



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO



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

SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO  
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN  
ANESTESIOLOGÍA

**“ASOCIACIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN DEL ONDANSETRÓN Y LA EFICACIA  
ANALGÉSICA POSTOPERATORIA DEL PARACETAMOL, EN COMPARACIÓN  
CON EL DIFENIDOL, EN PACIENTES POSTOPERADOS DE COLECISTECTOMÍA  
LAPAROSCÓPICA BAJO ANESTESIA GENERAL BALANCEADA.”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN  
CLÍNICA

PRESENTADO POR  
DR. OSIEL FRANCISCO GALLARDO MORA

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN  
ANESTESIOLOGIA

DIRECTOR DE TESIS:  
DRA. KARLA ISABEL ESTRADA ÁLVAREZ

CICLO ACADEMICO  
MARZO 2021 – FEBRERO 2024



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO



## TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

**“ASOCIACIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN DEL ONDANSETRÓN Y LA EFICACIA ANALGÉSICA POSTOPERATORIA DEL PARACETAMOL, EN COMPARACIÓN CON EL DIFENIDOL, EN PACIENTES POSTOPERADOS DE COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA BAJO ANESTESIA GENERAL BALANCEADA.”**

Autor: Dr. Osiel Francisco Gallardo Mora  
Médico Residente  
Vo. Bo.

Dra. María Elena Launizar García  
Profesora Titular del Curso de Especialización  
Vo. Bo.

Dra. Claudia María Mesa Dávila  
Directora de Formación, Actualización Médica e Investigación  
Secretaría de Salud de la Ciudad de México  
Vo. Bo.



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO



---

Dra. Karla Isabel Estrada Álvarez  
Directora de Tesis  
Médico Adscrito al servicio de anestesiología  
del Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez  
Vo. Bo.

## ÍNDICE

I.	RESUMEN	6
II.	INTRODUCCIÓN	7
III.	ANTECEDENTES	8
1.	COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA	8
1.1.	“AVANCES EN LA CIRUGÍA DE LA VESÍCULA BILIAR”	8
1.2.	PREVALENCIA DE LA COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA	10
2.	DOLOR POSTQUIRÚRGICO	11
2.1.	ANATOMÍA DE LA VÍA DEL DOLOR	11
2.2.	DOLOR CRÓNICO POSTQUIRÚRGICO	13
2.3.	ESTRATEGIAS PARA EL MANEJO DEL DOLOR	15
3.	PARACETAMOL	16
3.1.	HISTORIA DEL PARACETAMOL	16
3.2.	FARMACOCINÉTICA DEL PARACETAMOL	16
3.3.	MECANISMO DE ACCIÓN DEL PARACETAMOL	17
4.	ONDANSETRÓN	22
5.	DIFENIDOL	24
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	26
V.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	28
VI.	JUSTIFICACIÓN	28
VII.	HIPOTESIS	29
VIII.	OBJETIVOS	30
1.	OBJETIVO GENERAL	30
2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	30
IX.	ASPECTOS METODOLÓGICOS	31
1.	TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	31
2.	POBLACIÓN DE ESTUDIO	31
3.	SUJETOS DE ESTUDIO	31
4.	DEFINICIÓN DE LA MUESTRA	31
5.	TIPO DE MUESTREO	32
5.1.	CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA	32
6.	OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	33
6.1.	VARIABLES PRIMARIAS	33
6.2.	VARIABLES SECUNDARIAS	33
7.	ESTRATEGIA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	35
X.	PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	36
XI.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	37
XII.	RESULTADOS	39
XIII.	ANÁLISIS	43
XIV.	CONCLUSIONES	45
XV.	ASPECTOS LOGÍSTICOS	46

<b>1. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</b>	<b>46</b>
<b>2. RECURSOS</b>	<b>47</b>
<b>XVI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>48</b>
<b>ANEXO I: CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO</b>	<b>52</b>
<b>ANEXO II: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS</b>	<b>55</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b>	<b>56</b>
<b>GLOSARIO</b>	<b>57</b>

## I. RESUMEN

El dolor postoperatorio tiene un impacto negativo en la recuperación temprana del paciente; ya que puede incrementar la morbimortalidad del paciente. El paracetamol es uno de los fármacos analgésicos más utilizados dentro del enfoque de analgesia multimodal con el objetivo de prevenir el dolor postoperatorio, pero aún se desconoce el mecanismo exacto de su efecto analgésico. La evidencia experimental plantea un efecto analgésico central debido a la activación vía serotoninérgico descendente dentro de las vías bulboespinales; estas son vías neuronales que conectan áreas del tronco encefálico con la médula espinal. Estas vías descendientes hacia la médula espinal tienen la capacidad de influir en la forma en que se procesan las señales de dolor en la médula espinal. La posibilidad de una interacción entre el paracetamol y los antagonistas del receptor 5-HT<sub>3</sub> empleados habitualmente para el tratamiento de las náuseas y los vómitos postoperatorios parece plausible desde un punto de vista mecanicista. Por lo que se plantea demostrar si la administración intravenosa de ondansetrón altera la eficacia analgésica postoperatoria del paracetamol, en pacientes operados de colecistectomía laparoscópica bajo anestesia general balanceada. Se realizó un estudio observacional prospectivo en el cual se evaluó el dolor mediante EVA a las 0, 2, 6, 12 y 24 horas postoperatorias de pacientes mayores de 18 años a quienes se les realizó colecistectomía laparoscópica, bajo anestesia general, considerados como ASA I, II o III, se, se compara con un grupo no expuesto a ondansetrón. Se observaron mayores estimaciones del dolor durante las primeras 2 horas posterior a la cirugía en pacientes en los cuales se utilizó ondansetrón, en comparación con los pacientes tratados con difenidol. Así mismo, una mayor necesidad de rescate analgésico durante este periodo. En conclusión, los resultados sugieren que el ondansetrón puede estar asociado con una mayor incidencia de dolor postoperatorio en UCPA en comparación con el difenidol, especialmente en las primeras horas postoperatoria. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos en los períodos de tiempo más tardíos, ni en el uso de rescate analgésicos, ni en la incidencia de NVPO.

## II. INTRODUCCIÓN

La colecistectomía laparoscópica es una cirugía comúnmente realizada para extirpar la vesícula biliar en pacientes con enfermedad biliar. A pesar de ser una técnica menos invasiva en comparación con la cirugía abierta, los pacientes a menudo experimentan dolor postoperatorio significativo. El manejo efectivo del dolor postoperatorio es esencial para mejorar el bienestar de los pacientes y acelerar su recuperación. Entre las estrategias para el control del dolor, se han formulado recomendaciones basadas en evidencia que apoyan a la analgesia multimodal para lograr una adecuada analgesia.

El paracetamol es uno de los fármacos analgésicos más utilizados dentro del enfoque de analgesia multimodal con el objetivo de prevenir el dolor postoperatorio, pero aún se desconoce en gran medida el mecanismo exacto de su efecto analgésico. Aunque en un principio se pensó que compartía un mecanismo similar con los inhibidores de la ciclooxigenasa (COX), el paracetamol es sólo ligeramente antiinflamatorio y parece inhibir la síntesis de prostaglandinas a nivel central y no periférico, lo que explica su actividad antipirética.

El mecanismo de acción del paracetamol continúa sin estar claro. Una hipótesis sobre efecto analgésico central es debido a la activación vía serotoninérgico descendente (antinociceptiva) dentro de las vías bulboespinales; estas son vías neuronales que conectan áreas del tronco encefálico con la médula espinal. Estas vías descienden hacia la médula espinal y tienen la capacidad de influir en la forma en que se procesan las señales de dolor en la médula espinal.

La posibilidad de una interacción entre el paracetamol y los antagonistas del receptor 5-HT<sub>3</sub> empleados habitualmente para el tratamiento de las náuseas y los vómitos postoperatorios parece plausible desde un punto de vista mecanicista. Ciertamente, el uso de antagonistas 5-HT<sub>3</sub> ha ayudado a dilucidar el papel potencial de los sistemas serotoninérgicos en los efectos analgésicos del paracetamol.

Dado que es probable que el paracetamol tenga múltiples mecanismos de acción y que se emplea ampliamente en estrategias analgésicas multimodales perioperatorias, es crucial tener en cuenta las interacciones farmacológicas; con el objetivo de mejorar la experiencia de los pacientes y reducir las complicaciones postoperatorias.

### **III. ANTECEDENTES**

#### **1. Colecistectomía Laparoscópica**

##### **1.1. “Avances en la cirugía de la vesícula biliar”**

La colecistectomía laparoscópica es un procedimiento quirúrgico utilizado para extirpar la vesícula biliar a través de pequeñas incisiones en el abdomen utilizando un laparoscopio, un instrumento con una cámara que permite al cirujano visualizar el área de trabajo. Esta cirugía se ha convertido en una de las técnicas más comunes en la cirugía general debido a su eficacia, menor invasión y tasas de recuperación más rápidas en comparación con la cirugía abierta (Sanford, 2019).

Sin embargo, los pacientes aún pueden experimentar una alta tasa de complicaciones; un estudio retrospectivo realizado en 2017 con el objetivo de evaluar la tasa de readmisiones hospitalarias a los 30 días después de la colecistectomía laparoscópica ambulatoria. En cual, se analizaron un total de 230 745 casos de las bases de datos estatales de cirugía ambulatoria de California, Florida y Nueva York, en 890 instalaciones ambulatorias entre 2009 y 2011. Evidenció que la tasa de readmisión a los 30 días fue de 20.2 por cada 1000 altas. Las causas más comunes de readmisión fueron complicaciones quirúrgicas, dolor postoperatorio, infección y náuseas o vómitos. Después de ajustar por comorbilidades, se encontró que la edad avanzada, el sexo masculino, la raza/etnia blanca no hispana, cualquier tipo de seguro no privado, el diagnóstico de colecistitis aguda, el uso de colangiografía intraoperatoria y la realización del procedimiento en un fin de semana se asociaron significativamente con un mayor riesgo de readmisiones a los 30 días. En conclusión, este análisis de datos de gran volumen revela que las tasas de admisión y readmisión no planificadas después de la colecistectomía laparoscópica son muy bajas. Algunas causas de readmisión (dolor, náuseas y vómitos); son modificables por la intervención de cirujanos y anestesiólogos (Rosero & Joshi, 2017).

Para comprender mejor los factores que contribuyen al dolor y las náuseas postoperatorias en la colecistectomía laparoscópica, es esencial considerar una variedad de elementos.

