



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 010-DETS-IETSI-2026 EFICACIA Y SEGURIDAD DE PARACETAMOL ENDOVENOSO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS Y ADULTOS QUE REQUIEREN MANEJO EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS CON DOLOR POSTOPERATORIO AGUDO MODERADO Y QUE SOLO 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**

Marzo, 2026



EQUIPO REDACTOR

1. Miguel Ángel Paco Fernandez, gerente (e) de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Jenner Iván Solís Ricra, subgerente de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.
3. Juana Gómez Morales, directora de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.
4. Equipo Técnico Evaluador y Revisor de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.

CONSULTOR CLÍNICO

- Ruth Eneida Villarroel Villa, médica especialista en Anestesiología y Terapia Intensiva Cardiovascular del Instituto Nacional Cardiovascular de 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 pediátricos y adultos que requieren manejo en la unidad de cuidados intensivos con dolor postoperatorio agudo moderado y que solo pueden recibir terapia endovenosa. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 010-DETS-IETSI-2026. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2026.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

De acuerdo con la metodología *ad hoc* aprobada para la evaluación de solicitudes de tecnologías sanitarias, 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 elaboró el presente dictamen, cuyo objetivo es evaluar la eficacia y seguridad de paracetamol endovenoso (EV) en pacientes pediátricos y adultos que requieren manejo en la unidad de cuidados intensivos, con dolor postoperatorio agudo moderado y que solo pueden recibir terapia endovenosa.

En cumplimiento de lo dispuesto en la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, la Dra. Ruth Eneida Villarroel Villa, médica especialista en Anestesiología y Terapia intensiva Cardiovascular del Instituto Nacional Cardiovascular, presentó al IETSI una solicitud para el uso de paracetamol endovenoso. Este medicamento, que no forma parte del Petitorio Farmacológico de EsSalud, fue propuesto como una opción terapéutica para la población contemplada en el presente dictamen, específicamente como adyuvante de la analgesia postoperatoria con morfina, dentro de un enfoque de terapia multimodal. Según la especialista, el paracetamol EV podría contribuir a optimizar el control del dolor postoperatorio, así como reducir el consumo de opioides y la incidencia de eventos adversos asociados a su uso.

Con el objetivo de precisar los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica entre la Dra. Ruth Villarroel Villa y los miembros del equipo técnico del IETSI. Como resultado de esta reunión, se formuló la siguiente pregunta PICO:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con la especialista

Población	Pacientes pediátricos* y adultos que requieren manejo en la unidad de cuidados intensivos con dolor postoperatorio agudo moderado que solo pueden recibir terapia endovenosa
Intervención	Terapia multimodal† con paracetamol endovenoso‡
Comparador	Terapia multimodal† con otros analgésicos no opioides/adyuvantes
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor§ • Estancia hospitalaria • Reducción del consumo de opiáceos • Eventos adversos • Calidad de vida

*Pacientes de 2 a menos de 18 años

†La terapia multimodal en EsSalud consta de brindar un opiáceo (morfina de 10 mg/ml administrado por vía endovenosa) y uno o más analgésicos no opioides (metamizol, ketamina y tramadol) o adyuvantes (lidocaína empleada para bloqueos nerviosos o de manera tópica).

‡Paracetamol endovenoso a dosis recomendada según edad y peso de acuerdo con la etiqueta aprobada por DIGEMID. En pacientes > 50 kg, se recomienda una dosis de 1 g hasta 4 veces al día, con un intervalo mínimo de 4 horas, sin exceder los 4 g en 24 horas; en pacientes > 33 kg y ≤ 50 kg, una dosis de 15 mg/kg hasta 4 veces al día, con un intervalo mínimo de 4 horas, sin exceder una dosis total de 60 mg/kg o 3 g en 24 horas; en pacientes > 10 kg y ≤ 33 kg, una dosis de 15 mg/kg hasta 4 veces al día, con un intervalo mínimo de 6 horas, sin exceder una dosis total de 60 mg/kg o 2 g en 24 horas; y en pacientes ≤ 10 kg, una dosis de 7.5 mg/kg hasta 4 veces al día, con un intervalo mínimo de 6 horas, con un volumen por dosis que no supere 7.5 ml y sin exceder de 30 mg/kg en 24 horas (DIGEMID, 2020).

§Dolor medido con la escala COMFORT-B (COMFORT-Behavior Scale), BPS (Behavioral Pain Scale), CPOT (Critical-Care Pain Observation Tool), NRS (Numerical Rating Scale), VAS (Visual Analogue Scale) u otros instrumentos. En el caso de las escalas NRS y VAS se consideró una reducción mínima importante de 17 mm respecto al basal (Olsen et al., 2017).

II. ASPECTOS GENERALES

El dolor postoperatorio constituye una respuesta fisiológica, psicológica y conductual a un procedimiento quirúrgico (Chen et al., 2025). Esta respuesta suele alcanzar una intensidad máxima entre las 24 y 72 horas tras la intervención quirúrgica (Chen et al., 2025). Su origen es multifactorial, integrando el rol del dolor somático derivado de la activación de nociceptores por lesión mecánica, el dolor visceral por isquemia, tracción, espasmo, distensión o inflamación de órganos torácicos o abdominales, el dolor inflamatorio por daño tisular y liberación subsecuente de mediadores, y el dolor neuropático como consecuencia de lesiones de estructuras nerviosas (Blichfeldt-Eckhardt, 2018; Chen et al., 2025).

En adultos, alrededor del 80 % de pacientes sometidos a cirugía experimenta dolor postoperatorio agudo, y el 75 % lo describe como moderado a severo (Chou et al., 2016). La incidencia de dolor postoperatorio ocurre en la mitad de casos durante las primeras 24 horas (Liu et al., 2023). En población pediátrica, se ha estimado una prevalencia de 40,5 % de dolor postoperatorio moderado a severo (Mekonnen et al., 2021). En contextos críticos como la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), especialmente luego de cirugías de alta complejidad como la cirugía cardíaca, se ha reportado una incidencia de dolor postoperatorio del 77,4 % (Gélinas, 2007). Similarmente, en pacientes sometidos a cirugía general y admitidos a UCI, se ha descrito una necesidad de analgesia en el 66,6 % de los casos (Asgar Pour, 2017).

El dolor postoperatorio conlleva consecuencias clínicas relevantes incluyendo un incremento del riesgo de complicaciones, la prolongación de la estancia hospitalaria y mayores costos asociados a los cuidados médicos (Armstrong et al., 2023). Asimismo, puede progresar a dolor crónico e influir negativamente en la calidad de vida de los pacientes (Chou et al., 2016). En pacientes críticos admitidos en UCI, el dolor postoperatorio no controlado puede resultar en inestabilidad hemodinámica, compromiso respiratorio e inmunosupresión (Devlin et al., 2018).

La evaluación del dolor en pacientes críticos capaces de comunicarse incluye el uso de herramientas validadas como la escala visual análoga (*Visual Analogue Scale*, VAS) y la escala numérica (*Numeric Rating Scale*, NRS) (Devlin et al., 2018). Ambas escalas se

representan mediante una línea horizontal de 10 cm o 100 mm donde 0 indica ausencia del dolor y 10 cm (o 100 mm) el dolor máximo percibido (Vicente-Herrero et al., 2018). La diferencia mínima importante (DMI) para estas escalas es variable con valores que oscilan entre 8 y 40 mm en diferentes contextos y con una mediana de 17 mm al comparar la medición basal con la posterior a la analgesia (Olsen et al., 2017). Por otro lado, en pacientes críticos intubados o con alteración del nivel de consciencia se han descrito otras herramientas para el monitoreo del dolor como la escala conductual del dolor (*Behavioral Pain Scale*, BPS) y el instrumento de observación del dolor en cuidados críticos (*Critical-Care Pain Observation Tool*, CPOT) (Devlin et al., 2018).

En la actualidad, los opioides representan la base del tratamiento del dolor postoperatorio en el entorno de cuidados críticos (Devlin et al., 2018). Sin embargo, su uso se ha asociado a eventos adversos clínicamente relevantes como náuseas y vómitos, delirium, depresión respiratoria y sedación excesiva (Devlin et al., 2018). Asimismo, el empleo de opioides en dosis elevadas ha sido vinculado a una mayor estancia hospitalaria debido a estas complicaciones, así como a un consumo persistente postoperatorio, lo que aumenta el riesgo de dependencia (El-Boghdadly et al., 2024; Grant et al., 2023, 2024). Por otro lado, en pacientes en UCI se ha descrito que la monoterapia con opioides puede resultar menos eficaz debido al desarrollo temprano de tolerancia, hiperalgesia y alodinia, lo que podría conllevar a incrementar el consumo de opioides (Guillou et al., 2003).

Ante esta problemática, la terapia multimodal se ha implementado como una estrategia clave en el contexto perioperatorio (Coccolini et al., 2022). Este enfoque se sustenta en el efecto sinérgico de la combinación de analgésicos con diferentes mecanismos de acción (El-Boghdadly et al., 2024). Entre las opciones descritas destacan el uso de agentes sistémicos (paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos, ketamina, gabapentinoides o lidocaína) o técnicas regionales (bloqueos periféricos, infiltración de herida)(American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management, 2012; Devlin et al., 2018; Horn et al., 2024). Este abordaje cuenta con el potencial de optimizar el control del dolor postoperatorio, reducir la exposición a opioides y minimizar los eventos adversos asociados a estos últimos agentes (Maeßen et al., 2023). Adicionalmente, se ha reportado que la terapia multimodal podría acortar el tiempo de extubación y favorecer la recuperación en UCI (Devlin et al., 2018; Grant et al., 2023, 2024).

Paracetamol es un analgésico y antipirético ampliamente utilizado a nivel mundial (Cattabriga et al., 2007). A diferencia de otros agentes analgésicos, carece de actividad antiinflamatoria y su efecto se atribuye a mecanismos centrales como la inhibición de las enzimas de la ciclooxigenasa y la síntesis de prostaglandinas (Douzjian & Kulik, 2017). Adicionalmente, se ha propuesto que podría presentar un efecto analgésico periférico mediante la activación de vías serotoninérgicas descendientes que modulan la transmisión nociceptiva en la médula espinal (Douzjian & Kulik, 2017; Memis et al., 2010). La formulación endovenosa de paracetamol ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (Food and Drug Administration, FDA)

desde el 11 de febrero de 2010, con la indicación de manejo del dolor leve a moderado y del dolor moderado a severo en combinación con opioides adyuvantes en pacientes a partir de dos años de edad (FDA, 2010). Por otro lado, la Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency, EMA) no ha emitido una evaluación formal del fármaco hasta la fecha (EMA, 2025).

En el Perú, el paracetamol EV cuenta con registro sanitario de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo el nombre comercial de Paracetamol®, Dolfever®, Leniol®, Arcet®, Dolox Forte®, Magnadol®, Feverach® (DIGEMID, 2020, 2021a, 2021b, 2022, 2023a, 2023b, 2024b, 2024a). De acuerdo con sus fichas técnicas, se encuentra indicado para el alivio del dolor leve a moderado y reducción de la fiebre, donde se considera clínicamente necesario la administración vía intravenosa. La **Tabla 2** presenta los detalles de los registros sanitarios vigentes de paracetamol EV en DIGEMID.

