



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
ANESTESIOLOGÍA

**USO DE PARACETAMOL INTRAVENOSO Y DEXMEDETOMIDINA
INTRANASAL VERSUS DEXMEDETOMIDINA INTRANASAL PARA CONTROL
DEL DOLOR GENERADO POSTERIOR A LA COLECISTECTOMÍA
LAPAROSCÓPICA.**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA
PRESENTADO POR

KAREN OLIVIA RIVAS MAYA

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
ANESTESIOLOGÍA

ASESOR:

DRA. MARÍA GUADALUPE SÁNCHEZ REYES
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ANESTESIOLOGÍA

HOSPITAL GENERAL TACUBA, ISSSTE, CIUDAD DE MEXICO

AGOSTO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**USO DE PARACETAMOL INTRAVENOSO Y DEXMEDETOMIDINA
INTRANASAL VERSUS DEXMEDETOMIDINA INTRANASAL PARA CONTROL
DEL DOLOR GENERADO POSTERIOR A LA COLECISTECTOMÍA
LAPAROSCÓPICA.**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA
PRESENTADO POR
KAREN OLIVIA RIVAS MAYA

FIRMAS

Dra. Iliana Hernández Manzo

Jefa de Enseñanza
Hospital General ISSSTE Tacuba

Dra. María Guadalupe Sánchez Reyes

Profesor Titular del Curso de Anestesiología

Dr. Juan Maurice Rodríguez Gonzalez

Jefe del Servicio de Anestesiología

AGRADECIMIENTOS:

A mi Madre por su amor y apoyo incondicional en todos los momentos de mi vida, gracias por ser mi inspiración y mi fortaleza. Te amo.

A mi familia; a Diana por ser mi hermana, mi ejemplo a seguir, por confiar en mí y apoyarme en todas mis decisiones.

A mi Manuel por todo el amor, paciencia y fortaleza, por enseñarme que todo es posible lo importante es no rendirse. Eres la persona más valiente que conozco, te amo.

A mis adscritos por su enseñanzas. “El mero conocimiento no es sabiduría, la sabiduría sola tampoco basta, son necesarias la sabiduría y la bondad para enseñar y gobernar a los hombres, aunque podríamos decir que todo hombre sabio si verdaderamente lo es, tiene que ser bueno porque la sabiduría y la bondad son dos cosas entremezcladas”.

ÍNDICE

Página

Resumen.....	5
Abstract.....	6
Introducción.....	7
Antecedentes.....	8
Metodología.....	12
Resultados.....	13
Discusión.....	17
Conclusiones.....	17
Referencias.....	18

RESUMEN.

Objetivo: Evaluar si hay mejor control del dolor en pacientes en postoperatorio de colecistectomía laparoscópica, al administrar dexmedetomidina 1 microgramo por kilogramo intranasal más paracetamol 1 gramo intravenoso versus administrar dexmedetomidina 1 microgramo por kilogramo intranasal sola.

Metodología: Se realizará un ensayo clínico controlado, prospectivo y comparativo en 50 pacientes adultos que vayan a ser sometidos a colecistectomía por laparoscopia, divididos aleatoriamente en dos grupos de 25 cada uno y serán manejados con anestesia general balanceada. El grupo A antes de la inducción recibirá por vía intravenosa 1 gramo de paracetamol y dexmedetomidina intranasal 1 microgramo por kilogramo, Se determinaron los signos vitales en el perioperatorio y analgesia postoperatoria por medio de la escala visual análoga. El grupo B tendrá el mismo manejo que el anterior, la diferencia con el grupo A será que a este no se le administrará paracetamol. Si la intensidad del dolor es igual o mayor a 4 en la escala visual análoga se indicara tramadol intravenoso a dosis de 1 miligramo por kilogramo

Resultados: La intensidad del dolor en el grupo A quienes se les administró dexmedetomidina intranasal 1 microgramo por kilo y paracetamol intravenoso 1 gramo requirieron de medicamento de rescate, tramadol vía intravenosa 100 mg a las 5.45 ± 1.5 horas, comparado con el grupo B a quienes se les administró dexmedetomidina intranasal 1 microgramo por kilo requirieron de medicamento de rescate a las 2.45 ± 1.09 horas. Hubo diferencia significativa $P < 0.001$.

