

REPORTE BREVE N° 38

USO DE PARACETAMOL ENDOVENOSO EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS- CoV-2 Y FIEBRE, SOMETIDOS A VENTILACIÓN MECÁNICA

Última actualización: abril de 2020

**USO DE PARACETAMOL ENDOVENOSO EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS-COV-2 Y FIEBRE,
SOMETIDOS A VENTILACIÓN MECÁNICA****EQUIPO REDACTOR**

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – sub gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza – directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.
4. Karen Estefany Neira Cruzado – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
5. Paola Andrea Rivera Ramírez – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor declaran no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Uso de paracetamol endovenoso en pacientes con infección por SARS-CoV-2 y fiebre, sometidos a ventilación mecánica. Reporte Breve N° 38. Lima-Perú. 2020.

USO DE PARACETAMOL ENDOVENOSO EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS-COV-2 Y FIEBRE, SOMETIDOS A VENTILACIÓN MECÁNICA

INTRODUCCIÓN

Se sabe que el SARS-CoV-2 se transmite principalmente por la inhalación o el contacto con gotas infectadas y presenta un periodo de incubación que puede durar de 2 a 14 días (Singhal 2020). Los síntomas más comunes son fiebre (94 %), tos (79 %), mialgia (15 %), fatiga (23 %), entre otros (Singhal 2020; Zhou et al. 2020). La COVID-19 se puede presentar en diferentes niveles de gravedad, que pueden ser: leve (81 %; no requiere intervenciones hospitalarias), severo (14 %; disnea, frecuencia respiratoria ≥ 30 /min, saturación de oxígeno en sangre ≤ 93 %, entre otros) y crítico (5 %; falla respiratoria, shock séptico, falla multiorgánica) (Wu y McGoogan 2020; McIntosh 2020). La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece, además, los siguientes síndromes clínicos asociados con COVID-19: cuadros no complicados, neumonía leve, neumonía severa, síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS *por sus siglas en inglés*), y sepsis/shock séptico (OMS 2020). Por otro lado, el Ministerio de Salud de Perú, clasifica clínicamente a la COVID-19 en casos leves, moderados y graves (CDC-PERU 2020). La mayoría de las personas infectadas desarrollan las versiones leves a moderadas de la enfermedad; sin embargo, el 14 % llega a desarrollar la enfermedad severa que requiere hospitalización y soporte de oxígeno. Asimismo, el 5 % de los pacientes con COVID-19 requiere ser admitido a una UCI (WHO 2020a). El tratamiento de la COVID-19 es esencialmente de soporte debido a que no se cuenta con un medicamento antiviral que haya demostrado ser eficaz. De acuerdo a la gravedad de la COVID-19, la OMS establece que los casos leves no requieren de intervenciones hospitalarias (pero si desarrollan síntomas, se recomienda brindar antipiréticos para la fiebre); en los casos severos se recomienda brindar oxígeno suplementario; y, en los casos críticos se recomienda brindar ventilación mecánica (intubación endotraqueal) (WHO 2020b).

Como se indicó previamente, en los pacientes con COVID-19 uno de los síntomas más frecuentemente reportado es la fiebre. Al respecto, en un estudio realizado en China, el reporte de fiebre en pacientes con COVID-19 hospitalizados en la UCI -con uso de ventilación mecánica o que fallecieron- fue del 57.4 %, con temperaturas corporales $\geq 38.1^{\circ}\text{C}$ (Guan et al. 2020). Se define como fiebre cuando la temperatura corporal es $>38.3^{\circ}\text{C}$; pero este valor puede ser menor en pacientes inmunosuprimidos (O'Grady et al. 2008). En general, el tratamiento de la fiebre se basa en el uso de antipiréticos (ácido acetilsalicílico, paracetamol, entre otros), por vía oral, rectal o parenteral. En los casos donde la temperatura corporal es demasiado alta ($>41.5^{\circ}\text{C}$) el uso de mantas frías en combinación con el uso de antipiréticos es recomendado (Dinarello y Porat 2020).

Actualmente, no existen estudios realizados en pacientes con COVID-19 que evalúen las opciones de tratamiento para disminuir la temperatura corporal. No obstante, en base a la literatura existente sobre el manejo general de la fiebre, diversas instituciones recomiendan el uso de antipiréticos en pacientes con COVID-19 (WHO 2020b;

USO DE PARACETAMOL ENDOVENOSO EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS-COV-2 Y FIEBRE, SOMETIDOS A VENTILACIÓN MECÁNICA

Alhazzani et al. 2020; NHS England and NHS Improvement 2020; ANZPM 2020). Dentro de los antipiréticos, el más usado es el paracetamol, también llamado acetaminofén (oral o endovenoso)(Kim y Gandhi 2020; NHS England and NHS Improvement 2020; ANZPM 2020). Asimismo, también se pueden emplear medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), como ibuprofeno, naproxeno y diclofenaco, en bajas dosis cuando sea necesario (Kim y Gandhi 2020).

En el contexto de EsSalud, dentro del Petitorio Farmacológico Institucional, para el tratamiento de pacientes con infección por SARS-CoV-2 y fiebre, sometidos a ventilación mecánica se cuenta metamizol endovenoso. Adicionalmente, los especialistas emplean métodos físicos, como mantas frías, colocación de bolsas de hielo, entre otros. No obstante, a pesar de los tratamientos disponibles, los especialistas consideran que el uso de paracetamol endovenoso podría controlar más eficientemente la fiebre en este grupo de pacientes. En ese sentido, el presente reporte breve expone la evaluación de la eficacia y seguridad de paracetamol endovenoso en comparación con la terapia convencional (métodos físicos, metamizol) en pacientes con infección por SARS-CoV-2 y fiebre, sometidos a ventilación mecánica.

