimiento) y a que las pautas de dosificación de paracetamol EV variaron en dosis, duración y momento de administración (ej. dosis única previo a la cirugía, 1 g administrado cada 6 horas por 24 horas, 1 g cada 24 horas por 7 días).

En relación con los resultados que compararon paracetamol con un comparador activo como parecoxib (n estudios=3), metamizol EV (n de estudios=4), e ibuprofeno oral (n de estudios=1), hallaron que paracetamol EV (en 7 de 8 estudios) mostró una analgesia similar. Respecto a los estudios que compararon paracetamol EV con placebo, 12 de 14 estudios hallaron que los pacientes tratados con paracetamol EV mejoraron su analgesia. Las puntuaciones promedio de dolor posoperatorio en reposo en los grupos placebo de estos estudios oscilaron entre 2,0 y 3,7 sobre un total de 10 puntos. Dos de los 14 estudios controlados con placebo no encontraron ninguna mejoría del dolor.

Respecto a la seguridad, el uso de paracetamol EV no se asoció con un aumento de eventos adversos en comparación con placebo, pero el seguimiento fue en su mayoría de 1 día y un máximo de 3. En un estudio en el que las pacientes fueron sometidas a histerectomía total (Arici et al., 2010) se reportó que el grupo que recibió paracetamol

presentó menos náuseas, vómitos y prurito en comparación con placebo, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

Respecto al análisis crítico y de acuerdo con la herramienta AMSTAR-2, se consideró a la RS como de confianza críticamente baja, debido a que los autores no declararon que la metodología se desarrolló previamente a la realización de la RS (no cuentan con protocolo registrado) y no incluyeron la lista de estudios excluidos. Los tamaños de muestra de los estudios fueron reducidos dado que cinco tuvieron una muestra menor de 40, lo que podría impactar en la precisión de los resultados. Las cirugías variaron entre estudios lo que dificultó la generalización de los resultados. Además, la analgesia pudo variar entre los tipos de cirugía, así como la percepción de dolor en los pacientes, lo que dificulta la generalización de resultados a otros tipos de cirugía o a generalizarlo a cualquier tipo de cirugía. Las fuentes de financiamiento de los estudios no fueron declaradas en nueve estudios, mientras que siete de ellos fueron financiados por la empresa privada. No se consideró a pacientes con reacción adversa a AINES, metamizol y opioides que sólo pueden recibir terapia endovenosa. El estudio permitió el uso de opioides posoperatorios a demanda conjuntamente al uso de paracetamol, lo que no permitiría evaluar la eficacia sólo de este medicamento en el manejo del dolor. Finalmente, la RS no reportó las fuentes de financiamiento o los potenciales conflictos de interés.

En resumen, las GPC recomiendan el uso de paracetamol EV como parte de la terapia multimodal para el manejo del dolor posoperatorio. Una de las GPC evaluó la certeza de la evidencia, pero no mostraron la fuerza de la recomendación y mencionaron que se debe ofrecer paracetamol EV sólo a aquellos pacientes que no toleren la vía oral, antes y después de la cirugía. Esta recomendación se basó en tres ECA que compararon paracetamol y opioides, con una evaluación del dolor a las 24 horas del posoperatorio. Las otras dos GPC emiten recomendaciones para el uso de paracetamol EV también como parte de la terapia multimodal en el posoperatorio, una de ellas en base a alta certeza de la evidencia y la otra en base a una recomendación de categoría C y con un nivel de evidencia baja. Las tres GPC descritas en el presente dictamen tienen limitaciones metodológicas respecto a los criterios tres y seis de AGREE II.

Respecto a las RS, todas analizaron estudios que contemplan el uso de paracetamol EV como parte de una terapia multimodal para el dolor, por lo que se evaluó la eficacia de paracetamol EV en conjunto con otras terapias y en la disminución del uso de opioides. Dos RS (Blank et al. 2018; Macario et al., 2011) hallaron que el paracetamol EV comparado con otros analgésicos tuvo resultados similares para el control del dolor posoperatorio luego de cirugías abdominales y no abdominales evaluado con la escala EVA. La RS de Lee et al. (Lee et al., 2019), que incluyó 4 ECA y evaluó pacientes sometidos a cirugía bariátrica halló diferencias significativas a favor del paracetamol comparado con placebo en la escala del dolor evaluada por EVA a las 24 horas de seguimiento. Finalmente, la RS de Shi et al. (Shi et al., 2018), que evaluó pacientes

sometidos a artroplastia de rodilla, halló diferencias en el dolor posoperatorio en el día 3, pero no en los días 1 y 2 del posoperatorio. Respecto a los desenlaces de seguridad, una RS evaluó la presencia de náuseas y halló que no hubo diferencias respecto a los que recibieron paracetamol EV comparado con los que recibieron placebo.

