



INSTITUTO
SALVADOREÑO
DEL SEGURO
SOCIAL

PARACETAMOL IV

ETS



ENERO DE 2020

Sección de Regulación de medicamentos.

Contenido

1.	DATOS DE LA SOLICITUD	3
2.	IDENTIFICACIÓN DEL MEDICAMENTO	3
3.	DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA DE SALUD.....	3
	Conducto arterioso persistente (CAP):	3
	En el manejo de dolor post operatorio en la paciente post cesárea:	4
4.	TRATAMIENTO ACTUAL/ COMPARADOR	4
5.	INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA.....	4
a)	Mecanismo de acción:	4
b)	Indicaciones clínicas aprobadas en agencias reguladoras:	4
c)	Posología, forma de preparación y administración:	4
d)	Uso en poblaciones especiales:	5
e)	Contraindicaciones	6
f)	Precauciones	6
g)	Efectos Adversos:	6
6.	METODOLOGÍA	7
7.	EVALUACIÓN DE LA EFICACIA/SEGURIDAD	7
8.	Terapias más utilizadas en base a la literatura.....	11
	Cierre de ducto arterioso persistente.....	11
9.	Guías Práctica Clínica.	12
	Manejo del dolor	12
10.	EVALUACIONES PREVIAS POR ORGANISMOS INDEPENDIENTES Y POLÍTICAS DE COBERTURA.....	12
11.	EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA PARA EL PACIENTE	13
12.	EVALUACIÓN DE LA DISPONIBILIDAD	13
13.	EVALUACIONES ECONÓMICAS PUBLICADAS.....	13
14.	EVALUACIÓN DE COSTOS.....	13
15.	ESTIMACIÓN DE LA POBLACIÓN DIANA.....	14
16.	EVALUACIÓN DEL IMPACTO PRESUPUESTARIO.....	14
17.	DETERMINACIÓN DEL VALOR TERAPÉUTICO	14
	Cierre de ducto arterioso	14
	Manejo del dolor postoperatorio (cesárea)	15
18.	CONCLUSIONES	16
	Eficacia	16
	Seguridad	16
	Conveniencia	16
	Disponibilidad.....	16
	Costo	16
19.	RECOMENDACIONES	16
20.	DICTAMEN TÉCNICO.....	16
Anexo.....		17
	Tabla de costos por registro sanitario.	17
	Algoritmo de tratamiento de academia americana de pediatría.....	17
	Analgesia según procedimiento e intensidad del dolor. (Asociación española de cirugía mayor ambulatoria 2012).....	18
	Resumen de intervenciones para el manejo post operatorio del dolor (Asociación norteamericana de anestesiología) (7).....	19
21.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	19

AUTORES / REVISORES



Revisores: Equipo Técnico RTM.

Tipo de informe: Informe de Respuesta Rápida.

Financiamiento: Recursos propios del Instituto Salvadoreño del Seguro Social.

Declaración de conflicto de Intereses del Autor: ver declaración en anexo al final del informe.

Declaración de conflicto de Intereses de los Revisores: Todos los miembros del equipo de RTS han declarado que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de esta evaluación o que pueda competir con el interés primario y los objetivos de este documento e influir en su juicio profesional al respecto.

Nota: Para la elaboración del Informe se ha adoptado parcialmente el Modelo de Informe utilizado en el Programa Madre versión 4.1 y Guía EE e IP del grupo de trabajo GÉNESIS (Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH).

Regulación Técnica en Salud

8° nivel, Oficinas Administrativas ISSS,
Alameda Juan Pablo II y 39 avenida norte, condominio El Salvador,
San Salvador, San Salvador, El Salvador, C.A.

1. DATOS DE LA SOLICITUD

- a) Medicamento: Paracetamol 100mg/10ml vía endovenosa
b) Indicación clínica solicitada: Cierre Ducto arterioso (PDA) y Analgesia posquirúrgica en pacientes obstétricas que presenten contraindicación al uso de AINES y/o opioides, derechohabientes con enfermedades crónicas descompensadas o sepsis, síndrome de HELLP.

- d) Servicio: Ginecología y Anestesiología.
e) Centro de atención: Hospital Materno Infantil 1° Mayo
f) Petición a título: Jefatura del Servicio en consenso con la especialidad.
g) Justificación de la solicitud:

Neonatos: efectivo en un 93% en el cierre de ductus arterioso persistente, con mínimo efectos secundarios, evita el riesgo de cierre quirúrgico en prematuros Obstetricia: analgesia postoperatoria en pacientes que presenten contraindicación al uso de AINES y/o opioides, derechohabientes con enfermedades crónicas descompensadas o sepsis y en casos de hipertermia maligna

Obstetricia: por ser centro de referencia nacional del seguro social se atienden derechohabientes con embarazo más complicaciones obstétricas como IRC, ICC, síndrome de HELLP, por lo que es imperativo tener una opción terapéutica adecuada para este grupo de pacientes

- h) Uso crónico: No
i) Número potencial de usuarios: Obstetricia: 150 / Neonatos: 30
j) Posicionamiento terapéutico sugerido por el solicitante: Primera línea en el tratamiento de ducto arterioso persistente y primera línea en analgesia obstétrica en pacientes que presenten contraindicación al uso de AINES y/o opioides.
k) Fecha recepción de la solicitud: 9-12-2020

2. IDENTIFICACIÓN DEL MEDICAMENTO

TABLA 1: DATOS DE IDENTIFICACIÓN DEL MEDICAMENTO

Código ISSS (cuando aplique)	
Nombre genérico	PARACETAMOL
Forma Farmacéutica	SOLUCION PARA PERFUSION
Concentración	10mg/ml
Vía de administración	INTRAVENOSA
Presentación	CAJA X 10 FRASCO DE POLIETILENO DE BAJA DENSIDAD (LDPE) NATURAL X 100 mL (PRESENTACIÓN COMERCIAL)
Fabricante	B. BRAUN MEDICAL ESPAÑA
País de fabricación	ESPAÑA
No. de Registro Sanitario	F032124082017
Grupo terapéutico	ANALGÉSICO NO OPIODE

Fuente: Dirección nacional de medicamentos.

3. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA DE SALUD.

Conducto arterioso persistente (CAP): La incidencia notificada de CAP en recién nacidos a término es de solo 1 de cada 2000 nacimientos, lo que representa del 5% al 10% de todas las cardiopatías congénitas. La incidencia de CAP en recién nacidos prematuros es mucho mayor, con informes que oscilan entre el 20% y el 60% (según la población y los criterios de diagnóstico). La mayor incidencia de CAP en el prematuro es atribuible a la falta de mecanismos normales de cierre debido a la inmadurez. La edad gestacional y el peso están íntimamente relacionados con el CAP en los recién nacidos prematuros. Específicamente, el CAP está presente en el 80% de los bebés que pesan menos de

1200 g al nacer, en comparación con el 40% de los bebés que pesan menos de 2000 g al nacer. Además, sintomática PDA está presente en 48% de los niños con un peso al nacer inferior a 1.000 g.

Los CAP hemodinámicamente significativos se han asociado con una morbilidad y una mortalidad significativas, que pueden llegar al 30%. (1,2)

En el manejo de dolor post operatorio en la paciente post cesárea: El método ideal es aquel que presenta buena seguridad, eficacia costo-efectivo, fácil de implementar y con un impacto mínimo en la carga de trabajo del personal. El objetivo principal es proporcionar alivio del dolor con baja incidencia de efectos secundarios y complicaciones. En este sentido, comúnmente se recomienda un enfoque multimodal basado en opioides.(3,4)

El parto por cesárea es el procedimiento quirúrgico mayor más común. En los Estados Unidos en 2014, 1,28 millones de mujeres se sometieron a cesárea, lo que representa el 32% de todos los partos. Para los proveedores de anestesia obstétrica que atienden a mujeres sometidas a cesárea, la administración de una analgesia posoperatoria eficaz es de primordial importancia por varias razones. En primer lugar, las mujeres consideran que evitar el dolor durante y después del parto por cesárea es su máxima prioridad. En segundo lugar, el dolor agudo después del parto por cesárea puede convertirse en dolor persistente, lo que puede resultar en un mayor uso de opioides, retraso en la recuperación funcional y mayor riesgo de depresión posparto. En tercer lugar, garantizar una analgesia eficaz puede optimizar el vínculo materno-neonatal y la lactancia materna después de la entrega. (5)

4. TRATAMIENTO ACTUAL/ COMPARADOR

Al momento no existen alternativas en el LOM que pueden ser útiles como comparador en el tratamiento de ducto arterioso persistente.

En relación al uso de acetaminofén para analgesia posquirúrgica en pacientes obstétricas, en el LOM existe acetaminofén vía oral con perfil de eficacia y seguridad comparable. El uso de opioides continúa siendo piedra angular en el tratamiento de la analgesia post operatoria, y al momento no hay literatura que respalde el reemplazo de fármacos opiáceos para analgesia postquirúrgica(4–10).

5. INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA

a) Mecanismo de acción:

Mientras que los Anti inflamatorios no esteroideos tradicionales inhiben la ciclo-oxigenasa (COX) a través de antagonismo competitivo con el ácido araquidónico por el sitio activo de la enzima, es probable que el paracetamol actúe como un factor reductor de un catión radical ferryl protoporfirina IX ($\text{Fe}^{4+} = \text{OPP}^+ +$) dentro del sitio de peroxidasa de COX. A su vez, esto genera radicales de tirosina que son interferen para la catalización de la oxidación amino ácidos. Los resultados de estudios revelan que el paracetamol es un inhibidor preferencial de la isoenzima COX-2, sin embargo, su efecto depende en gran medida del estado de oxidación/reducción ambiental(REDOX). (11)

b) Indicaciones clínicas aprobadas en agencias reguladoras:

Alivio o tratamiento sintomático del dolor ocasional leve o moderado, como dolor de cabeza, dental, muscular (contracturas) o de espalda (lumbalgia) y estados febriles en adultos y niños mayores de 12 años.(12,13)

c) Posología, forma de preparación y administración:

Este medicamento es de un solo uso. Todos los restos de solución no utilizados deben desecharse.

Antes de su administración el producto debe inspeccionarse visualmente para comprobar la ausencia de partículas o decoloración.

La solución de paracetamol se administra como una perfusión intravenosa durante 15 minutos.

Pacientes con peso ≤ 10 kg:

- La ampolla de vidrio, el vial de vidrio o la bolsa de Paracetamol 10 mg/ml solución para perfusión no debe colgarse como perfusión debido al pequeño tamaño del medicamento a administrar en esta población.
- El volumen a administrar se debe retirar de la ampolla, el vial o la bolsa, diluir en solución de cloruro de sodio 0.9% o solución de glucosa 5% hasta uno a diez (un volumen de Paracetamol 10 mg/ml solución para perfusión en nueve volúmenes de diluyente) y administrado durante 15 minutos.
- Se debe utilizar una jeringa de 5 o 10 ml para medir la dosis apropiada para el peso del niño y el volumen requerido. Sin embargo, ésta no debe exceder los 7.5 ml por dosis.
- El usuario debe consultar las guías de dosificación incluidas en la información del Producto

Posología

Peso del paciente	Dosis por administración	Volumen por administración	Volumen máximo de Paracetamol 10 mg/ml solución para perfusión por administración basada en los valores superiores de los límites de peso por grupo (ml) ***	Dosis diaria máxima
≤ 10 kg*	7.5 mg/kg	0.75 mL/kg	7.5 mL	30 mg/kg
> 10 kg a ≤ 33 kg	15 mg/kg	1.5 mL/kg	49.5 mL	60 mg/kg, sin exceder los 2 g

***Pacientes con menor peso requerirán volúmenes más pequeños.

- El intervalo mínimo entre cada administración debe ser al menos de 4 horas en pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina > 50 ml/min).
- El intervalo mínimo entre cada administración en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina 10-50 ml/min debe ser de al menos de 6 horas.
- El intervalo mínimo entre cada administración en pacientes que requieren hemodiálisis (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min debe ser de al menos de 8 horas
- La dosis máxima diaria no debe exceder 3 g (ver sección 4.4) en pacientes adultos con enfermedad hepática activa crónica o compensada, con insuficiencia hepatocelular, alcoholismo crónico, malnutrición crónica (reservas de glutatión hepático bajas), deshidratación, síndrome de Meulengracht Gilbert, con un peso menor de 50 kg.
- No administrar más de 4 dosis en 24 horas.

d) Uso en poblaciones especiales:

Usar con precaución en pacientes que presenten:

- Función hepática anormal e Insuficiencia hepatocelular (Índice Child-Pugh ≤ 9)
- Trastornos hepatobiliares
- Síndrome de Meulengracht Gilbert (ictericia familiar no hemolítica)
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min) (ver secciones 4.2. y 5.2)
- Alcoholismo crónico
- Malnutrición crónica (reservas bajas de glutatión hepático)
- Uso de nutrición parenteral total (TNP)
- Utilización de inductores enzimáticos
- Utilización de agentes hepatotóxicos
- Deficiencia genética de G-6-FD (favismo) podría producirse anemia hemolítica debido a la presencia de glutatión reducido tras la administración de paracetamol.
- Deshidratación.

e) Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, al clorhidrato de propacetamol (profármaco del paracetamol) o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia hepatocelular grave (Índice Child-Pugh > 9)

f) Precauciones

- Dosis mayores de las recomendadas conllevan un riesgo de lesión hepática muy grave. Los síntomas y signos clínicos de lesión hepática (incluyendo hepatitis fulminante, fallo hepático, hepatitis colestásica, hepatitis citolítica) suelen verse por primera vez después de dos días, y duran hasta un máximo de 4 a 6 días después de la administración. Debe administrarse tratamiento con un antídoto cuanto antes.
- El paracetamol puede causar reacciones cutáneas graves. Se debe informar a los pacientes sobre los primeros signos de reacciones cutáneas graves, y el uso del medicamento debe interrumpirse tras la primera aparición de erupción en la piel o cualquier otro signo de hipersensibilidad.
- Precaución al administrar flucloxacilina junto con paracetamol debido a que existe un mayor riesgo de acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto (AMDAA). Los pacientes con un riesgo alto de AMDAA son especialmente aquellos con insuficiencia renal grave, sepsis o desnutrición, sobre todo si utilizan las dosis máximas diarias de paracetamol. Tras la administración conjunta de flucloxacilina y paracetamol, se recomienda una vigilancia estrecha para detectar la aparición de trastornos acidobásicos, en concreto, AMDAA, incluida la búsqueda de 5- oxoprolina urinaria.

g) Efectos Adversos:

Sistema	Frecuentes	Raras	Muy raras	Desconocidas
Enfermedades de la sangre y el sistema linfático			Trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis	
Enfermedades del sistema inmunitario			Shock anafiláctico*, reacción de hipersensibilidad*, broncoespasmo	
Enfermedades metabólicas o nutricionales			acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto (AMDAA)**	
Enfermedades cardíacas				Taquicardia
Enfermedades vasculares		Hipotensión		
Enfermedades de la piel y el tejido subcutáneo			Reacciones cutáneas graves***, erupción cutánea *, urticaria* Prurito	Eritema, enrojecimiento, prurito
General y lugar de inyección	Reacción en el lugar de inyección (dolor y sensación de quemazón)	Malestar		
Investigaciones		Aumento de transaminasas		

* Se han notificado casos muy raros de reacciones de hipersensibilidad en forma de shock anafiláctico, urticaria, erupción cutánea y requieren la interrupción del tratamiento.

** Experiencia posterior a la comercialización cuando el paracetamol se utiliza de forma concomitante con flucloxacilina; generalmente en presencia de factores de riesgo

***Se han notificado casos muy raros de reacciones cutáneas graves que requieren la interrupción del tratamiento

6. METODOLOGÍA

Pregunta PICO

PARACETAMOL IV PARA TRATAMIENTO DE CIERRE DEL DUCTO ARTERIOSO PERSISTENTE	
P	Cierre del Ducto arterioso persistente
I	Paracetamol (acetaminofén) IV
C	Sin terapia (Existe un registro de Ibuprofeno IV en DNM sin embargo el registro esta vencido y no fue posible contactar al distribuidor.)
O	Seguridad: Reacciones adversas de cualquier grado de severidad. Eficacia: Eficacia en el cierre del ducto arterioso persistente.

PARACETAMOL IV PARA USO EN ANALGESIA POST OPERATORIA EN GINECOLOGÍA.	
P	Analgesia post operatoria
I	Paracetamol (acetaminofén) IV
C	AINes/Acetaminofén oral
O	Seguridad: Reacciones adversas de cualquier grado de severidad. Eficacia: Eficacia en analgesia post operatoria.

7. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA/SEGURIDAD

Paracetamol: Cierre ducto arterioso persistente en neonatos.

Neonatal Intensive Care Unit-Level Patent Ductus Arteriosus Treatment Rates and Outcomes in Infants Born Extremely Preterm J Pediatr . 2020 May(14)	
Metodología	Estudio de cohorte incluyó a bebés nacidos entre las 24 y 28 semanas de gestación y un peso al nacer <1500 g en 2007-2015 en UCIN que atienden a ≥100 bebés elegibles en 6 países. La proporción de tasas de tratamiento de PDA observadas / esperadas (O / E) se derivó para cada UCIN mediante la estimación de la tasa esperada mediante un modelo de regresión logística ajustado para posibles factores de confusión y red.
Resultados	De 139 UCIN, se incluyeron 39 096 lactantes. La tasa general de tratamiento del CAP fue del 45% en la cohorte (13% -77% en la UCIN) y la proporción de tratamiento del CAP O / E osciló entre 0,30 y 2,14.
Conclusiones	Las tasas de tratamiento de CAP tanto bajas como altas se asociaron con muerte o lesión neurológica grave, mientras que un enfoque moderado se asoció con resultados óptimos.

Oral ibuprofen versus intravenous ibuprofen or intravenous indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: a systematic review and meta-analysis Neonatology. 2012;102(1):9-15.(15)	
Metodología	Métodos de búsqueda estándar del Grupo Cochrane de Neonatología.
Resultados	Se identificaron dos estudios (n = 166) de buena calidad metodológica que compararon ibuprofeno oral con ibuprofeno IV y tres ensayos pequeños (n = 92) de calidad metodológica moderada que compararon ibuprofeno oral con indometacina IV. El metanálisis mostró una mayor tasa de cierre del CAP con ibuprofeno oral versus ibuprofeno IV, pero no hubo diferencias entre el ibuprofeno oral y la indometacina IV. El metanálisis no indicó una diferencia significativa en los efectos adversos.
Conclusiones	El ibuprofeno oral para el cierre del CAP parece ser tan eficaz como el ibuprofeno IV y la indometacina IV. Debido al pequeño tamaño de la muestra, la falta de datos en los recién nacidos extremadamente prematuros y las limitaciones metodológicas de los ensayos revisados, no se pueden extraer conclusiones definitivas. Se necesitan con urgencia ensayos aleatorios con un bajo riesgo de sesgo y un tamaño de muestra adecuado en recién nacidos extremadamente prematuros.