Pregunta PICO validada para el presente reporte breve

P	Paciente con infección por SARS-CoV-2 y fiebre*, sometidos a ventilación mecánica
I	Paracetamol endovenoso
C	Tratamiento convencional (métodos físicos, metamizol endovenoso)
O	Disminución de temperatura corporal periférica Sobrevida Calidad de vida Eventos adversos

*Temperatura corporal periférica $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ (Guan *et al.* 2020)

DE LA TECNOLOGÍA DE INTERÉS

Paracetamol Endovenoso

Paracetamol endovenoso (acetaminofén), nombre químico N-acetil-p-aminofenol, es un antipirético no salicilato y un agente analgésico no opioide (U. S. F. and D. A. FDA 2015). El mecanismo de acción exacto de las propiedades analgésicas y antipiréticas de paracetamol endovenoso no está establecido (FDA 2015). En su presentación para uso endovenoso, sus características son: pH 5.5 aproximadamente y una osmolaridad

USO DE PARACETAMOL ENDOVENOSO EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS-COV-2 Y FIEBRE, SOMETIDOS A VENTILACIÓN MECÁNICA

aproximada de 290 mgOsm/kg. Cada vial de 100 ml de este producto contiene 1000 mg paracetamol, 3670 mg manitol y 10 mg cisteína (FDA 2015).

Paracetamol endovenoso, cuenta con aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) para: el manejo de dolor leve a moderado, el manejo de dolor moderado a severo en conjunto con analgésicos opioides y para la reducción de la fiebre (FDA 2015). Por otro lado, no se cuenta con información sobre su aprobación por la European Medicines Agency (EMA) para Europa. Adicionalmente, paracetamol endovenoso no se encuentra dentro de la lista de medicamento esenciales de la OMS (WHO 2020d). En el contexto local, paracetamol endovenoso cuenta con autorización de comercialización de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) pero no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos (PNUME).

Este producto se encuentra disponible en la institución como paracetamol 10 mg/ml AM con código SAP (010050096).

METODOLOGÍA

La búsqueda de la evidencia se realizó en las bases de datos bibliográficas: PubMed, LILACS y The Cochrane Library. Adicionalmente, se revisó la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), tales como: The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), The Guidelines International Network (G-I-N), el portal de la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), European Medicines Agency (EMA) y Scottish Medicines Consortium (SMC). Finalmente, se realizó una búsqueda manual en el portal ClinicalTrials.gov del National Institutes of Health (NIH) para identificar ensayos clínicos en desarrollo o que no hayan sido publicados aún.

En cuanto a la selección de documentos, se realizó en el siguiente orden: GPC, ETS, RS de ensayos clínicos con o sin metaanálisis y ensayos clínicos controlados aleatorizados fase III. Considerando la falta de estudios que respondan directamente a la pregunta PICO establecida, se optó por incluir estudios que respondieran a la PICO de manera indirecta. En ese sentido, se consideraron estudios que compararon el uso de paracetamol endovenoso vs. metamizol endovenoso en pacientes críticos sin diagnóstico de COVID-19.

USO DE PARACETAMOL ENDOVENOSO EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS-COV-2 Y FIEBRE, SOMETIDOS A VENTILACIÓN MECÁNICA

RESULTADOS

En la búsqueda de la literatura científica no se identificaron estudios que evalúen la eficacia y seguridad de paracetamol endovenoso en comparación con el tratamiento convencional (métodos físicos, metamizol), en pacientes con infección por SARS-CoV-2 y fiebre, sometido a ventilación mecánica. No obstante, se consideró una guía de práctica clínica (GPC) de la *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) y la *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM) orientada al tratamiento de pacientes críticos con infección por SARS-CoV-2. Adicionalmente, se realizó una búsqueda de estudios que comparen el uso de paracetamol endovenoso vs. metamizol endovenoso, como evidencia indirecta. En esta búsqueda se halló un estudio observacional (Vera et al. 2012) en pacientes adultos críticos sin diagnóstico de COVID-19, la mayoría de los cuales estaban bajo ventilación mecánica (82 %). A continuación, se describen los documentos encontrados.

Guías de práctica clínica

Alhazzani et al., 2020. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) (Alhazzani et al. 2020).

La presente guía tuvo como objetivo brindar recomendaciones para el manejo de pacientes adultos críticamente enfermos (no brinda definición) con COVID-19 en la unidad de cuidados intensivos (UCI). En la guía se detalla que las recomendaciones pueden ser aplicadas para países de ingresos altos o bajos. La elaboración de la guía fue realizada por un grupo de expertos que fueron seleccionados por el Subcomité COVID-19 de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis¹ (*SSC por sus siglas en inglés*). La búsqueda de la literatura se realizó en las bases de datos *Cochrane Central* y *Medline*, hasta marzo del 2020. En la búsqueda consideraron estudios tipo RS, ECA, estudios observacionales y serie de casos en idioma inglés. Debido a la reciente emergencia de COVID-19, consideraron también evidencia indirecta, adicionando a la búsqueda términos como: Coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y otros coronavirus. Del mismo modo, consideraron como evidencia indirecta, datos publicados sobre cuidados de apoyo en la UCI; a partir de estudios sobre influenza y otras infecciones virales respiratorias, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y sepsis.

El sistema de gradación de la evidencia se basó en la metodología GRADE, con los siguientes niveles: alto (poco probable que una futura investigación cambie la confianza en los efectos estimados), moderado (probable que una futura investigación tenga un

¹ Colaboración conjunta entre la *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) y la *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM) para reducir la mortalidad y la morbilidad por sepsis y shock séptico a nivel mundial.

**USO DE PARACETAMOL ENDOVENOSO EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS-COV-2 Y FIEBRE,
SOMETIDOS A VENTILACIÓN MECÁNICA**

impacto importante en la confianza de los efectos estimados y puede cambiar el estimado), bajo (muy probable que una futura investigación tenga un impacto importante en la confianza del efecto estimado y es probable que el estimado cambie) o muy bajo (cualquier efecto estimado es muy incierto). En la formulación de las recomendaciones consideraron: el escenario prioritario, la magnitud del beneficio y daño, la certeza de la evidencia, los valores del paciente, el balance entre los efectos deseados y no deseados, los costos, los criterios de igualdad, la aceptabilidad y la viabilidad. Los niveles de gradación de las recomendaciones fueron: recomendaciones fuertes o declaración de mejores prácticas (implicancias para los médicos: la mayoría de los individuos deben recibir lo que menciona la recomendación) y recomendaciones débiles (implicancias para los médicos: diferentes opciones son probablemente apropiadas para diferentes pacientes y la recomendación deberá adaptarse de acuerdo con la situación del paciente).

En la guía se estableció la siguiente recomendación en relación con el tratamiento de pacientes adultos críticamente enfermos con COVID-19 en UCI:

- En pacientes adultos críticos por COVID-19 que desarrollen fiebre, sugerimos usar acetaminofén/paracetamol para el control de la temperatura, sobre el no tratamiento (recomendación débil, calidad de la evidencia baja).