En el contexto de EsSalud, los pacientes adultos con dolor agudo moderado a intenso posoperatorio, con reacción adversa a antiinflamatorios no esteroideos, metamizol y opioides que sólo pueden recibir terapia endovenosa, sólo disponen de la mejor terapia de soporte compuesta por el uso de corticoides o lidocaína en por vía sistémica, regional o tópica. De acuerdo con el especialista, estas opciones no constituyen una terapia de elección debido a los efectos adversos de los corticoides (inmunosupresión) y a que la lidocaína sólo sería útil en el posoperatorio inmediato. Por este motivo, y debido a que la evidencia muestra que el paracetamol EV tiene una eficacia similar a otros analgésicos en el desenlace de dolor y estancia hospitalaria y además cuenta con un perfil de seguridad aceptable, sería considerado una alternativa terapéutica para esta población específica.

En conclusión, con todo lo mencionado previamente, se consideraron los siguientes aspectos: i) En EsSalud, los pacientes adultos con dolor agudo moderado a intenso posoperatorio, con reacción adversa a antiinflamatorios no esteroideos, metamizol y opioides que sólo pueden recibir terapia endovenosa reciben el mejor tratamiento de soporte, entre lo que se encuentran los corticoides endovenosos y la lidocaína por vía endovenosa, tópica y su uso para bloqueo nervioso. ii) De acuerdo con los especialistas de EsSalud, el uso de corticoides EV, lidocaína EV, lidocaína tópica, y lidocaína para bloqueo nervioso expondría a los pacientes a eventos adversos severos, por lo que los pacientes se encontrarían en un escenario de vacío terapéutico. iii) Las GPC recomiendan el uso de paracetamol EV como parte de la analgesia multimodal, pero no contemplan la indicación en pacientes con reacción adversa a otros analgésicos y que sólo toleren la vía EV. iv) Las RS analizaron estudios que contemplan el uso de paracetamol como parte de una terapia multimodal para el dolor y lo compararon con otros analgésicos. De esta manera, las RS reportaron que paracetamol EV tuvo resultados similares para el control del dolor posoperatorio luego de cirugías abdominales y no abdominales en comparación con otros analgésicos, por lo que ante un escenario de vacío terapéutico en el que los pacientes de la población objetivo no pueden recibir otros analgésicos por vía EV, el paracetamol EV sería una alternativa terapéutica. Esto también se vio reflejado en el metaanálisis de los ECA incluidos por una RS realizado por el equipo técnico del IETSI. v) En consecuencia, la evidencia sugiere que el paracetamol endovenoso podría ofrecer resultados similares a otras alternativas en el control del dolor y la duración de la estancia hospitalaria, además de contar con un perfil de seguridad adecuado. Por tanto, representaría una opción terapéutica aceptable en diversos tipos de cirugía para pacientes adultos con dolor postoperatorio agudo de moderado a intenso que sólo pueden recibir tratamiento por