Conclusión: La administración conjunta de dexmedetomidina intranasal y paracetamol intravenoso es una alternativa conveniente y segura para el apoyo analgésico en el posoperatorio inmediato en los pacientes a quienes se les realizó colecistectomía laparoscópica.

ABSTRACT:

Background: To evaluate whether there is better pain control in patients in the postoperative period of laparoscopic cholecystectomy, when administering dexmedetomidine 1 microgram per kilogram intranasal plus paracetamol 1 gram intravenous versus administering dexmedetomidine 1 microgram per kilogram intranasal alone.

Methodology: A controlled, prospective and comparative clinical trial will be conducted in 50 adult patients who will undergo laparoscopic cholecystectomy, randomly divided into two groups of 25 each and will be managed with balanced general anesthesia. Group A before induction will receive intravenously 1 gram of paracetamol and intranasal dexmedetomidine 1 microgram per kilogram. The vital signs in the perioperative period and postoperative analgesia were determined by means of the visual analogue scale. Group B will have the same management as the previous one, the difference with group A will be that this will not be administered acetaminophen. If the intensity of the pain is equal to or greater than 4 on the visual analogue scale, intravenous tramadol should be indicated at a dose of 1 milligram per kilogram.

Results: The intensity of pain in group A who were administered intranasal dexmedetomidine 1 microgram per kilo and intravenous paracetamol 1 gram required rescue medication, intravenous tramadol 100 mg at 5.45 ± 1.5 hours, compared with group B They were administered intranasal dexmedetomidine 1 microgram per kilogram required rescue medication at 2.45 ± 1.09 hours. There was a significant difference $P < 0.001$.

Conclusion: The joint administration of intranasal dexmedetomidine and intravenous paracetamol is a convenient and safe alternative for analgesic support in the immediate postoperative period in patients who underwent laparoscopic cholecystectomy.

INTRODUCCIÓN

Uno de los principales problemas a los que se enfrentan los anestesiólogos y cirujanos es el control del dolor postoperatorio el cual si no se lleva a cabo de una manera efectiva puede contribuir a la aparición de complicaciones y prolongar la estancia hospitalaria de los pacientes aumentando la morbilidad y mortalidad, así como los costos institucionales, por lo que es fundamental plantear estrategias de analgesia que permitan un manejo eficiente del dolor posoperatorio.

Teniendo en cuenta la prevalencia global de la enfermedad del tracto biliar estimada en el 20% en hombres y del 40 al 50% en mujeres¹ así como el aumento en la realización de colecistectomías por vía laparoscópica brindar un adecuado control del dolor en el postoperatorio es prioridad. El conocimiento cada vez mayor de los diferentes procesos fisiológicos que constituyen lo que conocemos como nocicepción que básicamente son la transducción, transmisión, modulación e integración del dolor², así como los avances en la neurobiología molecular del dolor³ junto con los de farmacocinética, farmacodinamia y sinergismo entre drogas como los agonistas alfa 2 adrenérgicos^{4,5} y analgésicos no opioides como el paracetamol en su nueva formulación para uso intravenoso (IV)^{6,7}; son las bases para el diseño de este trabajo de investigación que plantea evaluar la eficacia analgésica al administrar dexmedetomidina intranasal y paracetamol intravenoso en el control del dolor en el postoperatorio de pacientes a quienes se les realizó colecistectomía laparoscópica.

ANTECEDENTES

El conocimiento cada vez mayor de los diferentes procesos fisiológicos que constituyen lo que conocemos como nocicepción y básicamente son la transducción, transmisión, modulación e integración del dolor², así como los avances en la neurobiología molecular del dolor³ junto con los de farmacocinética, farmacodinamia y sinergismo entre drogas como los agonistas alfa 2 adrenérgicos^{4,5} y analgésicos no opioides como el paracetamol en su nueva formulación para uso intravenoso (IV)^{6,7}; están siendo las bases para el diseño de nuevas investigaciones clínicas para el tratamiento del dolor agudo, entre ellas algunas encaminadas al alivio del dolor posoperatorio.