Intravenous paracetamol in comparison with ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial European Journal of Pediatrics (Sep 2020)(16)	
Metodología	Estudio controlado aleatorio multicéntrico
Resultados	El resultado primario fue la tasa de cierre de la hsPDA después del primer ciclo de tratamiento con paracetamol o ibuprofeno. Los resultados secundarios incluyeron la tasa de constricción de hsPDA, la tasa de reapertura y la necesidad de cierre quirúrgico. Cincuenta y dos y 49 lactantes recibieron paracetamol o ibuprofeno, respectivamente. El paracetamol fue menos eficaz para cerrar la hsPDA que el ibuprofeno (52 frente a 78%; P = 0,026), pero la tasa de constricción del ductus fue similar (81 frente al 90%; P = 0,202), como lo confirmó el análisis de regresión logística. La tasa de reapertura, la necesidad de cierre quirúrgico y la aparición de efectos adversos también fueron similares.
Conclusiones	Paracetamol intravenoso fue menos efectivo para cerrar la CAP que el ibuprofeno, pero debido a un efecto de constricción similar, su uso se asoció con el mismo resultado de cierre de CAP.

Eficacia del paracetamol intravenoso para el cierre del conducto arterioso en recién nacidos prematuros Acta pediátr. Méx vol.36 no.1 México ene./feb. 2015 (17)	
Metodología	estudio prospectivo, experimental, en recién nacidos prematuros con diagnóstico ecocardiográfico de persistencia de conducto arterioso hemodinámicamente significativo; se les administró paracetamol intravenoso (15 mg/kg/do) cada seis horas por tres a siete días
Resultados	nueve recién nacidos prematuros con edad gestacional de 33.2 semanas y peso medio de 1 509 gramos. Cinco (55%) tuvieron índice de Yeh ≥ 3 , por ecocardiografía el diámetro interno medio del conducto arterioso fue de 2.81 ± 1.05 mm con una relación aurícula izquierda/raíz aórtica media (AI/Ao) de 1.5 ± 0.32 . Se detectó el cierre del conducto arterioso en ocho (89%) pacientes; el tiempo medio de cierre fue de 3.4 ± 1.7 días. No se identificaron reacciones adversas al paracetamol.
Conclusiones	el paracetamol intravenoso puede ser una alternativa de tratamiento eficaz y segura para el cierre del conducto arterioso hemodinámicamente significativo; sin embargo, se requieren más estudios para validar estas observaciones iniciales.

The efficacy and safety of oral paracetamol versus oral ibuprofen for patent ductus arteriosus closure in preterm neonates – A systematic review and meta-analysis Indian Heart Journal Volume 72, Issue 3, May–June 2020(18)	
Metodología	Búsqueda bibliográfica sistemática sobre temas que evalúan el uso de paracetamol oral en comparación con ibuprofeno oral en recién nacidos prematuros diagnosticados con CAP
Resultados	Había 1547 sujetos de 10 estudios seleccionados. La tasa de cierre primario fue similar en ambos grupos. El análisis de subgrupos en los estudios que incluyeron a recién nacidos con ≤ 30 semanas de edad gestacional mostró que el ibuprofeno fue superior (OR 0,52 [0,31; 0,90], I 2 : 0%). Por otro lado, el paracetamol fue superior a los recién nacidos con ≤ 34 semanas de edad gestacional (OR 1,73 [1,01; 2,94], I 2 : 30%). La tasa de reapertura, la tasa de cierre quirúrgico, la mortalidad, la hemorragia intraventricular y la enterocolitis necrotizante fueron similares en ambos grupos. Tasa de disfunción renal (OR 0,27 [0,10, 0,77], I 2 : 0%) y hemorragia gastrointestinal (OR 0,31 [0,11, 0,88], I 2 : 0%) fueron menores en el grupo de paracetamol. El análisis de subgrupos de estudios controlados aleatorios (ECA) mostró resultados similares.
Conclusiones	No hubo diferencias significativas entre la eficacia del paracetamol oral y el ibuprofeno oral. Sin embargo, la tasa de disfunción renal y hemorragia gastrointestinal fue mayor con ibuprofeno oral.

Pharmacological Closure of Patent Ductus Arteriosus: Selecting the Agent and Route of Administration Pediatr Drugs. 1 de abril de 2016 (19)	
Metodología	Artículo de revisión
Resultados	Las medidas conservadoras pueden tener éxito si el tamaño del conducto es pequeño y el recién nacido tiene al menos 28 semanas de edad, estas medidas a menudo fallan en CAP grande hemodinámicamente significativo y en recién nacidos extremadamente prematuros. Un caso para considerar la terapia con medicamentos para cerrar un conducto hemodinámicamente significativo en neonatos de muy bajo peso al nacer proviene de estudios observacionales donde la persistencia del conducto se asoció con una mayor mortalidad. El momento del tratamiento puede ser profiláctico, dirigido temprano, sintomático temprano y sintomático tardío. Si bien la terapia profiláctica en neonatos de muy bajo peso al nacer reduce la incidencia de CAP sintomático, la necesidad de ligadura quirúrgica (en aproximadamente un 50%), la incidencia de hemorragia pulmonar y hemorragia (periventricular / Inter ventricular) severa (en un 40%), no hubo beneficio en tan largo tiempo en relación a los resultados a como displasia bronco pulmonar, hidrocefalia y deterioro neurosensorial posterior a los 18 meses. Habría una exposición innecesaria al fármaco al 25% de los recién nacidos para evitar que un CAP se convierta en sintomático. Por lo tanto, no se recomienda este enfoque. El tratamiento sintomático temprano se refiere al tratamiento entre los 2 y 5 días de edad cuando aparecen los primeros signos de CAP, y el tratamiento tardío espera hasta la 2ª semana de vida (días 10-14). Retrasar la terapia con medicamentos en bebés con signos leves de CAP (acidosis metabólica, soplo, pulsos saltadores) puede disminuir la necesidad de medicamentos o ligadura en un 50% en comparación con el tratamiento temprano sin aumentar los efectos adversos.
Conclusiones	La elección de fármacos (Indometacina, ibuprofeno y acetaminofén) tienen la misma eficacia; ibuprofeno tiene un mejor perfil de efectos secundarios y generalmente es el preferido. Las formulaciones orales de ambos medicamentos son eficaces y pueden ser considerado en lugar de formulaciones intravenosas dependiendo de la disponibilidad local. El paracetamol está emergiendo como un nuevo tratamiento para CAP y parece tener la misma eficacia y sin muchos de los efectos secundarios de los AINES, pero son necesarios más datos sobre su seguridad y resultado a largo plazo para su recomendación como medicamento de primera línea.

Association of Placebo, Indomethacin, Ibuprofen, and Acetaminophen With Closure of Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants March 27, 2018 (20)	
Metodología	Se realizaron búsquedas en las bases de datos de MEDLINE, Embase y el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados desde el inicio hasta el 15 de agosto de 2015, y se actualizaron el 31 de diciembre de 2017, junto con las actas de congresos hasta diciembre de 2017. Ensayos clínicos aleatorios que inscribió a recién nacidos prematuros con una edad gestacional menor de 37 semanas tratados con indometacina, ibuprofeno o acetaminofeno por vía intravenosa u oral frente a otros, placebo o ningún tratamiento para un CAP con diagnóstico clínico o ecocardiográfico hemodinámicamente significativo.
Resultados	En 68 ensayos clínicos aleatorios de 4802 lactantes, se utilizaron 14 variaciones diferentes de indometacina, ibuprofeno o acetaminofén como modalidades de tratamiento. La tasa global de cierre del CAP fue del 67,4% (2867 de 4256 lactantes). Una dosis alta de ibuprofeno oral se asoció con una probabilidad significativamente mayor de cierre del CAP en comparación con una dosis estándar de ibuprofeno intravenoso (razón de probabilidades [OR], 3,59; intervalo creíble del 95% [CrI], 1,64-8,17; diferencia de riesgo absoluto, 199 [95% CrI, 95-258] más por 1000 lactantes) y una dosis estándar de indometacina intravenosa (OR, 2,35 [95% CrI, 1,08-5,31]; diferencia de riesgo absoluto, 124 [95% CrI, 14-188] más por 1000 bebés). Según las estadísticas de clasificación, una dosis alta de ibuprofeno oral se clasificó como la mejor opción farmacoterapéutica para el cierre del CAP (superficie media bajo la curva de clasificación acumulativa [SUCRA], 0,89 [DE, 0. 12]) y para prevenir la ligadura quirúrgica del CAP (media SUCRA, 0,98 [DE, 0,08]). No hubo diferencias significativas en las probabilidades de mortalidad, enterocolitis necrotizante o hemorragia intraventricular con el uso de placebo o ningún tratamiento en comparación con cualquiera de las otras modalidades de tratamiento.
Conclusiones	Una dosis alta de ibuprofeno oral se asoció con una mayor probabilidad de cierre del CAP hemodinámicamente significativo en comparación con las dosis estándar de ibuprofeno intravenoso o indometacina intravenosa; placebo o ningún tratamiento no modificó significativamente la probabilidad de mortalidad, enterocolitis necrotizante o hemorragia intraventricular.