vía endovenosa y que presentan contraindicaciones para el uso de AINEs, metamizol u opioides por esta vía.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI aprueba el uso de paracetamol endovenoso en pacientes adultos con dolor agudo moderado a intenso posoperatorio, con reacción adversa a antiinflamatorios no esteroideos, metamizol y opioides que sólo pueden recibir terapia endovenosa, como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según lo establecido en el Anexo N.º 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de aprobación de uso estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de la nueva evidencia que surja en el tiempo.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Altenau, Brie, Catrina C. Crisp, C. Ganga Devaiah, y Donna S. Lambers. 2017. «Randomized Controlled Trial of Intravenous Acetaminophen for Postcesarean Delivery Pain Control». *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 217 (3): 362.e1-362.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.04.030>.
- American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. 2012. «Practice Guidelines for Acute Pain Management in the Perioperative Setting: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management». *Anesthesiology* 116 (2): 248-73. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31823c1030>.
- Atef, Ahmed, y Ahmed Aly Fawaz. 2008. «Intravenous Paracetamol Is Highly Effective in Pain Treatment after Tonsillectomy in Adults». *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology: Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 265 (3): 351-55. <https://doi.org/10.1007/s00405-007-0451-5>.
- Benyamin, Ramsin, Andrea M. Trescot, Sukdeb Datta, et al. 2008. «Opioid Complications and Side Effects». *Pain Physician* 11 (2 Suppl): S105-120.
- Blank, Jacqueline J., Nicholas G. Berger, Justin P. Dux, Fadwa Ali, Kirk A. Ludwig, y Carrie Y. Peterson. 2018. «The Impact of Intravenous Acetaminophen on Pain after Abdominal Surgery: A Meta-Analysis». *The Journal of Surgical Research* 227 (julio): 234-45. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2018.02.032>.
- Blichfeldt-Eckhardt, Morten Rune. 2018. «From Acute to Chronic Postsurgical Pain: The Significance of the Acute Pain Response». *Danish Medical Journal* 65 (3): B5326.
- Chou, Roger, Debra B. Gordon, Oscar A. de Leon-Casasola, et al. 2016. «Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council». *The Journal of Pain* 17 (2): 131-57. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.12.008>.
- Choudhuri, Anirban Hom, y Rajeev Uppal. 2011. «A Comparison between Intravenous Paracetamol plus Fentanyl and Intravenous Fentanyl Alone for Postoperative Analgesia during Laparoscopic Cholecystectomy». *Anesthesia, Essays and Researches* 5 (2): 196-200. <https://doi.org/10.4103/0259-1162.94777>.
- Cooke, Farrell E., Jon D. Samuels, Alfons Pomp, et al. 2018. «A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Intravenous Acetaminophen on Hospital Length of Stay in Obese Individuals Undergoing Sleeve Gastrectomy». *Obesity Surgery* 28 (10): 2998-3006. <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3316-7>.
- DIGEMID (2020) Paracetamol.
https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2020/EE01019_FT_V01.pdf
- DIGEMID (2021a) Leniol.
https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2021/EE09431_FT_V01.pdf
- DIGEMID (2021b) Dolmacaf.
https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2021/EE09532_FT_V01.pdf
- DIGEMID (2022) Dolox forte.
https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2022/EE11170_FT_V01.pdf