En relación a los mecanismos de la nocicepción ahora podemos ver más claramente que hay vías y mediadores químicos excitatorios como son las diferentes clases de neuronas aferentes primarias y sustancias como el aspartato, el glutamato y sustancia P^{8, 9}, así como sistemas inhibitorios descendentes serotoninérgico^{10,11} y noradrenérgico^{12,13}, e inhibitorios locales localizados a nivel medular como son los colinérgicos y encefalinérgicos¹⁴. Para la presente investigación nos interesan en especial los dos sistemas inhibitorios descendentes del dolor, pues es en ellos donde actúan las drogas (paracetamol y dexmedetomidina) que emplearemos para tratar el dolor posoperatorio.

El paracetamol (acetaminofén) fue sintetizado en 1878 y en 1883 se introdujo para uso médico, sin embargo la mala interpretación de su perfil de seguridad limitó su uso, y no fue hasta que en la década de los 50's la fenacetina un analgésico químicamente similar fue retirado por su toxicidad renal y entonces el paracetamol comenzó a utilizarse ampliamente. En la actualidad el paracetamol es considerado un analgésico antipirético y es sorprendente que después de más de 120 años su mecanismo de acción no ha sido determinado.

El paracetamol es utilizado ampliamente en todo el mundo por sus acciones analgésicas y antipiréticas; su espectro de acción es similar al de los AINES, en

especial a los inhibidores selectivos de las COX-2. A pesar de las afirmaciones perdurables de que actúa mediante la inhibición de la ciclooxigenasa (COX) lo cual disminuye la producción de prostaglandinas, aparentemente se ha demostrado que paracetamol no reduce la inflamación tisular.

La enzima responsable para el metabolismo del ácido araquidónico a prostanoides (incluyendo prostaglandinas y tromboxanos) comúnmente es llamada ciclooxigenasa, aunque en realidad de manera más apropiada debe llamarse prostaglandina H2 sintetasa (PGHS), y posee dos sitios activos: a saberse los sitios COX y los peroxidasa (POX). La conversión de ácido araquidónico a prostanoides en realidad es un proceso de dos estadios, requiriéndose la activación del sitio COX para producir inicialmente un hidroperóxido intermedio inestable conocido como prostaglandina G2 (PGG2), el cual es convertido a prostaglandina H2 (PGH2) mediante la POX.

En células intactas, cuando los niveles de ácido araquidónico son bajos el paracetamol es un potente inhibidor de prostaglandinas, bloqueando la regeneración fisiológica de POX. Sin embargo en células rotas cuando la concentración de hidroperóxido es grande, la síntesis de prostaglandinas solamente es inhibida ligeramente. Por otro lado comenzaron a aparecer algunas evidencias de posibles mecanismos de acción a nivel de sistema nervioso central, varias publicaciones mencionaban que paracetamol tiene efectos centrales, a nosotros este término de acciones centrales nos parece bastante vago y prácticamente no nos dice nada acerca de la farmacodinamia de la droga. Para dar respuesta a esta interrogante: ¿Cuáles son los mecanismos centrales del paracetamol?, había que empezar por investigar si paracetamol alcanza concentraciones altas en LCR. En la década de los 90's se llevaron a cabo interesantes estudios sobre la farmacocinética del paracetamol¹⁵ con lo que se demostró que después de la inyección de 2 gr de propacetamol (prodroga de paracetamol) por vía intravenosa, las concentraciones en LCR de paracetamol se elevaban rápidamente, y a los 20 minutos eran de 0.78-2.40 mcg ml⁻¹ (promedio 1.54 mcg ml⁻¹), las concentraciones máximas en LCR se alcanzaron a las 4 horas

teniendo un rango de 4.81-7.64 mcg ml⁻¹ (promedio 6mcg ml⁻¹). Durante las primeras 12 horas las concentraciones de paracetamol fueron mayores en LCR que en el plasma a partir de las 3 horas de la administración de la droga.