##### *- Técnica Quirúrgica y Manipulación de Tejidos*

La técnica quirúrgica utilizada en la colecistectomía laparoscópica juega un papel importante en la generación de dolor postoperatorio. Durante el procedimiento, se realizan incisiones pequeñas en la cavidad abdominal para acceder a la vesícula biliar. Aunque estas incisiones son menos invasivas que una laparotomía abierta, la manipulación de tejidos y órganos circundantes puede causar dolor debido a la tensión ejercida sobre las estructuras adyacentes (Sanford, 2019).



- *Neumoperitoneo y Distensión Gástrica*

Un componente clave de la colecistectomía laparoscópica es la creación de un neumoperitoneo, que implica insuflar gas (generalmente dióxido de carbono) en la cavidad abdominal para crear espacio para la cirugía. Esta distensión gástrica puede causar dolor abdominal y, a menudo, se irradia al hombro debido a la irritación del diafragma, además, el neumoperitoneo también puede llevar a náuseas postoperatorias (Dey & Malik, 2015).

Para mejorar el dolor postoperatorio, se han probado las colecistectomías laparoscópicas de baja presión (CLBP). Una revisión sistemática reciente encontró que CLBP redujo el dolor; sin embargo, muchos de los ensayos controlados aleatorios tenían un alto riesgo de sesgo y la calidad general de la evidencia fue baja (Ahn et al., 2011).

Un estudio clínico realizado en Australia, en el cual se aleatorizaron cien pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica electiva a una CLBP (8 mmHg) o a una colecistectomía laparoscópica de presión estándar (12 mmHg) con cirujanos y anestesiólogos cegados a la presión. Los resultados mostraron que aunque la visibilidad intraoperatoria se redujo significativamente en CLBP, no hubo diferencias en la duración de la operación o en los resultados postoperatorios. Las puntuaciones de dolor fueron comparables; sin embargo, el requerimiento de fentanilo en la sala de recuperación fue más de cuatro veces mayor al comparar 8 a 12 mmHg. La náusea y el vómito también fueron más altos al comparar estas presiones. En conclusión, aunque las puntuaciones de dolor fueron similares, hubo una reducción significativa en el requerimiento de fentanilo y náuseas/vómitos en CLBP. Aunque CLBP comprometió la visibilidad intraoperatoria, no hubo diferencia en las complicaciones, lo que sugiere que CLBP es segura y beneficiosa (Gin et al., 2021).

- *Sensibilización del Sistema Nervioso Central por la Respuesta Inflamatoria y Liberación de Citoquinas*

La cirugía y la manipulación de tejidos desencadena una respuesta inflamatoria en la cual se liberan sustancias químicas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interleucina-6 (IL-6), que contribuyen a la sensibilización del sistema nervioso central (SNC), y al proceso de curación. El dolor postoperatorio se produce debido a la sensibilización del SNC, donde los estímulos dolorosos se procesan de manera más intensa y duradera (Thangavelu et al., 2018).

- *Factores Psicológicos y Ansiedad*

La ansiedad y el estrés preoperatorio pueden aumentar la percepción del dolor postoperatorio y las náuseas. La preocupación sobre el procedimiento, los riesgos quirúrgicos y la recuperación puede influir en la respuesta del paciente al dolor y las náuseas (Visser, 2006).

- *Uso de Anestesia General*

La anestesia general es común en la colecistectomía laparoscópica, y puede contribuir a las náuseas postoperatorias. La administración de agentes anestésicos, especialmente los inhalatorios, puede irritar la mucosa gástrica y estimular el reflejo del vómito (Gan et al., 2020).

- *Estrategias de Manejo del Dolor y las Náuseas*

El manejo eficaz del dolor y las náuseas postoperatorias en la colecistectomía laparoscópica es esencial para mejorar la recuperación del paciente. Las estrategias multimodales de analgesia, que involucran la administración de analgésicos como el paracetamol y antieméticos, se utilizan para aliviar el dolor y controlar las náuseas.

## 1.2. Prevalencia de la colecistectomía laparoscópica

La colecistectomía laparoscópica ha experimentado un aumento significativo en su prevalencia desde su introducción en la década de 1980. La colecistitis aguda, normalmente debida a la obstrucción del conducto cístico por cálculos biliares, afecta cada año a unas 200 000 personas en Estados Unidos. En la mayoría de los casos, la colecistectomía laparoscópica, realizada en los 3 días siguientes al diagnóstico, es el tratamiento de primera línea de la colecistitis aguda (Gallaher & Charles, 2022).

Algunas razones para su creciente prevalencia incluyen:

- **Eficiencia y seguridad:** La cirugía laparoscópica es considerada segura y eficaz, con tasas de éxito extremadamente altas y bajo riesgo de complicaciones graves (Sanford, 2019).
- **Avances en la técnica:** A medida que la técnica ha evolucionado y se ha refinado, se ha vuelto más accesible para un número cada vez mayor de cirujanos (Sanford, 2019).
- **Beneficios para el paciente:** Los beneficios de una recuperación más rápida y una menor estancia hospitalaria hacen que la colecistectomía laparoscópica sea preferida tanto por médicos como por pacientes (Sanford, 2019).

- **Aumento en la detección de cálculos biliares:** El diagnóstico temprano y la detección de cálculos biliares, en parte gracias a las mejoras en la tecnología médica, han llevado a un aumento en la necesidad de la colecistectomía (Sanford, 2019).

## 2. Dolor Postquirúrgico

### 2.1. Anatomía de la vía del dolor

La **vía nociceptiva** o vía del dolor es un sistema aferente de tres neuronas duales ascendentes (vías lemniscales medial anterolateral y columna dorsal) con modulación descendente proveniente de la corteza, del tálamo y del tronco encefálico (Brown et al., 2018; Chapman & Vierck, 2017).

La vía nociceptiva inicia con los nociceptores, los cuales son terminaciones nerviosas libres ubicadas en la piel, músculo, hueso y tejido conjuntivo con cuerpos celulares ubicados en los ganglios de la raíz dorsal (Brown et al., 2018; Glare et al., 2019).

Establecen a las neuronas de primer orden que constituyen el sistema dual ascendente tienen su origen en la periferia como fibras A- $\delta$  y fibra C polimodales (Brown et al., 2018; Glare et al., 2019).

- Las *fibras A- $\delta$*  transmiten “el primer dolor” que se describe como agudo o pungitivo y bien localizado.
- Las *fibras C* polimodales transmiten el “segundo dolor”, que es más difuso y se asocia con los aspectos afectivos y motivacionales del dolor.

Las neuronas de primer orden hacen sinapsis con neuronas de segundo orden en el asta dorsal, principalmente en las láminas I, II y V, donde liberan aminoácidos excitadores y neuropéptidos. Algunas fibras pueden ascender o descender en el haz de Lissauer antes, para terminar en neuronas que se proyectan hacia centros superiores (Chapman & Vierck, 2017).

Las neuronas de segundo orden consisten de neuronas de rango dinámico amplio (RDA) y específicas para nociceptores (Chapman & Vierck, 2017).

- Las *neuronas específicas para nociceptores* se ubican principalmente en la lámina I, responden sólo a los estímulos nocivos y parecen participar en aspectos sensitivos-discriminativos del dolor.
- Las *neuronas de RDA* se ubican de forma predominante en la lámina IV, V y VI que responden a los estímulos nocivos y no nocivos y que participan en los componentes afectivos-motivacionales del dolor.

Los axones de las neuronas nociceptivas específicas y neuronas de RDA ascienden en la médula espinal a través de la columna dorsal y del menisco medio y del haz espinotalámico anterolateral, para hacer sinapsis con neuronas de tercer orden en el tálamo contralateral, que más tarde se proyecta a la corteza somatosensitiva donde los estímulos nociceptivos se perciben en forma de dolor (Macres et al., 2018).

Los cuatro elementos para el procesamiento del dolor incluyen:

### **1) Transducción**

La transducción es el evento en el cual los estímulos térmicos, químicos o mecánicos nocivos se convierten en potenciales de acción (Macres et al., 2018).

### **2) Transmisión**

La transmisión ocurre cuando el potencial de acción se conduce a través del sistema nervioso mediante neuronas de primero, segundo y tercer ordenes, con cuerpos celulares ubicados en los ganglios de la raíz dorsal, asta dorsal y tálamo, respectivamente (Macres et al., 2018).

### **3) Modulación**

La modulación de la transmisión del dolor implica la alteración de la transmisión de neuronas aferentes a lo largo de la vía del dolor. El asta dorsal de la médula espinal es el sitio más común para la modulación de la vía del dolor y la modulación puede incluir, ya sea inhibición o incremento de las señales de dolor (Macres et al., 2018). La modulación espinal inhibidora incluyen:

a) liberación de neurotransmisores inhibidores como ácido  $\gamma$ -amino butírico (GABA) y glicina por neuronas espinales intrínsecas.

b) activación de las vías neuronales eferentes descendentes provenientes de la corteza motora, hipotálamo, sustancia gris periacueductal y núcleo del rafe magno, que ocasiona la liberación de norepinefrina, serotonina y endorfinas en el asta dorsal.

La modulación espinal, que ocasiona incremento de las vías del dolor, se manifiesta como sensibilización central, la cual es consecuencia de la plasticidad neuronal. Los estímulos repetitivos sobre las fibras C o de las neuronas de RDA en el asta dorsal, se conoce como "sumación temporal", y ocurre en paralelo con la sensibilización central. La sumación temporal produce un "segundo dolor" de tipo cansado o quemante, dejando una sensación desagradable posterior al estímulo (Macres et al., 2018).

#### **4) Percepción**

La percepción del dolor es la vía final común, consecuencia de la integración del estímulo doloroso en las cortezas límbica y somatosensitiva. La percepción del dolor es una experiencia compleja en la que los factores emotivos, cognitivos y la experiencia previa tienen un papel importante en el dolor que se percibe (Macres et al., 2018).

En términos generales, los tratamientos analgésicos tradicionales están solo dirigidos a la percepción del dolor. Un abordaje multimodal para el tratamiento del dolor debe dirigirse a los cuatro elementos de la vía de procesamiento del dolor.

#### **2.2. Dolor Crónico Postquirúrgico**

El dolor sigue siendo un problema importante después de la colecistectomía laparoscópica, que se traduce en hospitalizaciones prolongadas o reingresos. Derivado a las variaciones significativas en los protocolos analgésicos, el grupo de trabajo PROSPECT (*PROcedure SPECific Postoperative Pain Management*), una colaboración de cirujanos y anestesiólogos que trabajan para formular recomendaciones específicas para el tratamiento del dolor tras operaciones comunes, pero potencialmente dolorosas determino que es necesario un enfoque unificado que proporcione intervenciones estandarizadas para reducir el dolor (Barazanchi et al., 2018).