Uso del paracetamol para el cierre del conducto arterioso en recién nacidos con edad gestacional menor a 35 semanas Perinatología y Reproducción Humana Volume 32, Issue 4, December 2018(21)	
Metodología	Estudio de tipo observacional retrospectivo del 1 de enero de 2014 al 1 de junio de 2017. La población estudiada fue menor de 35 semanas de gestación, menores de 5 días de vida, con un total de 70 casos; 10 se excluyeron, para un total de 60, y de estos, a 6 se les ofreció un segundo ciclo en el que se usó paracetamol endovenoso a dosis de 15 mg/kg por dosis cada 6 h, hasta un total de 12 dosis, por presentar persistencia del conducto arterioso con repercusión hemodinámica.
Resultados	Edad gestacional y peso al nacimiento, sin relación con el cierre del conducto arterioso ($p = 0.622$ y $p = 0.215$). Se revalida el uso del corticoide prenatal como factor favorable para el cierre del conducto arterioso persistente ($p < 0.001$). Con el total de 60 pacientes, se obtuvo una efectividad del 90%. No se presentaron datos de sangrado interventricular en el primer ciclo. Con respecto a las enzimas hepáticas y la función renal, no se mostró incremento. Dos pacientes fallecieron durante el estudio.
Conclusiones	El paracetamol para el cierre del conducto arterioso, en contraindicación de ibuprofeno, mostró una adecuada efectividad y seguridad en neonatos afectados en la ciudad de Bogotá.

Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus (a blood vessel necessary for fetal survival) in preterm and low birth weight infants Cochrane Database of Systematic Reviews Enero 2020(22)	
Metodología	Revisión sistemática. Se realizaron búsquedas en las bases de datos de ensayos clínicos, las actas de congresos y las listas de referencias de los artículos recuperados en busca de ensayos controlados aleatorios (ECA) y ensayos cuasialeatorios.
Resultados	Se incluyeron ocho estudios que informaron sobre 916 lactantes. Uno de estos estudios comparó el paracetamol con ibuprofeno e indometacina. Cinco estudios compararon el tratamiento del CAP con paracetamol versus ibuprofeno e incluyeron a 559 lactantes. No hubo diferencias significativas entre el paracetamol y el ibuprofeno para el fracaso del cierre ductal después del primer ciclo de administración del fármaco (cociente de riesgos típico (RR) 0,95; intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,75 a 1,21; diferencia de riesgo típica (DR) -0,02, IC del 95%: -0,09 a 0,09); $I^2 = 0\%$ para RR y RD; calidad de evidencia moderada. Cuatro estudios ($n = 537$) informaron sobre la hemorragia gastrointestinal que fue menor en el grupo de paracetamol versus el grupo de ibuprofeno (RR típico 0,28; IC del 95%: 0,12 a 0,69; DR típica -0,06; IC del 95%: -0,09 a -0,02); $I^2 = 0\%$ para RR y RD; número necesario a tratar para obtener un resultado beneficioso adicional (NNTB) 17 (IC del 95%: 11 a 50); calidad de evidencia moderada. Dos estudios compararon la administración profiláctica de paracetamol para un CAP con placebo o ninguna intervención en 80 lactantes. El paracetamol resultó en una tasa menor de fracaso del cierre ductal después de cuatro a cinco días de tratamiento en comparación con placebo o ninguna intervención, lo que fue de significación marginal para el RR típico 0,49 (IC del 95%: 0,24 a 1,00; $P = 0,05$); pero significativo para la DR típica -0,21 (IC del 95%: -0,41 a -0,02); $I^2 = 0\%$ para RR y RD; NNTB 5 (IC del 95%: 2 a 50); (evidencia de baja calidad).
Conclusiones	El paracetamol parece ser una alternativa prometedora a la indometacina y el ibuprofeno para el cierre de un CAP con posiblemente menos efectos adversos. Se necesitan estudios adicionales que prueben esta intervención y que incluyan un seguimiento a más largo plazo antes de que se pueda recomendar el paracetamol como tratamiento estándar para un CAP en recién nacidos prematuros.

Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus (a blood vessel necessary for fetal survival) in preterm and low birth weight infants Cochrane Database of Systematic Reviews Enero 2020(22)	
Metodología	Revisión sistemática. Se realizaron búsquedas en las bases de datos de ensayos clínicos, las actas de congresos y las listas de referencias de los artículos recuperados en busca de ensayos controlados aleatorios (ECA) y ensayos cuasialeatorios.
Resultados	Se incluyeron ocho estudios que informaron sobre 916 lactantes. Uno de estos estudios comparó el paracetamol con ibuprofeno e indometacina. Cinco estudios compararon el tratamiento del CAP con paracetamol versus ibuprofeno e incluyeron a 559 lactantes. No hubo diferencias significativas entre el paracetamol y el ibuprofeno para el fracaso del cierre ductal después del primer ciclo de administración del fármaco (cociente de riesgos típico (RR) 0,95; intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,75 a 1,21; diferencia de riesgo típica (DR) -0,02, IC del 95%: -0,09 a 0,09); $I^2 = 0\%$ para RR y RD; calidad de evidencia moderada. Cuatro estudios ($n = 537$) informaron sobre la hemorragia gastrointestinal que fue menor en el grupo de paracetamol versus el grupo de ibuprofeno (RR típico 0,28; IC del 95%: 0,12 a 0,69; DR típica -0,06; IC del 95%: -0,09 a -0,02); $I^2 = 0\%$ para RR y RD; número necesario a tratar para obtener un resultado beneficioso adicional (NNTB) 17 (IC del 95%: 11 a 50); calidad de evidencia moderada. Dos estudios compararon la administración profiláctica de paracetamol para un CAP con placebo o ninguna intervención en 80 lactantes. El paracetamol resultó en una tasa menor de fracaso del cierre ductal después de cuatro a cinco días de tratamiento en comparación con placebo o ninguna intervención, lo que fue de significación marginal para el RR típico 0,49 (IC del 95%: 0,24 a 1,00; $P = 0,05$); pero significativo para la DR típica -0,21 (IC del 95%: -0,41 a -0,02); $I^2 = 0\%$ para RR y RD; NNTB 5 (IC del 95%: 2 a 50); (evidencia de baja calidad).
Conclusiones	El paracetamol parece ser una alternativa prometedora a la indometacina y el ibuprofeno para el cierre de un CAP con posiblemente menos efectos adversos. Se necesitan estudios adicionales que prueben esta intervención y que incluyan un seguimiento a más largo plazo antes de que se pueda recomendar el paracetamol como tratamiento estándar para un CAP en recién nacidos prematuros.

Paracetamol: Analgesia Post Operatoria.

Postoperative Pain Control - Clin Colon Rectal Surg. 2013(8)

Metodología	Artículo de revisión Objetivo: resumir la evidencia actual que respalda los diversos enfoques para el tratamiento del dolor posoperatorio.
Resultados	Las principales ventajas del paracetamol sobre los AINE son su falta de interferencia con la función plaquetaria y su administración segura en pacientes con antecedentes de úlceras pépticas o asma. Se han asociado efectos ahorradores de opioides con el paracetamol administrado por vía intravenosa. 36Una comparación de ensayos mixtos encontró una disminución en el consumo de morfina durante 24 horas cuando se administran paracetamol, AINE o inhibidores de COX-2 además de morfina PCA después de la cirugía con una reducción de los efectos adversos relacionados con la morfina. Sin embargo, el estudio no encontró diferencias claras entre los tres agentes no opioides.
Conclusiones	En conclusión, la terapia multimodal para el manejo del dolor debe usarse siempre que sea posible. A menos que los pacientes estén contraindicados, deben recibir un régimen de AINE o acetaminofén las 24 horas. La analgesia preventiva con tales agentes, así como los bloqueos regionales, pueden ser beneficiosos en casos ambulatorios.

The Effect of Paracetamol versus Meperidine on Postoperative Pain of Cesarean Section - Anesth Essays Res. 2017 (23)

Metodología	estudio aleatorizado doble ciego, setenta mujeres candidatas a cesárea bajo anestesia general fueron aleatorizadas en el grupo de paracetamol (n = 35), recibieron 1 g de paracetamol en 100 ml de solución salina normal y el grupo de meperidina (n = 35), recibió 25 mg de meperidina en 100 ml de solución salina normal y luego se comparó con respecto a la gravedad del dolor y los vómitos según la escala analógica visual (EVA).
Resultados	Dos grupos no mostraron diferencias significativas con respecto a la puntuación de dolor basada en la EVA durante 30 minutos después de la cirugía en la sala de recuperación, sin embargo, la puntuación de dolor después de 30 minutos en el grupo de paracetamol fue significativamente mayor que en el grupo de meperidina. La diferencia entre dos grupos con respecto a la puntuación de dolor en la sala de cirugía a las 0, 2, 4, 6 h, no fue significativa, sin embargo, la puntuación de dolor después de 6 h en el grupo de meperidina fue significativamente menor que en el grupo de paracetamol.
Conclusiones	meperidina disminuyó la puntuación de dolor posoperatorio y el consumo de analgésicos más que el paracetamol, pero aumentó la puntuación de vómitos.