- DIGEMID (2023) Feverach.
https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2023/EE12217_FT_V01.pdf
- DIGEMID (2024a) Magnadol.
https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2024/EE13140_FT_V01.pdf
- DIGEMID (2024b) Dolfever.
https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2024/EE07184_FT_V01.pdf
- El Chaar, Maher, Jill Stoltzfus, Leonardo Claros, y Tara Wasylik. 2016. «IV Acetaminophen Results in Lower Hospital Costs and Emergency Room Visits Following Bariatric Surgery: A Double-Blind, Prospective, Randomized Trial in a Single Accredited Bariatric Center». *Journal of Gastrointestinal Surgery: Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 20 (4): 715-24. <https://doi.org/10.1007/s11605-016-3088-0>.
- El-Boghdady, Kariem, Nicholas A. Levy, William J. Fawcett, et al. 2024. «Peri-Operative Pain Management in Adults: A Multidisciplinary Consensus Statement from the Association of Anaesthetists and the British Pain Society». *Anaesthesia* 79 (11): 1220-36. <https://doi.org/10.1111/anae.16391>.
- FDA (2015) Acetaminophen.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/204767s000lbl.pdf
- Gimbel, J. S., A. Brugger, W. Zhao, K. M. Verburg, y G. S. Geis. 2001. «Efficacy and Tolerability of Celecoxib versus Hydrocodone/Acetaminophen in the Treatment of Pain after Ambulatory Orthopedic Surgery in Adults». *Clinical Therapeutics* 23 (2): 228-41. [https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(01\)80005-9](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(01)80005-9).
- Grundmann, Ulrich, Clemens Wörnle, Andreas Biedler, Sascha Kreuer, Marc Wrobel, y Wolfram Wilhelm. 2006. «The Efficacy of the Non-Opioid Analgesics Parecoxib, Paracetamol and Metamizol for Postoperative Pain Relief after Lumbar Microdiscectomy». *Anesthesia and Analgesia* 103 (1): 217-22, table of contents. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000221438.08990.06>.
- Guyatt, Gordon, David Gutterman, Michael H. Baumann, et al. 2006. «Grading Strength of Recommendations and Quality of Evidence in Clinical Guidelines: Report from an American College of Chest Physicians Task Force». *Chest* 129 (1): 174-81. <https://doi.org/10.1378/chest.129.1.174>.
- Hernández-Palazón, J., J. A. Tortosa, J. F. Martínez-Lage, y D. Pérez-Flores. 2001. «Intravenous Administration of Propacetamol Reduces Morphine Consumption after Spinal Fusion Surgery». *Anesthesia and Analgesia* 92 (6): 1473-76. <https://doi.org/10.1097/00000539-200106000-00024>.
- Horn, Rachel, Joseph Maxwell Hendrix, y Jeremy Kramer. 2025. «Postoperative Pain Control». En *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544298/>.
- IETSI - EsSalud. 2016. «Resolución N° 014-IETSI-ESSALUD-2016». mayo 11. https://www.essalud.gob.pe/ietisi/pdfs/normas/Directiva_003_2016_Fuera_de_Petitorio_Concordada310717.pdf.
- Lange, Matthew, Christina W. Lee, Tara Knisely, Subbaiah Perla, Kimberly Barber, y Michael Kia. 2018. «Efficacy of Intravenous Acetaminophen in Length of Stay and Postoperative Pain Control in Laparoscopic Roux-En-Y Gastric Bypass Surgery Patients». *Bariatric Surgical Practice and Patient Care* 13 (3): 103-8. <https://doi.org/10.1089/bari.2018.0005>.
- Lee, Yung, James Yu, Aristithes G. Doumouras, et al. 2019. «Intravenous Acetaminophen Versus Placebo in Post-Bariatric Surgery Multimodal Pain Management: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials». *Obesity Surgery* 29 (4): 1420-28. <https://doi.org/10.1007/s11695-019-03732-8>.