El tratamiento apropiado del dolor perioperatorio agudo utilizando analgesia multimodal o balanceada, es crucial. Pese a los avances significativos en el conocimiento y tratamiento del dolor agudo y la publicación de estas directrices, persiste un déficit significativo y el tratamiento del dolor agudo postoperatorio no es óptimo.

El alivio inadecuado del dolor postoperatorio tiene efectos fisiológicos adversos que pueden contribuir significativamente a la morbilidad y mortalidad, lo que ocasiona retraso en la recuperación del paciente y el regreso a las actividades cotidianas. Además, el control inadecuado del dolor postoperatorio contribuye a la falta de satisfacción del paciente con respecto a la experiencia quirúrgica y puede tener consecuencias psicológicas adversas. El dolor postoperatorio mal tratado puede incrementar la incidencia de enfermedades dolorosas postoperatorias persistentes.

El dolor agudo se define como la respuesta fisiológica, ante una lesión tisular o inflamatoria; con un inicio súbito, intenso y bien definido; su función es adaptativa (protectora). Se espera la resolución al término de la recuperación del tejido dañado, por lo que se considera de corta duración (4 a 12 semanas). Habitualmente responde bien al tratamiento con analgésicos. Sin embargo, el dolor agudo con tratamiento inadecuado, que aparece después de cirugías puede producir cambios fisiopatológicos en el sistema

nervioso central y periférico que tienen la posibilidad de producir cronicidad. Los cambios inducidos por el dolor agudo en el SNC se conocen como *plasticidad neuronal*. Esto causa sensibilización del sistema nervioso, dando origen a alodinia (dolor causado por estímulos que habitualmente no provocan dolor) e hiperalgesia (respuesta aumentada al estímulo doloroso) (Macres et al., 2018).

El dolor crónico es una condición médica que afecta a millones de personas en todo el mundo. Aunque puede tener muchas causas diferentes, hay varios factores que se han identificado como importantes en su desarrollo y mantenimiento (Visser, 2006).

A continuación, se presentan algunas de las ideas clave sobre los principales factores asociados al dolor crónico:

- Sensibilización central: La sensibilización central es un proceso en el que el sistema nervioso se vuelve más sensible a los estímulos dolorosos. Esto puede ocurrir después de una lesión o enfermedad, y puede contribuir al dolor crónico (Gan, 2017).
- Inflamación: La inflamación es una respuesta normal del cuerpo a la lesión o infección. Sin embargo, cuando se vuelve crónica, puede contribuir al dolor crónico (Chapman & Vierck, 2017).
- Factores psicológicos: Los factores psicológicos, como la ansiedad, la depresión y el estrés, pueden influir en la percepción del dolor y en la forma en que se maneja (Glare et al., 2019).
- Genética: Se ha demostrado que ciertos genes están asociados con un mayor riesgo de dolor crónico (Chapman & Vierck, 2017).
- Tratamientos médicos: Algunos tratamientos médicos, como la cirugía y la radioterapia, pueden causar dolor crónico como efecto secundario (Visser, 2006).
- Estilo de vida: El estilo de vida también puede influir en el dolor crónico. Por ejemplo, la falta de actividad física y una mala alimentación pueden empeorar el dolor (Visser, 2006).

Los datos epidemiológicos identifican como el factor de riesgo más establecido para el Dolor Crónico Postquirúrgico (DCPQ), al tipo de cirugía, con una incidencia más alta después de procedimientos que involucran un alto riesgo de daño significativo a los nervios o tejidos, como la amputación, la toracotomía, la cirugía de mama, la reparación de hernia inguinal o la cirugía de extremidades. Otros factores de riesgo incluyen la necesidad de cirugía de revisión, daño a los nervios, dolor pre y postoperatorio moderado a severo, y radioterapia neurotóxica (Chapman & Vierck, 2017).

El desarrollo de la sensibilización central, que es un factor clave en el CPSP, depende de la intensidad y duración de la "barrera nociceptiva" perioperatoria (señales de dolor) experimentada por el paciente. Una serie de enfoques y estrategias para prevenir el

CPSP, incluyendo la reducción del daño tisular y nervioso en cirugía, el uso de analgesia preventiva y el empleo de agentes antihiperalgésicos. Se destaca que la eficacia de estos enfoques puede variar (Chapman & Vierck, 2017).

### **2.3. Estrategias para el manejo del dolor**

Es importante tener en cuenta que el dolor crónico es una condición compleja y multifactorial, y que cada persona puede experimentarlo de manera diferente. Por lo tanto, el tratamiento del dolor crónico debe ser individualizado y adaptado a las necesidades de cada paciente (Visser, 2006).

Dado que existen múltiples neurotransmisores y enlaces neuronales en las vías ascendentes y descendentes, hay múltiples dianas en las que los agentes antinociceptivos pueden actuar para interrumpir el procesamiento de la información nociceptiva. Dirigir simultáneamente múltiples objetivos en el sistema nociceptivo es el concepto clave que subyace al diseño de una estrategia multimodal para el control nociceptivo y, por lo tanto, la anestesia general multimodal (Brown et al., 2018).

La prevención del DCPQ, que es un fenómeno complejo que involucra factores biológicos, psicológicos y sociales. Se destaca la necesidad de un enfoque multidimensional que incluye varias estrategias para prevenir el DCPQ (Richebé et al., 2018).

- Prevención de Daño Nervioso y Tisular en Cirugía: para reducir el riesgo de CPSP, se proponen estrategias quirúrgicas que minimicen el trauma tisular, particularmente el daño a nervios. Esto incluye evitar procedimientos innecesarios o repetidos, utilizar enfoques mínimamente invasivos y prestar atención a la técnica quirúrgica para evitar lesiones nerviosas (Brown et al., 2018; Richebé et al., 2018)
- Analgesia Preventiva: Implica el uso de tratamientos analgésicos durante el período perioperatorio (antes, durante o después de la cirugía) para reducir la intensidad y duración del dolor. Esto extiende el efecto analgésico más allá de la duración normal de acción en comparación con un grupo de control (Brown et al., 2018; Richebé et al., 2018).
- La Analgesia pre-emptiva: Se refiere al tratamiento analgésico administrado antes de la cirugía y que se considera más efectivo que el mismo tratamiento administrado después de la cirugía (Brown et al., 2018; Richebé et al., 2018).

- La Analgesia protectora: Se refiere al uso de analgesia prolongada e intensa durante el período perioperatorio para reducir la sensibilización central y, por lo tanto, el dolor posquirúrgico (Brown et al., 2018; Richebé et al., 2018)

### 3. Paracetamol

#### 3.1. Historia del Paracetamol

El paracetamol fue descubierto en los años 80 del siglo XIX en la Universidad de Strasbourg en Francia, debido a un error médico; en el que dos jóvenes doctores, Arnold Chan y Paul Heppa, prescribieron **naftaleno** a un paciente con parasitosis intestinal, sin embargo, en la farmacia del hospital sintetizaron **acetanilidina**. Los médicos observaron que su prescripción tuvo un pequeño impacto en los parásitos, por el contrario, observaron una gran disminución de la temperatura; rápidamente publicaron su hallazgo y trataron de introducir la acetanilidina (antifebrina) a la práctica médica, no obstante, sus efectos adversos fueron motivo de preocupación (cianosis por metahemoglobinemia) (Jóźwiak-Bebenista & Nowak, 2014).

Esto dio lugar a una gran búsqueda de derivados de la acetanilidina menos tóxicos. La **fenacetina** y el **N-acetil-p-aminofenol (acetominofen)** parecían ser los compuestos más eficaces, ya sintetizados por Harmon Northrop Morse en 1878. Los primeros ensayos clínicos con estos dos derivados de la acetanilidina fueron realizados por el farmacólogo alemán Joseph von Mering. A partir de los resultados obtenidos, se llegó a la conclusión errónea de que el paracetamol o acetominofen se caracterizaba por una elevada toxicidad similar a la de la acetanilidina, por lo que la fenacetina fue el primer derivado que se introdujo en la práctica médica en 1887. La fenacetina se utilizó ampliamente en mezclas analgésicas hasta el momento en que se asoció con el desarrollo de nefropatía analgésica tras un uso prolongado. Gracias a los estudios de Brodie y Axelrod; quienes demostraron que la fenacetina se metabolizaba en p-fenetidina (causante de la nefrotoxicidad) y en paracetamol; junto con los estudios de Smith y su grupo, quienes mostraron que el paracetamol cuenta con propiedades analgésicas, siendo el metabolito principal de la acetanilidina y fenacetina; se logró reintroducir paracetamol a la práctica clínica, motivando su estudio y uso (Bertolini et al., 2006).

#### 3.2. Farmacocinética del paracetamol

La farmacocinética de paracetamol administrado por vía oral en poblaciones pediátricas y adultas es bien conocida, logrando su efecto antipirético 2 horas posterior del pico máximo de la concentración plasmática ( $C_{p_{máx}}$ ); el efecto analgésico, se observa entre la primera a segunda hora posterior a la administración, a pesar de que el pico de concentración plasmática se observa justo después de la administración. Esto hace suponer que el plasma no es el sitio de efecto. De igual forma, el comportamiento farmacocinético-farmacodinámico del paracetamol por vía endovenosa muestra el atraso



del efecto hasta de una hora posterior de la  $C_{p_{m\acute{a}x}}$ , esto se explica a partir de un modelo lineal bicompartimental, en el que se administro 1 gramo durante 15 min bajo un modelo de dolor experimental, en que la corriente equivalente a dolor aumentó significativamente a los 90 minutos y duró todo el periodo experimental (300 minutos). Esto sugiere que el paracetamol sea administro ~90 minutos antes de la aparición del dolor postoperatorio previsto (Shinoda et al., 2022).

En cuanto al resto de la farmacocinética, el acetaminofén tiene una  $t_{1/2}$  plasmática de aproximadamente 2 horas; cuenta con una distribución rápida y uniforme a través de la mayoría de los líquidos corporales, cruzando la barrera hemato-encefálica, alcanzando concentraciones en el líquido cefalorraquídeo similares a las del plasma. Por el contrario, la unión a proteínas es variable, se ha llegado a reportar entre 10 a 20%; por lo que su volumen de distribución suele ser alto ( $V_d$  0.8 -1.4 L/kg) (Grosser et al., 2011).

En cuanto a su metabolismo, es predominantemente en el hígado; solo entre el 2-5% se excreta sin cambios por la orina. A dosis terapéuticas normales más del 90% de fármaco es metabolizado por alguna de las 2 principales vías en el hígado como conjugados de sulfato y glucurónido, mientras que una pequeña cantidad se metaboliza por CYP2E1 en un intermediario altamente reactivo, la *N*-acetil-*p*-benzoquinonaimina (NAPQI), que se conjuga rápidamente con los grupos sulfhidrilo del glutatión y se inactiva en conjugados no tóxicos de cisteína y ácido mercaptúrico. A dosis tóxicas (tan sólo 4 g diarios), la conjugación con el glutatión resulta insuficiente para satisfacer la demanda metabólica, lo que provoca un aumento de las concentraciones de NAPQI, que puede causar necrosis celular hepática y contribuye significativamente a los efectos tóxicos de la sobredosis (Grosser et al., 2011).