El paracetamol preoperatorio mejora el manejo del dolor después de un parto por cesárea: un ensayo prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo - J Clin Anesth . Septiembre de 2016(24)

Metodología	Ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.
Resultados	Los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos para recibir 1 g de paracetamol intravenoso (100 ml) (Grupo P) o solución de NaCl al 0,9% (100 ml) (Grupo C) 15 minutos antes de la inducción de la anestesia general. Después del parto del recién nacido, se administró 0,15 mg kg (-1) de morfina a todos los pacientes de ambos grupos.
Conclusiones	Se encontró que el uso preoperatorio de 1 g de paracetamol intravenoso en dosis única es eficaz para reducir la gravedad del dolor y los requerimientos de opioides dentro de las 24 horas posteriores a la cesárea.

Pautas de práctica para el manejo del dolor agudo en el período perioperatorio :Informe actualizado del grupo de trabajo de la Sociedad Estadounidense de Anestesiólogos sobre el manejo del dolor agudo - Anestesiología febrero de 2012,(6)

Metodología	La preparación de estas Directrices siguió un riguroso proceso metodológico. La evidencia se obtuvo de dos fuentes principales: evidencia científica y evidencia basada en opiniones.
Resultados	Los hallazgos para el acetaminofén son ambiguos (evidencia de Categoría C2).
Conclusiones	Los miembros de la ASA están de acuerdo y los consultores están totalmente de acuerdo en que, a menos que estén contraindicados, los pacientes deben recibir un régimen de AINE, COXIB o acetaminofén las 24 horas del día.

Estudio para comparar el efecto de la infusión oral, rectal e intravenosa de paracetamol para la analgesia posoperatoria en mujeres sometidas a cesárea bajo anestesia espinal - Ensayos de Anesth Res . 2017(25)

Metodología	Fueron asignados al azar a 3 grupos de 50 cada uno. El grupo A recibió una tableta de paracetamol oral de 650 mg (1 tableta) 20 minutos antes de cambiar a la sala de operaciones, el grupo B recibió un supositorio de paracetamol rectal 35-45 mg / kg inmediatamente después de la anestesia espinal y el grupo C recibió una infusión de paracetamol iv de 10-15 mg / kg durante 15 minutos 20min antes de finalizar la operación. La duración de la analgesia se evaluó como resultado primario y otros parámetros como resultado secundario.
Resultados	En el análisis estadístico, la comparación entre los tres grupos no mostró cambios significativos en las puntuaciones APGAR a 1, 5 y 10 min. Por tanto, el paracetamol por cualquier vía no afecta el resultado neonatal. Se ha preferido la vía rectal para la administración por varias razones tales como la necesidad de evitar el metabolismo de primer paso, en pacientes inconscientes o que no cooperan o en niños, donde la vía oral no es conveniente; evitar el uso de la vía parenteral; y para evitar la irritación gástrica. El extenso suministro vascular en el recto permite una buena absorción. Si el medicamento se absorbe en la parte superior del recto, pasa a la circulación portal a través de la vena hemorroidal superior, mientras que si se absorbe en la parte inferior del recto, entra directamente en la circulación sistémica. La diferencia entre la duración de la analgesia en las formas intravenosa y rectal del acetaminofén para controlar el dolor posoperatorio podría deberse a una absorción más lenta del acetaminofén rectal (que dura unos 35-45 min), a pesar de que el primer paso hepático hace que esta forma de fármaco alcance su punto máximo. concentración plasmática máxima después de aproximadamente 2-3 h. Por el contrario, el acetaminofén intravenoso alcanza su concentración máxima después de 15 a 20 min. Como resultado, los efectos analgésicos del acetaminofén rectal duran más. [6 , 7 , 8] Se prefieren las vías oral y rectal sobre la IV debido a la falta de dolor durante la administración. Los estudios que han comparado la vía rectal con la vía intravenosa o parenteral han confirmado que el supositorio proporciona una mayor duración de la analgesia.

	Marzban et al . Llevaron a cabo un estudio de concordancia con los resultados anteriores. en 2014 comparando la duración del efecto analgésico del acetaminofén intravenoso y rectal después de la amigdalectomía en niños, concluyendo que el dolor posoperatorio en el grupo de acetaminofén rectal fue menor que el del acetaminofén intravenoso. La puntuación de la EVA a la 4ª y 6ª h del postoperatorio en el grupo rectal ($1,97 \pm 0,48$ y $1,7 \pm 0,79$, respectivamente) fue menor que en el grupo IV ($2,68 \pm 1,5$ y $2,33 \pm 1,61$, respectivamente), y el tiempo requerido para la analgesia de primer rescate en el grupo rectal ($7,63 \pm 7,9$ h) fue más en comparación con el grupo IV ($2,63 \pm 2,2$ h).
Conclusiones	El paracetamol cuando se administra por vía rectal mejora la calidad y la duración de la analgesia posoperatoria en mayor medida en comparación con la vía oral e intravenosa del paracetamol sin efectos secundarios.

Pautas de práctica para el manejo del dolor agudo en el período perioperatorio :Informe actualizado del grupo de trabajo de la Sociedad Estadounidense de Anestesiólogos sobre el manejo del dolor agudo - Anestesiología febrero de 2012,(6)	
Metodología	La preparación de estas Directrices siguió un riguroso proceso metodológico. La evidencia se obtuvo de dos fuentes principales: evidencia científica y evidencia basada en opiniones.
Resultados	Los hallazgos para el acetaminofén son ambiguos (evidencia de Categoría C2).
Conclusiones	Los miembros de la ASA están de acuerdo y los consultores están totalmente de acuerdo en que, a menos que estén contraindicados, los pacientes deben recibir un régimen de AINE, COXIB o acetaminofén las 24 horas del día.

Post-Cesarean Delivery Analgesia - Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology - Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology(5)	
Metodología	Artículo de revisión
Resultados	Al proporcionar analgesia eficaz con efectos adversos mínimos y transferencia de leche materna, acetaminofén es un componente importante de la analgesia multimodal pos cesárea. Aunque los medicamentos combinados de acetaminofén-opioides según sea necesario a menudo se recetan para el dolor, se recomienda paracetamol programado con opioides orales según sea necesario. La combinación de acetaminofén y AINE tiene un efecto analgésico aditivo, y ambos los medicamentos deben administrarse después del parto por cesárea. Dado el mayor costo y la falta de evidencia clara, no se recomienda la administración rutinaria de AINE intravenosos o acetaminofén intravenoso; se sugiere la administración oral.
Conclusiones	La analgesia eficaz después de un parto por cesárea, al tiempo que se minimiza la exposición a los opioides sistémicos maternos y neonatales, es una prioridad clave en el tratamiento de las mujeres sometidas a cesárea. El uso preventivo de analgésicos está limitado por la transferencia de fármacos al feto. Los analgésicos posoperatorios tienen el potencial de transferirse al recién nacido que amamanta. Se recomiendan enfoques analgésicos multimodales.

Manejo de la analgesia poscesárea: estrategias farmacológicas – Revista colombiana de anestesiología Diciembre 2017(26)	
Metodología	Artículo de revisión, se realizó una búsqueda en Medline, Embase, Lilacs y The Cochrane Library utilizando los términos “Cesarean section”, “Cesarean pain”, “Maternal risk” y “Analgesia for cesarean”, revisando artículos publicados en inglés y español durante el últimos veinte años. Se excluyeron los artículos duplicados, de contenido redundante o irrelevante y los artículos con fallas metodológicas.
Resultados	Uno de los estudios revisados demostró que el uso combinado de acetaminofén con diclofenaco resultó en una reducción del 38% en el uso de morfina, en comparación con los pacientes que recibieron solo acetaminofén. La analgesia multimodal es beneficiosa para el lactante, ya que tanto el acetaminofén como el ibuprofeno se consideran seguros y compatibles con la lactancia materna; al reducir las necesidades de opioides, disminuyen los efectos adversos resultantes del paso a la leche materna.
Conclusiones	El pilar terapéutico analgésico en el postoperatorio de cesárea son los opioides, tanto en su administración neuroaxial como por vía parenteral, a pesar de los efectos adversos descritos en la literatura. El manejo multimodal con AINEs o acetaminofén mejora el perfil de seguridad y la calidad de la analgesia, disminuyendo el requerimiento de opioides.