El comité elaborador de la guía para responder a esta pregunta consideró 12 estudios que evaluaron el efecto del control de la fiebre en pacientes críticos, excluyendo pacientes con indicaciones neurológicas (Schulman et al. 2005; Young et al. 2015; Haupt et al. 1991; Bernard et al. 1997; Gozzoli et al. 2001; Memiş et al. 2004; Honarmand et al. 2012; Schortgen et al. 2012; Niven et al. 2013; Y.-L. Yang et al. 2013; Janz et al. 2015; Schortgen et al. 2015). Dentro de estos estudios, dos evaluaron el uso de paracetamol oral (Schulman et al. 2005; Janz et al. 2015), y dos compararon los efectos de paracetamol endovenoso vs. placebo (Young et al. 2015; Honarmand et al. 2012). Otros estudios evaluaron el uso de AINES como antipiréticos (Haupt et al. 1991; Bernard et al. 1997; Memiş et al. 2004), y el uso de métodos físicos solo o combinado con paracetamol (Schortgen et al. 2012; Niven et al. 2013; Y.-L. Yang et al. 2013; Gozzoli et al. 2001; Schortgen et al. 2015).

Los autores de la guía mencionan que los estudios indicaron que el manejo de la temperatura (farmacológicamente o no farmacológicamente) no reduce el riesgo de muerte, ni la duración del tiempo de estancia en UCI, pero fue efectivo reduciendo la temperatura corporal. No obstante, no es posible determinar si esta reducción es clínicamente relevante. Adicionalmente, los autores determinan que la evidencia mostró que paracetamol es seguro, no genera ningún daño a los pacientes e incrementa el alivio del paciente a través del manejo de la fiebre. Por esta razón, el comité sugirió al personal médico que considere emplear agentes farmacológicos para controlar la fiebre

USO DE PARACETAMOL ENDOVENOSO EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS-COV-2 Y FIEBRE, SOMETIDOS A VENTILACIÓN MECÁNICA

en pacientes con COVID-19. El uso de AINES en pacientes con COVID-19, se encuentra en discusión, por lo que el comité concluye que hasta que más evidencia esté disponible, ellos sugieren el uso de paracetamol para tratar la fiebre en pacientes críticos con COVID-19.

El equipo técnico de IETSI, realizó la evaluación de rigor metodológico de la GPC de Alhazzani et al., 2020, empleando el dominio III del instrumento AGREE II (AGREE 2019). De esta manera, en la guía no se brinda información sobre los términos de búsqueda empleados en la pesquisa de la literatura, tampoco brinda información detallada del proceso de elaboración de las recomendaciones. En la guía no se precisa si pasó por una revisión por pares. Tampoco se menciona si los autores tuvieron conflictos de interés. No obstante, se detalla que los autores usaron la herramienta *GRADE pro guideline development tool (GDT)* para administrar los formatos WHO de descargo de los miembros del panel. También, mencionan que el financiamiento directo y conflictos de interés relacionados con la industria no fueron permitidos y fueron considerados descalificadores. Asimismo, el desarrollo de la guía no consideró ningún apoyo, fondo o contribución financiera o no financiera. Finalmente, ningún miembro del panel recibió remuneración alguna por su participación en la elaboración de la guía.

En resumen, los autores de la GPC recomiendan el uso de paracetamol, en pacientes críticos por COVID-19, para el tratamiento de la fiebre en lugar de no tratamiento. En la recomendación no se brinda una definición para “paciente crítico”, ni la vía de administración de paracetamol, que podría ser vía oral o endovenosa. Tampoco precisan si podría aplicarse a pacientes con ventilación mecánica. Por otro lado, los autores mencionan que se basaron en evidencia indirecta para emitir la recomendación, debido a que la enfermedad por COVID-19 es relativamente reciente y no existen estudios (de cualquier diseño metodológico) que brinden información sobre el uso de medicamentos antipiréticos en esta enfermedad. Además, en la recomendación se indica el uso de paracetamol, en lugar del no tratamiento, pero esta comparación no es considerada en la pregunta PICO del presente reporte breve. En ese sentido, la recomendación respondería de manera indirecta a la pregunta PICO de interés.

ESTUDIOS OBSERVACIONALES

Vera et al., 2012. Hemodynamic and antipyretic effects of paracetamol, metamizole and dexketoprofen in critical patients (Vera et al. 2012).

El presente estudio fue de tipo prospectivo observacional realizado en la UCI de un hospital universitario en España, entre el año 2005 y el 2007. El estudio tuvo como objetivo estudiar el efecto antipirético y los efectos hemodinámicos de tres medicamentos usados para tratar la fiebre en pacientes críticos. Se analizaron 150

USO DE PARACETAMOL ENDOVENOSO EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS-COV-2 Y FIEBRE, SOMETIDOS A VENTILACIÓN MECÁNICA

pacientes adultos con episodios de fiebre ($> 38^{\circ}\text{C}$), que fueron tratados usando 1000 mg paracetamol o 2000 mg metamizol o 50 mg de un medicamento tipo AINE (cada paciente fue incluido en el estudio sólo una vez). Los tratamientos antipiréticos fueron administrados por infusión intravenosa durante 30 minutos. La decisión de su tratamiento se basó en las repercusiones clínicas de la fiebre: taquicardia, taquipnea, cambios en la presión sanguínea, el incremento de la producción de dióxido de carbono y el consumo de oxígeno. Al inicio del estudio registraron el Simplified Acute Physiology Score II² (SAPS II), el motivo de la admisión a UCI y la necesidad de ventilación mecánica. Asimismo, durante el estudio se evaluaron las siguientes variables: temperatura axilar, presión sanguínea sistólica, presión sanguínea diastólica, presión sanguínea promedio, frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno. Estas variables fueron medidas al inicio del estudio (inmediatamente antes de iniciar con el tratamiento) y a los 30, 60 y 120 minutos luego de la infusión de los medicamentos. La temperatura fue monitoreada a los 180 minutos luego de la infusión del medicamento para determinar la disminución de al menos 1°C .