La depuración total del paracetamol a dosis terapéuticas en sujetos sanos es de 3 a 5 mL/min/kg. Para los glucuconjugados la depuración total a dosis terapéuticas es de 7 mL/min/kg; mientras que para los sulfoconjugados es de 9 mL/min/kg. La vida media plasmática del paracetamol es de 2 horas (Grosser et al., 2011).

### **3.3. Mecanismo de acción del Paracetamol**

A pesar de su larga historia de uso, los mecanismos de acción precisos del paracetamol no se conocen del todo, pero se han propuesto varias teorías. A manera resumida se exponen los mecanismos de acción de dicho fármaco

- Inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

El paracetamol parece ser un inhibidor selectivo de la *prostaglandina endoperóxido-H sintasa* (PGHS), de la que existen dos isoformas principales: la PGHS-1 constitutiva y la PGHS-2 inducible; la primera es una enzima endógena que se expresa de forma

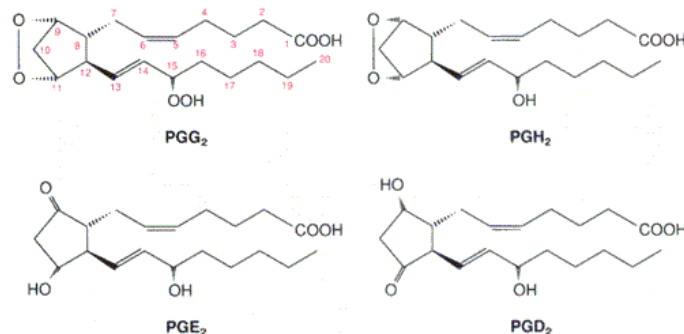
constante en numerosos tejidos, principalmente en la mucosa gástrica y los riñones; por el contrario, la PGHS-2 muestra su actividad únicamente durante la inflamación (Przybyła et al., 2021).

Esta enzima tiene diferentes sitios activos específicos. El sitio activo de la ciclooxigenasa (denominado COX) es la diana de la mayoría de los inhibidores farmacológicos de la enzima, especialmente los antiinflamatorios no esteroideos (AINE); de ahí los términos COX-1 y COX-2, haciendo alusión a las dos isoformas PGHS. No se ha documentado que el paracetamol inhiba la PGHS desde el sitio de la COX, sino a través de su capacidad para servir como cosustrato reductor para el sitio activo de la peroxidasa de la enzima (POX) (Remy et al., 2006).

La parte peroxidasa convierte el ácido araquidónico (AA) en prostaglandina H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>). La biosíntesis de prostaglandina por la COX, comienza con la oxigenación altamente específica del AA en la configuración 11R y termina con una oxigenación 15S para formar PGG<sub>2</sub>. A continuación, la actividad POX reduce la PGG<sub>2</sub> a PGH<sub>2</sub>. El paracetamol interfiere con ese proceso ya que actúa como un cosustrato reductor de dicha reacción en el sitio de unión COX (Przybyła et al., 2021).

Diferentes enzimas tisulares transforman la PGH<sub>2</sub> en prostaglandinas de las series D (PGD<sub>2</sub>), E (PGE<sub>2</sub>) y F (PGF<sub>2</sub>), prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) y tromboxanos A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>) y B<sub>2</sub>(TXB<sub>2</sub>). Estos derivados lipídicos ejercen una amplia gama de efectos en el organismo (Figura 1).

**Figura 1** Configuración química de las diferentes series de prostaglandinas



Por otra parte, el paracetamol no comparte con los AINE la capacidad de inhibir la actividad periférica de la PGHS. El paracetamol muestra una capacidad muy variable para inhibir la síntesis de prostaglandinas en diferentes células y tipos de tejidos (Przybyła et al., 2021).

La inhibición de la enzima COX-2 inducida por lipopolisacáridos que se expresan en células endoteliales hipotalámicas, que da lugar a la pirexia mediada por PGE<sub>2</sub>, es el

mecanismo por el que los AINE presentan actividad antipirética. Sin embargo, esta correlación no se da en el caso del paracetamol y otros fármacos que poseen propiedades analgésicas y antipiréticas. Debido a la ausencia de efectos antiinflamatorios en estos fármacos, se cree que interactúan con la COX-3. No existen pruebas de que dicha proteína se exprese en humanos, aunque recientemente se ha informado de la expresión a bajo nivel de una variante de empalme de COX-1 funcional en tejidos humanos (Przybyła et al., 2021).

- *Activación del sistema endocannabinoide*

Investigaciones recientes sugieren que el paracetamol puede ejercer algunos de sus efectos a través del sistema endocannabinoide. Este sistema, implicado en la modulación del dolor, la inflamación y otros procesos fisiológicos, incluye receptores cannabinoides (CB1 y CB2). El metabolito del paracetamol, el AM404, parece activar estos receptores, lo que produce efectos analgésicos y antiinflamatorios. Este mecanismo puede ayudar a explicar algunas de las acciones centrales del paracetamol(Przybyła et al., 2021).

- *Reducción del estrés oxidativo*

Se ha demostrado que el paracetamol posee propiedades antioxidantes, que podrían contribuir a sus efectos analgésicos y antipiréticos. Al reducir el estrés oxidativo en el organismo, el paracetamol podría ayudar a aliviar el dolor y la fiebre asociados a afecciones inflamatorias. Este mecanismo no está tan bien establecido como la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, pero es un área de investigación en curso (Covarrubias-Gómez, 2017).

- *Inhibición del canal TRPA1*

Estudios recientes han sugerido que el paracetamol puede inhibir el canal del receptor potencial transitorio anquirina 1 (TRPA1), implicado en la percepción del dolor y las respuestas inflamatorias. Al bloquear el TRPA1, el paracetamol puede reducir el dolor asociado a afecciones como las cefaleas y las molestias musculoesqueléticas. Este mecanismo es actualmente un área de investigación activa (Covarrubias-Gómez, 2017).

- *Modulación del receptor NMDA*

Algunas investigaciones sugieren que el paracetamol puede tener un papel en la modulación de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) en el SNC, implicados en la percepción del dolor. Aunque este mecanismo no se conoce tan bien como la inhibición de las prostaglandinas, puede contribuir a los efectos analgésicos del paracetamol (Covarrubias-Gómez, 2017).

- *Acciones periféricas*

Aunque se cree que el principal lugar de acción del paracetamol es el SNC, también puede tener efectos periféricos al reducir la síntesis de prostaglandinas en el lugar de la inflamación. Esta acción puede ser relevante para sus efectos antipiréticos cuando la fiebre se desencadena por una inflamación periférica (Przybyła et al., 2021).

- *Propiedades antiinflamatorias limitadas*

Es importante señalar que, aunque el paracetamol tiene algunas propiedades antiinflamatorias debido a su inhibición de la síntesis de prostaglandinas, su efecto es generalmente más débil en comparación con los AINE tradicionales como la aspirina, el ibuprofeno o el naproxeno. A menudo se prefiere el paracetamol cuando es necesario minimizar las acciones antiinflamatorias, como en el caso de personas con ciertas afecciones médicas o cuando se evitan los efectos secundarios gastrointestinales asociados a los AINE (Bertolini et al., 2006).

- *Sistema serotoninérgico*

Se ha propuesto que la posible acción antinociceptiva del paracetamol se relaciona con los receptores serotoninérgicos, como se ha demostrado en modelos experimentales con alteraciones en la vía serotoninérgica a nivel del bulboespinal, en el que se observó una disminución del efecto analgésico del paracetamol (Mattia & Coluzzi, 2009; Remy et al., 2006)

Se ha documentado que la administración intratecal de diversos antagonistas de los receptores serotoninérgicos disminuye la acción analgésica del paracetamol. Más aún, se ha identificado que este fármaco influye sobre diferentes receptores serotoninérgicos y que tal acción depende de la naturaleza del estímulo (lo que trata de explicar su acción antihiperálgica). Es importante destacar que este medicamento no se une directamente al receptor. Se ha propuesto que su actividad incluye un mecanismo de movilización e incremento en las concentraciones de 5-HT (serotonina) (Pickering et al., 2006).

Sobre esto se ha demostrado que el paracetamol incrementa en forma dosis-dependiente la concentración tisular de 5-HT en la corteza, hipotálamo, núcleo estriado, hipocampo, y tallo cerebral. De hecho, el tratamiento agudo con este medicamento disminuye el número de receptores 5-HT<sub>2A</sub> tanto en la corteza como en el tallo cerebral; eso se ha interpretado, como resultado de un “*feedback*” o regulación negativa compensatoria ante el incremento en la concentración de 5-HT (el mismo fenómeno se observa en modelos animales tras la administración de un agonista de los receptores 5-HT<sub>2</sub>) (Singla et al., 2012).

Diversos modelos de dolor experimental han documentado que ante la presencia de un estímulo nocivo los receptores serotoninérgicos involucrados son los mismos tanto para serotonina como para paracetamol. Lo anterior sugiere que el efecto analgésico del paracetamol se debe a que moviliza a la 5-HT hacia las regiones activadas por el estímulo doloroso y promueve una mayor afinidad de la vía serotoninérgica en el tallo cerebral (receptor-sustrato) (Bertolini et al., 2006; Józwiak-Bebenista & Nowak, 2014).

Para demostrar cabalmente el efecto del paracetamol en humanos y el involucro de las vías serotoninérgicas, en diversos estudios enfocados a evaluar dichas asociaciones, se han administrado fármacos que actúan como agonistas de los receptores serotoninérgicos (tropisetron y granisetron). Los resultados identifican una disminución del efecto analgésico obtenido con paracetamol en sujetos tratados con tropisetron o granisetron (Minville et al., 2011).

En un ensayo clínico con el objetivo de estudiar la interacción entre paracetamol y ondansetrón; se determinó de manera aleatoria a 120 pacientes programadas para histerectomía laparoscópica a uno de tres grupos; paracetamol-placebo (n:40), paracetamol-ondansetrón (n:40) o placebo-placebo (n:40). Se les administró un gramo de paracetamol intravenoso o placebo en el momento de la inducción de la anestesia y posteriormente cada 6 h durante 24 h, y 4 mg de ondansetrón o placebo al final de la cirugía. Las puntuaciones de la escala de calificación numérica del dolor fueron similares tanto si se administró ondansetrón como placebo al final de la cirugía. El paracetamol, en comparación con el placebo, en dosis periódicas a partir de la inducción de la anestesia redujo la dosis total de oxicodona requerida durante 0-24 h ( $p = 0,031$ ), el ondansetrón administrado al final de la cirugía no tuvo ningún impacto sobre el efecto analgésico del paracetamol ( $p = 0,723$ ) (Jokela et al., 2010).