8. Terapias más utilizadas en base a la literatura

Cierre de ducto arterioso persistente

INSTITUCIÓN/ PAIS	ESQUEMA
Korea J Korean Med Sci. 2015 Oct (27)	1) Ibuprofeno Inicialmente 10 mg / kg seguido de 5 mg / kg 24 y 48 horas después 2) Indometacina 0,2 mg / kg intervalos de 12 horas para tres dosis.
Suecia Neonatology 2015 (28)	1) Ibuprofeno Inicialmente 10 mg / kg seguido de 5 mg / kg 24 y 48 horas después 2) Indometacina 0,2 mg / kg intervalos de 12 horas para tres dosis.
Japon Implement Sci. 2015(29–32)	1) Indometacina 0,2 mg / kg intervalos de 12 horas para tres dosis. 2) Ácido mefenámico en tres dosis de 2 mg kg-1 a intervalos de 12 h 3) Ibuprofeno Inicialmente 10 mg / kg seguido de 5 mg / kg 24 y 48 horas después
Estados Unidos Pediatrics, enero de 2016 (33)	1) Ibuprofeno Inicialmente 10 mg / kg seguido de 5 mg / kg 24 y 48 horas después 2) Indometacina 0,2 mg / kg intervalos de 12 horas para tres dosis.
España (34) Asociación Española de Pediatría. 2008.	1) Ibuprofeno Inicialmente 10 mg / kg seguido de 5 mg / kg 24 y 48 horas después 2) Indometacina 0,2 mg / kg intervalos de 12 horas para tres dosis.
SOCIEDAD IBEROAMERICANA DE NEONATOLOGÍA(35) Nov 2018 .	1) Ibuprofeno Inicialmente 10 mg / kg seguido de 5 mg / kg 24 y 48 horas después 2) Indometacina 0,2 mg / kg intervalos de 12 horas para tres dosis.

9. Guías Práctica Clínica.

Manejo del dolor

Recomendaciones sobre el manejo del dolor agudo postoperatorio en cirugía ambulatoria Asociación española de cirugía mayor ambulatoria 2012(36)

Las técnicas analgésicas multimodales con asociaciones de analgésicos no opioides (paracetamol, AINE), opioides (codeína, tramadol) y analgesia local resultan en un mejor control del dolor, por sus efectos aditivos o sinérgicos, con menor riesgo de efectos indeseables (Ver tabla Anexa)

En el manejo multimodal del dolor post operatorio intenso se utiliza Paracetamol + AINE + Opiode

Perioperative care in adults - NICE guideline 19 agosto 2020 (37)

Existe evidencia que sugiere que el paracetamol usado junto con la analgesia opiode reduce la cantidad de opiode necesario para controlar el dolor. Por tanto, el comité acordó que el paracetamol es beneficioso en reducir el consumo de opioides. No hubo evidencia que muestre una diferencia significativa en efectividad entre paracetamol oral e intravenoso. El paracetamol intravenoso es mucho más caro, por lo que el comité no lo recomendó para las personas que pueden tomar medicamentos orales.

- Ofrecer paracetamol oral antes y después de la cirugía, incluida la cirugía dental, independientemente de la gravedad del dolor.
- No ofrezca paracetamol intravenoso a menos que la persona no pueda tomar medicamento via oral.

Caesarean section- NICE guideline 26 Nov 2011(9)

A las mujeres se les debe ofrecer diamorfina (0.3-0.4 mg por vía intratecal) para analgesia intra y posoperatoria porque reduce la necesidad de analgesia suplementaria después de una CS.

La diamorfina epidural (2,5 a 5 mg) es una alternativa adecuada.

Siempre que no exista contraindicación, antiinflamatorios no esteroideos deben ofrecerse después de la cesárea como complemento de otros analgésicos, para reducir la necesidad de opioides.

Mujeres que se recuperan bien después de la cesárea y que no presentan complicaciones puede comer y beber cuando tenga hambre o sed.

Manejo del dolor posoperatorio: una guía de práctica clínica de la American Pain Society, la American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, y la American Society of Anesthesiologists 'Committee on Regional Anesthesia, Comité Ejecutivo y Consejo Administrativo(7)

El acetaminofén o y los AINE se han evaluado como parte de la analgesia multimodal en pacientes que también reciben opioides para el tratamiento del dolor posoperatorio. Más Los estudios muestran que el uso de acetaminofén o AINE junto con opioides se asocia con menos dolor posoperatorio o consumo de opioides que los opioides solos.

Además, el acetaminofén y los AINE tienen diferentes mecanismos de acción y las investigaciones indican que la combinación de acetaminofén con AINE podría ser más eficaz que cualquier fármaco por sí solo. La mayoría de las investigaciones indican que no hay diferencias claras entre versus la administración oral de acetaminofén o AINE para reducir el dolor posoperatorio.(ver tabla anexa)

10. EVALUACIONES PREVIAS POR ORGANISMOS INDEPENDIENTES Y POLÍTICAS DE COBERTURA.

Al momento NO hay evaluaciones de cobertura relacionadas al uso de Paracetamol IV para cierre de Ducto arterioso Persistente

MANEJO DEL DOLOR POST OPERATORIO.

Clinical and Economic Evidence for Intravenous Acetaminophen – Pharmacotherapy 2012(38)

Dada la evidencia clínica y económica actualmente disponible, el acetaminofén intravenoso no debe reemplazar el acetaminofén oral o rectal, pero su uso puede considerarse en un número limitado de pacientes que no pueden recibir fármacos por vía oral y rectal y que no pueden tolerar otros agentes analgésicos o antipiréticos no opioides parenterales.

11. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA PARA EL PACIENTE

Si los pacientes pueden tolerar la vía oral, es preferible utilizar esta vía de administración para el fármaco. La alternativa parenteral puede ser considerada en número limitado de pacientes que posean contraindicaciones para la administración de medicamentos por vía oral.

12. EVALUACIÓN DE LA DISPONIBILIDAD

DISPONIBILIDAD EN LISTADOS DE MEDICAMENTOS	
Listado de Medicamentos	DISPONIBILIDAD
Fondo Estratégico OPS	NO DISPONIBLE
COMISCA	NO DISPONIBLE
MINSAL	NO DISPONIBLE
Caja Costarricense del Seguro Social	DISPONIBLE

DISPONIBILIDAD DE GÉNERICOS INTERCAMBIABLES	
Categoría	Número de medicamentos
Existen alternativas de medicamentos genéricos registrados en el país.	2

13. EVALUACIONES ECONÓMICAS PUBLICADAS

Al momento no hay evaluaciones económicas publicada relacionadas a la efectividad de acetaminofén en el tratamiento de ducto arterioso persistente en infantes pre termino.

14. EVALUACIÓN DE COSTOS

Tratamiento de Ducto Arterioso permeable:

[illegible]

**Datos farmacéuticos del medicamento (enviados por el fabricante): (39)

Para un solo uso. El medicamento debe usarse inmediatamente después de abrirlo. Deseche la solución no utilizada.

Como en todas las soluciones para perfusión presentadas en envases con espacios de aire en el interior, debe recordarse que se requiere una estrecha monitorización, en particular al final de la perfusión, independientemente de la vía de administración. Esta monitorización al final de la perfusión que aplica particularmente a las perfusiones de la vía central, a fin de evitar una embolia gaseosa.

Período de validez después de abrir el envase: La perfusión debe iniciarse inmediatamente después de conectar la botella al equipo de administración.

Período de validez después de la dilución: La estabilidad química y física del producto ha sido demostrada (incluido el tiempo de perfusión) durante 48 hrs a 23 °C. Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento se debe administrar inmediatamente. Si no se usa de inmediato, los tiempos y las condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario.

*Datos con base en la solicitud realizada por especialidad.

15. ESTIMACIÓN DE LA POBLACIÓN DIANA

Datos remitidos por la especialidad: Neonatos: 30 / Obstetricia 150

16. EVALUACIÓN DEL IMPACTO PRESUPUESTARIO

17. DETERMINACIÓN DEL VALOR TERAPÉUTICO

Cierre de ducto arterioso

CRITERIO	PONDERACIÓN			Paracetamol IV
EFICACIA/EFFECTIVIDAD (2=Baja; 4=Moderada; 6=Alta)	2	4	6	4
SEGURIDAD (Perfil de efectos adversos graves) (2=Muy frecuentes; 4=Poco frecuentes; 6=Raros)	2	4	6	6
CONVENIENCIA PARA EL PACIENTE (Facilita el cumplimiento) (2=Mayor; 1=Intermedia; 0=Menor)	0	1	2	1
DISPONIBILIDAD (Facilidad de aprovisionamiento) (2=Mayor; 1=Intermedia; 0=Menor)	0	1	2	1
COSTO (costo/tratamiento) (1=Mayor; 2=Intermedio; 3=Menor)	1	2	3	2
Otras indicaciones (Uso en otras indicaciones) (2=Mayor; 1=Intermedia; 0=Menor)	0	1	2	0
PUNTAJE TOTAL	21 (Max)			14

Manejo del dolor postoperatorio (cesárea)

CRITERIO	PONDERACIÓN			Paracetamol IV	Paracetamol oral
EFICACIA/EECTIVIDAD (2=Baja; 4=Moderada; 6=Alta)	2	4	6	6	6
SEGURIDAD (Perfil de efectos adversos graves) (2=Muy frecuentes; 4=Poco frecuentes; 6=Raros)	2	4	6	6	6
CONVENIENCIA PARA EL PACIENTE (Facilita el cumplimiento) (2=Mayor; 1=Intermedia; 0=Menor)	0	1	2	1	2
DISPONIBILIDAD (Facilidad de aprovisionamiento) (2=Mayor; 1=Intermedia; 0=Menor)	0	1	2	1	2
COSTO (costo/tratamiento) (1=Mayor; 2=Intermedio; 3=Menor)	1	2	3	1	3
Otras indicaciones (Uso en otras indicaciones) (2=Mayor; 1=Intermedia; 0=Menor)	0	1	2	0	2
PUNTAJE TOTAL	21 (Max)			15	21

TABLA 8: VALOR TERAPÉUTICO DE LOS MEDICAMENTOS EVALUADOS

Tratamiento	Categoría*	Observaciones
Cierre del ducto arterioso persistente en recién nacidos con ducto arterioso persistente (hsPDA)	3	Aporta en situaciones concretas de Recién nacidos prematuros de bajo peso con un ducto arterioso persistente hemodinámicamente significativo (hsPDA)(33,40)
Analgesia post operatoria (cesárea)	3	Aporta en situaciones concretas y específicas en pacientes que no puedan recibir acetaminofén vía oral para la analgesia post operatoria.