- Macario, Alex, y Mike A. Royal. 2011. «A Literature Review of Randomized Clinical Trials of Intravenous Acetaminophen (Paracetamol) for Acute Postoperative Pain». *Pain Practice: The Official Journal of World Institute of Pain* 11 (3): 290-96. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2010.00426.x>.
- Mamoun, Negmeldeen F., Peirong Lin, Nicole M. Zimmerman, et al. 2016. «Intravenous acetaminophen analgesia after cardiac surgery: A randomized, blinded, controlled superiority trial». *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 152 (3): 881-889.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2016.04.078>.
- McNicol, E. D., A. Tzortzopoulou, M. S. Cepeda, M. B. D. Francia, T. Farhat, y R. Schumann. 2011. «Single-Dose Intravenous Paracetamol or Propacetamol for Prevention or Treatment of Postoperative Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis». *British Journal of Anaesthesia* 106 (6): 764-75. <https://doi.org/10.1093/bja/aer107>.
- Memis, Dilek, Mehmet Turan Inal, Gulsum Kavalci, Atakan Sezer, y Necdet Sut. 2010. «Intravenous Paracetamol Reduced the Use of Opioids, Extubation Time, and Opioid-Related Adverse Effects after Major Surgery in Intensive Care Unit». *Journal of Critical Care* 25 (3): 458-62. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2009.12.012>.
- Nwagbologu, Nwamaka, Preeyaporn Sarangarm, y Richard D'Angio. 2016. «Effect of Intravenous Acetaminophen on Postoperative Opioid Consumption in Adult Orthopedic Surgery Patients». *Hospital Pharmacy* 51 (9): 730-37. <https://doi.org/10.1310/hpj5109-730>.
- Ohashi, Nobuko, y Tatsuro Kohno. 2020. «Analgesic Effect of Acetaminophen: A Review of Known and Novel Mechanisms of Action». *Frontiers in Pharmacology* 11 (noviembre): 580289. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.580289>.
- Olsen, Mette Frahm, Eik Bjerre, Maria Damkjær Hansen, et al. 2017. «Pain Relief That Matters to Patients: Systematic Review of Empirical Studies Assessing the Minimum Clinically Important Difference in Acute Pain». *BMC Medicine* 15 (1): 35. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0775-3>.
- Pérez-Guerrero, A. C., M. C. Aragón, y L. M. Torres. 2017. «Dolor postoperatorio: ¿hacia dónde vamos?» *Revista de la Sociedad Española del Dolor* 24 (1): 1-3. <https://doi.org/10.20986/resed.2017.3566/2017>.
- Salihoglu, Ziya, Murat Yildirim, Sener Demiroglu, et al. 2009. «Evaluation of Intravenous Paracetamol Administration on Postoperative Pain and Recovery Characteristics in Patients Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy». *Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques* 19 (4): 321-23. <https://doi.org/10.1097/SLE.0b013e3181b13933>.
- Schug, S. A., D. A. Sidebotham, M. McGuinnety, J. Thomas, y L. Fox. 1998. «Acetaminophen as an Adjunct to Morphine by Patient-Controlled Analgesia in the Management of Acute Postoperative Pain». *Anesthesia and Analgesia* 87 (2): 368-72. <https://doi.org/10.1097/0000539-199808000-00024>.
- Shi, Song-Bo, Xing-Bo Wang, Jian-Min Song, Shi-Fang Guo, Zhi-Xin Chen, y Yin Wang. 2018. «Efficacy of Intravenous Acetaminophen in Multimodal Management for Pain Relief Following Total Knee Arthroplasty: A Meta-Analysis». *Journal of Orthopaedic Surgery and Research* 13 (1): 250. <https://doi.org/10.1186/s13018-018-0950-7>.
- Strode, Matthew A., William Sherman, Chris W. Mangieri, et al. 2016. «Randomized Trial of OFIRMEV versus Placebo for Pain Management after Laparoscopic Sleeve Gastrectomy». *Surgery for Obesity and Related Diseases: Official Journal of the American Society for Bariatric Surgery* 12 (4): 772-77. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2015.08.512>.
- Takeda, Yu, Shigeo Fukunishi, Shoji Nishio, Shinichi Yoshiya, Kazuma Hashimoto, y Yuka Simura. 2019. «Evaluating the Effect of Intravenous Acetaminophen in Multimodal Analgesia After Total Hip Arthroplasty: A Randomized

- Controlled Trial». *The Journal of Arthroplasty* 34 (6): 1155-61.
<https://doi.org/10.1016/j.arth.2019.02.033>.
- Vicente-Herrero, M. T., S. Delgado-Bueno, F. Bandrés-Moyá, et al. 2018. «Valoración del dolor. Revisión comparativa de escalas y cuestionarios». *Revista de la Sociedad Española del Dolor* 25 (4): 228-36.
<https://doi.org/10.20986/resed.2018.3632/2017>.

VIII. ANEXO

ANEXO N° 1. CONDICIONES DE USO

El paciente considerado para recibir paracetamol endovenoso debe cumplir con los siguientes criterios clínicos. Estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante* al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico (Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016):

Diagnóstico/ condición de salud	Paciente adulto con diagnóstico de dolor agudo moderado a intenso posoperatorio, con reacción adversa a antiinflamatorios no esteroideos, metamizol y opioides que sólo pueden recibir terapia endovenosa.
Grupo etario	Adultos de 18 años a más.
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	7 días
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento§	<ul style="list-style-type: none"> - Paciente posoperado con dolor agudo moderado a intenso**. - Paciente con reacción adversa atribuido a antiinflamatorios no esteroideos, metamizol y opioides***. - Paciente que no tolere vía oral. - Ausencia de contraindicación para el uso de paracetamol según lo estipulado en la ficha técnica del medicamento aprobado por DIGEMID****.
Presentar la siguiente información en los reportes de seguimiento§ utilizando el Anexo N° 7	<p>Presentar la siguiente información después de iniciado el tratamiento.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluación del dolor[¶] - Notificación de sospecha de reacción adversa registrada en el ESSI (ítem de notificación de RAM[∂]) y con resultado de la evaluación de causalidad como definitivo, probable o posible por el Comité de Farmacovigilancia[†] del centro asistencial de corresponder
Criterios para la suspensión del medicamento	<ul style="list-style-type: none"> - Reacción adversas moderadas^º o graves[‡] - El médico tratante determina que el paciente puede recibir analgesia por vía oral.