Otro ensayo clínico el cual se realizó con el objetivo de determinar la eficacia del paracetamol en el dolor agudo postoperatorio posterior de cirugías abdominales. Se incluyeron 62 pacientes que se dividieron aleatoriamente en dos grupos; en el grupo 1 se administró 1 gramo de paracetamol por vía intravenosa durante 20 minutos al término de la cirugía. En el segundo grupo, se administró ondansetrón 4 mg por vía intravenosa, 30 minutos antes del término de la cirugía, y al final de la operación, y 1 gramo de paracetamol por vía intravenosa durante 20 minutos al término de la cirugía. Se determinó y comparó la intensidad del dolor entre los grupos en el momento de la recuperación y después de 4 y 24 horas. La severidad del dolor en el momento de la recuperación fue similar en los dos grupos ( $p = 0,653$ ). Además, la gravedad del dolor después de 4 y 24 horas no fue estadísticamente significativa entre los dos grupos (4 h  $p = 0,162$ ; 24 h  $p = 0,083$ ) (Aryafar et al., 2021).

Un estudio clínico doble ciego y controlado por placebo que se realizó con la finalidad de apreciar la interacción farmacodinámica entre paracetamol y ondansetrón en pacientes

postoperados, incluyo a 32 pacientes en quienes se les realizo alguna cirugía de nariz u oídos (septoplastia o timpanoplastia) bajo anestesia local (lidocaína con epinefrina); fueron asignados a uno de los 2 grupos; se administró paracetamol 1 g por vía intravenosa a todos los pacientes y solución de NaCl al 0,9% (1 mL) al grupo placebo, mientras que el grupo de prueba se administró ondansetrón 4 mg por vía intravenosa. Se evaluó el dolor mediante la escala numérica al despertar cada 30 min, durante 3 horas posterior a la cirugía; así el grado de satisfacción, como el uso de rescate analgésico. La puntuación del dolor fue significativamente mayor en el grupo placebo al despertar y hasta los 60 min ( $p < 0,05$  y  $p < 0,01$ ). La necesidad de analgésicos fue significativamente mayor en el grupo placebo que en el grupo de prueba (Bhosale et al., 2015).

Se ha demostrado que el paracetamol es eficaz antes, durante y después de la cirugía. Ensayos clínicos han mostrado una reducción significativa de las puntuaciones de dolor en las 2 primeras horas tras la operación cuando se administró una infusión intravenosa de paracetamol antes de la cirugía. El paracetamol intravenoso transoperatorio (administrado 10 min después de la inducción) redujo el dolor hasta 5 h después de la operación en comparación con el placebo ( $p=0,01$ ) (Choudhuri & Uppal, 2011; Salihoglu et al., 2009).

Un estudio que examinó infusiones de paracetamol i.v. pre y postoperatorias (24h) en comparación con dexmedetomidina mostró una reducción del dolor en el grupo de dexmedetomidina durante las primeras 24h después de la operación. Sin embargo, el grupo de paracetamol siguió presentando una analgesia adecuada con una sedación significativamente menor en comparación con las infusiones de Dexmedetomidina (Swaika et al., 2013).

El paracetamol iv mostró menos dolor durante las primeras 24 horas en comparación con el tramadol i.v. solo. El tramadol iv también se asoció a una mayor sedación. El grupo de tramadol no recibió paracetamol postoperatorio de rutina, ni i.v. ni oral (Bandey & Singh, 2016).

#### **4. Ondansetrón**

El clorhidrato dihidrato de ondansetrón es un derivado carbazólico comercializado como mezcla racémica. Su fórmula empírica es  $C_{18}H_{19}N_3O \cdot HCl \cdot 2H_2O$ , con un peso molecular de 365,9. Está disponible para administración intravenosa o intramuscular, como comprimido, solución oral y supositorio. Es una base débil lipofílica ( $pK_a = 7,4$ ) con solubilidad reducida en solución acuosa (Christofaki & Papaioannou, 2014).

El ondansetrón actúa como antagonista competitivo en el receptor  $5-HT_3$  con una afinidad de unión  $pK_i$  de 8,07 y puede ser desplazado fácilmente por altas

concentraciones de serotonina. Los isómeros *R*- y *S*- del ondansetrón se encontraron equipotentes sobre el nervio vago de la rata. Estudios recientes han demostrado que el isómero *R*-, en comparación con la mezcla racémica, presenta un mejor perfil de seguridad y parece ser más eficaz como antiemético en humanos. Al unirse a los receptores 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1C</sub>,  $\alpha$ 1-adrenérgicos y  $\mu$ -opioides, es menos selectivo que otros antagonistas (Blackwell & Harding, 1989).

La combinación de datos farmacodinámicos y farmacocinéticos permitió calcular la ocupación de los receptores 5-HT<sub>3</sub> y demostró una relación lineal entre la ocupación media de los receptores y la inhibición completa de los náusea y vómitos inducidos por la quimioterapia.

En términos de farmacocinética, se ha estudiado la administración de ondansetrón en voluntarios, y se han propuesto regímenes de dosificación intravenosa y oral para su uso clínico. Los resultados indican que el ondansetrón tiene una semivida plasmática final de aproximadamente 3,0-3,5 horas y un aclaramiento plasmático, que es principalmente metabólico, de 600 ml/min. No se observa acumulación del fármaco en estado estacionario, y la biodisponibilidad oral absoluta se sitúa en torno al 59%. Además, se ha demostrado que el ondansetrón se excreta principalmente en orina y heces, con un perfil de metabolitos en orina similar al observado en estudios toxicológicos con animales. Este fármaco es seguro y bien tolerado en dosis diarias de hasta 64 mg (Ashforth et al., 1994).

El ondansetrón se absorbe completa y rápidamente en el tracto gastrointestinal tras su administración oral, y no se acumula con la administración oral repetida. Debido al metabolismo hepático de primer paso, su biodisponibilidad es sólo de aproximadamente el 60% en comparación con el ondansetrón administrado por perfusión durante 15 minutos. La biodisponibilidad aumenta ligeramente cuando se administra después de una comida estándar, y no se ve influida por la coadministración de antiácidos; se ha observado una biodisponibilidad ligeramente mayor en pacientes con cáncer. Las posibles vías alternativas de administración del ondansetrón incluyen la administración intramuscular, subcutánea y rectal, y las formulaciones orales de liberación controlada (Ashforth et al., 1994; Roila & Del Favero, 1995).

El ondansetrón se distribuye ampliamente (volumen de distribución de aproximadamente 160 L) y se une moderadamente (70 a 76%) a las proteínas plasmáticas; la semivida de eliminación es de aproximadamente  $3,8 \pm 1$  horas. La eliminación se produce por metabolismo hepático (95%) más que por excreción renal. Los metabolitos no desempeñan ningún papel en la actividad del fármaco, y no existen pruebas de metabolismo polimórfico genético (Ashforth et al., 1994; Roila & Del Favero, 1995).

Aunque el envejecimiento se asocia con una disminución del aclaramiento y un aumento de la biodisponibilidad, no es necesario ajustar la dosis en los ancianos, y sólo puede ser necesario en pacientes con insuficiencia hepática grave. Los agentes quimioterapéuticos no parecen modificar la farmacocinética del ondansetrón (Roila & Del Favero, 1995).

Desde principios de la década de 1990, el ondansetrón demostró ser un antiemético eficaz para las NVPO. En términos de su eficacia como antiemético, el ondansetrón se ha demostrado eficaz en la prevención de las náuseas y los vómitos postoperatorios (NVPO). La dosis recomendada para prevenir las NVPO tempranas es de 4 mg por vía intravenosa. Una eficacia clínicamente relevante en comparación con placebo para las NVPO tempranas, con un número necesario a tratar (NNT: número de pacientes necesarios a tratar para prevenir un mal resultado adicional) entre cinco y seis. Sin embargo, para las NVPO tardías, la dosis de 8 mg resultó superior, con una disminución del NNT > 20%. En pediatría, la dosis recomendada varía de 0,05 a 0,1 mg/kg con una dosis máxima de 4 mg por vía intravenosa (Roila & Del Favero, 1995).

El ondansetrón previene los vómitos o la necesidad de medicación de rescate de forma más eficaz cuando se administra cerca del final de la cirugía, probablemente debido a su corta  $t_{1/2\beta}$ , especialmente entre 2 y 24 h después de la cirugía. Luego de la administración intraoperatoria de ondansetrón 4 mg, la administración posterior de ondansetrón como tratamiento de rescate en la unidad de cuidados postanestésicos (UCPA) no fue más eficaz que el placebo. Un subgrupo de pacientes puede ser intrínsecamente refractario a los antagonistas 5-HT<sub>3</sub> debido a un polimorfismo genético, o tras la saturación de los receptores de serotonina, por lo que la medicación antiemética adicional que actúa sobre el mismo receptor puede no ser eficaz (Roila & Del Favero, 1995).

En conclusión, el ondansetrón es un fármaco efectivo en la prevención de las náuseas y los vómitos, con características farmacocinéticas y farmacodinámicas bien definidas que respaldan su uso clínico.

## **5. Difenidol**

El difenidol es un agente antiemético utilizado para la prevención y el tratamiento sintomático de las náuseas y los vómitos asociados a diversas afecciones como la enfermedad de Ménière y la cirugía del oído medio e interno (*Diphenidol*, 2023).

La principal acción antiemética del difenidol es la inhibición de la zona desencadenante quimiorreceptora, como demuestra su capacidad para bloquear la inducción de la emesis por apomorfina. El efecto anti vertiginoso específico del difenidol sobre el aparato vestibular quedó demostrado por su supresión del nistagmo inducido



experimentalmente; se piensa que disminuye la estimulación vestibular y deprime la función laberíntica (“Evaluation of a New Antiemetic Agent Diphenidol (Vontrol),” 1968).

Otras propiedades del difenidol demostradas son una débil acción parasimpaticolítica y la ausencia de efectos sedantes, tranquilizantes o antihistamínicos significativos. Tiene un débil efecto anticolinérgico periférico, al unirse a los receptores M1-M4 con afinidad superpuesta (Varoli et al., 2008).