***Categoría 1. No valorable:** La bibliografía disponible sobre el nuevo medicamento es insuficiente, poco concluyente o no se dispone de ensayos clínicos de calidad frente a comparadores adecuados, lo que no permite identificar su grado de aportación terapéutica. **Categoría 2. No supone avance terapéutico:** No aporta ventajas significativas frente a otros medicamentos disponibles en el ISSS (LOM o de excepción NILO) para la indicación solicitada, o la evidencia existente indica un perfil de eficacia/seguridad desfavorable respecto al tratamiento actual. **Categoría 3. Aporta en situaciones concretas:** El nuevo medicamento puede ser de utilidad en un grupo determinado de pacientes. **Categoría 4. Eficacia y seguridad comparable:** Es similar a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además, no aporta ninguna mejora en la relación costo-efectividad. Sin embargo, su incorporación como alternativa terapéutica presenta ventajas en la conveniencia para el paciente (vía de administración, esquema terapéutico, u otros), o en la gestión de compra, ya sea promoviendo la competencia en caso de medicamentos de alto costo, únicos en el mercado (sin versiones genéricas) o proporcionando accesorios o servicios necesarios para el uso del medicamento. **Categoría 5. Importante mejora terapéutica:** Representa una clara ventaja en términos de eficacia o seguridad frente a las alternativas terapéuticas disponibles para la misma indicación o condición clínica.

18. CONCLUSIONES

Eficacia: Paracetamol ha demostrado una eficacia similar a Ibuprofeno IV en el tratamiento de cierre del ducto arterioso persistente. En la analgesia postoperatorio no hay diferencias estadísticamente significativas en el efecto analgésico de acetaminofén relacionado a la vía de administración (oral, IV)

Seguridad: Estudios no han demostrado un incremento en los efectos adversos al utilizar la terapia con paracetamol IV en comparación con Ibuprofeno IV para cierre de ducto arterioso. No hay diferencias estadísticamente significativas en los perfiles de seguridad en relación a la vía de administración (oral, IV).

Conveniencia: La dosis es cada 6hrs por 3 a 7 días vía de administración IV para el tratamiento de ducto arterioso persistente. La vía de administración oral es preferible siempre a la vía de administración IV siempre que sea posible.

Disponibilidad: Hay disponibilidad del medicamento en el mercado

Costo: El costo del tratamiento por paciente es de \$30 - \$70 (utilizando Ampollas de 10ml con concentración de 10mg/ml) para el tratamiento de ducto arterioso persistente. Utilizando aprox 5ml de cada ampolla y descartando 5ml en cada administración (según indicaciones del fabricante y regulaciones internacionales) cada 4hrs. Para el tratamiento de analgesia post operatoria el tratamiento con acetaminofén IV posee un costo de \$22.42 y un incremento presupuestario de \$3,363 en comparación con una terapia VO de igual eficacia (con base en estudios internacionales).

19. RECOMENDACIONES

Evaluar apropiadamente la necesidad de la utilización del medicamento con base en las recomendaciones de asociaciones internacionales (ver algoritmo y tablas en anexo).

20. DICTAMEN TÉCNICO

Incorporar paracetamol IV al Listado de medicamentos de excepción NILO con criterios y regulaciones.

[illegible]

Anexo

Tabla de costos por registro sanitario.

Algoritmo de tratamiento de academia americana de pediatría

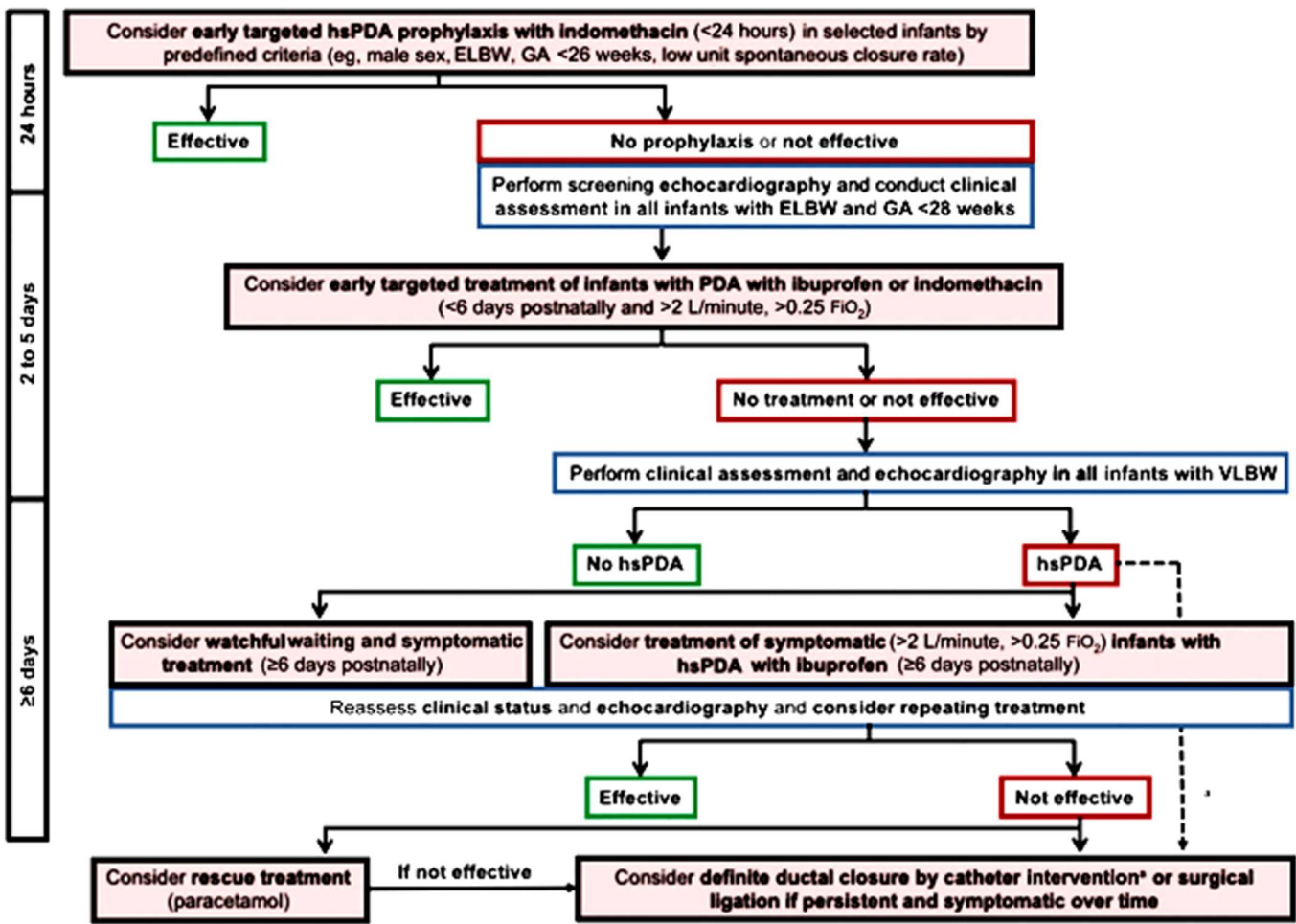


TABLA 1
Analgesia según procedimiento e intensidad del dolor

Tipo de cirugía		Leve	Moderado	Intenso
Cirugía general	Tiroides y paratiroides	+	++	
	Herniorrafias	+	++	
	Colecistectomía laparoscópica		++	+++
	Hernia de hiato laparoscópica		++	+++
	Proctología		++	+++
	Tumoraciones cutáneas	+	++	
Cirugía ortopédica y traumatológica	Artroscopia de hombro		++	+++
	Cirugía de mano y codo	+	++	
	Biopsias de cadera	+		
	Artroscopia de rodilla		++	
	Cirugía de tobillo		++	
	Cirugía de pie		++	
	Hallux valgus		++	+++
		Infiltración o BNP* + Paracetamol o AINE	Infiltración o BNP* + Paracetamol o AINE + Opiáceo débil	Técnicas avanzadas** + Paracetamol + AINE + Opiáceo

* BNP: Bloqueo nervioso periférico con dosis única de anestésico local.

** Técnicas avanzadas: son técnicas con catéter en herida quirúrgica (incisional), perineurales, intravenosos o subcutáneos.