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

Nombre	Registro Sanitario y vigencia	Titular de registro	Laboratorio/ Fabricante	Presentación	Costo unitario*
Paracetamol®	EE01019 27-04-2030	FRESENIUS KABI PERU S.A.	FRESENIUS KABI DEUTSCHLAND GmbH.	10 mg/ml (vial de 100 ml)	S/ 14.00
Dolfever®	EE07184 09-04-2029	OQCORP S.A.C.	AMANTA HEALTHCARE LTD	10 mg/ml (vial de 100 ml)	ND
Leniol®	EE09431 27-01-2026	HANAI S.R.L.	OTSUKA PHARMACEUTICAL INDIA PRIVATE LIMITED	10 mg/ml (vial de 100 ml)	ND
Arcet®	EE10259 30-09-2026	AGSAREH S.A.C.	CAPLIN POINT LABORATORIES LIMITED	10 mg/ml (vial de 100 ml)	ND
Dolox Forte®	EE11170 10-11-2027	DROGUERIA PERU S.A.C.	AROMA ILAÇ SAN. LTD. STI.	10 mg/ml (vial de 100 ml)	ND
Paracetamol®	EE11589 11-05-2028	SEVEN PHARMA S.A.C.	ASPIRO PHARMA LIMITED	10 mg/ml (vial de 100 ml)	ND
Magnadol®	EE13140 22-10-2029	NORDIC PHARMACEUTICAL COMPANY S.A.C.	OTSUKA PHARMACEUTICAL INDIA PRIVATE LIMITED	10 mg/ml (vial de 100 ml)	ND
Feverach®	EE12217 12-12-2028	SCR SERVICIOS DE REPRESENTACION REGULATORIA S.A.C.	ACULIFE HEALTHCARE PRIVATE LIMITED	10 mg/ml (vial de 100 ml)	ND

Fuente: Consulta en el Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos (DIGEMID) realizada el día 22 de noviembre de 2025.
Disponible: <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 100 ml. (Fecha de consulta: 21 de octubre de 2025).

ND: No disponible.

La dosificación recomendada debe individualizarse según el peso corporal del paciente, de acuerdo con lo señalado en las fichas técnicas aprobadas por DIGEMID. En adultos con peso mayor a 50 kg, la dosis máxima no debe exceder los 4 g en 24 horas, con un intervalo mínimo de 4 horas entre cada administración en pacientes sin compromiso hepático o renal. En aquellos con insuficiencia hepática y/o renal, el intervalo mínimo entre dosis debe ampliarse a 6 horas. En población pediátrica y adultos con menor peso, la dosificación autorizada es la siguiente:

- Pacientes > 33 kg y ≤ 50 kg: 15 mg/kg hasta 4 veces al día, con intervalo mínimo de 4 horas, sin superar 60 mg/kg o 3 g en 24 horas.
- Pacientes > 10 kg y ≤ 33 kg: 15 mg/kg hasta 4 veces al día, con intervalo mínimo de 6 horas, sin exceder 60 mg/kg o 2 g en 24 horas.
- Pacientes ≤ 10 kg: 7.5 mg/kg hasta 4 veces al día, con intervalo mínimo de 6 horas, con un volumen por dosis no mayor de 7.5 ml, y sin exceder 30 mg/kg en 24 horas.

Los montos correspondientes a paracetamol EV fueron estimados a partir de la información obtenida del registro SAP de EsSalud, consultado el 21 de octubre de 2025, identificándose un costo unitario de S/ 14.00 por vial de paracetamol 10 mg/ml. **La Tabla 3** presenta los detalles de los costos referenciales diarios de paracetamol EV según el peso del paciente.

Tabla 3. Costos de adquisición referenciales de paracetamol endovenoso según peso del paciente

Nombre	Peso del paciente	Posología diaria**	Costo diario	Cantidad de viales diarios
Paracetamol® EE01019*	> 50 kg	1g hasta 4 veces al día	S/ 56.00	04
	> 33 kg y ≤ 50 kg	15 mg/kg hasta 4 veces al día	S/ 42.00 (Peso 50 kg)	03
	> 10 kg y ≤ 33 kg	15 mg/kg hasta 4 veces al día	S/ 28.00 (Peso 33 kg)	02
	≤ 10 kg	7.5 mg/kg hasta 4 veces al día	S/ 14.00 (Peso 10 kg)	01

*El precio se obtuvo del sistema SAP de EsSalud y hace referencia al precio unitario de cada vial de 100 ml que asciende a S/ 14.00. (Fecha de consulta: 21 de octubre de 2025).

**Posología extraída de las fichas técnicas de Paracetamol (EE01019), aprobada por DIGEMID (DIGEMID, 2020).

En el contexto de EsSalud, los pacientes pediátricos y adultos, que requieren manejo en la UCI con dolor postoperatorio agudo moderado y que solo pueden recibir terapia EV, podrían recibir otros agentes dentro del marco de la terapia multimodal. Entre las alternativas disponibles se encuentran analgésicos no opioides como metamizol,

ketamina y tramadol, así como adyuvantes como lidocaína empleada para bloqueos nerviosos o de manera tópica. Sin embargo, según la especialista, el uso de paracetamol EV podría ofrecer mejores resultados clínicos en comparación con estos fármacos en la población objetivo del presente dictamen.

Por estos motivos, el objetivo del presente dictamen fue evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de paracetamol endovenoso en pacientes pediátricos y adultos que requieren manejo en la unidad de cuidados intensivos con dolor postoperatorio agudo moderado y que solo pueden recibir terapia endovenosa.

III. METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva para identificar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de paracetamol EV en pacientes pediátricos y adultos que requieren manejo en la unidad de cuidados intensivos con dolor postoperatorio agudo moderado que solo pueden recibir terapia endovenosa. La búsqueda se realizó en las bases de datos de Pubmed, *The Cochrane Library* y LILACS. Además, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC). Entre estos grupos se incluyen al *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), la *Canada's Drug Agency* (CDA-AMC), el *Scottish Medicines Consortium* (SMC), la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), la *International Database of GRADE Guidelines*, la *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA), el *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG), la *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ), el *National Health and Medical Research Council* (NHMRC), la *Trip Database*, la *Guidelines International Network* (G-I-N), la *Haute Autorité de Santé* (HAS), el *Institute for Clinical and Economic Review* (ICER), la *Comissão nacional de incorporação de tecnologías no sus* (CONITEC), la *Canadian Medical Association* (CMA), las *American College of Physicians Clinical Practice Guidelines*, el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Ministerio de Salud del Perú (MINSa) y el repositorio institucional de la DIGEMID.

Adicionalmente, se llevó a cabo una búsqueda manual de GPC en los sitios web de sociedades especializadas en Anestesiología, como la *Society of Critical Care Anesthesiologists*, la *American Society of Anesthesiologists*, la *American Pain Society*, la *Canadian Critical Care Society* y la *Association of anaesthetists and the British pain Society*. Finalmente, se realizó una búsqueda manual en los portales *ClinicalTrials.gov* de los *National Institutes of Health* (NIH) y en la *International Clinical Trials registry platform* (ICTRP) de la OMS, con el objetivo de identificar ensayos clínicos en desarrollo

o cuyos resultados aún no hayan sido publicados. Las búsquedas realizadas en bases de datos y sitios web incluyeron tanto términos controlados como términos de lenguaje libre, relacionados con la población y la intervención de interés. Además, la estrategia de búsqueda fue diseñada de manera específica para cada base de datos utilizada (**Material suplementario, Anexo A: Estrategia de búsqueda, Tabla S1-S3**).

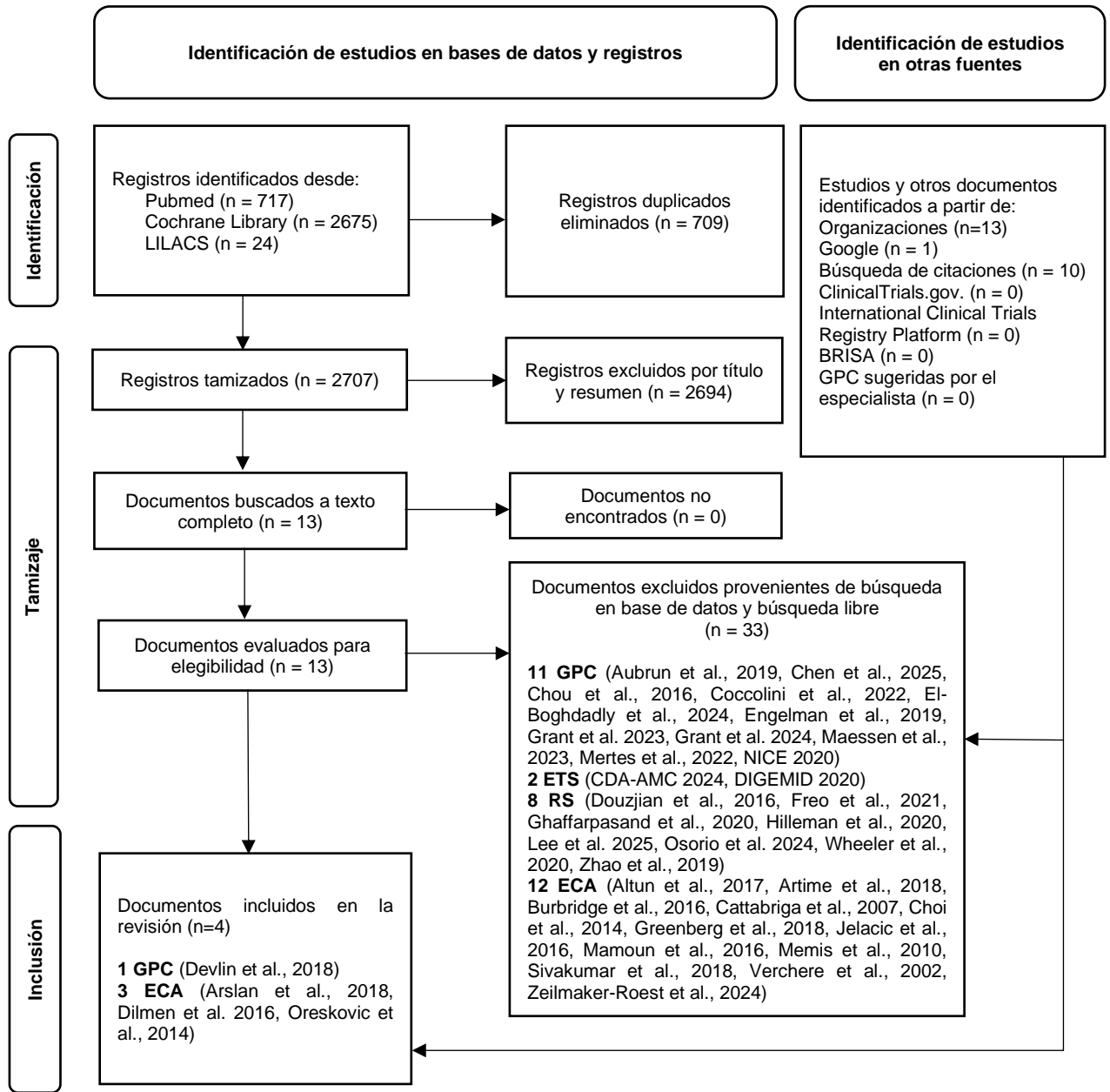
Para la selección de estudios, de acuerdo con los criterios de elegibilidad, se priorizó la inclusión de GPC, ETS, RS de ensayos clínicos con o sin meta-análisis (MA), y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III. Se incluyeron documentos sin restricción de idioma. En el caso de las GPC, se incluyeron aquellas publicadas luego de la aprobación de comercialización de paracetamol EV por la FDA en febrero de 2010, siempre que emplearan sistemas de gradación para el nivel de evidencia y proporcionaran el grado de las recomendaciones. Respecto a las RS, se priorizaron aquellas que incluían MA de comparaciones directas en lugar de meta-análisis en red (MAR). En el caso de los ECA, se incluyeron aquellos que emplearon distintos opioides en adyuvancia con paracetamol EV frente a otros agentes activos de interés, siempre que fueran evaluados en la población objetivo del presente dictamen. Se excluyeron las series y reportes de casos, las cartas al editor, los comentarios, las editoriales y los resúmenes de congresos.