Se ha observado que el difenidol es eficaz en el tratamiento de las náuseas y los vómitos debidos a diversas afecciones. No obstante, no se ha demostrado que el difenidol tenga una superioridad significativa sobre otros agentes terapéuticos (*Diphenidol*, 2023).

Debido a la importante toxicidad para el sistema nervioso central asociada al difenidol, sólo puede utilizarse en el ámbito hospitalario. En una pequeña cantidad de pacientes se han informado alucinaciones auditivas y visuales, desorientación y confusión mental. El difenidol es un débil anticolinérgico central y tales reacciones han sido observadas en menos del 0.5% de los pacientes o cuando agentes anticolinérgicos centrales, tales como la atropina y la escopolamina, han sido usados en conjunto. Estas reacciones pueden ocurrir dentro de los tres días de comenzado el tratamiento y desaparecen espontáneamente cuando el fármaco es suspendido (*Diphenidol*, 2023; “Evaluation of a New Antiemetic Agent Diphenidol (Vontrol),” 1968).

Las vías de administración son intramuscular, intravenosa, oral y rectal. Después de una dosis oral única de difenidol se excretó en la orina y las heces en un plazo de tres a cuatro días. Los niveles máximos en sangre se alcanzan entre 1,5 y 3 horas después de una dosis oral (*Diphenidol*, 2023; “Evaluation of a New Antiemetic Agent Diphenidol (Vontrol),” 1968).

La posología en adultos suele ser 25 a 50 mg por vía oral o rectal cuatro veces al día; dosis máxima 300 mg en 24 horas. Para el control de los síntomas agudos, se pueden administrar de 20 a 40 mg cada 6 horas por vía intramuscular, o se puede administrar una dosis inicial de 20 mg por vía intravenosa y repetirla en una hora si es necesario (*Diphenidol*, 2023; “Evaluation of a New Antiemetic Agent Diphenidol (Vontrol),” 1968).

Para el tratamiento de las náuseas y los vómitos en niños, la dosis de difenidol diaria total no debe superar los 1 mg/kg por vía oral o rectal, ni los 0,6 mg/kg por vía intramuscular. No se ha establecido ninguna dosis intravenosa para niños de cualquier edad (“Evaluation of a New Antiemetic Agent Diphenidol (Vontrol),” 1968).

#### IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se estima que aproximadamente 1.5 millones de cirugías se realizan al año en el país, y se predice un incremento quinquenal del 10% (DGIS, 2023). Infaustamente, cerca del 80% de los pacientes presentan dolor posterior a la cirugía; llegándose a documentar que cerca del 65% de estos pacientes no recibe un esquema analgésico apropiado (Gan, 2017).

En la Ciudad de México, en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” en el año 2016, se estimó una prevalencia de dolor de moderada a severa intensidad, dentro las primeras 24 horas postquirúrgicas del 66.9%. De igual forma, dentro de la red de hospitales pertenecientes a la Secretaría de Salud de la Ciudad de México (SEDESA), la información con adecuada solidez metodológica sobre la prevalencia del dolor postquirúrgico es minúscula; los datos obtenidos provienen de reportes de tesis, como en el caso del hospital general Dr. Enrique Cabrera, en el cual se reporta una prevalencia de dolor postquirúrgico de moderada intensidad del 20% en pacientes postoperados de colecistectomía laparoscópica (Hernández-Hernández, 2023); por otra parte, en el hospital general Rubén Leñero se reportó una prevalencia del 60% de dolor posterior a la cirugía (Gaytán-Becerril, 2022); aun que estos datos son escasos en todos los hospitales de SEDESA, son muy similares a los que se reportan dentro de la literatura.

El dolor postoperatorio tiene un impacto negativo en la recuperación temprana del paciente; ya que puede incrementar la morbimortalidad del paciente al prolongar la estancia hospitalaria, deterioro de la funcionalidad y de la calidad de vida, retraso en el tiempo de recuperación, duración prolongada del uso de opiáceos y mayores costos sanitarios, pudiendo ser motivo de readmisión hospitalaria (Taylor et al., 2013).

El principal enfoque del manejo analgésico del paciente quirúrgico es durante el periodo transanestésico, dejando en un segundo plano el control del dolor en el periodo postoperatorio; por lo que menos del 50% de los pacientes que reportan dolor posterior a la cirugía, refieren un adecuado control del dolor. Por lo que la presencia de dolor postquirúrgico es un problema trascendente que debe ser atendido, para garantizar la calidad de la recuperación después de una cirugía.

La analgesia multimodal ha surgido como un enfoque rutinario para el manejo del dolor postoperatorio, siendo la adición del acetaminofén una práctica común debido a sus efectivas propiedades ahorradoras de opioides que disminuyen los efectos secundarios relacionados con los opioides.

Los efectos analgésicos del acetaminofén están mediados a través de múltiples vías; especialmente, la capacidad del paracetamol para estimular vías serotoninérgicas

descendentes, que inhiben la transmisión de señales nociceptivas en la médula espinal, puede ser el principal mediador de sus efectos analgésicos.

Respecto a lo anterior, es importante mencionar el uso de los antagonistas del receptor de serotonina (5-HT<sub>3</sub>), como el ondansetrón, como antiemético eficaz para la prevención de NVPO. Los antagonistas 5-HT<sub>3</sub> actúan principalmente en la zona desencadenante de quimiorreceptores en la médula oblongada, pero también interactúan con los receptores 5-HT<sub>3</sub> en la médula espinal, modulando la transmisión de señales de dolor. Sin embargo, la interacción potencial entre ondansetrón y acetaminofén impulsó estudios para evaluar el impacto del antagonismo del receptor 5-HT<sub>3</sub> en la eficacia analgésica del acetaminofén.

Hasta este momento, la evidencia demuestra que el bloqueo de los receptores 5-HT<sub>3</sub> por ondansetrón es pro-nociceptivo y suprime el efecto analgésico del paracetamol; no obstante, los estudios clínicos presentan resultados contradictorios con limitaciones metodológicas, al ser modelos experimentales de dolor y tener tamaños de muestra pequeños.

Efectivamente, la utilización de antagonistas 5-HT<sub>3</sub> ha ayudado a comprender la posible implicación de los sistemas serotoninérgicos en los efectos analgésicos del paracetamol. Como demuestra los estudios experimentales en modelos animales en los que se señalan la interacción del paracetamol con las vías serotoninérgicas bulboespinales y los receptores de serotonina espinales provocando un efecto antinociceptivo; el cual se inhibía mediante la lesión de las vías serotoninérgicas bulboespinales y los antagonistas de los receptores de serotonina espinales.

En cuanto a la investigación clínica, la primera confirmación de un mecanismo serotoninérgico de analgesia para el paracetamol en humanos se descubrió de forma similar mediante la coadministración con los antagonistas 5-HT<sub>3</sub>, tropisetron y granisetron. En este estudio realizado en voluntarios sanos y utilizando un modelo de dolor por estímulo eléctrico, el tropisetron y el granisetron fueron capaces de bloquear por completo el efecto analgésico del paracetamol. Los autores destacan que las concentraciones plasmáticas de paracetamol no se modificaron tras la administración de tropisetron o granisetron, lo que indica que su capacidad para revertir la analgesia del paracetamol es el resultado de interacciones farmacodinámicas y no farmacocinéticas.

Dada la escasez de datos sobre la interacción entre acetaminofén y ondansetrón, a pesar de su frecuente coadministración, es de relevancia estudiar el grado de interacción entre dichos fármacos bajo un modelo de dolor postoperatorio, que ayude identificar pruebas sobre intervenciones que prevengan o minimicen esta complicación quirúrgica frecuente y mejoren los resultados de los pacientes.

## **V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existe alguna asociación entre la administración intravenosa de ondansetrón y el efecto analgésico del paracetamol en comparación con difenidol en pacientes postoperados de colecistectomía laparoscópica bajo anestesia general balanceada?

## **VI. JUSTIFICACIÓN**

El Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez tiene como uno de sus objetivos primordiales brindar procedimientos quirúrgicos de gran calidad a los sectores vulnerables de la población; por lo que se realizaron cerca de 240 colecistectomías laparoscópicas durante el año 2022; las cuales requirieron anestesia general balanceada. Debido a la gran demanda de atención médica, se requiere que el paciente tenga una recuperación temprana posterior a la cirugía, por lo que es esencial aplicar los enfoques de optimización perioperatoria; en los cuales es fundamental lograr una analgesia posterior a la cirugía para facilitar la movilidad temprana y el retorno temprano de la función intestinal para generar una disminución de la morbilidad postoperatoria.

El dolor postquirúrgico en México, al igual que en varios países, sigue siendo un problema muy común debido a la falta de una metodología adecuada en el abordaje y tratamiento durante el periodo perioperatorio. El tratamiento eficaz del dolor es un componente crucial de la buena atención perioperatoria y de la recuperación después de la cirugía.

El dolor severo en el postoperatorio es uno de los factores de riesgo más consistentes para el desarrollo del dolor crónico postquirúrgico, el cual llega a tener un impacto significativo en el bienestar psicológico y emocional de los pacientes, lo que puede afectar negativamente su recuperación. Se presenta en un rango que va desde el 10% hasta el 50% de los pacientes después de la cirugía. Por lo tanto, se debe evitar su perpetuación posterior a la cirugía. Comprender y gestionar adecuadamente el dolor postoperatorio puede ayudar a reducir la ansiedad, la depresión y el estrés relacionados con la cirugía. El alivio efectivo del dolor no solo mejora la calidad de vida inmediata del paciente, sino que también contribuye a una recuperación más rápida y exitosa. Una gestión eficaz del dolor postoperatorio puede ayudar a reducir estos costos innecesarios.

El estudio del dolor postoperatorio ha impulsado el desarrollo de técnicas y enfoques anestésicos más avanzados y seguros, así como mejoras en las prácticas quirúrgicas. La investigación continua en este campo contribuye al avance de la medicina y la cirugía.

Los enfoques actuales sobre la prevención del dolor, consisten en un manejo integral y racional durante todo el perioperatorio, dando un gran peso a la elección de una

combinación de agentes que actúen en diferentes puntos del sistema nociceptivo para controlar la nocicepción intraoperatoria y el dolor postoperatorio, la analgesia multimodal.

El paracetamol o acetaminofén es un fármaco ampliamente empleado dentro de la analgesia multimodal; no obstante, su mecanismo de acción no se ha dilucidado por completo. Cuenta con propiedades antipiréticas y analgésicas similares a las de los AINE, pero sin los efectos antiinflamatorios.