Table 5. Summary of Interventions for Management of Postoperative Pain

INTERVENTION	SUGGESTED USE	COMMENTS	CONTRAINDICATIONS AND CAUTIONS
Nonpharmacologic therapies			
Transcutaneous electrical nerve stimulation	Consider as an adjunct to other postoperative pain management treatments	Typically applied at incision site	Pacemaker or implanted defibrillator, lymphedema, broken skin
Cognitive modalities	Consider as an adjunct to other postoperative pain management treatments	Includes guided imagery and other relaxation methods, hypnosis, intraoperative suggestions, and music Might require preoperative education and patient training for optimal results	None, caution in patients with history of psychosis
Systemic pharmacologic therapies			
Acetaminophen and NSAIDs	Use as component of multimodal analgesia	No clear difference between i.v. and oral administration Reduces use of postoperative opioids Celecoxib usually dosed at 200 to 400 mg 30 minutes to 1 hour preoperatively and then 200 mg b.i.d. postoperatively Acetaminophen usually dosed at 500 to 1000 mg p.o. or i.v. every 6 hours Some observational evidence of association between high-dose NSAIDs and nonunion in spinal fusion and surgery for fractures, and between NSAID use and anastomotic leak in intestinal surgery. NSAIDs contraindicated in patients who undergo coronary artery bypass surgery.	Acetaminophen: hepatotoxicity NSAIDs: gastrointestinal bleeding and ulceration, cardiovascular events, renal dysfunction

21. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Karatza A, Azzopardi D, Gardiner H. The persistently patent arterial duct in the premature infant. *Images Paediatr Cardiol.* 2001;3(1):4-17.
- Dice JE, Bhatia J. Patent Ductus Arteriosus: An Overview. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2007;12(3):138-46.
- Han SY, Jin HC, Yang WD, Lee JH, Cho SH, Chae WS, et al. The Effect of Low-dose Ketamine on Post-caesarean Delivery Analgesia after Spinal Anesthesia. *Korean J Pain.* julio de 2013;26(3):270-6.
- McDonnell NJ, Keating ML, Muchatuta NA, Pavy TJG, Paech MJ. Analgesia after caesarean delivery. *Anaesth Intensive Care.* julio de 2009;37(4):539-51.
- Carvalho B, Butwick AJ. Postcesarean delivery analgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* marzo de 2017;31(1):69-79.
- 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.* 1 de febrero de 2012;116(2):248-73.
- Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *The Journal of Pain.* 1 de febrero de 2016;17(2):131-57.
- Garimella V, Cellini C. Postoperative Pain Control. *Clin Colon Rectal Surg.* septiembre de 2013;26(3):191-6.
- Caesarean section. 2019;47.
- Ramsay MAE. Acute postoperative pain management. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* julio de 2000;13(3):244-7.
- Jóźwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm.* febrero de 2014;71(1):11-23.

12. Cadence Pharmaceuticals Inc. OFIRMED (Acetaminophen IV). FDA HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION [Internet]. noviembre de 2010 [citado 9 de marzo de 2020]; Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022450lbl.pdf
13. CIMA A. FICHA TECNICA PARACETAMOL 10 mg/ml SOLUCION PARA PERFUSION EFG. diciembre de 2020 [citado 18 de enero de 2021]; Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/74477/FichaTecnica_74477.html
14. Isayama T, Kusuda S, Reichman B, Lee SK, Lehtonen L, Norman M, et al. Neonatal Intensive Care Unit-Level Patent Ductus Arteriosus Treatment Rates and Outcomes in Infants Born Extremely Preterm. *J Pediatr*. mayo de 2020;220:34-39.e5.
15. Neumann R, Schulzke SM, Bühner C. Oral ibuprofen versus intravenous ibuprofen or intravenous indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology*. 2012;102(1):9-15.
16. Dani C, Lista G, Bianchi S, Mosca F, Schena F, Ramenghi L, et al. Intravenous paracetamol in comparison with ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr* [Internet]. 4 de septiembre de 2020 [citado 18 de enero de 2021]; Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03780-8>
17. Carrillo-Arteaga HS, Valencia-Avendaño J, Oliveros-Ruiz L. Eficacia del paracetamol intravenoso para el cierre del conducto arterioso en recién nacidos prematuros. *Acta pediátrica de México*. febrero de 2015;36(1):18-25.
18. Pranata R, Yonas E, Vania R, Prakoso R. The efficacy and safety of oral paracetamol versus oral ibuprofen for patent ductus arteriosus closure in preterm neonates – A systematic review and meta-analysis. *Indian Heart Journal*. 1 de mayo de 2020;72(3):151-9.
19. Sivanandan S, Agarwal R. Pharmacological Closure of Patent Ductus Arteriosus: Selecting the Agent and Route of Administration. *Pediatr Drugs*. 1 de abril de 2016;18(2):123-38.
20. Mitra S, Florez ID, Tamayo ME, Mbuagbaw L, Vanniyasingam T, Veroniki AA, et al. Association of Placebo, Indomethacin, Ibuprofen, and Acetaminophen With Closure of Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 27 de marzo de 2018;319(12):1221-38.
21. Gálvez-Cuitiva E, Lonngi-Rojas G. Uso del paracetamol para el cierre del conducto arterioso en recién nacidos con edad gestacional menor a 35 semanas. *Perinatología y Reproducción Humana*. 1 de diciembre de 2018;32(4):143-50.
22. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2020 [citado 18 de enero de 2021];(1). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010061.pub4/full>
23. Jarineshin H, Fekrat F, Kashani S. The Effect of Paracetamol versus Meperidine on Postoperative Pain of Cesarean Section. *Anesth Essays Res*. 2017;11(1):165-8.
24. Ozmete O, Bali C, Cok OY, Ergenoglu P, Ozyilkan NB, Akin S, et al. Preoperative paracetamol improves post-cesarean delivery pain management: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Anesth*. septiembre de 2016;33:51-7.
25. Mahajan L, Mittal V, Gupta R, Chhabra H, Vidhan J, Kaur A. Study to Compare the Effect of Oral, Rectal, and Intravenous Infusion of Paracetamol for Postoperative Analgesia in Women Undergoing Cesarean Section Under Spinal Anesthesia. *Anesth Essays Res*. 2017;11(3):594-8.

26. Ramos-Rangel GE, Ferrer-Zaccaro LE, Mojica-Manrique VL, González La Rotta M. Management of post-cesarean delivery analgesia: Pharmacologic strategies. *Rev Colomb Anesthesiol*. 1 de octubre de 2017;45(4):327-34.
27. Lee JA, Kim M-J, Oh S, Choi BM. Current Status of Therapeutic Strategies for Patent Ductus Arteriosus in Very-Low-Birth-Weight Infants in Korea. *J Korean Med Sci*. octubre de 2015;30(Suppl 1):S59-66.
28. Gudmundsdottir A, Johansson S, Håkansson S, Norman M, Källen K, Bonamy A-K. Timing of pharmacological treatment for patent ductus arteriosus and risk of secondary surgery, death or bronchopulmonary dysplasia: a population-based cohort study of extremely preterm infants. *Neonatology*. 2015;107(2):87-92.
29. Isayama T, Ye XY, Tokumasu H, Chiba H, Mitsuhashi H, Shahrook S, et al. The effect of professional-led guideline workshops on clinical practice for the management of patent ductus arteriosus in preterm neonates in Japan: a controlled before-and-after study. *Implement Sci* [Internet]. 8 de mayo de 2015 [citado 18 de enero de 2021];10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4438511/>
30. Nishizaki N, Matsuda A, Yoneyama T, Watanabe A, Obinata K, Shimizu T. The influence on renal function of ibuprofen treatment for patent ductus arteriosus in extremely low birthweight infants. *Pediatrics International*. 2020;62(2):193-9.
31. Oshima A, Matsumura S, Iwatani A, Morita M, Fujinuma S, Motojima Y, et al. Safety and Feasibility of Intravenous Paracetamol for Patent Ductus Arteriosus in Indomethacin-/Ibuprofen-Resistant or -Contraindicated Preterm Infants: A Case Series. *AJP Rep*. enero de 2020;10(1):e49-53.
32. Uchiyama A, Nagasawa H, Yamamoto Y, Tatebayashi K, Suzuki H, Yamada K, et al. Clinical aspects of very-low-birthweight infants showing reopening of ductus arteriosus. *Pediatrics International*. 2011;53(3):322-7.
33. Benitz WE, Newborn C on FA. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Pediatrics* [Internet]. 1 de enero de 2016 [citado 16 de marzo de 2020];137(1). Disponible en: <https://pediatrics.aappublications.org/content/137/1/e20153730>
34. González MDR, Guzmán EG, Quiles MJP, Tejero MA, Cabañas JMG. Ductus arterioso persistente - Asociación Española de Pediatría. *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología*. :9.
35. Golombek SG, Sola A, Baquero H, Borbonet D, Cabañas F, Fajardo C, et al. Primer consenso clínico de SIBEN: enfoque diagnóstico y terapéutico del ductus arterioso permeable en recién nacidos pretérmino. *An Pediatr (Barc)*. 1 de noviembre de 2008;69(5):454-81.
36. Asociación española de cirugía mayor ambulatoria. Recomendaciones sobre el manejo del dolor agudo postoperatorio en cirugía ambulatoria. España. 2012;2.
37. Perioperative care in adults. :30.
38. Yeh Y-C, Reddy P. Clinical and Economic Evidence for Intravenous Acetaminophen. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2012;32(6):559-79.
39. CIMA A. FICHA TECNICA PARACETAMOL B.BRAUN 10 mg/ml SOLUCION PARA PERFUSION EFG. octubre de 2019 [citado 19 de enero de 2021]; Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/75594/FichaTecnica_75594.html#6-datos-farmac-uticos
40. Luecke CM, Liviskie CJ, Zeller BN, Vesoulis ZA, McPherson C. Acetaminophen for Patent Ductus Arteriosus in Extremely Low-Birth-Weight Neonates. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2017;22(6):461-6.