Los registros obtenidos se importaron a un programa de gestión de referencias para eliminar duplicados. Posteriormente, los registros filtrados fueron importados al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.dcri.orq/>). La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera fase, dos evaluadores del Equipo Técnico de IETSI revisaron de manera independiente los títulos y resúmenes de las publicaciones para preseleccionar los estudios a incluir o aquellos que requerían más información. En caso de discrepancias, se buscó alcanzar un consenso. En la segunda fase, uno de los evaluadores revisó a texto completo los registros preseleccionados y realizó la selección final de los estudios. La secuencia para la selección de la evidencia incluida en el presente dictamen se muestra en la Figura 1 de la sección de resultados (**Figura 1**). Los motivos de exclusión de los documentos revisados a texto completo se presentan en la Tabla S4 (**Material Suplementario, Anexo B: Estudios excluidos a texto completo, Tabla S4**).

Para el análisis crítico de los documentos incluidos, se utilizaron los dominios 3 y 6 del *Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II* (AGREE-II) para las GPC y la herramienta *Risk of Bias* (RoB) 1.0 de la colaboración Cochrane para los ECA (**Material suplementario, Anexo C: Resultados de las herramientas utilizadas para la evaluación de la calidad de la evidencia, Tablas S5-S6**). Además, se examinaron las limitaciones metodológicas principales de cada uno de estos documentos y se evaluó su aplicabilidad en el contexto específico de EsSalud.

IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujoograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; RS: revisión sistemática; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; CDA-AMC: Canada's Drug and Health Technology Agency; NICE: National Institute for Health and Care Excellence. Flujoograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372: n71. doi: 10.1136/bmj. n71.

La búsqueda bibliográfica se realizó el 06 de noviembre del 2025. Luego del proceso de selección, se identificó una GPC que brindó recomendaciones dirigidas a la población de interés (Devlin et al., 2018). Asimismo, se encontraron dos ECA que evaluaron el uso de paracetamol EV frente a metamizol EV como adyuvantes al manejo analgésico postoperatorio con morfina (Dilmen et al., 2016; Oreskovic et al., 2014). Además, se encontró un ECA que comparó paracetamol EV con tramadol EV como adyuvantes a la analgesia postoperatoria con fentanilo en la población objetivo del presente dictamen (Arslan et al., 2018).

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

La GPC PADIS (*Pain, Agitation/sedation, Delirium, Immobility y Sleep*) elaborada por Devlin et al. en 2018 para la Sociedad Americana de Anestesiólogos de Cuidados Críticos (*Society of Critical Care Anesthesiologists*), contó con el respaldo de diversas sociedades especializadas, entre ellas la Asociación Americana de Enfermeras de Cuidados Críticos (*American Association of Critical-Care Nurses*), la Sociedad Canadiense de Cuidados Críticos (*Canadian Critical Care Society*) y la Sociedad de Cuidados Neurocríticos (*Neurocritical Care Society*) (Devlin et al., 2018). Esta GPC sugirió el uso de paracetamol EV como adyuvante al tratamiento con opioides para reducir el consumo de estos últimos dentro de un enfoque de analgesia multimodal en adultos críticamente enfermos (recomendación condicional¹, calidad de evidencia muy baja). Asimismo, sugirió el empleo de ketamina EV en dosis baja como adyuvante a los opioides en esta misma población (recomendación condicional¹, calidad de evidencia muy baja).

Para sustentar estas recomendaciones, el grupo elaborador de la GPC consideró tres ECA donde los participantes recibieron opioides y un agente adyuvante. El primer ECA incluyó 113 pacientes postoperados de cirugía cardíaca admitidos en UCI quienes recibieron paracetamol 1g EV cada 6 horas como adyuvante a tramadol, comparado con placebo adyuvante al mismo opioide (Cattabriga et al., 2007). El segundo ECA incluyó 40 pacientes postoperados de cirugía abdominal admitidos en UCI en quienes se evaluó la misma intervención y comparador, ambos adyuvantes a meperidina (Memis et al., 2010). El MA de ambos ECA realizado por el grupo elaborador de la GPC encontró que el grupo tratado con paracetamol EV presentó una reducción de 0,5 puntos (escala de 0 a 10) en la intensidad del dolor medida con VAS (IC 95 %: -0,7 a -0,2, calidad moderada) y una disminución del consumo de -4,5 mg de equivalentes de morfina (IC 95 %: -6,6 a -2,5, calidad moderada) en comparación con el placebo. Además, el ECA de Memis et al. reportó una mejoría significativa en el tiempo de extubación (64.3 ± 40.6 min vs. 204.5 ± 112.7 min), el índice de sedación a la extubación² (2.2 ± 1.1 puntos vs. 3.3 ± 1.1 puntos) y la incidencia de náuseas (5 % vs. 40 %) en el grupo tratado con paracetamol EV en

¹ Una recomendación condicional implica que los beneficios probablemente superan los riesgos (o viceversa), pero que los miembros del grupo elaborador de la GPC no tienen plena confianza en la calidad de la evidencia o consideran que el equilibrio entre riesgos y beneficios es muy estrecho.

² Índice que evalúa el nivel de sedación del paciente en una escala de 1 a 5, donde los valores más altos indican mayor profundidad de sedación.

comparación con el placebo (Memis et al., 2010). El tercer ECA considerado evaluó 93 pacientes postoperados de cirugía abdominal en UCI quienes recibieron ketamina como adyuvante a la morfina, comparado con placebo más morfina (Guillou et al., 2003). En este ECA, el grupo tratado con ketamina mostró una disminución de 22 mg en el consumo de morfina (IC 95 %: -30 a -14, calidad baja), sin observarse diferencias entre los grupos en la intensidad del dolor ni en la aparición de eventos adversos.

Respecto al análisis crítico, la GPC de Devlin et al. presentó una calidad adecuada según los dominios 3 y 6 del instrumento AGREE-II, aunque con algunas limitaciones en el dominio 3 (**Material suplementario, Anexo C: Resultados de las herramientas utilizadas para la evaluación de la calidad de la evidencia, Tabla S5**). Esto debido a que no se menciona si la GPC fue sometida a revisión externa ni se detalla un plan explícito de actualización. Si bien la GPC recomendó el uso de paracetamol EV como adyuvante del tratamiento con opioides para el manejo analgésico postoperatorio en UCI, también consideró a ketamina como una alternativa de tratamiento. Es importante señalar que los ECA empleados para sustentar la recomendación sobre el uso de paracetamol EV fueron realizados únicamente en población adulta y no compararon este fármaco con otro agente activo, lo que genera dudas sobre el alcance de la recomendación para la población objetivo de la presente ETS, que incluye a la población pediátrica. Por otro lado, cuatro de los 41 (9,8 %) miembros del comité elaborador de la GPC declararon conflictos de interés con compañías farmacéuticas que producen paracetamol³. Sin embargo, estos miembros fueron excluidos del proceso de formulación de recomendaciones. En suma, la GPC de Devlin et al. recomendó el uso de paracetamol EV o ketamina EV como adyuvantes al tratamiento con opioides en pacientes adultos críticamente enfermos, sin establecer preferencia por alguno de ellos.

El ECA elaborado por Dilmen et al. fue un ECA de fase III, doble ciego y controlado con placebo, desarrollado entre julio 2013 y enero 2015, cuyo objetivo fue determinar si la administración de dexketoprofeno, paracetamol EV o metamizol, como adyuvantes a opioides, podía mejorar el control del dolor durante las primeras 24 horas posteriores a una craneotomía supratentorial. Se incluyeron pacientes adultos entre 18 y 70 años con un ASA I-III⁴ programados para cirugía electiva. Se excluyeron individuos con trastornos neurológicos que limitaran la comunicación, afasia, puntuación menor de 15 en la escala de coma de Glasgow, antecedentes de adicciones a alcohol o fármacos, dolor crónico, hipertensión intracraneal, alergias farmacológicas, alteraciones hepáticas o renales, úlcera péptica o demencia.

Previo a la intervención quirúrgica, todos los pacientes fueron sedados con midazolam EV (0,05 mg/kg) y la anestesia fue inducida con propofol (1,5-2 mg/kg), rocuronio (0,5 mg/kg), y remifentanilo (0,1 µg/kg/min). La anestesia se mantuvo con isoflurano 0,5-

³ Baxter, Pfizer, Hospira y Orion Pharma.

⁴ Clasificación del estado físico de la ASA (American Society of Anesthesiologists) donde un ASA I indica paciente sano, ASA II, paciente con enfermedad sistémica leve y ASA III, paciente con enfermedad sistémica severa que sí limita actividad o implica mayor riesgo, pero no es incapacitante

0,8 MAC⁵, remifentanilo (0,05-0,1 µg/kg/min) y rocuronio (0,01 mg/kg/min). Tras la intubación orotraqueal, se insertaron una sonda nasogástrica, un catéter arterial radial derecho y catéteres urinarios. Al final de la cirugía, la relajación muscular residual se revirtió con sugamadex (2 mg/kg) y se administraron 4 mg de ondansetrón como profilaxis antiemética. Todos los pacientes fueron extubados al término de la cirugía y trasladados a la UCI de neurocirugía. Al despertar, los pacientes recibieron 2 mg de morfina EV cada 10 minutos hasta obtener un puntaje VAS menor de 4 (escala de 0 a 10). Adicionalmente, todos los pacientes recibieron morfina mediante un dispositivo de analgesia controlada por el paciente (*Patient-Controlled Analgesia*, PCA), con una solución de 100 mg de morfina en 100 ml de solución salina. La PCA se programó para administrar bolos de 1 mg a demanda, con un período de bloqueo de 10 minutos y un máximo de 20 mg cada 4 horas.

Los participantes fueron aleatorizados a una de cuatro intervenciones: dexketoprofeno 50 mg, paracetamol 1 g, metamizol 1 g o solución salina 0,9 % como control. La asignación del tratamiento se realizó mediante sobres opacos y sellados. Las soluciones (diluidas en 100 ml de solución salina 0,9 %) fueron preparadas y administradas por el personal de enfermería por vía EV, mientras que los datos postoperatorios fueron recolectados por un anestesiólogo cegado a la asignación de tratamiento. La dosis inicial se administró al cierre de piel y se repitieron cada ocho horas (dexketoprofeno) o cada seis horas (paracetamol, metamizol y placebo). El desenlace principal del estudio fue la intensidad del dolor durante las primeras 24 horas del periodo posoperatorio, mientras que los desenlaces secundarios incluyeron el consumo total de morfina y la incidencia de eventos adversos relacionados con opioides.

El tamaño de muestra se calculó basado en estudios previos, asumiendo que una diferencia de dos puntos en la escala VAS era clínicamente relevante, con una potencia estadística del 90 % y un alfa de 0,05. En ese sentido, se calculó un mínimo de 18 pacientes por grupo, aunque para compensar posibles pérdidas, se incluyeron 83 pacientes en total. El análisis estadístico se llevó a cabo mediante un ANOVA de una vía para comparar las características basales entre los grupos y un ANOVA de medidas repetidas. Cuando alguna variable no cumplió criterios de normalidad, se emplearon pruebas no paramétricas como Kruskal-Wallis.