El tamaño de la muestra calculado para detectar la disminución de 1°C de la temperatura fue de 50 pacientes por grupo, con un error tipo I de 5 % ($\alpha=0.05$) y un poder estadístico de 80 % ($\beta=0.20$). Los pacientes fueron incluidos en el estudio hasta que se completaron los 50 sujetos por grupo. Los autores emplearon el análisis de varianza (ANOVA) y la prueba de Chi^2 para el analizar las variables medidas; y un valor $p < 0.05$ fue considerado como un resultado estadísticamente significativo. La prueba de ANOVA de dos factores fue usada con un Modelo Lineal Generalizado (GLM, por sus siglas en inglés). Los factores fueron: tiempo (al inicio de estudio y a los 30, 60 y 120 minutos), tratamiento (paracetamol, metamizol y el medicamento AINE) y su interacción farmacológica, que fue usada para resolver la pregunta si la evolución de los tratamientos fue diferente en el curso del seguimiento.

De los 150 pacientes, 102 fueron hombres (68 %), el promedio de edad fue 58 ± 16 años (rango de 19 – 86), y el puntaje SAPS II promedio fue 42.4 ± 13.4 . El número de participantes con ventilación mecánica fue de 123 (82.0 %), y las razones de admisión en UCI más frecuentes fueron enfermedades neurológicas (29 %), cirugía abdominal (25 %), neumonía (23 %) y cardiovasculares (11 %). Cada grupo de tratamiento estuvo conformado por 50 pacientes y no se observaron diferencias estadísticamente significativas en las características basales entre ellos ($p > 0.05$).

²Herramienta de estimación de la gravedad y la mortalidad desarrollada a partir de una gran muestra de pacientes médicos y quirúrgicos en Norteamérica y Europa. El puntaje SAPS II se compone de 12 variables fisiológicas y 3 variables relacionadas con la enfermedad. Un puntaje de 29 puntos equivale a una mortalidad del 10 %, 40 puntos a 25 %, 52 puntos a 50 %, 64 puntos a 75 %, y 77 puntos a 90 %.

**USO DE PARACETAMOL ENDOVENOSO EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS-COV-2 Y FIEBRE,
SOMETIDOS A VENTILACIÓN MECÁNICA****Resultados**

Para fines del presente reporte breve, se presentarán los resultados de los grupos de tratamiento de paracetamol y metamizol y de los desenlaces considerados en la pregunta PICO formulada.

Temperatura

Se observó una disminución estadísticamente significativa de la temperatura (axilar) en al menos 1 °C luego de 180 minutos en 36 (72.0 %) pacientes tratados con metamizol endovenoso y 20 (40.0 %) tratados con paracetamol endovenoso ($p < 0.001$). En el grupo que recibió paracetamol endovenoso, el promedio y la desviación estándar de la temperatura en la medición basal, a los 30 minutos, a los 60 minutos y 120 minutos fueron: 38.3 ± 0.3 , 38.1 ± 0.4 , 37.8 ± 0.4 y 37.4 ± 0.6 , respectivamente. En el grupo que recibió metamizol endovenoso, los promedios fueron 38.2 ± 0.2 , 37.9 ± 0.3 , 37.7 ± 0.4 , y 37.1 ± 0.6 ; respectivamente. Se registró una disminución significativa de la temperatura a lo largo del estudio; sin embargo, ninguno de los tratamientos disminuyó la temperatura más que el otro hasta los 120 minutos del estudio ($p = 0.053$; valor p de comparación de los tres grupos de estudio).

Presión Sanguínea

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en el promedio de la presión sanguínea ($p = 0.786$; valor p de comparación de los tres grupos de estudio). No obstante, los autores reportan una disminución estadísticamente significativa del promedio de la presión sanguínea a lo largo del estudio en los tres grupos de tratamiento ($p = 0.005$; valor p de comparación de los tres grupos de estudio). De esta manera, luego de 120 minutos la disminución promedio de los promedios de la presión sanguínea fueron 8.5 ± 13.6 mmHg con paracetamol, y 14.9 ± 11.8 mmHg con metamizol. Adicionalmente, los autores realizaron un análisis *post hoc* que mostró que la disminución de los promedios de la presión sanguínea en el grupo de paracetamol fue menor comparada con el grupo de metamizol, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (los autores no indicaron el valor p de esta comparación). El estudio observacional realizado por Vera et al., 2012 fue considerado como evidencia en el presente reporte breve, debido a que representa uno de los pocos estudios que compara el efecto antipirético de paracetamol endovenoso vs. metamizol endovenoso en pacientes críticos sometidos mayoritariamente a ventilación mecánica. No obstante, es importante mencionar que la población del estudio no corresponde a pacientes con infección por SARS-CoV-2. Por esta razón, los resultados no responderían de manera directa a la PICO de interés del presente reporte breve.

Los autores reportan que la reducción de la temperatura (axilar) en al menos 1 °C, luego de 180 minutos fue más frecuente en los pacientes del grupo de metamizol endovenoso, comparado con paracetamol endovenoso (72.0 % vs. 40.0 %; $p < 0.001$). Sin embargo,

USO DE PARACETAMOL ENDOVENOSO EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS-COV-2 Y FIEBRE, SOMETIDOS A VENTILACIÓN MECÁNICA

al observar los promedios y las desviaciones estándar de las mediciones de la temperatura hasta los 120 minutos del estudio no se reportaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento (paracetamol endovenoso: 38.3 ± 0.3 , 38.1 ± 0.4 , 37.8 ± 0.4 y 37.4 ± 0.6 vs. metamizol endovenoso: 38.2 ± 0.2 , 37.9 ± 0.3 , 37.7 ± 0.4 , y 37.1 ± 0.6 ; $p=0.053$; valor p de comparación de los tres grupos de estudio). Los autores no brindan los promedios ni las desviaciones estándar de las mediciones hasta los 180 minutos, por lo que no es posible observar la magnitud numérica de las diferencias entre los grupos de tratamiento. Una reducción de la temperatura en al menos 1°C , puede excluir valores de 0.9°C o 0.8°C que no generarían una diferencia en el estado clínico del paciente comparado con la reducción de 1°C . Por estas razones, no es posible afirmar que el uso de metamizol endovenoso es más efectivo en el tratamiento de la fiebre en comparación con paracetamol endovenoso. Además, los autores reportaron que la disminución de la presión sanguínea promedio fue mayor en el grupo que recibió metamizol, comparado con el grupo que recibió paracetamol (14.9 ± 11.8 mmHg vs. 8.5 ± 13.6 mmHg; $p<0.05$). Debido a este evento adverso de metamizol, a pesar de tener un mejor efecto antipirético en los participantes, los autores del estudio de Vera et al., 2012 indican que paracetamol endovenoso debe ser usado en pacientes que son hemodinámicamente inestables. No obstante, los resultados del estudio de Vera et al., 2012 se ven afectados por las limitaciones metodológicas relacionadas con su diseño; principalmente ocasionadas por la falta de aleatorización y posibles factores de confusión que podrían afectar los resultados del estudio. En ese sentido, al tratarse de un estudio observacional no se puede demostrar causalidad, es decir no se puede asegurar que la reducción de la fiebre se deba exclusivamente al medicamento de estudio. Además, al ser un estudio de etiqueta abierta, los participantes y los investigadores sabían que tratamiento estaban recibiendo, aumentando el riesgo de sesgo de información. Asimismo, el corto periodo del estudio genera incertidumbre sobre los efectos a largo plazo del uso de los medicamentos de estudio.