*El médico debe contar con la especialidad de medicina intensiva o anestesiología.

§El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información, la cual puede ser verificable en la historia clínica digital o física.

**Dolor medido con escala visual analógica (valor de 4 a más) o escala de calificación numérica (valor de 4 a más) (Chou et al., 2016; Karcioğlu et al., 2018), o su equivalente en otras escalas que evalúen el dolor.

***Sospecha de reacción adversa con resultado de la evaluación de causalidad como definitivo, probable o posible[‡].

DIGEMID: Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas; **** En pacientes con insuficiencia renal y / o hepática el intervalo mínimo entre dosis no debe ser inferior a 6 horas.

[¶]Reducción del dolor respecto al basal con el uso de la escala visual analógica o la escala numérica u otra escala utilizada.

[†] Según lo establecido en la Directiva N.º 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud".

[∂] RAM: reacción adversa a medicamentos. DIGEMID: Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas.

^ºDe ocurrir una reacción adversa moderada la suspensión dependerá de criterio médico.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ANEXO 2. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 3 de abril de 2025	Resultado
Estrategia	#1 (Pain, Postoperative[Mesh] OR Post-Operative Pain*[tiab] OR Postoperative Pain*[tiab] OR Post-Surgical Pain*[tiab] OR Postsurgical Pain*[tiab] OR "Acute Pain"[tiab:~3] OR "Persistent Pain"[tiab:~3]) AND (Acetaminophen[Mesh] OR Acetamidophen*[tiab] OR Paracetamol[tiab] OR Tylenol[tiab] OR Anacin[tiab] OR Acephen[tiab] OR Acetaco[tiab] OR Panadol[tiab] OR Datril[tiab]) AND (Administration, Intravenous[Mesh] OR Intravenous[tiab] OR Inject*[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	691

Tabla 2: Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 3 de abril de 2025	Resultado
Estrategia	#1 MH Pain, Postoperative	996
	#2 (Post-Operative NEAR/1 Pain*):ti,ab,kw	6851
	#3 (Postoperative NEAR/1 Pain*):ti,ab,kw	46488
	#4 (Post-Surgical NEAR/1 Pain*):ti,ab,kw	580
	#5 (Postsurgical NEAR/1 Pain*):ti,ab,kw	1131
	#6 (Acute NEAR/3 Pain*):ti,ab,kw	9888
	#7 (Persistent NEAR/3 Pain*):ti,ab,kw	2327
	#8 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	57202
	#9 MH Acetaminophen	149
	#10 Acetaminophen*:ti,ab,kw	7763
	#11 Paracetamol:ti,ab,kw	8016
	#12 Tylenol:ti,ab,kw	227
	#13 Anacin:ti,ab,kw	2
	#14 Acephen:ti,ab,kw	0
	#15 Acetaco:ti,ab,kw	0
	#16 Panadol:ti,ab,kw	42
	#17 Datril:ti,ab,kw	0
	#18 #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	13581
	#19 MH Administration, Intravenous	1381
	#20 Intravenous:ti,ab,kw	108599
	#21 Inject*:ti,ab,kw	135521
	#22 #19 OR #20 OR #21	218235
	#23 #8 AND #18 AND #22	2542

Tabla 3: Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS		Resultado
	Fecha de búsqueda: 3 de abril de 2025		
Estrategia	#1	((mh:(pain, postoperative) OR (post-operative pain*) OR (dolor postopera*) OR (postoperative pain*) OR (dor pós-operatóri*) OR (post-surgical pain*) OR (dolor post cirugía) OR (dor pós-cirúrgica) OR (postsurgical pain*) OR (acute pain) OR (dolor agudo) OR (dor agud*) OR (persistent pain) OR (dolor persistente) OR (dor persistente)) AND (mh:(acetaminophen) OR (acetamidophen*) OR (paracetamol) OR (tylenol) OR (anacin) OR (acephen) OR (acetaco) OR (panadol) OR (datril)) AND (mh:(administration, intravenous) OR (intravenous) OR (intravenos*) OR (inject*) OR (inyeccion*) OR (injeção))) AND db:("LILACS" OR "BRISA") AND instance:"lilacsplus"	22