El estudio incluyó 83 pacientes, de los cuales 8 fueron excluidos posteriormente. Los motivos de exclusión fueron los siguientes: dos pacientes en el grupo metamizol por encontrarse inconscientes al final de la cirugía; un paciente del grupo dexketoprofeno por confusión postoperatoria y uno que no pudo ser extubado; dos pacientes en el grupo paracetamol que presentaron convulsiones tónico-clónicas generalizadas; y dos pacientes del grupo placebo que recibieron meperidina para el manejo de los temblores.

⁵ Concentración Alveolar Mínima

En los grupos de interés del presente dictamen, paracetamol EV (n = 20) y metamizol EV (n = 19), la edad promedio fue de $41,9 \pm 15,47^6$ y $44,78 \pm 13,22$ años, respectivamente. La proporción de pacientes del sexo femenino fue de 45 % en el grupo paracetamol y 57,9 % en metamizol. La distribución del estado físico según ASA fue de 12 pacientes ASA I y 8 ASA II en el grupo paracetamol EV, y 12 y 7, respectivamente, en el grupo metamizol EV. La duración quirúrgica fue de $264,75 \pm 86,48$ minutos en el grupo paracetamol EV y $303,73 \pm 104,58$ minutos en metamizol EV. En ambos grupos, la indicación quirúrgica más frecuente fue la resección de un tumor intracraneal (85 % vs. 89,5 %). Los grupos resultaron comparables en las características basales ($p > 0,05$).

El análisis mediante ANOVA de medidas repetidas aplicado a los cuatro grupos (dexketoprofeno, paracetamol, metamizol y placebo) indicó que la intensidad del dolor no mostró diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,741$). En el grupo que recibió paracetamol EV, los puntajes VAS promedio fueron de $3,61 \pm 3,28$ a los 10 minutos, $2,50 \pm 2,28$ a la 1 hora, $1,90 \pm 2,04$ a las 2 horas, $1,85 \pm 2,18$ a las 6 horas, $0,80 \pm 1,05$ a las 12 horas y $1,05 \pm 1,35$ a las 24 horas. Por su parte, el grupo tratado con metamizol mostró valores promedio de $3,64 \pm 3,12$ a los 10 minutos, $3,41 \pm 2,59$ a la 1 hora, $2,41 \pm 2,31$ a las 2 horas, $1,52 \pm 2,03$ a las 6 horas, $1,05 \pm 1,31$ a las 12 horas y $1,00 \pm 1,45$ a las 24 horas. A partir de estos datos, el equipo técnico de IETSI calculó una diferencia de medias (DM) de +0,05 puntos en la escala VAS del dolor a las 24 horas entre paracetamol EV y metamizol EV ($-0,86$ a $+0,96$, $p = 0,912$)⁷.

Por otro lado, no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en el consumo acumulado de morfina en el postoperatorio entre los cuatro grupos de comparación ($p = 0,541$). El grupo que recibió paracetamol EV presentó un consumo promedio de morfina de $0,90 \pm 1,20$ mg a los 10 minutos, $3,20 \pm 2,98$ mg a la 1 hora, $5,35 \pm 5,02$ mg a las 2 horas, $8,90 \pm 7,25$ mg a las 6 horas, $12,05 \pm 10,03$ mg a las 12 horas y $15,30 \pm 13,40$ mg a las 24 horas. El grupo que recibió metamizol EV mostró valores de $1,21 \pm 1,22$ mg a los 10 minutos, $2,94 \pm 2,36$ mg a la 1 hora, $3,78 \pm 3,11$ mg a las 2 horas, $6,05 \pm 5,57$ mg a las 6 horas, $7,78 \pm 7,04$ mg a las 12 horas y $15,52 \pm 15,01$ mg a las 24 horas. Con base en estas mediciones, el equipo técnico de IETSI calculó una DM de -0,22 mg en el consumo acumulado de morfina a las 24 horas entre paracetamol EV y metamizol EV ($-9,44$ a $+9,00$, $p = 0,962$)⁸.

Respecto a los eventos adversos asociados al uso de opioides, la incidencia de náuseas fue del 15 % en el grupo paracetamol EV y del 31,5 % en el grupo metamizol EV; para los vómitos, las proporciones fueron del 20 % y 26,3 %, respectivamente; mientras que prurito y rash se presentaron en el 5 % de los pacientes del grupo paracetamol EV y en ninguno del grupo metamizol EV. El equipo técnico de IETSI calculó los riesgos relativos (RR) para estas comparaciones y no se encontraron diferencias significativas entre

⁶ Media \pm desviación estándar

⁷ El valor de la DM fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `ttesti 20 1.05 1.35 19 1.00 1.45` en el software Stata 19.0

⁸ El valor de la DM fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `ttesti 20 15.30 13.40 19 15.52 15.01` en el software Stata 19.0

metamizol y paracetamol EV en el riesgo de náuseas (RR: 1,54, IC 95 %: 0,83 a 2,85, $p = 0,219$)⁹ ni vómitos (RR: 1,19, IC 95 %: 0,59 a 2,39, $p = 0,640$)¹⁰. Por otro lado, se identificó que el riesgo absoluto de prurito o rash en el grupo que recibió metamizol EV fue menor que en el grupo paracetamol EV (DR¹¹: -0,50; IC 95 %: -0,66 a -0,34)¹². Sin embargo, ante la ausencia de eventos en el grupo metamizol no fue posible calcular un riesgo relativo. Por último, no se reportaron episodios de hipoxia o bradipnea en ninguno de los grupos.

Respecto al análisis crítico, este ECA aporta evidencia comparativa entre paracetamol EV y metamizol EV en pacientes adultos postoperados admitidos en UCI y con dolor agudo postoperatorio. Sin embargo, es importante señalar que la población que recibió paracetamol EV o metamizol EV incluyó pacientes con un ASA I-II, lo cual representa un grupo de mejor estado general que el que podría observarse en UCI, lo que podría limitar la extrapolación de los hallazgos del estudio a la población objetivo del presente dictamen. Por otro lado, el seguimiento se limitó al primer día postoperatorio, de manera que no es posible establecer si el efecto analgésico comparativo de los fármacos, así como otros desenlaces clínicos, difiere en periodos más prolongados. Desde el punto de vista metodológico, el estudio presenta limitaciones identificadas mediante la herramienta RoB 1.0 (**Tabla S6, Anexo C: Resultados de las herramientas utilizadas para la evaluación de la calidad de la evidencia, Material suplementario**). Se evidenció un riesgo poco claro de sesgo de selección, dado que no se describe de manera explícita el método de generación de la secuencia aleatoria. Asimismo, se identificó un riesgo poco claro de sesgo de realización debido a que no se cuenta con información suficiente sobre el cegamiento del personal encargado de preparar y administrar las intervenciones. Por otro lado, ninguno de los autores declaró conflictos de interés y el estudio fue autofinanciado. En conjunto, este ECA no evidenció diferencias significativas entre paracetamol EV y metamizol EV como adyuvantes de la analgesia postoperatoria con morfina respecto al control del dolor, el consumo acumulado de morfina ni la incidencia de eventos adversos asociados a este último agente durante el primer día postoperatorio en pacientes adultos admitidos en UCI con dolor agudo postoperatorio.

El ECA desarrollado por Oreskovic et al. fue un ECA doble ciego realizado en Croacia, cuyo objetivo fue comparar la eficacia analgésica de metamizol EV frente a paracetamol EV, ambos como adyuvantes a la analgesia basada en morfina, en pacientes sometidos a artroplastía total de cadera durante las primeras 24 horas del postoperatorio. Se incluyeron pacientes adultos programados para artroplastía total de cadera con estado físico ASA I-III¹³, mientras que se excluyeron aquellos con comorbilidades significativas,

⁹ El valor del RR fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `csi 6 13 3 17` en el software Stata 19.0

¹⁰ El valor del RR fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `csi 5 14 4 16` en el software Stata 19.0

¹¹ Diferencia de riesgos

¹² El valor del RR fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `csi 0 19 1 19` en el software Stata 19.0

¹³ Clasificación del estado físico de la ASA (*American Society of Anesthesiologists*) donde un ASA I indica paciente sano, ASA II, paciente con enfermedad sistémica leve y ASA III, paciente con enfermedad sistémica severa que sí limita actividad o implica mayor riesgo, pero no es incapacitante

antecedentes de dependencia a alcohol o drogas, contraindicación o eventos adversos a los fármacos empleados en el estudio. Luego de recibir una premedicación con midazolam 7,5 mg por vía oral, los pacientes recibieron anestesia espinal con levobupivacaína 0,5 % en dosis ajustadas al peso en sala de operaciones. Tras finalizar el procedimiento quirúrgico, fueron trasladados a la UCI, donde el personal cegado a la asignación de tratamiento realizó el seguimiento clínico. La analgesia posoperatoria estándar consistió en una bomba de PCA con morfina (1 mg/ml) con una infusión continua de 1-2 mg por hora (según peso corporal), junto con bolos de 1 mg a demanda y un periodo de bloqueo de 15 minutos. El dispositivo PCA fue retirado a las 24 horas y se registró el consumo total de morfina.

Los pacientes fueron asignados mediante una lista de aleatorización computarizada a uno de los dos grupos: el grupo metamizol (1,5 g EV cada 8 horas) o el grupo paracetamol (1 g EV cada 8 horas), ambos durante las primeras 24 horas y empezando inmediatamente tras el ingreso a UCI. La administración de los fármacos y la medición de los desenlaces fue realizada por personal externo al estudio, mientras que el personal del estudio y los pacientes desconocían la asignación del tratamiento. La intensidad del dolor se midió mediante la escala VAS en diez momentos distintos (1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 14, 18 y 22 horas) después del término de la cirugía. El desenlace principal fue la intensidad del dolor durante las primeras 24 horas, complementado con el cálculo del área bajo la curva (AUC) dolor-tiempo y el consumo acumulado de morfina. El cálculo del tamaño muestral estimó que se requerían 42 pacientes por grupo para detectar una diferencia real de 10 mm en la VAS al sexto hora, con un alfa de 0,05 y una potencia del 90 %. En ese sentido, considerando, además, una tasa de deserción del 20 %, se seleccionaron 110 sujetos.

Se evaluó la elegibilidad de 110 pacientes de los cuales 16 fueron excluidos por incumplimiento de los criterios de inclusión, rechazo a participar u otros motivos no especificados. En consecuencia, 94 participantes fueron incluidos en el análisis y distribuidos aleatoriamente entre los grupos de metamizol EV (n = 51) y paracetamol EV (n = 43). La edad promedio fue de $62,2 \pm 12,4$ años en el grupo metamizol EV y $57,7 \pm 13,8$ años en el grupo paracetamol EV, mientras que la proporción de mujeres fue de 70,6 % y 60,5 %, respectivamente. Sin embargo, las características basales fueron comparables entre los grupos de tratamiento ($p > 0,05$). En relación con la intensidad del dolor, el grupo metamizol EV presentó menores puntajes VAS en comparación con paracetamol EV en múltiples momentos: 6 h ($p = 0,038$), 8 h ($p = 0,036$), 14 h ($p = 0,011$), 18 h ($p < 0,001$) y 22 h ($p = 0,025$). El AUC dolor-tiempo fue también menor en el grupo metamizol EV con un valor de $17,9 \pm 12,9$, mientras que en el grupo paracetamol EV fue de $30,6 \pm 19,9$ ($p < 0,001$). En cuanto al consumo total de morfina, los pacientes que recibieron metamizol EV requirieron menor dosis total del opioide en las primeras 24 horas con un promedio $46,2 \text{ mg} \pm 5,37$ (IC 95 %: 47,86-51,17), comparado con $49,5 \text{ mg} \pm 7,82$ (IC 95 %: 43,99-48,39) en el grupo tratado con paracetamol EV ($p = 0,044$).