Por otro lado recientemente comenzaron a aparecer estudios preclínicos y clínicos que indicaban que podrían existir mecanismos serotoninérgicos centrales para que el paracetamol produzca analgesia^{16,17}. A este respecto las vías serotoninérgicas son parte del sistema descendente inhibitorio del dolor cuyo origen se encuentra en un núcleo del tallo cerebral, del hipotálamo y la corteza e interactúa con aferentes del dolor en las astas posteriores de la medula espinal. Actualmente se acepta que la activación de la vía serotoninérgica descendente constituyen un punto clave para el mecanismo de acción del paracetamol¹⁸

Las vías serotoninérgicas descendentes (5-hidroxitriptamina, 5HT) se sabe ahora que modulan los procesos nociceptivos espinales a través de cinco familias de receptores, 5-HT (5-HT 1-7)¹⁹. Un estudio reciente²⁰ indica que la activación de las vías serotoninérgicas descendentes y los receptores medulares 5 – HT 7 son los que producen los efectos centrales antinociceptivos y antihiperalgésicos del paracetamol. Por último es importante mencionar como fue que se evidenció que las vías serotoninérgicas descendentes son las que están relacionadas con el mecanismo de acción del paracetamol^{21,22,23,24} estos autores lesionaron selectivamente las vías serotoninérgicas con la inyección intratecal de 5,6 – dihidroxitriptamina (5,6 -DHT) y las vías noradrenérgicas con 6 – hidroxidopamina (6-OHDA). Los efectos del paracetamol fueron probados en ratas intactas y lesionadas, los efectos antinociceptivos del paracetamol se vieron muy reducidos en ratas lesionadas con 5,6 – DHT. No hubo efectos significativos en las ratas lesionadas con 6-OHDA. Estos resultados mostraron que la activación de los sistemas serotoninérgicos medulares son los involucrados en el efecto antinociceptivo del paracetamol.

El otro sistema inhibitorio descendente del dolor es el sistema noradrenérgico. Desde hace tiempo se sabe que los sistemas noradrenérgicos descendentes tienen su origen en los núcleos noradrenérgicos A5 y A7 en el puente^{25,26} y

cuando estas vías llegan a nivel medular liberan noradrenalina la cual ocupa receptores adrenérgicos alfa 2a los cuales se encuentran posinápticamente en las neuronas del haz espinotalámico en las cuales produce una despolarización lo que disminuye la acción de sustancias excitatorias, también hay receptores alfa 2b y alfa 2c que se encuentran presinápticamente cuya acción es inhibir la liberación de sustancias excitatorias por la aferente primaria.²⁷ De tal manera que los agonistas de este tipo de receptores como la clonidina tiene efectos analgésicos, sedantes y un importante sinergismo con otros anestésicos y analgésicos opioides y no opioides²⁸. El 80% de los receptores adrenérgicos a nivel medular son alfa 2a y el resto lo comparten los alfa 2b y alfa 2c.

La dexmedetomidina fue aprobada en los EUA por la FDA a finales de 1999 para su uso en seres humanos como medicación de corta duración (menor a 24hrs) para sedación / analgesia en las unidades de cuidados intensivos. Sus propiedades únicas (agonistas selectivos sobre receptores alfa 2a) la convierten en un modelo adecuado para la sedación y analgesia durante todo el periodo perioperatorio. Sus aplicaciones son como medicación preanestésica, coadyuvante en anestesia general y regional, y sedante y analgésico en el posoperatorio³⁰

Los antecedentes anteriores son la base para el diseño de la presente investigación la cual está encaminada a utilizar esta formulación intravenosa de paracetamol combinada con dexmedetomidina para tratar el dolor postoperatorio derivado de la colecistectomía por laparoscopia.

METODOLOGÍA

Se realizará un ensayo clínico controlado, prospectivo y comparativo e 50 pacientes adultos con riesgo anestésico quirúrgico I-II según la *American Society of Anesthesiologist* que vayan a ser sometidos a colecistectomía por laparoscopia. A todos los pacientes se les hará una valoración preanestésica y serán divididos aleatoriamente en dos grupos de 25 cada uno. Serán manejados con anestesia general balanceada cuya inducción será con propofol a dosis de 2 miligramos por kilogramo, citrato de fentanilo a dosis de 3 microgramos por kilogramo, vecuronio a dosis de 0.1 miligramo por kilogramo, y sevoflurane a concentraciones de 2-3 volúmenes %.