ANEXO 3: MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DE LOS DOCUMENTOS REVISADOS A TEXTO COMPLETO

Tabla 4. Motivos de exclusión de los documentos revisados a texto completo

Cita	Diseño o tipo de documento	Motivo de exclusión
(Boghdadly et al., 2024)	GPC	Es un consenso, no emite recomendaciones con un sistema de gradación.
(Altenau et al., 2017)	ECA	No es la población de interés.
(Mamoun et al., 2016)	ECA	No es la población de interés.
(Atef et al., 2008)	ECA	No es la población de interés.
(Salihoglu et al., 2009)	ECA	Incluido en la RS de Macario et al.

ANEXO 4: EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA DE GPC Y RS

Tabla 5. Evaluación metodológica de guías de práctica clínica según los dominios 3 y 6 del instrumento AGREE-II

Dominios e ítems	NICE 2020	Chou 2016	ASA 2012
Dominio 3 – Rigor en la Elaboración			
Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	7	1	1
Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	7	1	3
Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	7	3	3
Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	1	7	7
Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	5	3	3
Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	7	7	7
La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	7	1	1
Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	1	7	1
Subtotal del dominio	42	30	26
	71%	46%	38%
Dominio 6 - Independencia Editorial			
Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía.	7	1	1
Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador	7	7	1
Subtotal del dominio	14	8	2
	100%	50%	0%
Total	85%	48%	19%

El puntaje para cada ítem es asignado según el manual del instrumento AGREE-II: desde el 1 (muy en desacuerdo) hasta el 7 (muy de acuerdo)

Tabla 6. Evaluación metodológica de revisiones sistemáticas según el instrumento AMSTAR 2 modificado por el IETSI

Ítem del instrumento AMSTAR 2	Lee 2019	Blank 2018	Shi 2018	Macario 2010
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Sí	Sí	Sí	Sí
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	Sí	Sí	Sí	No
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Sí	Sí	Sí	Sí
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Sí	Sí	Sí	Sí
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	Sí	Sí	Sí	Sí
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	No	Sí	No	No
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Sí	Sí	No	Sí
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	Sí	Sí	No	Sí
11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	Sí	Sí	Sí	No aplica
12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia?	Sí	No	No	No aplica
13. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?	Sí	No	No	Sí
14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Sí	Sí	No	Sí
15. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	Sí	Sí	No	No
16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	No	Sí	Sí	Sí

Anexo 5: FIGURAS

Figura 1: Forest plot de puntaje de dolor posoperatorio a las 24 horas posteriores a la cirugía abdominal según tipo de estudio.

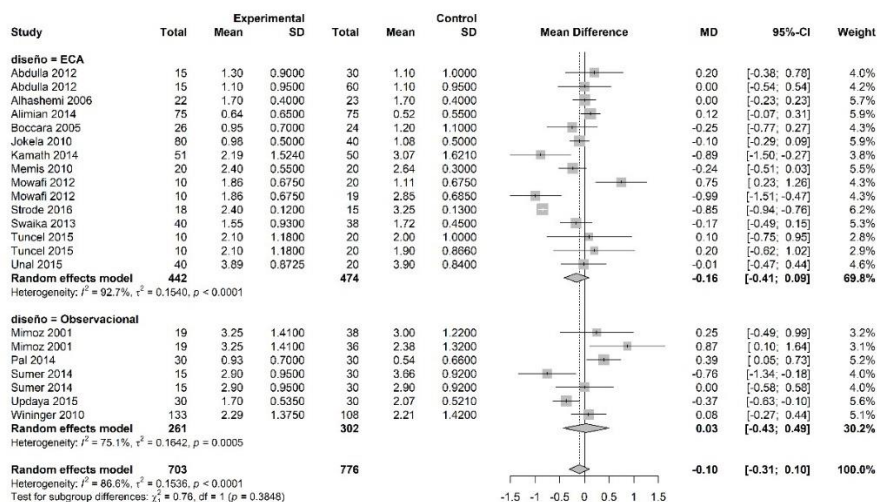


Figura 2: Forest plot de puntaje de dolor posoperatorio a las 24 horas posteriores a la cirugía abdominal según tipo de analgésico.