Respecto al análisis crítico, aunque el ECA mostró características basales similares entre los grupos de comparación, no se reportó la distribución ASA de pacientes por grupos, lo que podría afectar la comparabilidad entre grupos de tratamiento. El seguimiento se limitó al primer día postoperatorio, impidiendo determinar efectos sostenidos en el tiempo. Asimismo, este ECA presentó un alto riesgo de sesgo según la herramienta RoB 1.0 **(Tabla S6, Anexo C: Resultados de las herramientas utilizadas para la evaluación de la calidad de la evidencia, Material suplementario)**. Se evidenció un alto riesgo de sesgo de notificación debido a la ausencia de un protocolo publicado previamente, lo que afecta la transparencia de la información reportada. Por otro lado, se identificó un riesgo poco claro de sesgo de selección, dado que no se mencionan los métodos empleados para el ocultamiento de la asignación, lo que podría comprometer el cegamiento de participantes y personal de estudio. Adicionalmente, se reportó un riesgo poco claro de sesgo de detección, dado que, aunque los desenlaces fueron evaluados por personal externo, este no estuvo cegado, lo que podría influir en las mediciones. Ninguno de los autores declaró conflictos de interés con alguna compañía farmacéutica y el estudio fue autofinanciado. En conjunto, este ECA sugiere que metamizol EV ofrece un mayor control del dolor y menor consumo acumulado de morfina comparado con paracetamol EV en pacientes adultos postoperados admitidos en UCI con dolor agudo postoperatorio.

El ECA desarrollado por Arslan et al. fue un ECA fase III doble ciego realizado en Turquía (Arslan et al., 2018). El estudio tuvo como objetivo comparar la eficacia y seguridad de paracetamol EV frente a tramadol EV y diclofenaco intramuscular (IM), empleados como adyuvantes a fentanilo como parte del manejo analgésico postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria (CABG) durante las primeras 24 horas del postoperatorio. Se incluyeron pacientes adultos programados para CABG electiva, con función renal y hepática normales y una fracción de eyección $\geq 40\%$. No fueron incluidos pacientes con diabetes, antecedente de úlcera péptica, riesgo aumentado de sangrado u otras contraindicaciones para los analgésicos estudiados.

Los pacientes fueron aleatorizados mediante una lista de aleatorización computarizada a cuatro grupos ($n = 50$ por grupo): paracetamol EV, tramadol EV, diclofenaco sódico intramuscular (IM) o placebo. Durante las primeras dos horas del postoperatorio, todos los pacientes recibieron una infusión de fentanilo ($2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$). Treinta minutos antes de la extubación, cada grupo inició el tratamiento asignado: el grupo paracetamol recibió 1 g EV durante 15 minutos y luego cada 6 horas (dosis total 4 g/24 h), mientras que el grupo tramadol recibió 50 mg de carga seguidos de una infusión continua de 5 mg/h. La intensidad del dolor postoperatorio se evaluó mediante la escala VAS a las 1, 6, 12 y 24 horas. Adicionalmente, se midió la incidencia de náuseas/vómitos, tiempo de extubación y duración de estancia en UCI. El análisis estadístico se realizó mediante ANOVA de una vía y chi-cuadrado, considerando $p < 0,05$ como significativo.

El estudio incluyó 200 pacientes, con una media de edad de $57,54 \pm 9,44$ años en el grupo paracetamol EV ($n = 50$) y $53,60 \pm 10,31$ en el grupo tramadol EV ($n = 50$). La proporción de varones fue de 86 % y 84 % en los grupos paracetamol EV y tramadol EV,

respectivamente. No se observaron diferencias significativas en estas características entre los grupos ($p > 0,05$). En relación con la intensidad del dolor, se identificaron diferencias significativas entre los cuatro grupos a las 12 horas ($p < 0,01$), con puntajes VAS promedio de $0,42 \pm 0,64$ para el grupo paracetamol EV y $1,78 \pm 0,71$ para el grupo tramadol EV. A partir de estos datos, el equipo técnico de IETSI calculó una DM de $-1,36$ puntos en la escala VAS a favor de paracetamol EV a las 12 horas de seguimiento ($-1,63$ a $-1,09$, $p < 0,001$)¹⁴.

Además, se evidenció diferencias significativas en el tiempo de extubación entre los cuatro grupos de tratamiento ($p < 0,01$), con valores de $8,72 \pm 2,72$ horas para paracetamol EV y $8,51 \pm 2,07$ horas para tramadol EV. El equipo técnico de IETSI no identificó una DM significativa en el tiempo de extubación entre paracetamol EV y metamizol EV (DM: $+0,21$, IC 95 %: $-0,75$ a $+1,17$, $p = 0,665$)¹⁵. De igual manera, la estancia en UCI difirió entre todos los grupos ($p = 0,03$), con $20,63 \pm 1,92$ horas para paracetamol EV y $20,61 \pm 0,92$ horas para tramadol EV. Basado en estas mediciones, el equipo técnico de IETSI calculó una DM no significativa de $+0,02$ horas en la duración de la estancia en UCI entre ambos agentes ($-0,58$ a $+0,62$, $p = 0,947$)¹⁶. En cuanto a la seguridad, se encontraron diferencias significativas en la incidencia de náuseas y vómitos entre los cuatro grupos ($p < 0,01$), con una frecuencia del 0 % en el grupo paracetamol EV frente al 40 % en el grupo tramadol EV. A partir de estos datos, el equipo técnico de IETSI identificó que el riesgo de presentar náuseas y vómitos en aquellos que recibieron tramadol EV fue 2,67 veces el riesgo de aquellos que recibieron paracetamol EV (RR: $2,67$, IC 95 %: $2,00$ a $3,54$, $p < 0,001$)¹⁷.

Respecto al análisis crítico, aunque se observaron características basales similares entre los grupos de comparación, no se reportó la distribución de la clasificación ASA por grupos, lo que podría afectar la comparabilidad entre los tratamientos. Se evidenció un menor puntaje VAS promedio en el grupo con paracetamol EV, con un menor riesgo de presentar náuseas y vómitos comparado con tramadol EV. Sin embargo, la reducción promedio del dolor no alcanzó una diferencia mínima clínicamente importante de $-1,7$ cm y el seguimiento se limitó a las primeras 12 horas del postoperatorio, lo que sugiere un beneficio limitado restringido únicamente al periodo postoperatorio inmediato (Olsen et al., 2017). Asimismo, este ECA presentó un alto riesgo de sesgo según la herramienta RoB 1.0 (**Tabla S6, Anexo C: Resultados de las herramientas utilizadas para la evaluación de la calidad de la evidencia, Material suplementario**). Se identificó un alto riesgo de sesgo de notificación debido a la ausencia de un protocolo previamente publicado. Por otro lado, se observó un riesgo poco claro de sesgo de selección, dado que no se especifican los métodos utilizados para la generación de la secuencia aleatoria

¹⁴ El valor de la DM fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `ttesti 50 0.42 0.64 50 1.78 0.71` en el software Stata 19.0

¹⁵ El valor de la DM fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `ttesti 50 8.72 2.72 50 8.51 2.07` en el software Stata 19.0

¹⁶ El valor de la DM fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `ttesti 50 20.63 1.92 50 20.61 0.92` en el software Stata 19.0

¹⁷ El valor de la RR fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `csi 20 30 0 50` en el software Stata 19.0

ni el ocultamiento de la asignación, lo que genera dudas sobre si las características basales no medidas estaban equilibradas entre los grupos. Adicionalmente, se reportó un riesgo poco claro de sesgo de detección y de realización, ya que no se detalla explícitamente si los participantes, el personal y los evaluadores de los desenlaces estuvieron cegados, lo cual podría haber influido en las mediciones. Por último, el ECA no presenta una declaración formal de conflictos de interés ni de financiamiento, lo que genera incertidumbre respecto a la independencia editorial. En síntesis, este ECA sugiere que paracetamol EV podría proporcionar un mejor control del dolor durante las primeras 12 horas del postoperatorio comparado con tramadol EV ambos como adyuvantes de fentanilo, sin alcanzar una DMI. Asimismo, paracetamol EV se asocia con una menor incidencia de náuseas y vómitos, aunque con un efecto similar en cuanto al tiempo de extubación y la duración de la estancia en UCI en pacientes adultos postoperados admitidos en UCI con dolor agudo postoperatorio.

En términos generales, la GPC de Devlin et al. recomienda el uso tanto de paracetamol EV como ketamina EV como adyuvantes de los opioides en un enfoque de analgesia multimodal en adultos críticamente enfermos, sin establecer preferencia por alguno de ellos (Devlin et al., 2018). Además, los ECA que sustentan la recomendación sobre el uso de paracetamol EV fueron realizados en población adulta y no realizaron comparaciones directas entre paracetamol EV y otro agente activo, lo que limita la aplicabilidad de la recomendación a la población objetivo de la presente ETS, que incluye a la población pediátrica. En ese sentido, esta GPC no orienta sobre la elección de una alternativa específica para la población objetivo.

En cuanto a los ECA incluidos, todos fueron realizados en población adulta, por ello, no se dispone en la actualidad con evidencia para la población pediátrica, la que también forma parte de la PICO de la presente ETS. Además, los ECA incluidos presentan escasa información sobre las características basales de los participantes, lo que dificulta la comparabilidad entre grupos de tratamiento (Arslan et al., 2018; Dilmen et al., 2016; Oreskovic et al., 2014). Adicionalmente, ninguno de los estudios incluyó pacientes con ASA mayor de III ni pacientes intubados en UCI, lo que compromete su validez externa y representatividad para la población de pacientes críticos con dolor postoperatorio agudo. En todos los casos, la analgesia multimodal se basó en el uso de opioides actualmente disponibles en el petitorio farmacológico institucional de EsSalud, específicamente la morfina (Dilmen et al., 2016; Oreskovic et al., 2014) y fentanilo (Arslan et al., 2018).

Respecto al control del dolor, el ECA de Dilmen et al. (Dilmen et al., 2016) no encontró diferencias significativas entre paracetamol EV y metamizol EV, mientras que, el ECA de Oreskovic et al. (Oreskovic et al., 2014) reportó un menor puntaje promedio en la escala VAS en el grupo tratado con metamizol EV a partir de las 6 horas de seguimiento (Oreskovic et al., 2014). Por otro lado, el ECA de Arslan et al. (Arslan et al., 2018) mostró una reducción significativa del dolor con paracetamol EV en comparación con tramadol EV. Sin embargo, este beneficio no alcanzó la DMI de -1,7 cm (o -17 mm) establecida previamente en una revisión sistemática para la evaluación con la VAS en pacientes con

dolor agudo, independientemente de la condición clínica, la edad y la intervención (Olsen et al., 2017). Esto sugiere que el beneficio adicional observado con paracetamol EV sobre tramadol EV podría no ser percibido como importante por los pacientes. Además, los efectos comparativos reportados en los tres ECA se limitaron a un periodo de 12 a 24 horas postoperatorias, lo cual impide determinar si el beneficio persiste en un periodo de seguimiento más prolongado.