El grupo A antes de la inducción de la anestesia recibirá por vía intravenosa 1 gramo de paracetamol y dexmedetomidina intranasal 1 microgramo por kilogramo, los signos vitales se registrarán una vez los pacientes lleguen a quirófano. Durante el transoperatorio el monitoreo que se llevará a cabo será el convencional no invasivo, una vez que lleguen al área de cuidado posanestésica se les volverán a tomar los signos vitales así como la intensidad del dolor con la escala visual análoga en donde cero es igual a ausencia de dolor y 10 es igual al dolor más intenso. Estas variables serán registradas a las 2, 3, 6, 12, 18, 24 horas del posoperatorio.

El grupo B tendrá el mismo manejo que el anterior y se harán los mismos registros y la diferencia con el grupo control será que a este no se le administrará paracetamol.

En el periodo posoperatorio en caso de que la intensidad del dolor sea igual o mayor a 4 en la escala visual análoga podrá utilizarse como medicación de rescate tramadol intravenoso a dosis de 1mg por kg.

RESULTADOS

El grupo A que recibió dexmedetomidina 1 microgramo por kilogramo intranasal + paracetamol 1 gramo vía intravenosa, los datos demográficos se muestran en la Figura 1. La intensidad del dolor desde que los pacientes llegan al área de cuidados postanestésicos, a las 2, 3, 6, 12, 18 y 24 horas se muestran en el Cuadro 2 y en la Figura 1. En relación a la intensidad del dolor cuando se comparó el grupo tratado con dexmedetomidina 1 microgramo por kilogramo intranasal + paracetamol 1 gramo vía intravenosa con el grupo al cual solo se le administró dexmedetomidina 1 microgramo por kilogramo intranasal, el análisis de varianza de una vía mostró diferencias estadísticamente significativas ($P < 0.001$) en todas las horas en las que se registró la intensidad del dolor (figura 1). Los datos de los signos vitales que incluyeron presión arterial sistólica y diastólica, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, además de la saturación de oxígeno se muestran en el cuadro 3; estas variables se mantuvieron dentro de límites normales. No se observaron eventos adversos.

En el grupo B al que se le administró dexmedetomidina 1 microgramo por kilogramo intranasal, los datos demográficos se muestran en la Figura 1. La intensidad del dolor desde que las pacientes llegaron a la sala de recuperación y posteriormente a las 2, 3, 6, 12, 18 y 24 horas del postoperatorio se muestran en el Cuadro 2 y en la Figura 1. En relación a la intensidad del dolor cuando se comparó con el grupo tratado con dexmedetomidina 1 microgramo por kilogramo intranasal + paracetamol 1 gramo vía intravenosa el análisis de varianza de una vía mostró diferencias estadísticamente significativas ($P < 0.001$) en todas las horas en las que se registró la intensidad del dolor (figura 1). Los datos de los signos vitales que incluyeron presión arterial sistólica y diastólica, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, además de la saturación de oxígeno se muestran en el cuadro 3; estas variables se mantuvieron dentro de límites normales.

CUADRO 1. DATOS DEMOGRÁFICOS.

	DEXMEDETOMIDINA INTRANASAL PARACETAMOL INTRAVENOSO	DEXMEDETOMIDINA INTRANASAL
N	25	25
SEXO FEMENINO	15	18
SEXO MASCULINO	10	7
EDAD	45 ± 6	42 ± 6

CUADRO 2. INTENSIDAD DEL DOLOR (EVA)