ANÁLISIS

En general, la única GPC que emite recomendaciones para pacientes críticos con COVID-19, recomienda con un nivel débil, el uso de paracetamol para el tratamiento de pacientes adultos críticos con fiebre por SARS-CoV-2 en lugar del no tratamiento. Sin embargo, no definen a qué grupo de pacientes con SARS-CoV-2 consideran como críticos y tampoco especifican si es paracetamol oral o endovenoso. A esto se suma, que la recomendación se da en un contexto de no tratamiento vs. uso de paracetamol, por lo que no ayudaría a responder la pregunta PICO del presente reporte breve. Además, la calidad de la evidencia fue considerada baja, debido a que los autores no encontraron evidencia que evaluara el uso de antipiréticos en pacientes con SARS-CoV-2. Por lo que, consideraron evidencia indirecta como los estudios que analizaban pacientes en UCI por otras infecciones virales respiratorias. Dentro de la evidencia

USO DE PARACETAMOL ENDOVENOSO EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS-COV-2 Y FIEBRE, SOMETIDOS A VENTILACIÓN MECÁNICA

consideraron estudios que evaluaban el uso de AINES, paracetamol, y métodos físicos como antipiréticos. No obstante, los autores indican que debido a que el uso de AINES³ en pacientes con COVID-19 se encontraba en discusión al momento de la elaboración de la guía, ellos prefirieron recomendar el uso de paracetamol para el manejo de la fiebre en pacientes críticos por COVID-19. El uso de AINES en pacientes con COVID-19, estuvo en debate debido a reportes que indicaban que estos medicamentos podrían favorecer la infección celular del virus SARS-CoV-2 y causar un mayor deterioro clínico de los pacientes. Sin embargo, entidades internacionales como la EMA, OMS y NICE establecieron que no existe evidencia que respalde que el uso de AINES complique el cuadro clínico del paciente con COVID-19 (OPS/OMS 2020; EMA 2020; NICE 2020).

Dentro de la evidencia indirecta, se consideró un estudio observacional en pacientes sin diagnóstico de COVID-19, publicado por Vera et al., 2012. El estudio evaluó el efecto antipirético y hemodinámico de tres medicamentos usados para tratar la fiebre en 150 pacientes adultos críticos con episodios de fiebre (> 38°C), quienes en su mayoría se encontraban con ventilación mecánica (82 %). Para fines del presente reporte breve se revisaron los resultados de los pacientes que recibieron 1000 mg paracetamol endovenoso (n=50) vs. 2000 mg metamizol endovenoso (n=50). Las razones de admisión en UCI más frecuentes fueron neurológicas (29 %), cirugía abdominal (25 %), neumonía (23 %) y cardiovasculares (11 %). En general, se observó que en el grupo de metamizol hubo una mayor frecuencia de pacientes con una disminución de la temperatura axilar en al menos 1 °C luego de 180 minutos comparado con paracetamol endovenoso (72 % vs. 40 %; p<0.001). Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar los promedios de las mediciones de la temperatura hasta los 120 minutos del estudio entre los grupos de tratamiento (paracetamol endovenoso: 38.3 ± 0.3, 38.1 ± 0.4, 37.8 ± 0.4 y 37.4 ± 0.6 vs. metamizol endovenoso: 38.2 ± 0.2, 37.9 ± 0.3, 37.7 ± 0.4, y 37.1 ± 0.6; p=0.053 valor p de comparación de los tres grupos de estudio). Es importante mencionar que, los autores no brindaron los promedios ni las desviaciones estándar de las mediciones hasta los 180 minutos, por lo que no es posible observar numéricamente las diferencias entre los grupos. En ese sentido, una reducción de la temperatura en al menos 1°C, puede excluir valores cercanos como diferencias de 0.9 °C o 0.8 °C, las cuales no generarían una diferencia en el estado del paciente en comparación con la disminución de 1 °C. Por estas razones, no es posible afirmar que el uso de metamizol endovenoso es más efectivo en el tratamiento de la fiebre en comparación con paracetamol endovenoso. Por otro lado, en los resultados del estudio se observó una disminución estadísticamente mayor del promedio de la presión sanguínea en el grupo de metamizol comparado con paracetamol (14.9 ± 11.8 mmHg vs. 8.5 ± 13.6 mmHg; p<0.05). Razón por la cual, los autores del estudio de Vera et al., 2012 indican que los pacientes que son hemodinámicamente inestables, como los pacientes críticos, deben usar paracetamol

³ A menudo metamizol es erróneamente clasificado como un AINE. Debido a ello, se discute la posición de la guía con respecto al uso de AINES.

USO DE PARACETAMOL ENDOVENOSO EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS-COV-2 Y FIEBRE, SOMETIDOS A VENTILACIÓN MECÁNICA

endovenoso en lugar de metamizol endovenoso (Vera et al. 2012). No obstante, los resultados del estudio tienen un alto riesgo de sesgo que genera incertidumbre sobre su validez, dificultando su uso en la toma de decisiones. Además, el diseño observacional del estudio no permite establecer causalidad entre la intervención y el desenlace. Finalmente, el corto periodo del estudio también genera incertidumbre sobre los efectos a largo plazo del uso de los medicamentos en estudio.