Respecto al consumo de opiáceos, ninguno de los estudios incluidos identificó diferencias estadísticamente significativas entre paracetamol EV y los comparadores (tramadol EV o metamizol EV) en pacientes sometidos a CABG (Arslan et al., 2018), craneotomía (Dilmen et al., 2016) o artoplastía total de cadera (Oreskovic et al., 2014), respectivamente. Si bien estos procedimientos motivaron el ingreso de los pacientes a UCI en el periodo postoperatorio, las cirugías evaluadas en los tres ECA no son representativas de la totalidad de procedimientos quirúrgicos que pueden requerir ingreso a UCI en el postoperatorio. De manera similar, no se encontraron diferencias en los desenlaces de tiempo de extubación ni duración de la estancia en UCI. En cuanto a la seguridad, aunque no todos los estudios evaluaron de forma integral los eventos adversos asociados al uso de opioides, se evidenció un mayor riesgo de náuseas y vómitos con tramadol EV en comparación con paracetamol EV (Arslan et al., 2018) mientras que no se hallaron diferencias al comparar paracetamol EV con metamizol EV (Dilmen et al., 2016; Oreskovic et al., 2014). Ninguno de los estudios reportó desenlaces relacionados con calidad de vida. Desde un punto de vista metodológico, el riesgo de sesgo de los estudios incluidos osciló entre poco claro (Dilmen et al., 2016) y alto (Arslan et al., 2018; Oreskovic et al., 2014), principalmente debido a limitaciones en la generación y ocultamiento de la aleatorización, el cegamiento de participantes y evaluadores, y la falta de protocolos previamente registrados, lo que compromete la confianza en los hallazgos.

En el contexto de EsSalud, los pacientes pediátricos y adultos, que requieren manejo en la UCI con dolor postoperatorio agudo moderado y que solo pueden recibir terapia EV, podrían recibir otros fármacos en el marco de la terapia analgésica multimodal. Entre las alternativas disponibles se encuentran analgésicos no opioides como metamizol, ketamina y tramadol, así como adyuvantes como lidocaína empleada para bloqueos nerviosos o de manera tópica. Si bien la evidencia encontrada sugiere un posible beneficio adicional de paracetamol EV sobre tramadol EV en el control del dolor, este beneficio no resultó clínicamente relevante. Asimismo, no se identificaron beneficios adicionales al comparar paracetamol EV con metamizol EV en términos de alivio del dolor, reducción del consumo acumulado de morfina ni eventos adversos. Adicionalmente, tanto el número limitado de tipos de cirugías abordadas como motivo de ingreso a UCI y el mejor estado funcional según la clasificación ASA de los pacientes sugieren que la población incluida en los estudios no sería representativa de la totalidad de la población de la PICO del presente dictamen. Por ello, paracetamol EV carece, en la actualidad, de un sustento técnico que justifique su uso en la población objetivo evaluada.

A partir de la información presentada previamente se consideraron los siguientes aspectos: i) Los pacientes pediátricos y adultos, que requieren manejo en la UCI con dolor postoperatorio agudo moderado y que solo pueden recibir terapia EV, disponen actualmente de opciones terapéuticas en EsSalud en el marco de la terapia analgésica multimodal. Estas incluyen analgésicos no opioides como metamizol, ketamina y tramadol, así como adyuvantes como lidocaína; ii) La GPC incluida brinda recomendaciones a favor del uso tanto de paracetamol EV como ketamina EV como adyuvantes al uso de opioides, sin emitir una recomendación de preferencia por alguna de estas opciones; iii) Un ECA no identificó diferencias significativas entre paracetamol EV y metamizol EV en el control del dolor postoperatorio inmediato, mientras que otro ECA reportó un menor puntaje VAS en el grupo tratado con metamizol EV. Por otro lado, un tercer ECA encontró una reducción del dolor con paracetamol EV que no fue clínicamente importante frente a tramadol EV. Asimismo, ninguno de los ECA identificó diferencias entre paracetamol EV y los comparadores en términos del consumo de opioides, tiempo de extubación ni estancia en UCI. En cuanto al perfil de seguridad, un ECA reportó una mayor incidencia de náuseas y vómitos con tramadol EV, mientras que los otros dos ECA no reportaron diferencias en los eventos adversos entre paracetamol EV y metamizol EV; iv) Los ECA incluidos abordaron únicamente población adulta, con mejor estado funcional según la clasificación ASA y se limitaron a ciertos tipos de cirugía que motivaron el ingreso a UCI para el manejo postoperatorio, lo que no sería representativo de la totalidad de la población objetivo del presente dictamen. Además, los estudios presentaron un riesgo de sesgo entre alto y poco claro, lo que compromete la confianza en sus hallazgos. Adicionalmente, dado que los estimados comparativos descritos se limitaron a un periodo de 12 a 24 horas postoperatorias, se desconoce la eficacia y seguridad más allá de las 24 horas del postoperatorio; v) En consecuencia, al no evidenciarse un beneficio claro frente a las alternativas disponibles en el contexto de EsSalud, el IETSI no justifica el uso de paracetamol EV en la población objetivo evaluada.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) no aprueba el uso de paracetamol endovenoso en pacientes pediátricos y adultos que requieren manejo en la unidad de cuidados intensivos con dolor postoperatorio agudo moderado y que solo pueden recibir terapia endovenosa.

Asimismo, el equipo técnico del IETSI se mantiene a la expectativa de nueva evidencia proveniente de estudios clínicos controlados, con una metodología robusta, que pueda proporcionar información objetiva y confiable sobre esta tecnología en la población objetivo del presente dictamen.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Altun, D., Çınar, Ö., Özker, E., & Türköz, A. (2017). The effect of tramadol plus paracetamol on consumption of morphine after coronary artery bypass grafting. *Journal of Clinical Anesthesia*, 36, 189–193. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2016.10.030>
- 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), 248–273. <https://doi.org/10.1097/ALN.0B013E31823C1030>
- Armstrong, R., Fayaz, A., Manning, G. L. P., Moonesinghe, S. R., Oliver, C. M., Wagstaff, D., Bedford, J., Sahni, A., McGuckin, D., Gilhooly, D., Santos, C., Wilson, J., Martin, P., Singleton, G., Edwards, K., Vindrola-Padros, C., Warnakulasuriya, S., Dorey, J., Leemans, I., ... Brett, S. (2023). Predicting severe pain after major surgery: a secondary analysis of the Peri-operative Quality Improvement Programme (PQIP) dataset. *Anaesthesia*, 78(7), 840–852. <https://doi.org/10.1111/ANAE.15984>
- Arslan, Y., Kudsioğlu, T., Yapıcı, N., & Aykac, Z. (2018). Administration of Paracetamol, Diclofenac Sodium, And Tramadol in Postoperative Analgesia After Coronary Artery Bypass Surgery. *Journal Of Cardio-Vascular-Thoracic Anaesthesia and Intensive Care Society*. <https://doi.org/10.5222/gkdad.2018.023>
- Artime, C. A., Aijazi, H., Zhang, H., Syed, T., Cai, C., Gumbert, S. D., Ferrario, L., Normand, K. C., Williams, G. W., & Hagberg, C. A. (2018). SCHEDULED INTRAVENOUS ACETAMINOPHEN IMPROVES PATIENT SATISFACTION WITH POSTCRANIOTOMY PAIN MANAGEMENT: A PROSPECTIVE, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND STUDY. *Journal of neurosurgical anesthesiology*, 30(3), 231. <https://doi.org/10.1097/ANA.0000000000000461>
- Asgar Pour, H. (2017). Association Between Acute Pain and Hemodynamic Parameters in a Postoperative Surgical Intensive Care Unit. *AORN journal*, 105(6), 571–578. <https://doi.org/10.1016/J.AORN.2017.04.006>
- Aubrun, F., Nouette-Gaulain, K., Fletcher, D., Belbachir, A., Lè Ne Beloeil, H., Carles, M., Cuvillon, P., Dadure, C., Lebuffe, G., Marret, E., Martinez, V., Olivier, M., Sabourdin, N., & Zetlaoui, P. (2019). Revision of expert panel's guidelines on postoperative pain management. 38, 405–411. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2019.02.011>
- Blichfeldt-Eckhardt, M. R. (2018). From acute to chronic postsurgical pain: the significance of the acute pain response. *Danish Medical Journal*, 65(3), B5326. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29510808/>
- Burbridge, M., & Jaffe, R. (2016). *Intravenous acetaminophen significantly reduces pain after craniotomy: a randomized control trial*. Cochrane Library. <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01294781/full>
- Cattabriga, I., Pacini, D., Lamazza, G., Talarico, F., Di Bartolomeo, R., Grillone, G., & Bacchi Reggiani, L. (2007). Intravenous paracetamol as adjunctive treatment for postoperative pain after cardiac surgery: a double blind randomized controlled trial. *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 32(3), 527–531. <https://doi.org/10.1016/J.EJCTS.2007.05.017>

- CDA-AMC. (2024). *CADTH Health Technology Review: Opioid-Sparing Effects of IV Acetaminophen for Patients Undergoing Surgery*. 4(3). <https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pdf/htis/2024/RC1530-IV-Acetaminophen-Opioid.pdf>
- Chen, X., Chu, Q., Peng, Y., Chen, Y., Kaye, A. D., Liu, H., Yang, J., Wang, T., & Yu, W. (2025). Clinical practice guidelines for postoperative pain management in adults (2024 edition). *Journal of Anesthesia and Translational Medicine*, 4(3), 161–185. <https://doi.org/10.1016/j.jatmed.2025.09.001>
- Choi, W., Jelacic, S., Cain, K., & Richebe, P. (2014). *A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of perioperative intravenous acetaminophen in cardiac surgery*. Cochrane Library. <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01055796/full>
- Chou, R., Gordon, D. B., De Leon-Casasola, O. A., Rosenberg, J. M., Bickler, S., Brennan, T., Carter, T., Cassidy, C. L., Chittenden, E. H., Degenhardt, E., Griffith, S., Manworren, R., McCarberg, B., Montgomery, R., Murphy, J., Perkal, M. F., Suresh, S., Sluka, K., Strassels, S., ... Wu, C. L. (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. *Journal of Pain*, 17(2), 131–157. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.12.008>
- Coccolini, F., Corradi, F., Sartelli, M., Coimbra, R., Kryvoruchko, I. A., Leppaniemi, A., Doklestic, K., Bignami, E., Biancofiore, G., Bala, M., Marco, C., Damaskos, D., Biffi, W. L., Fugazzola, P., Santonastaso, D., Agnoletti, V., Sbarbaro, C., Nacoti, M., Hardcastle, T. C., ... Malbrain, M. L. N. G. (2022). Postoperative pain management in non-traumatic emergency general surgery: WSES-GAIS-SIAARTI-AAST guidelines. En *World Journal of Emergency Surgery* (Vol. 17, Número 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13017-022-00455-7>
- Devlin, J. W., Skrobik, Y., Gélinas, C., Needham, D. M., Slooter, A. J. C., Pandharipande, P. P., Watson, P. L., Weinhouse, G. L., Nunnally, M. E., Rochweg, B., Balas, M. C., Van Den Boogaard, M., Bosma, K. J., Brummel, N. E., Chanques, G., Denehy, L., Drouot, X., Fraser, G. L., Harris, J. E., ... Alhazzani, W. (2018). Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Critical Care Medicine*, 46(9), E825–E873. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003299>
- DIGEMID. (2020). *Consulta Fichas Técnicas de Productos Farmacéuticos. Paracetamol 10 mg/ml solución para Perfusión*. https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTécnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2020/EE01019_FT_V01.pdf
- DIGEMID. (2021a). *Consulta Fichas Técnicas de Productos Farmacéuticos. Arcet® Paracetamol 10mg/ml solución para perfusión*. https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTécnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2021/EE10259_FT_V01.pdf
- DIGEMID. (2021b). *Consulta Fichas Técnicas de Productos Farmacéuticos. Leniol® Paracetamol 10mg/ml solución para perfusión*. https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTécnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2021/EE09431_FT_V01.pdf
- DIGEMID. (2022). *Consulta Fichas Técnicas de Productos Farmacéuticos. Dolox Forte® Paracetamol 10mg/ml solución para perfusión*. https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTécnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2022/EE11170_FT_V01.pdf