	DEXMEDETOMIDINA INTRANASAL PARACETAMOL INTRAVENOSO	DEXMEDETOMIDINA INTRANASAL	P
BASAL	0.5 ± 0.8	1.5 ± 1.2	<0.001
2 HS	1.2 ± 0.5	1.8 ± 0.8	<0.001
3HS	1.5 ± 0.7	3.5 ± 1.0	<0.001
6 HS	2.4 ± 0.7	4.6 ± 1.1	<0.001
12 HS	2.6 ± 0.7	4.7 ± 0.8	<0.001
18 HS	2.8 ± 1.0	4.6 ± 0.7	<0.001
24 HS	3.0 ± 1.1	4.4 ± 0.8	<0.001

CUADRO 3. SIGNOS VITALES Y SATURACIÓN DE O₂ (%)

	DEXMEDETOMIDINA INTRANASAL+PARACETAMOL INTRAVENOSO					DEXMEDETOMIDINA INTRANASAL				
TIEMPO	PAS	PAD	FC	FR	SAO ₂	PAS	PAD	FC	FR	SAO ₂
BASAL	100±8	60±6	50±3	14±2	98±1	110±8	62±7	55±6	13±2	98±1
2 HS	112±4	74±5	65±7	15±2	98±1	128±6	64±4	65±8	14±2	97±1
6 HS	100±3	70±6	68±6	14±2	96±1	122±8	70±5	72±4	16±2	96±1
12 HS	115±5	70±7	70±3	12±2	95±1	115±8	75±6	78±7	14±2	96±1
18 HS	110±6	70±5	66±5	16±2	96±1	118±8	79±3	71±5	15±2	95±1
24 HS	118±8	70±4	72±6	16±2	94±1	123±6	70±7	70±6	13±2	93±1