En la práctica clínica, paracetamol se usa con frecuencia para tratar la fiebre (MacLaren y Spelman 2020). Sin embargo, en pacientes críticos, existe evidencia controversial sobre los efectos antipiréticos de paracetamol endovenoso. De hecho, un ECA con 20 pacientes mostró ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre paracetamol endovenoso vs. la no terapia en el control de la fiebre (Honarmand *et al.* 2012), mientras que otro ECA con 700 pacientes mostró un efecto antipirético modesto con paracetamol endovenosos vs. el placebo (Young *et al.* 2015). Por otro lado, la evidencia de ambos estudios fue consistente en demostrar ausencia de diferencias estadísticamente significativas en desenlaces clínicamente relevantes para pacientes en la UCI como muerte y/o estancia en UCI. En ese sentido, en la actualidad existe incertidumbre sobre los efectos antipiréticos de paracetamol endovenoso en pacientes críticamente enfermos en la UCI.

Así como en el estudio de Vera *et al.*, 2012 existen estudios que reportan la hipotensión como evento adverso del uso de metamizol endovenoso en otras poblaciones de pacientes no COVID-19 (Arcila-Herrera et al. 2004; Gozzoli et al. 2001; Kötter et al. 2015). En ese sentido, en una RS que evaluó el reporte de eventos adversos en pacientes que recibieron metamizol vs. otros antipiréticos, los autores realizaron un MA que comparó el reporte de eventos adversos de metamizol vs. paracetamol (Kötter et al. 2015). Es importante mencionar que, los autores no aplicaron criterios de exclusión relacionados con la gravedad o el estado de los pacientes y/o el tipo de administración de los antipiréticos analizados (Kötter et al. 2015). Los resultados del MA indicaron que los pacientes que recibieron metamizol endovenoso tienen un mayor riesgo de desarrollar hipotensión en comparación con aquellos que recibieron paracetamol en pacientes no COVID-19 (RR 3.48; IC95 %: 1.07 a 11.27) (Kötter et al. 2015). En ese sentido, el perfil de seguridad de paracetamol endovenoso sería mejor, que el de metamizol endovenoso, en pacientes críticos no COVID-19.

En relación con el tratamiento de la fiebre en pacientes con COVID-19, la OMS, recomienda el uso de antipiréticos en pacientes con COVID-19 sintomático leve (WHO 2020b). Además, diversas entidades internacionales, como la NHS England and NHS Improvement de Inglaterra, junto con Australian & New Zealand Society of Palliative Medicine Inc. refieren para el tratamiento paliativo de pacientes con COVID-19 el uso de paracetamol oral o endovenoso (NHS England and NHS Improvement 2020; ANZPM 2020). Asimismo, el uso de paracetamol en pacientes con COVID-19 es recomendado

USO DE PARACETAMOL ENDOVENOSO EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS-COV-2 Y FIEBRE, SOMETIDOS A VENTILACIÓN MECÁNICA

en revisiones narrativas realizadas por especialistas en España en pacientes con infección no complicada (Calvo et al. 2020), en Irán y Bélgica como tratamiento de primera línea en pacientes con COVID-19 (Shafiee y Davaran 2020; Belgium Task Force 2020) y en Chile en el manejo de pacientes con COVID-19 (Sociedad Chilena de Medicina Intensiva 2020). Es importante mencionar que ninguna de estas entidades realiza sus recomendaciones en un contexto de pacientes críticos en la UCI. Además, estas recomendaciones no se sustentan en estudios realizados en pacientes con COVID-19. El SARS-CoV-2 es un virus nuevo recientemente identificado y por lo tanto existen pocos estudios disponibles sobre el desarrollo clínico de la COVID-19 y las opciones de tratamiento. Por esta razón, hasta el momento de la elaboración del presente reporte breve, no existe evidencia directa que demuestre la eficacia y seguridad de paracetamol endovenoso en comparación con el tratamiento convencional (métodos físicos, metamizol), en pacientes con infección por SARS-CoV-2 y fiebre, sometido a ventilación mecánica.

Con lo expuesto, las razones que fueron consideradas en la evaluación de la tecnología de interés del presente reporte breve fueron los resultados del estudio de Vera et al., que sugieren que no hay diferencias del efecto antipirético de metamizol endovenoso en comparación con paracetamol endovenoso en pacientes críticos no COVID-19. El estudio también indica que paracetamol endovenoso tiene un mejor perfil de seguridad en comparación con metamizol endovenoso en pacientes críticos no COVID-19. Adicionalmente, se tomaron en consideración las recomendaciones de las diversas entidades internacionales involucradas en los sectores de salud de diferentes países.

CONCLUSIONES

- En el presente reporte breve no se identificaron estudios que evalúen la eficacia y seguridad de paracetamol endovenoso en comparación con el tratamiento convencional (métodos físicos, metamizol), en pacientes con infección por SARS-CoV-2 y fiebre, sometidos a ventilación mecánica. No obstante, se consideró una GPC (Alhazzani et al. 2020) orientada al tratamiento de pacientes críticos con infección por SARS-CoV-2 y un estudio observacional que evaluó el uso de paracetamol endovenoso vs. metamizol en pacientes adultos críticamente enfermos sin diagnóstico de COVID-19 (Vera et al. 2012).
- La GPC recomienda el uso de paracetamol para el tratamiento de pacientes adultos con fiebre y enfermedad crítica por SARS-CoV-2; sobre la base en evidencia indirecta. Además, los autores determinaron que paracetamol no genera ningún daño a los pacientes, e incrementa el alivio del paciente (a través del manejo de la fiebre) aunque no reduce el riesgo de mortalidad.
- De acuerdo con los resultados del estudio observacional realizado por Vera et al., 2012 paracetamol endovenoso tendría similar eficacia, que metamizol

USO DE PARACETAMOL ENDOVENOSO EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS-COV-2 Y FIEBRE, SOMETIDOS A VENTILACIÓN MECÁNICA

endovenoso, en el tratamiento de la fiebre; sin embargo, metamizol endovenoso disminuye la presión sanguínea en mayor medida que paracetamol endovenoso. La hipotensión causada por metamizol endovenoso ha sido reportado en muchos estudios en pacientes no COVID-19; por lo que el perfil de seguridad de paracetamol endovenoso es mayor que el de metamizol endovenoso. De ello se desprende, que los autores sugieran que los pacientes que son hemodinámicamente inestables, como los pacientes críticos, deben usar paracetamol endovenoso en lugar de metamizol endovenoso.