- DIGEMID. (2023a). *Consulta Fichas Técnicas de Productos Farmacéuticos. Feverach® Paracetamol 10mg/ml solución para perfusión.* https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2023/EE12217_FT_V01.pdf
- DIGEMID. (2023b). *Consulta Fichas Técnicas de Productos Farmacéuticos. Paracetamol® Paracetamol 10mg/ml solución para perfusión.* https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2023/EE11589_FT_V01.pdf
- DIGEMID. (2024a). *Consulta Fichas Técnicas de Productos Farmacéuticos. Dolfever® Paracetamol 10mg/ml solución para perfusión.* https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2024/EE07184_FT_V01.pdf
- DIGEMID. (2024b). *Consulta Fichas Técnicas de Productos Farmacéuticos. Magnadol® Paracetamol 10mg/ml solución para perfusión.* https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2024/EE13140_FT_V01.pdf
- DIGEMID-MINSA. (2020). *Paracetamol 10 mg/ml inyectable para el tratamiento del dolor moderado postoperatorio en pacientes adultos y niños, en quienes no es posible utilizar la vía de administración oral. Evaluación de tecnología sanitaria. Revisión rápida N° 03-2020.* <https://api-repositorio-digemid.minsa.gob.pe/server/api/core/bitstreams/3954b046-bb17-402f-923a-3730c3406fbb/content>
- Dilmen, O. K., Akcil, E. F., Tunali, Y., Karabulut, E. S., Bahar, M., Altindas, F., Vehid, H., & Yentur, E. (2016). Postoperative analgesia for supratentorial craniotomy. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 146, 90–95. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2016.04.026>
- Douzjian, D. J., & Kulik, A. (2017). Old Drug, New Route: A Systematic Review of Intravenous Acetaminophen After Adult Cardiac Surgery. En *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* (Vol. 31, Número 2, pp. 694–701). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2016.03.134>
- El-Boghdady, K., Levy, N. A., Fawcett, W. J., Knaggs, R. D., Laycock, H., Baird, E., Cox, F. J., Eardley, W., Kemp, H., Malpus, Z., Partridge, A., Partridge, J., Patel, A., Price, C., Robinson, J., Russon, K., Walumbe, J., & Lobo, D. N. (2024). Peri-operative pain management in adults: a multidisciplinary consensus statement from the Association of Anaesthetists and the British Pain Society. *Anaesthesia*, 79(11), 1220–1236. <https://doi.org/10.1111/anae.16391>
- EMA. (2025). *European Medicines Agency (EMA)*. <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
- Engelman, D. T., Ben Ali, W., Williams, J. B., Perrault, L. P., Reddy, V. S., Arora, R. C., Roselli, E. E., Khoynezhad, A., Gerdisch, M., Levy, J. H., Lobdell, K., Fletcher, N., Kirsch, M., Nelson, G., Engelman, R. M., Gregory, A. J., & Boyle, E. M. (2019). Guidelines for Perioperative Care in Cardiac Surgery: Enhanced Recovery After Surgery Society Recommendations. *JAMA surgery*, 154(8), 755–766. <https://doi.org/10.1001/JAMASURG.2019.1153>
- FDA. (2010). *Acetaminophen*. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022450lbl.pdf
- Freo, U., Ruocco, C., Valerio, A., Scagnol, I., Nisoli, E., & Murphy, L. (2021). Clinical Medicine Paracetamol: A Review of Guideline Recommendations. *J. Clin. Med*, 10, 3420. <https://doi.org/10.3390/jcm10153420>

- Gélinas, C. (2007). Management of pain in cardiac surgery ICU patients: have we improved over time? *Intensive & critical care nursing*, 23(5), 298–303. <https://doi.org/10.1016/J.ICCN.2007.03.002>
- Ghaffaripasand, F., Dadgostar, E., Ilami, G., Shoaee, F., Niakan, A., Aghabaklou, S., Ghadimi, M., Goudarzi, S., Dehghankhalili, M., & Alavi, M. H. (2020). Intravenous Acetaminophen (Paracetamol) for Postcraniotomy Pain: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *World Neurosurgery*, 134, 569–576. <https://doi.org/10.1016/J.WNEU.2019.11.066>
- Grant, M. C., Chappell, D., Gan, T. J., Manning, M. W., Miller, T. E., Brodt, J. L., Shaw, A. D., Engelman, D., Mythen, M., Guinn, N. R., Aronson, S., Schwartz, J., Arora, R. C., Morton-Bailey, V., Brudney, C. S., Bennett-Guerrero, E., Reddy, V. S., Guzzi, L., Brown, J., & Crisafi, C. (2023). Pain management and opioid stewardship in adult cardiac surgery: Joint consensus report of the PeriOperative Quality Initiative and the Enhanced Recovery After Surgery Cardiac Society. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 166(6), 1695-1706.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2023.01.020>
- Grant, M. C., Crisafi, C., Alvarez, A., Arora, R. C., Brindle, M. E., Chatterjee, S., Ender, J., Fletcher, N., Gregory, A. J., Gunaydin, S., Jahangiri, M., Ljungqvist, O., Lobdell, K. W., Morton, V., Reddy, V. S., Salenger, R., Sander, M., Zarbock, A., & Engelman, D. T. (2024). Perioperative Care in Cardiac Surgery: A Joint Consensus Statement by the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Cardiac Society, ERAS International Society, and The Society of Thoracic Surgeons (STS). *Annals of Thoracic Surgery*, 117(4), 669–689. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2023.12.006>
- Greenberg, S., Murphy, G. S., Avram, M. J., Shear, T., Benson, J., Parikh, K. N., Patel, A., Newmark, R., Patel, V., Bailes, J., & Szokol, J. W. (2018). Postoperative Intravenous Acetaminophen for Craniotomy Patients: A Randomized Controlled Trial. *World neurosurgery*, 109, e554–e562. <https://doi.org/10.1016/J.WNEU.2017.10.021>
- Guillou, N., Tanguy, M., Seguin, P., Branger, B., Campion, J. P., & Mallédant, Y. (2003). The effects of small-dose ketamine on morphine consumption in surgical intensive care unit patients after major abdominal surgery. *Anesthesia and analgesia*, 97(3), 843–847. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000075837.67275.36>
- Hilleman, D. E., Malesker, M. A., Aurit, S. J., & Morrow, L. (2020). Evidence for the Efficacy of an Opioid-Sparing Effect of Intravenous Acetaminophen in the Surgery Patient: A Systematic Review. *Pain medicine (Malden, Mass.)*, 21(12), 3301–3313. <https://doi.org/10.1093/PM/PNAA256>
- Horn, R., Hendrix, J. M., & Kramer, J. (2024). Postoperative Pain Control. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544298/>
- Jelacic, S., Bollag, L., Bowdle, A., Rivat, C., Cain, K. C., & Richebe, P. (2016). Intravenous Acetaminophen as an Adjunct Analgesic in Cardiac Surgery Reduces Opioid Consumption But Not Opioid-Related Adverse Effects: A Randomized Controlled Trial. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 30(4), 997–1004. <https://doi.org/10.1053/J.JVCA.2016.02.010>
- Lee, S., Koo, C. H., Bae, Y. K., & Ryu, J. H. (2025). Efficacy of intravenous acetaminophen as adjunct analgesia in patients undergoing cardiovascular surgery: a systematic review and meta-analysis. *The Korean journal of pain*, 38(3), 320–331. <https://doi.org/10.3344/KJP.25063>
- Liu, Y., Xiao, S., Yang, H., Lv, X., Hou, A., Ma, Y., Jiang, Y., Duan, C., Mi, W., Yang, J., Liu, D., Li, M., Zhang, J., Yang, Y., Diao, Y., Han, R., Song, S., Li, N., Yue, X., ... Zhang, T.

- (2023). Postoperative pain-related outcomes and perioperative pain management in China: a population-based study. *The Lancet regional health. Western Pacific*, 39. <https://doi.org/10.1016/J.LANWPC.2023.100822>
- Maeßen, T., Korir, N., Van de Velde, M., Kennes, J., Pogatzki-Zahn, E., Wu, C., Van de Velde, M., Joshi, G. P., Pogatzki-Zahn, E., Dewinter, G., Kehlet, H., Bonnet, M. P., Rawal, N., Volk, T., Lavand'homme, P., Beloeil, H., Raeder, J., Sauter, A., Albrecht, E., ... Freys, S. (2023). Pain management after cardiac surgery via median sternotomy. *European Journal of Anaesthesiology*, 40(10), 758–768. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001881>
- Mamoun, N. F., Lin, P., Zimmerman, N. M., Mascha, E. J., Mick, S. L., Insler, S. R., Sessler, D. I., & Duncan, A. E. (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>
- Mekonnen, Z. A., Melesse, D. Y., Kassahun, H. G., Flatie, T. D., Workie, M. M., & Chekol, W. B. (2021). Prevalence and Contributing Factors Associated with Postoperative Pain in Pediatric Patients: A Cross-Sectional Follow-up Study. *Perioperative Care and Operating Room Management*, 23, 100159. <https://doi.org/10.1016/J.PCORM.2021.100159>
- Memis, D., Inal, M. T., Kavalci, G., Sezer, A., & Sut, N. (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), 458–462. <https://doi.org/10.1016/J.JCRC.2009.12.012>
- Mertes, P. M., Kindo, M., Amour, J., Baufreton, C., Camilleri, L., Caus, T., Chatel, D., Cholley, B., Curtil, A., Grimaud, J. P., Houel, R., Kattou, F., Fellahi, J. L., Guidon, C., Guinot, P. G., Lebreton, G., Marguerite, S., Ouattara, A., Provenchère Fruithiot, S., ... Charbonneau, H. (2022). Guidelines on enhanced recovery after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass or off-pump. *Anaesthesia, critical care & pain medicine*, 41(3). <https://doi.org/10.1016/J.ACCPM.2022.101059>
- NICE. (2020). *Perioperative care in adults*. NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng180/chapter/recommendations>
- Olsen, M. F., Bjerre, E., Hansen, M. D., Hilden, J., Landler, N. E., Tendal, B., & Hróbjartsson, A. (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). <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0775-3>
- Oreskovic, Z., Bicanic, G., Hrabac, P., Tripkovic, B., & Delimar, D. (2014). Treatment of postoperative pain after total hip arthroplasty: Comparison between metamizol and paracetamol as adjunctive to opioid analgesics - Prospective, double-blind, randomised study. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, 134(5), 631–636. <https://doi.org/10.1007/s00402-014-1979-7>
- Osorio, D., Maldonado, D., Rijs, K., van der Marel, C., Klimek, M., & Calvache, J. A. (2024). Efficacy of different routes of acetaminophen administration for postoperative pain in children: a systematic review and network meta-analysis. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie*, 71(8), 1103–1116. <https://doi.org/10.1007/S12630-024-02760-Y>
- Sivakumar, W., Jensen, M., Martinez, J., Tanana, M., Duncan, N., Hoesch, R., Riva-Cambrin, J. K., Kilburg, C., Ansari, S., & House, P. A. (2019). Intravenous acetaminophen for postoperative supratentorial craniotomy pain: a prospective, randomized, double-blinded,

placebo-controlled trial. *Journal of neurosurgery*, 130(3), 766–772.
<https://doi.org/10.3171/2017.10.JNS171464>