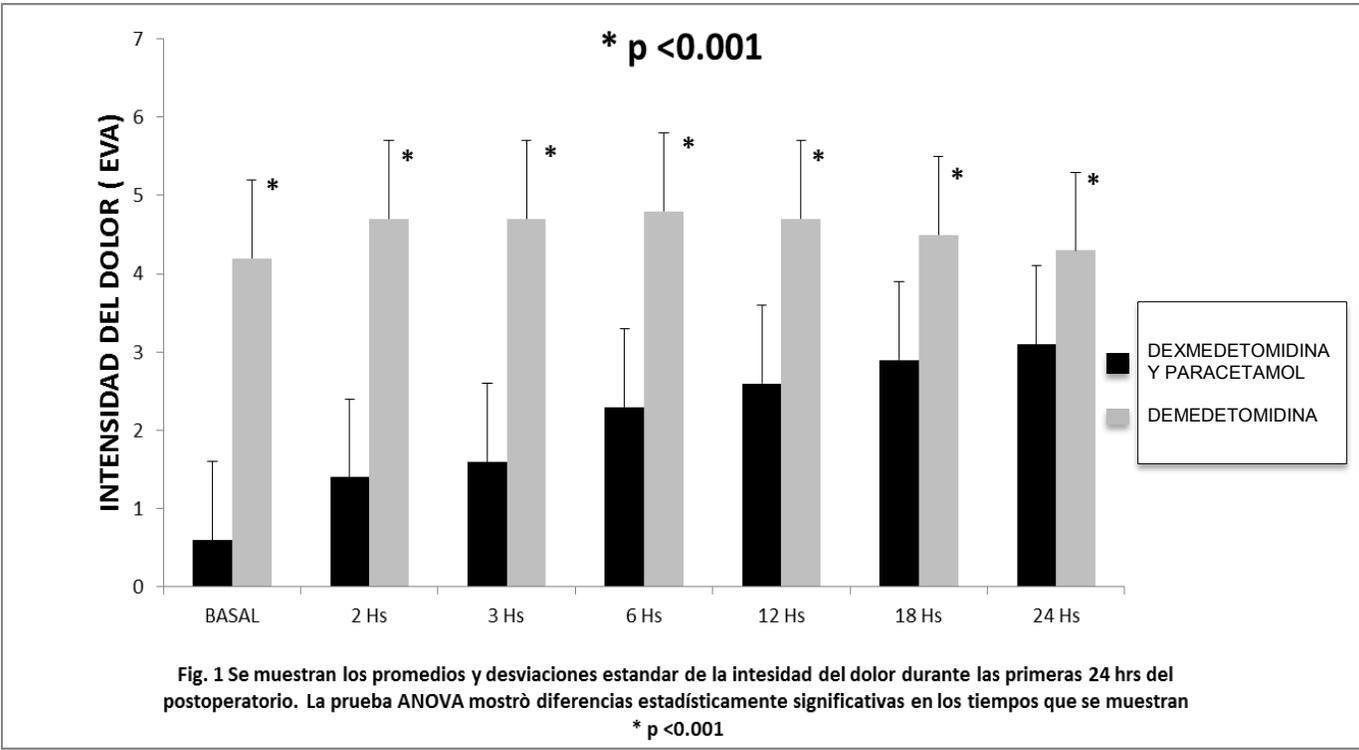


FIGURA 1.

DISCUSIÓN

La dexmedetomidina es un agonista de los receptores alfa 2 adrenérgicos con alta selectividad que actúa reduciendo el tono simpático, disminuyendo así la frecuencia cardíaca y la tensión arterial, con propiedades sedativas, analgésicas, útiles como coadyuvantes en la anestesia. En este estudio se observó que al administrar dexmedetomidina más paracetamol se hay una adecuada analgesia entre 12 y 24 horas sin necesidad de requerir rescate con opioide en comparación con el grupo que fue manejado con paracetamol intravenoso.

CONCLUSIONES

El control del dolor que se presenta en los pacientes posterior a una colecistectomía laparoscópica, debe ser multimodal. En este estudio en particular se constato que fue suficiente la administración de dexmedetomidina mas paracetamol 1 gramo intravenoso para lograr un adecuado control del dolor, resultado que no fue favorable cuando se administró dexmedetomidina intranasal sola. También se concluye que el número de dosis de rescate de tramadol 100 mg vía intravenosa fueron menores en aquellos pacientes en las cuales se combinaron estos dos medicamentos, a diferencia de aquellas en las que solo se utilizó dexmedetomidina. Por lo que se concidera esta estrategia es una alternativa de analgesia multimodal, la cual mostró buenos resultados en el control del dolor en los pacientes a quienes se les realizo colecistectomía laparoscópica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Pattillo JC, Kusanovic RB, Salas PV, Reyes J, García-Huidobro I, Sanhueza M, et al. Colectectomía laparoscópica ambulatoria: Una experiencia factible en un hospital público chileno. *Rev Méd Chile* 2004; 132: 429-436.
2. Aho MA, Erleola OA, Scheinin H, Lehtinen AM y Kortila T. Effect of intravenously administered dexmedetomidine on pain after laparoscopic tubal ligation. *Anesth Analg*. 1991; 73: 112-118
3. Alfonso J. Dexmedetomidina: rol actual en anestesia y cuidados intensivos. *Rev Bras Anesthesiol*. 2012; 62(1): 118-133.
4. American Society of Anesthesiologists (ASA). Sitio web. Disponible en: <https://www.asahq.org/>
5. Anderson BJ. Paracetamol (acetaminophen): Mechanisms of action. *Paediatr. Anaesth*. 2008; 18: 915-921.
6. Arvidsson V, Dado RJ, Riedl M et al. Delta-Opioid receptor immunoreactivity: Distribution in brainstem and spinal cord, and relationship to biogenic amines and enkephalin. *J Neurosci*. 1995; 15: 3328-3341.
7. Battaglia G y Rustioni A. Coexistence of glutamate and substance P in dorsal root ganglion neurons of the rat and monkey. *J Comp Neurol*. 1988; 277: 302-312.

8. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R y Leone S. Paracetamol: New visits of an old drug. *CNS Drug Rev.* 2006; 12: 250-275.
9. Borsook D. Molecular neurobiology of pain progress in pain research and management (vol. 9). IASP Press: Seattle; 1997.
10. Bylund DB. Subtypes of alpha-1 and alpha-2-adrenergic receptors. *FASEB J.* 1994; 1992(6): 832-839.
11. Carollo DS, Nossaman BD y Ramadhyani U. Dexmedetomidine: A review of clinical applications. *Curr Opin .- Anaesthesiol.* 2008; 21: 457-461.
12. Clark FM y Prodfit HK. The projections of noradrenergic neurons in the A5 catecholamine cell group to the spinal cord in the rat: anatomical evidence that A5 neurons modulate nociception. *Brain Res.* 1993; 616: 200-221
13. Dalsgaard CJ. The sensory system. En: A Bjorklund, T Hokfelt y C Owmen (eds). *Handbook of Chemical Neuroanatomy, vol. 6: The Peripheral Nervous System.* Elsevier: Ámsterdam; 1977, pp. 599-667
14. Dogrul A, Seyrek M, Akgul EO, Cayci T, Kahraman S y Bolay H. Systemic paracetamol-induced analgesic and antihyperalgesic effects through activation of descending serotonergic pathways involving spinal 5-HT7 receptors. *Eur J Pharmacol.* 2012; 677: 93-101.
15. Fang F, Mareczynaki TJ y Proudfit HK. Projections from neurons in the ventrolateral periaqueductal gray in spinally-projecting noradrenergic

- neurons in the A7 catecholamine cell group. Soc Neurosci Abstr. 1995; 21: 386-390.
16. Glantz SA. Primer of bioestadistics (5.^a ed.) [CD-ROM]. McGraw-Hill: Nueva York; 2002.
17. Graham GG, Davies MJ, Day RO, Mohamudally A y Scott KF. The modern pharmacology of paracetamol: Therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. Inflammopharmacol. 2013; 21: 201-232.
18. Henry JL. Substance P and Pain: A possible relation in afferent transmission. En: US von Euler y B Pernow (eds.) Substance P. Raven Press: Nueva York; 1976, pp. 231-240.
19. Kamibayashi T, Maze M, Weiskopf RB y Tood MM. Clinical uses of alfa 2-adrenergic agonists. Anesthesiology. 2000; 93(5): 1345-1349.
20. Laurito CE. Pain: Physiology and Pharmacology. En: GL Weinberg (ed.) Basic science review of anesthesiology (international ed.). McGraw-Hill: Chicago; 1997, pp. 173-185.
21. Maze M, Poree L y Robin B. Anesthetic and analgesic actions of alpha-2 adrenoceptors. Pharmacy Com. 1995; 6: 175-182.
22. Millan MJ. Descending control of pain. Prog Neurobiol. 2002; 66: 355-474. Pickering G, Loriot MA, Libert F, Eschaliere A, Bauhe P y Dubray C. Analgesic effect of acetaminophen in humans; first evidence of a central serotonergic mechanism. Clin Pharmacy Ther. 1977; 79: 371-378.

23. Pickering G, Lorient MA, Libert F, Eschaliere A, Bauhe P y Dubray C. Analgesic effect of acetaminophen in humans; first evidence of a central serotonergic mechanism. *Clin Pharmacy Ther.* 1977; 79: 371-378
24. Rawlins MD, Henderson DB y Hijab AR. Pharmacokinetics of paracetamol (acetaminophen) after intravenous and oral administration. *Eur J Clin Pharmacol.* 1977; 11: 283-286.
25. Szumita PM, Baroletti SA, Anger KE et al. Sedation and analgesia in the intensive care unit: Evaluating the role of dexmedetomidine. *Am J Health Syst Pharm.* 2007; 64: 37-44.
26. Tjolsen A y Hole K. Antinociceptive effect of paracetamol in rats partly dependent on spinal serotonergic systems. *Eur J Pharmacol.* 1991; 193(2): 193-201.
27. Toussaint K, Vang XC, Zielinski MA, Reigle KL, Sacavage SD, Nagar S y Raffa RB. What do we know about how paracetamol (acetaminophen) works? *Clin Pharm Ther.* 2010; 35: 617-638.
28. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol.* 1971; 231: 232-235.
29. Venn RM, Bradshaw CJ, Spencer R et al. Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia.* 1997; 54: 1136-1142.
30. Venn RM, Bradshaw CJ, Spencer R et al. Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for perioperative sedation in the intensive care unit. *Anesthesia.* 1999; 98: 153-158.