- La mejor evidencia científica reportada a la fecha (abril de 2020), que procede de una GPC para el manejo de pacientes con diagnóstico de COVID-19 y un estudio observacional realizado en pacientes adultos críticamente enfermos, sin diagnóstico de COVID-19, sugiere que el balance riesgo-beneficio del uso de paracetamol endovenoso para el control de la fiebre en pacientes con COVID-19 sometidos a ventilación mecánica sería positivo. Aunque la evidencia disponible es limitada, el menor riesgo de hipotensión con el uso de paracetamol endovenoso versus el metamizol endovenoso, favorece la atención del paciente con COVID-19 con el primero. Así, con esta evidencia disponible, el IETSI encuentra sustento técnico que apoyaría una recomendación favorable al uso de paracetamol endovenoso para el control de la fiebre en pacientes con COVID-19 sometidos a ventilación mecánica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alhazzani, Waleed, Morten Hylander Møller, Yaseen M. Arabi, Mark Loeb, Michelle Ng Gong, Eddy Fan, Simon Oczkowski, et al. 2020. «Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)». *Intensive Care Medicine*, marzo, 1-34. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>.
- ANZPM, The Australian & New Zealand Society of Palliative Medicine Inc. 2020. «ANZSPM guidance document: Essential palliative & end-of-life care in the COVID-19 pandemic». 6 de mayo de 2020. <http://www.anzspm.org.au/c/anzspm?a=da&did=1005077&pid=1587788101>.
- Arcila-Herrera, Heriberto, Sergio Barragán-Padilla, José Rafael Borbolla-Escoboza, Antonio Canto-Solís, Gilberto Castañeda-Hernández, Maximiliano de León-González, Miguel Ángel Genis-Rondero, et al. 2004. «Consenso de un grupo de expertos mexicanos: Eficacia y seguridad del Metamizol (Dipirona)». *Gaceta médica de México* 140 (1): 99-101.
- Belgium Task Force. 2020. «Interim Clinical Guidance For Patients Suspected Of/Confirmed With COVID-19 In Belgium.» En . https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf.
- Bernard, G. R., A. P. Wheeler, J. A. Russell, R. Schein, W. R. Summer, K. P. Steinberg, W. J. Fulkerson, et al. 1997. «The Effects of Ibuprofen on the Physiology and Survival of Patients with Sepsis. The Ibuprofen in Sepsis Study Group». *The New England Journal of Medicine* 336 (13): 912-18. <https://doi.org/10.1056/NEJM199703273361303>.

USO DE PARACETAMOL ENDOVENOSO EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS-COV-2 Y FIEBRE, SOMETIDOS A VENTILACIÓN MECÁNICA

- Calvo, Cristina, Milagros García López-Hortelano, Juan Carlos de Carlos Vicente, Jose Luis Vázquez Martínez, José Tomás Ramos, Fernando Baquero-Artigao, Maria Luisa Navarro, et al. 2020. «Recomendaciones sobre el manejo clínico de la infección por el “nuevo coronavirus” SARS-CoV2. Grupo de trabajo de la Asociación Española de Pediatría (AEP)». *Anales de Pediatría* 92 (4): 241.e1-241.e11. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.02.001>.
- CDC-PERU, Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. 2020. «Alerta Epidemiológica ante la transmisión de COVID-19 en el Perú», AE-015-2020, .
- DIGEMID, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. 2020. «CENTRO DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA (CAF DIGEMID) Metamizol sódico Inyectable 500mg/2mL». 2020.
- Dinarelllo, Charles A, y Reuven Porat. 2020. «Pathophysiology and treatment of fever in adults - UpToDate». https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/pathophysiology-and-treatment-of-fever-in-adults?sectionName=Treating%20fever&topicRef=127429&anchor=H16&source=see_link#H17.
- EMA, European Medicines Agency. 2020. «EMA Gives Advice on the Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatories for COVID-19». Text. European Medicines Agency. 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19>.
- FDA, U.S Food and Drug Administration. 2015. «Acetaminophen Injection, for intravenous use».
- Gozzoli, V., P. Schöttker, P. M. Suter, y B. Ricou. 2001. «Is It Worth Treating Fever in Intensive Care Unit Patients? Preliminary Results from a Randomized Trial of the Effect of External Cooling». *Archives of Internal Medicine* 161 (1): 121-23. <https://doi.org/10.1001/archinte.161.1.121>.
- Guan, Wei-jie, Zheng-yi Ni, Yu Hu, Wen-hua Liang, Chun-quan Ou, Jian-xing He, Lei Liu, et al. 2020. «Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China». *New England Journal of Medicine*, febrero. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
- Haupt, M. T., M. S. Jastremski, T. P. Clemmer, C. A. Metz, y G. B. Goris. 1991. «Effect of Ibuprofen in Patients with Severe Sepsis: A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study. The Ibuprofen Study Group». *Critical Care Medicine* 19 (11): 1339-47. <https://doi.org/10.1097/00003246-199111000-00006>.
- Honarmand, Hooshyar, Mohammad Abdollahi, Arezoo Ahmadi, Mohammad Reza Javadi, Mohammad Reza Khoshayand, Hamed Tabeefar, Sarah Mousavi, et al. 2012. «Randomized Trial of the Effect of Intravenous Paracetamol on Inflammatory Biomarkers and Outcome in Febrile Critically Ill Adults». *Daru: Journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences* 20 (1): 12. <https://doi.org/10.1186/2008-2231-20-12>.
- Janz, David R., Julie A. Bastarache, Todd W. Rice, Gordon R. Bernard, Melissa A. Warren, Nancy Wickersham, Gillian Sills, et al. 2015. «Randomized, Placebo-Controlled Trial of Acetaminophen for the Reduction of Oxidative Injury in Severe Sepsis: The Acetaminophen for the Reduction of Oxidative Injury in Severe Sepsis Trial». *Critical Care Medicine* 43 (3): 534-41. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000718>.
- Kim, Arthur Y, y Rajesh T Gandhi. 2020. «Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Management in hospitalized adults - UpToDate». <https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-management-in-hospitalized-adults>.