Con el propósito de comprender su mecanismo de acción a nivel central, se ha descrito los efectos del paracetamol sobre la activación vía serotoninérgica espinal, al reconocer que incrementa la inhibición de las fibras nociceptivas. Dada la probabilidad de múltiples mecanismos de acción del paracetamol y su uso generalizado en estrategias analgésicas multimodales perioperatorias, es imprescindible considerar las interacciones farmacológicas. Desde una perspectiva mecanística, parece plausible la posibilidad de una interacción entre el paracetamol y los antagonistas del receptor 5-HT<sub>3</sub> empleados habitualmente para tratar la náusea y el vómito postoperatorios.

La evidencia clínica actual al respecto es poco concluyente; esto puede deberse a la disparidad de fármacos antagonistas 5-HT<sub>3</sub> empleados, así como las poblaciones estudiadas y las escalas empleadas para evaluar el dolor postoperatorio.

Por lo que es de interés lograr elucidar si la coadministración de ondansetrón y paracetamol durante el transanestésico resta de efecto analgésico a este último; logrando tener una mayor comprensión del mecanismo de acción sobre el acetaminofén, adicionalmente se consiguen métodos para generar, evaluar y diseminar la evidencia sobre el manejo proporcionado en la práctica clínica diaria y los resultados asociados. Siendo un estudio en mejora a la atención del paciente quirúrgico.

## **VII. HIPOTESIS**

*Hipótesis de trabajo:* La administración intravenosa de ondansetrón altera la eficacia analgésica postoperatoria del paracetamol, en comparación con el difenidol, en pacientes operados de colecistectomía laparoscópica bajo anestesia general balanceada.

## **VIII. OBJETIVOS**

### **1. Objetivo General**

Identificar la asociación entre la administración intravenosa de ondansetrón y la eficacia analgésica postoperatoria del paracetamol en comparación con el difenidol, en pacientes operados de colecistectomía laparoscópica bajo anestesia general balanceada.

### **2. Objetivos Específicos**

- Evaluar el dolor postoperatorio mediante la escala numérica del dolor a su llegada a UCPA (hora 0), a las 2, 6, 12 y 24 horas postoperatorias.
- Reportar la incidencia de *rescate analgésico* en UCPA y a las 2, 6, 12 y 24 horas postoperatorias.
- Estimar la incidencia de náuseas y vómitos postoperatorio en UCPA y a las 2, 6, 12 y 24 horas postoperatorias.
- Comparar entre grupos los valores de tensión arterial sistólica, frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno en UCPA y a las 2, 6, 12 y 24 horas postoperatorias.

## IX. ASPECTOS METODOLÓGICOS

### 1. Tipo y diseño de investigación

El presente trabajo se estructura bajo un *diseño de cohorte* siguiendo los principales ejes metodológicos de la siguiente manera:

*Clínico* debido al objeto de estudio

*Datos primarios* debido a la fuente de obtención de los datos

*Longitudinal* debido al número de mediciones realizadas

*Analítico* debido al alcance de la investigación al comparar 2 poblaciones

*Prospectivo* debido a su cronología con los hechos

*Cuantitativo* debido al análisis del carácter de los datos

Grupo	Intervención/Tratamiento
<b>A: Población Expuesta</b> Paracetamol 1 gramo intravenoso al momento del cierre de la piel.	Fármaco: Ondansetrón Ondansetrón 8 mg intravenosos al momento del cierre de la piel
<b>B: Población No Expuesta</b> Paracetamol 1 gramo intravenoso al momento del cierre de la piel.	Fármaco: Difenidol Difenidol 40 mg intravenosos al momento del cierre de la piel

### 2. Población de estudio

Se considera como población de estudio a los pacientes que reciben atención médica dentro del Hospital de Especialidades “Dr. Belisario Domínguez”.

### 3. Sujetos de estudio

Pacientes adultos a quienes se les realice colecistectomía laparoscópica bajo anestesia general durante los meses de agosto y septiembre del 2023.

### 4. Definición de la muestra

El tamaño de muestra se estimó a partir de la fórmula para estudios de cohorte; considerando una diferencia de media esperada de 1.8 y una desviación estándar de 1.5, con una relación entre expuesto/no expuesto 1, descrita en reportes previos, asumiendo un error alfa del 0.05 y un poder 80%; obteniéndose una  $n$  de 11 pacientes por grupo, al adicionar un 20% por pérdidas durante el estudio; la  $n$  final por grupo es 13 pacientes (Chow et al., 2017; Koyuncu et al., 2017; Woodward, 2013).

## 5. Tipo de muestreo

La recolección de la muestra se realizará mediante un muestro no probabilístico por conveniencia, debido a situaciones de organización y logística dentro del servicio; por lo que se pretende reclutar a todos aquellos pacientes adultos con diagnóstico de colecistitis crónica litiásica o colelitiasis crónica programados para colecistectomía laparoscópica y cuenten con los criterios de inclusión.

### 5.1. Criterios de selección de la muestra

#### *Criterio de inclusión:*

- Pacientes mayores de 18 años a quienes se les realice colecistectomía laparoscópica, bajo anestesia general.
- Pacientes que se han considerados como ASA I, II o III.
- Pacientes que firmen consentimiento informado.

#### *Criterios de exclusión:*

- Pacientes que no firmen consentimiento informado.
- Pacientes que requieran cirugía de urgencia.
- Pacientes con dolor crónico preexistente en cualquier localización que requiera el consumo de opioides (tramadol)
- Pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica significativa (trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar, esquizofrenia, etc.)
- Pacientes con deterioro hepático (alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa >2 veces lo normal) o renal (creatinina sérica >2 mg/dl) significativo
- Pacientes que se encuentren embarazadas

#### *Criterios de eliminación:*

- Pacientes quienes hayan sido premedicados con paracetamol u ondansetrón
- Pacientes que deseen retirarse del estudio



## 6. Operacionalización de variables

### 6.1. Variables primarias

Variable	Definición operativa	Tipo de variable	Unidad de medida	Instrumento de medición
<b>Dolor postoperatorio</b>	Experiencia sensorial o emocional de inconformidad reportada por el paciente como: "tengo dolor" dentro de las primeras 24 horas posterior a la cirugía	Cuantitativa continua	1-10	Escala Visual Análoga (EVA)
<b>Rescate analgésico</b>	Administración de tramadol dentro de las primeras 24 horas posterior a la cirugía	Cualitativa dicotomía	Positivo/Negativo	Hoja de indicaciones médicas
<b>Náuseas y vómito postoperatorio</b>	Episodio de náuseas y/o vómitos posteriores a la cirugía	Cualitativa dicotomía	Positivo/Negativo	Expediente clínico

### 6.2. Variables secundarias

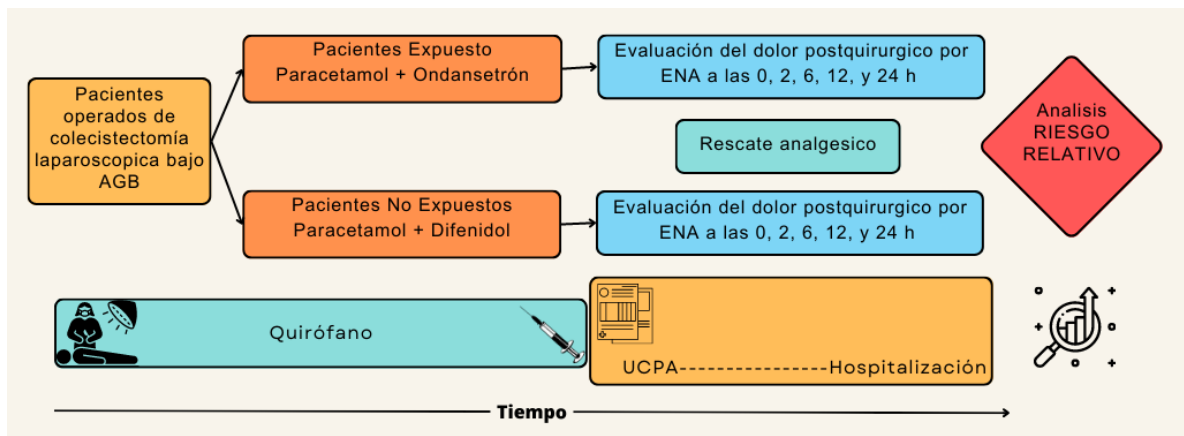
Variable	Definición operativa	Tipo de variable	Unidad de medida	Instrumento de medición
<b>Sedación</b>	Estado de la consciencia respecto al medio, a estímulos, el automatismo ventilatorio y efecto de medicamentos	Cuantitativa discreta	Nivel del I al VI	Escala de Ramsay
<b>Frecuencia cardíaca</b>	Latidos por minuto registrado por telemetría.	Cuantitativa discreta	Latidos por minuto	Monitor
<b>Tensión arterial</b>	Es la fuerza que genera la sangre sobre las paredes de las arterias en cada latido cardíaco, la cual se reporta como sistólica y diastólica en el monitor	Cuantitativa continua	Milímetros de mercurio	Monitor
<b>Saturación de oxígeno</b>	Porcentaje de oxígeno en sangre arterial medido por pulsioximetría	Cuantitativa discreta	Porcentaje	Monitor

<b>Edad</b>	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento	Cuantitativa discreta	Años cumplidos	Expediente clínico
<b>Sexo</b>	Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres	Cualitativa dicotómica	Hombre o Mujer	Expediente clínico
<b>Peso</b>	Se refiere a la magnitud de los cuerpos respecto a la cantidad de masa	Cuantitativa continua	kilogramos	Expediente clínico
<b>Talla</b>	Altura que tiene un individuo en posición vertical desde el punto más alto de la cabeza hasta los talones	Cuantitativa discreta	Centímetros	Expediente clínico
<b>IMC</b>	Medida que relaciona el peso y la estatura del cuerpo humano. El índice de masa corporal (IMC) a veces se usa para calcular la cantidad de grasa corporal y comprobar si una persona tiene un peso saludable.	Cuantitativa continua	Porcentaje	Expediente clínico
<b>ASA</b>	sistema de evaluación del estado físico que más emplean los anestesiólogos antes del procedimiento anestésico-quirúrgico	Cualitativa nominal	ASA I-VI	Expediente clínico
<b>Dosis total de fentanil</b>	Cantidad total de fentanil que se administro durante toda la cirugía	Cuantitativa continua	Microgramos	Registro transanestésico
<b>Tiempo de anestesia</b>	Lapso en minutos del inicio al termino de la anestesia	Cuantitativa continua	Minutos	Registro transanestésico
<b>Tiempo de cirugía</b>	Lapso en minutos del inicio al termino de la cirugía	Cuantitativa continua	Minutos	Registro transanestésico

## 7. Estrategia de recolección de datos

Tiempo	Investigador	Paciente
Preoperatorio	Realiza la invitación a participar al estudio y explica la escala de dolor con la que el paciente comunicara la intensidad de dolor.	Acepta participar y firma carta de consentimiento informado.
Transoperatorio	Se mantiene expectante	Paciente bajo anestesia general con la posibilidad de estar expuesto a ondansetrón o difenidol
Postoperatorio	Recaba los datos clínicos, transanestésicos y la presencia de dolor a la llegada del paciente a UCPA, a las 2, 6, 12 y 24 horas postoperatorias.	Reporta si presenta dolor mediante la escala de dolor.