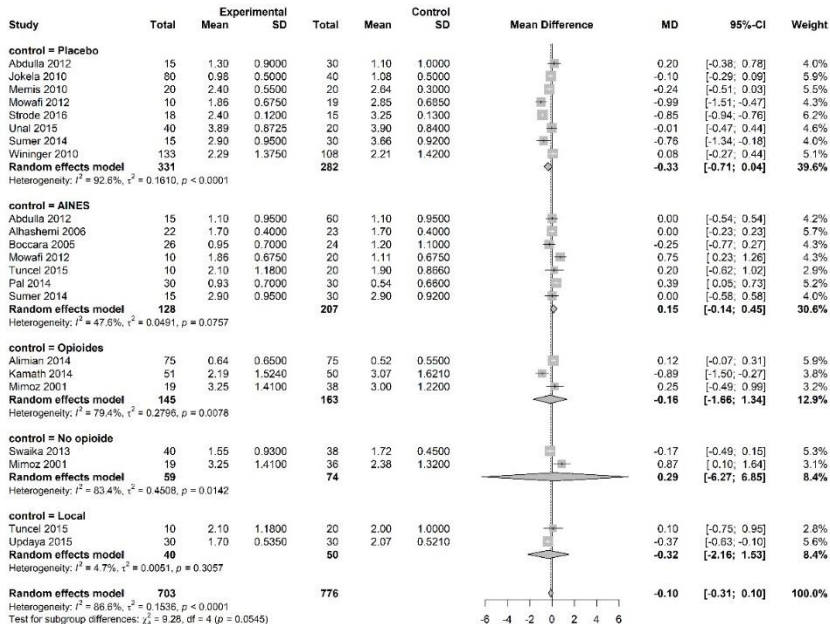


Figura 3: Forest plot de puntaje de dolor posoperatorio a las 24 horas posteriores a la cirugía abdominal según tipo de analgésico en ECA.

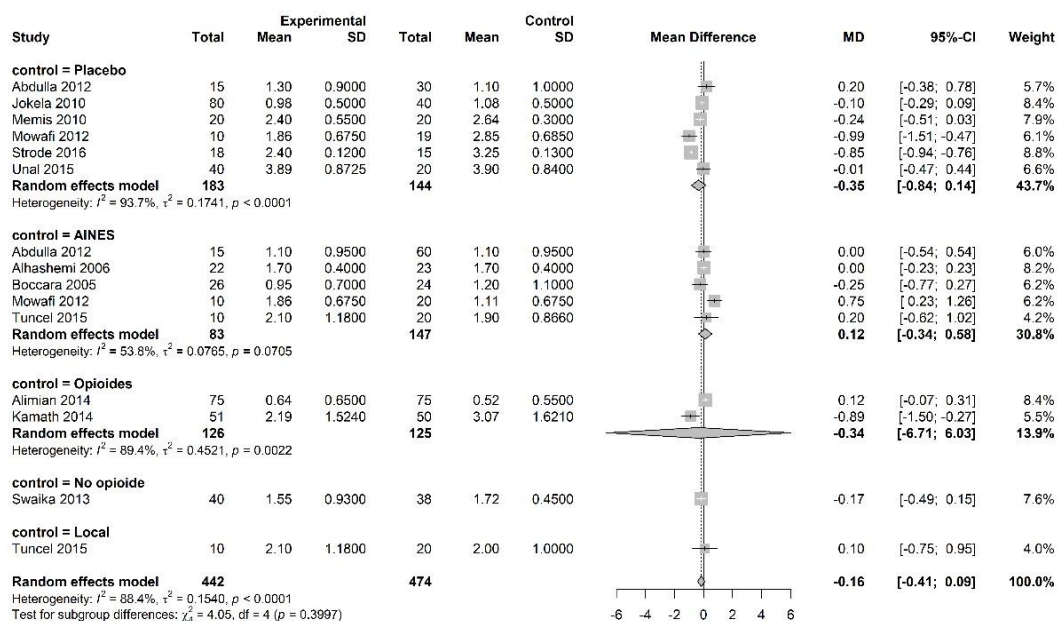


Figura 4: Forest plot de puntaje de dolor posoperatorio a las 24 horas posteriores a la cirugía abdominal según tipo de analgésico en estudios observacionales.