USO DE PARACETAMOL ENDOVENOSO EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS-COV-2 Y FIEBRE, SOMETIDOS A VENTILACIÓN MECÁNICA

- Kötter, Thomas, Bruno R. da Costa, Margrit Fässler, Eva Blozik, Klaus Linde, Peter Jüni, Stephan Reichenbach, y Martin Scherer. 2015. «Metamizole-Associated Adverse Events: A Systematic Review and Meta-Analysis». PLoS ONE 10 (4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122918>.
- MacLaren, Graeme, y Denis Spelman. 2020. «Fever in the intensive care unit - UpToDate».
- McIntosh, Kenneth. 2020. «Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention - UpToDate». https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology-virology-clinical-features-diagnosis-and-prevention/print?search=COVID&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
- NHS England and NHS Improvement. 2020. «Clinical guide for the management of palliative care in hospital during the coronavirus pandemic - Keeping the care in healthcare 22 April 2020, Version 2». Specialty guides for patient management during the coronavirus pandemic, n.o Publications approval reference: 001559. <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2020/04/C0081-AMENDED-Speciality-guide-Palliative-care-and-coronavirus-v2-2020-04-22.pdf>.
- NICE, National Institute for Health and Care Excellence. 2020. «COVID-19 rapid evidence summary: acute use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for people with or at risk of COVID-19». En . <https://www.nice.org.uk/advice/es23/resources/covid19-rapid-evidence-summary-acute-use-of-nonsteroidal-antiinflammatory-drugs-nsaids-for-people-with-or-at-risk-of-covid19-pdf-1158174128581>.
- Niven, Daniel J., H. Tom Stelfox, Caroline Léger, Paul Kubes, y Kevin B. Laupland. 2013. «Assessment of the Safety and Feasibility of Administering Antipyretic Therapy in Critically Ill Adults: A Pilot Randomized Clinical Trial». Journal of Critical Care 28 (3): 296-302. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2012.08.015>.
- O'Grady, Naomi P., Philip S. Barie, John G. Bartlett, Thomas Bleck, Karen Carroll, Andre C. Kalil, Peter Linden, et al. 2008. «Guidelines for Evaluation of New Fever in Critically Ill Adult Patients: 2008 Update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America». Critical Care Medicine 36 (4): 1330–1349. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318169eda9>.
- OMS, Organización Mundial de la Salud. 2002. «WHO Pharmaceuticals Newsletter: REGULATORY MATTERS» 3.
- OMS, Organización Mundial de la Salud. 2020. «Manejo clínico de la infección respiratoria aguda grave presuntamente causada por el nuevo coronavirus (2019-nCoV) -Orientaciones provisionales 28 de enero de 2020».
- OPS/OMS, Organización Panamericana de la Salud. 2020. «Anuncio acerca del ibuprofen y COVID-19 (Washington, DC. 18 de marzo del 2020)». 2020. <https://www.paho.org/es/noticias/18-3-2020-anuncio-acerca-ibuprofen-covid-19-washington-dc-18-marzo-2020>.
- Schortgen, Frédérique, Anaïs Charles-Nelson, Lila Bouadma, Geoffray Bizouard, Laurent Brochard, y Sandrine Katsahian. 2015. «Respective Impact of Lowering Body Temperature and Heart Rate on Mortality in Septic Shock: Mediation Analysis of a Randomized Trial». Intensive Care Medicine 41 (10): 1800-1808. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3987-7>.
- Schortgen, Frédérique, Karine Clabault, Sandrine Katsahian, Jerome Devaquet, Alain Mercat, Nicolas Deye, Jean Dellamonica, et al. 2012. «Fever Control Using External Cooling in Septic Shock: A Randomized Controlled Trial». American

USO DE PARACETAMOL ENDOVENOSO EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS-COV-2 Y FIEBRE, SOMETIDOS A VENTILACIÓN MECÁNICA

- Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 185 (10): 1088-95. <https://doi.org/10.1164/rccm.201110-1820OC>.
- Schulman, Carl I., Nicholas Namias, James Doherty, Ronald J. Manning, Pamela Li, Pam Li, Ahmed Elhaddad, et al. 2005. «The Effect of Antipyretic Therapy upon Outcomes in Critically Ill Patients: A Randomized, Prospective Study». *Surgical Infections* 6 (4): 369-75. <https://doi.org/10.1089/sur.2005.6.369>.
- Shafiee, Samira, y Soodabeh Davaran. 2020. «A mini-review on the current COVID-19 therapeutic strategies». *Chemical Review and Letters* 3 (1): 19-22. <https://doi.org/10.22034/crl.2020.225263.1049>.
- Singhal, Tanu. 2020. «A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19)». *The Indian Journal of Pediatrics* 87 (4): 281-86. <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03263-6>.
- Sociedad Chilena de Medicina Intensiva. 2020. «Recomendaciones para el uso de terapias contra COVID-19». En .
- Vera, P., L. Zapata, I. Gich, J. Mancebo, y A. J. Betbesé. 2012. «Hemodynamic and Antipyretic Effects of Paracetamol, Metamizol and Dexketoprofen in Critical Patients». *Medicina Intensiva (English Edition)* 36 (9): 619-25. <https://doi.org/10.1016/j.medic.2012.12.002>.
- WHO, World Health Organization. 2020a. «Clinical Care for Severe Acute Respiratory Infection Toolkit - COVID-19 Adaptation», 1-196.
- WHO, World Health Organization. 2020b. «Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected Interim guidance 13 March 2020». [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected).
- WHO, World Health Organization. 2020d. «Model List of Essential Medicines». 8 de mayo de 2020. <https://list.essentialmeds.org/?query=>.
- Wu, Zunyou, y Jennifer M. McGoogan. 2020. «Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention». *JAMA* 323 (13): 1239-42. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
- Yang, Yan-Li, Da-Wei Liu, Xiao-Ting Wang, Yun Long, Xiang Zhou, y Wen-Zao Chai. 2013. «Body Temperature Control in Patients with Refractory Septic Shock: Too Much May Be Harmful». *Chinese Medical Journal* 126 (10): 1809-13.
- Young, Paul, Manoj Saxena, Rinaldo Bellomo, Ross Freebairn, Naomi Hammond, Frank van Haren, Mark Holliday, et al. 2015. «Acetaminophen for Fever in Critically Ill Patients with Suspected Infection». *The New England Journal of Medicine* 373 (23): 2215-24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1508375>.
- Zhou, Fei, Ting Yu, Ronghui Du, Guohui Fan, Ying Liu, Zhibo Liu, Jie Xiang, et al. 2020. «Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study». *Lancet (London, England)* 395 (10229): 1054-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).