- Verchère, E., Grenier, B., Mesli, A., Siao, D., Sesay, M., & Maurette, P. (2002). Postoperative pain management after supratentorial craniotomy. *Journal of neurosurgical anesthesiology*, 14(2), 96–101. <https://doi.org/10.1097/00008506-200204000-00002>
- Vicente-Herrero, M. T., Delgado-Bueno, S., Bandrés-Moyá, F., Ramírez-Iñiguez-de-la-Torre, M. V., Capdevilla-García, L., Vicente-Herrero, M. T., Delgado-Bueno, S., Bandrés-Moyá, F., Ramírez-Iñiguez-de-la-Torre, M. V., & Capdevilla-García, L. (2018). Valoración del dolor. Revisión comparativa de escalas y cuestionarios. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 25(4), 228–236. <https://doi.org/10.20986/RESED.2018.3632/2017>
- Wheeler, K. E., Grilli, R., Centofanti, J. E., Martin, J., Gelinias, C., Szumita, P. M., Devlin, J. W., Chanques, G., Alhazzani, W., Skrobik, Y., Kho, M. E., Nunnally, M. E., Gagarine, A., Ergan, B. A., Fernando, S., Price, C., Lewin, J., & Rochweg, B. (2020). Adjuvant Analgesic Use in the Critically Ill: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical care explorations*, 2(7), E0157. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000157>
- Zeilmaker-Roest, G., de Vries-Rink, C., van Rosmalen, J., van Dijk, M., de Wildt, S. N., Knibbe, C. A. J., Koomen, E., Jansen, N. J. G., Kneyber, M. C. J., Maebe, S., Van den Berghe, G., Haghedooren, R., Vlasselaers, D., Bogers, A. J. J. C., Tibboel, D., & Wildschut, E. D. (2024). Intermittent intravenous paracetamol versus continuous morphine in infants undergoing cardiothoracic surgery: a multi-center randomized controlled trial. *Critical Care* 2024 28:1, 28(1), 143-. <https://doi.org/10.1186/S13054-024-04905-3>
- Zhao, H., Yang, S., Wang, H., Zhang, H., & An, Y. (2019). Non-opioid analgesics as adjuvants to opioid for pain management in adult patients in the ICU: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Critical Care*, 54, 136–144. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2019.08.022>

VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ANEXO A: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Tabla S1. Estrategia de Búsqueda para PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 6 de noviembre 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 Datri[tiab]) AND (Administration, Intravenous[Mesh] OR Intravenous[tiab] OR Inject*[tiab]) AND (Systematic Review[tiab] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[tiab] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[tiab] OR Practice Guideline[tiab] OR Guideline*[tiab] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[tiab] OR Randomized Controlled Trial[tiab] OR Random*[tiab] 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[tiab] OR (Review[tiab] AND Literature[tiab]))	717

Tabla S2. Estrategia de Búsqueda para Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 6 de noviembre de 2025	Resultado
Estrategia	#1 MH Pain, Postoperative	1031
	#2 (Post-Operative NEAR/1 Pain*):ti,ab,kw	7322
	#3 (Postoperative NEAR/1 Pain*):ti,ab,kw	49403
	#4 (Post-Surgical NEAR/1 Pain*):ti,ab,kw	606
	#5 (Postsurgical NEAR/1 Pain*):ti,ab,kw	1199
	#6 (Acute NEAR/3 Pain*):ti,ab,kw	10357
	#7 (Persistent NEAR/3 Pain):ti,ab,kw	2509
	#8 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	60728
	#9 MH Acetaminophen	153
	#10 Acetaminophen*:ti,ab,kw	7996
	#11 Paracetamol:ti,ab,kw	8326
	#12 Tylenol:ti,ab,kw	233
	#13 Anacin:ti,ab,kw	2
	#14 Acephen:ti,ab,kw	0
	#15 Acetaco:ti,ab,kw	0
	#16 Panadol:ti,ab,kw	43
	#17 Datri:ti,ab,kw	0
	#18 #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	14087
	#19 MH Administration, Intravenous	1426
	#20 Intravenous:ti,ab,kw	112872
	#21 Inject*:ti,ab,kw	140641
	#22 #19 OR #20 OR #21	226855
	#23 #8 AND #18 AND #22	2675

Tabla S3. Estrategia de Búsqueda para LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 5 de noviembre de 2025		Resultado
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 cirugia) 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"	24

ANEXO B: ESTUDIOS EXCLUIDOS A TEXTO COMPLETO

Tabla S4. Motivos de exclusión de los documentos revisados a texto completo

Cita	Diseño o tipo de documento	Motivo de exclusión
(Aubrun et al., 2019)	GPC	No aborda pacientes que requieren manejo en la Unidad de Cuidados Intensivos
(Chen et al., 2025)	GPC	No aborda pacientes que requieren manejo en la Unidad de Cuidados Intensivos
(Chou et al., 2016)	GPC	No aborda pacientes que requieren manejo en la Unidad de Cuidados Intensivos
(Coccolini et al., 2022)	GPC	No aborda pacientes que requieren manejo en la Unidad de Cuidados Intensivos
(El-Boghdadly et al., 2024)	GPC	No presenta un sistema de gradación de la evidencia
(Engelman et al., 2019)	GPC	No aborda pacientes que requieren manejo en la Unidad de Cuidados Intensivos
(Grant et al., 2023)	GPC	No aborda pacientes que requieren manejo en la Unidad de Cuidados Intensivos
(Grant et al., 2024)	GPC	No aborda pacientes que requieren manejo en la Unidad de Cuidados Intensivos
(Maeßen et al., 2023)	GPC	No presenta un sistema de gradación de la evidencia
(Mertes et al., 2022)	GPC	No aborda pacientes que requieren manejo en la Unidad de Cuidados Intensivos
(NICE, 2020)	GPC	No aborda pacientes que requieren manejo en la Unidad de Cuidados Intensivos
(CDA-AMC, 2024)	ETS	No evalúa la tecnología en pacientes que requieren manejo en la Unidad de Cuidados Intensivos ni frente a comparadores activos de interés.
(DIGEMID-MINSA, 2020)	ETS	No evalúa la tecnología en pacientes que requieren manejo en la Unidad de Cuidados Intensivos.
(Douzjian & Kulik, 2017)	RS	No realiza un MA, por lo que no brinda mayor información que los estudios primarios ya incluidos en el presente dictamen de ETS.
(Freo et al., 2021)	RS	No realiza un MA, por lo que no brinda mayor información que los estudios primarios ya incluidos en el presente dictamen de ETS.
(Ghaffarpasand et al., 2020)	RS	No realiza un MA, por lo que no brinda mayor información que los estudios primarios ya incluidos en el presente dictamen de ETS.
(Hilleman et al., 2020)	RS	No realiza un MA, por lo que no brinda mayor información que los estudios primarios ya incluidos en el presente dictamen de ETS.
(Lee et al., 2025)	RS	No realiza un MA, por lo que no brinda mayor información que los estudios primarios ya incluidos en el presente dictamen de ETS.
(Osorio et al., 2024)	RS	No aborda la comparación activa de interés.
(Wheeler et al., 2020)	RS	No realiza un MA, por lo que no brinda mayor información que los estudios primarios ya incluidos en el presente dictamen de ETS.
(Zhao et al., 2019)	RS	No realiza un MA, por lo que no brinda mayor información que los estudios primarios ya incluidos en el presente dictamen de ETS.
(Altun et al., 2017)	ECA	No cuenta con un comparador activo.

Cita	Diseño o tipo de documento	Motivo de exclusión
(Artime et al., 2018)	ECA	No cuenta con un comparador activo.
(Burbridge & Jaffe, 2016)	ECA	Es un resumen de conferencia
(Choi et al., 2014)	ECA	Es un resumen de conferencia
(Cattabriga et al., 2007)	ECA	No cuenta con un comparador activo.
(Greenberg et al., 2018)	ECA	No cuenta con un comparador activo.
(Jelacic et al., 2016)	ECA	No cuenta con un comparador activo.
(Mamoun et al., 2016)	ECA	No cuenta con un comparador activo.
(Memis et al., 2010)	ECA	No cuenta con un comparador activo.
(Sivakumar et al., 2019)	ECA	No cuenta con un comparador activo.
(Verchère et al., 2002)	ECA	Se brinda la intervención frente a un comparador que no es de interés.
(Zeilmaker-Roest et al., 2024)	ECA	No cuenta con un comparador activo.

ANEXO C: RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA LA EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Tabla S5. Evaluación metodológica de guías de práctica clínica según los dominios 3 y 6 del instrumento AGREE-II

Dominios e ítems	Devlin et al., 2018
Dominio 3 - Rigor en la Elaboración	
Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	7
Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	7
Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	7
Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	7
Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	7
Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	7
La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	1
Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	4
Subtotal del dominio	47
	81%
Dominio 6 - Independencia Editorial	
Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía.	7
Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador	7
Subtotal del dominio	14
	100%
Total	91%

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 S6. Evaluación metodológica del riesgo de sesgo según el instrumento RoB 1.0 de Cochrane

Autor (año)	Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
	Generación de la secuencia aleatoria	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
Dilmen (2016)	a		b				
Oreskovic (2014)		c		d		e	
Arslan (2018)	f	g	h	i		j	

Los círculos verdes indican bajo riesgo de sesgo, los rojos alto riesgo de sesgo, y los amarillos riesgo de sesgo poco claro.

- Riesgo de sesgo poco claro debido a que no se presenta de manera explícita los métodos para la generación de la secuencia aleatoria.
- Riesgo de sesgo poco claro debido a que no se cuenta con suficiente información sobre el cegamiento del personal encargado de preparar y administrar las intervenciones.
- Riesgo de sesgo poco claro debido a que no se cuenta con suficiente información sobre el método empleado para el ocultamiento de la asignación.
- Riesgo de sesgo poco claro debido a que no se cuenta con suficiente información sobre el impacto de asignar la evaluación de desenlaces a personal no incluido en el estudio en el sesgo de detección.
- Alto riesgo de sesgo debido a que no se cuenta con un protocolo publicado previamente al estudio.
- Riesgo de sesgo poco claro debido a que no se presenta de manera explícita los métodos para la generación de la secuencia aleatoria.
- Riesgo de sesgo poco claro debido a que no se cuenta con suficiente información sobre el método empleado para el ocultamiento de la asignación.
- Riesgo de sesgo poco claro debido a que no se cuenta con suficiente información sobre el cegamiento de los participantes y personal del estudio.
- Riesgo de sesgo poco claro debido a que no se cuenta con suficiente información sobre el cegamiento del personal evaluador de los desenlaces.
- Alto riesgo de sesgo debido a que no se cuenta con un protocolo publicado previamente al estudio.