Ilustración 1 Diagrama de fuente y recolección de los datos



## **X. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

En cuanto al plan de análisis estadístico, se empleará el programa estadístico SPSS versión 25.0 para macOS; se iniciará a partir de un análisis descriptivo de los pacientes a partir de las variables demográficas (edad, sexo), antropométricas (talla, peso, IMC), clínicas (ASA, diagnóstico, tiempo quirúrgico, tiempo anestésico, dosis de fentanil); en función al tipo de variable se describirá como porcentajes y frecuencias en caso de ser variables cualitativas.

En caso de ser variables cuantitativas, se corroborará el tipo de distribución a partir de pruebas de normalidad (Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk), cuando se identificó una distribución normal, la información se expresa a través de la media y desviación estándar (DE); cuando la variable no tenía una distribución normal, se emplearon estimadores de posición como mediana y rangos para mostrar su distribución.

La información obtenida se generan tablas que muestren frecuencias absolutas y relativas, así como medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas.

Subsecuente, se realizará un análisis bivariado para identificar que no exista diferencia estadísticamente significativa entre grupos (A vs B); de acuerdo a la naturaleza de la variable, en caso de ser cuantitativas con distribución normal se realizara prueba t; para variables categóricas se empleara la prueba Chi-cuadrada. Se tomará un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo.

El efecto analgésico del paracetamol con ondansetrón o difenidol sobre las puntuaciones de dolor de la EVA se analizará mediante un modelo lineal de medidas repetidas con efectos mixtos entre los dos grupos, intentado comparar si existe diferencia entre la media global de cada grupo. El intervalo de confianza correspondiente se ajustará adecuadamente para comparaciones múltiples con una corrección de Bonferroni. Finalmente, se calculará el riesgo relativo, entre la incidencia de pacientes con dolor severo ( $EVA \geq 7$ ) de ambos grupos versus lo que tuvieron un dolor de menor intensidad.

Con fines informativos, también se plantea exponer el nivel de sedación evaluado por Ramsay, la frecuencia cardíaca, la presión arterial, la saturación de oxígeno, la frecuencia respiratoria, la presencia de náusea y vómito postoperatorias, el uso los analgésicos de rescate y los antieméticos durante las primeras 24 h en la UCPA. Se utilizarán las pruebas t de Student o Chi-cuadrada exacta de Fisher para comparar los dos grupos, según procediera.

## XI. CONSIDERACIONES ÉTICAS

En cuanto a las consideraciones éticas que aluden al presente trabajo, las acciones que se tomaran en cuenta para preservar los principios éticos de los sujetos de estudio y el personal participante son las siguientes:

- *Medidas para los sujetos*

Se realizará la aplicación un cuestionario en diferentes ocasiones, por lo que se solicitará la participación del paciente a través de consentimiento informado, garantizando suspender su participación cuando lo desee, respetando su dignidad y la protección de su privacidad e información personal.

La información que se recabe no identificara directamente al sujeto de estudio; por lo que no se recabara datos personales como nombre, número de expediente, dirección o número telefónicos. La información clínica que se recabe será codificada de acuerdo a los fines del estudio; así mismo la información no será transferida; en caso de llegar ser divulgada será exclusivamente con fines académicos científicos y se mantendrá bajo resguardo de acuerdo a la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados.

- *Medidas para el personal participante*

El proyecto pretende describir la práctica médica con el objetivo de identificar la asociación de la interacción farmacológica a la presencia del dolor postoperatorio; por lo que no tiene la intención acusar o señalar a ningún personal participante en la atención de algún paciente; por lo que se prevé mantener la privacidad y anonimato de estos; por lo que no se recabara datos del personal que brinde la atención médica a los pacientes del estudio.

Ante lo anterior mencionado se puede comentar lo siguiente:

El proyecto se apega a todas las disposiciones que se establecen el capítulo único en investigación para la salud de la Ley General de Salud; así como con los artículos del 13 al 27 del Capítulo I Disposiciones Comunes, del Título Segundo de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud; en sintonía con lo anterior, el presente trabajo es clasificado como una **investigación con riesgo menor al mínimo**, y en lo subsecuente la investigación se encuentra en **proceso de aprobación** por parte de los comités de ética e investigación del hospital; así mismo el reclutamiento de pacientes se realizara previa autorización firmada del consentimiento informado por parte del paciente. Por lo anterior mencionado, dicha investigación cumple con los requerimientos normativos

vigentes (*Ley General de Salud, 2018; Reglamento de La Ley General de Salud En Materia de Investigación Para La Salud, 2014*).

Así mismo, el estudio se realizará de acuerdo a los principios generales y consideraciones de la Declaración de Helsinki, Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de la 64a Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013 (Asociación Médica Mundial, 2013).

## XII. RESULTADOS

Se obtuvo una muestra total de 28 pacientes; los cuales se distribuyeron en ambos grupos (14 pacientes por grupo), todos los pacientes fueron incluidos en el análisis. La edad promedio de la muestra fue de 42.14 ( $\pm 11.5$ ) años, el 89% de los pacientes fueron mujeres, el índice de masa corporal (IMC) promedio fue de 29.9 ( $\pm 6.15$ ) kg/m<sup>2</sup>. El 71.5% de los pacientes correspondían a la categoría ASA II; en cuanto al mantenimiento anestésico, el 89.3% fue anestesia general a base de halogenado, el resto fue anestesia total intravenosa. La duración promedio de la anestesia y cirugía fue de 155 ( $\pm 33.3$ ) min y 112 ( $\pm 34$ ) min, respectivamente. Las características clínicas y demográficas de cada grupo se muestran en la tabla 1.

**Tabla 1** Variables clínicas y demográficas de 28 pacientes por grupo de tratamiento

Característica	Grupo Ondansetrón (n=14)	Grupo Difenidol (n=14)	P valor
<b>Edad (años)</b>	42.2 ( $\pm 11.5$ )	42 ( $\pm 11.9$ )	0.975
<b>Sexo (F/M)</b>	12:2	13:1	0.500
<b>Peso (kg)</b>	71.4 ( $\pm 10.2$ )	75.2 ( $\pm 19$ )	0.521
<b>Talla (cm)</b>	1.55 ( $\pm 0.07$ )	1.57 ( $\pm 0.07$ )	0.416
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	29.74 ( $\pm 5.5$ )	30.06 ( $\pm 6.9$ )	0.894
<b>ASA</b>			
I	1 (7.1%)	2 (14.2%)	0.653
II	10 (71.4%)	10 (71.4%)	
III	3 (21.5%)	2 (14.2%)	
<b>Mantenimiento</b>			
<b>Sevoflurano</b>	4 (28.6%)	12 (85.8%)	0.437
<b>Desflurano</b>	8 (57.1%)	1 (7.1%)	
<b>TIVA</b>	2 (14.3%)	1 (7.1%)	
<b>Tiempo</b>			
<b>Quirúrgico</b>	106.5 [88 - 146]	100.5 [85 - 117]	0.132
<b>Tiempo Anestésico</b>	157 ( $\pm 40.1$ )	152 ( $\pm 26.2$ )	0.679

Los valores se reportan media ( $\pm$ DE) o n(%)

Se administro fentanil intravenoso durante todo el periodo transoperatorio en todas las cirugías para proporcionar analgesia durante dicho periodo. La dosis total promedio fue de 528.14 ( $\pm 195.2$ ) mcg. No se observaron diferencias significativas entre grupos en relación a las dosis de fentanil (Tabla 2).

**Tabla 2** Comparación de dosis de opioide intraoperatorio de dos grupos

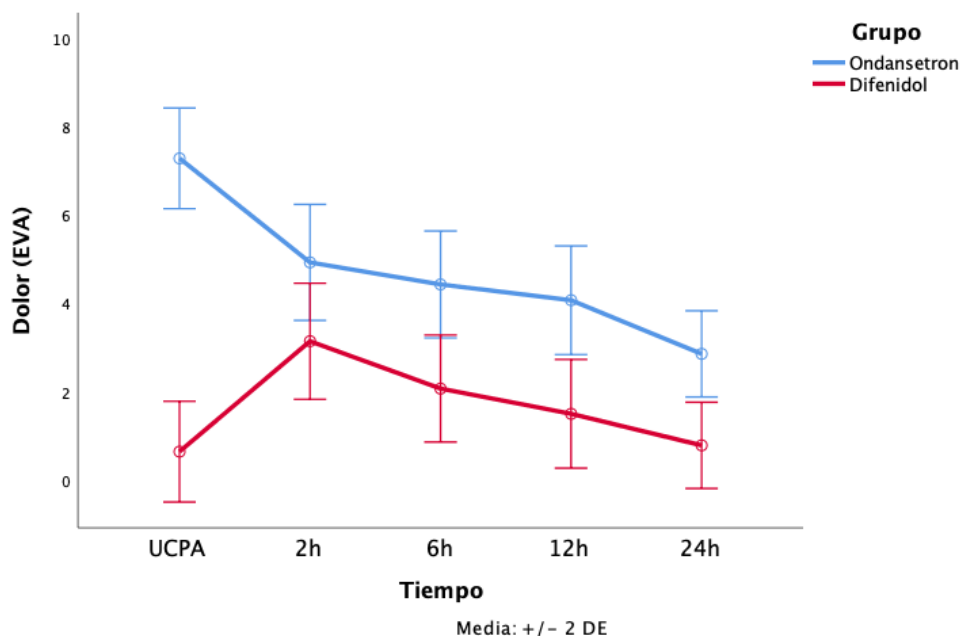
Grupo	Ondansetrón (n=14)	Difenidol (n=14)	Diferencia de media (IC <sub>95%</sub> )
<b>Dosis Fentanil</b>	582.4 ( $\pm 210.5$ )	473.8 ( $\pm 168.6$ )	108.5 (-39.6 - 256.8)

\*Prueba t para muestras independientes con varianzas homogéneas (F= 0.409; t 1.506, gl 26)

Se realizó la comparación entre grupos y el nivel de dolor utilizando como medida de resultado la Escala Visual Análoga en los diferentes momentos de evaluación. Se observó una mayor calificación del dolor al ingreso a la UCPA en el grupo de pacientes en quienes se administró ondansetrón (EVA:  $7.2 \pm 2.4$ ), esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p = <0.005$ ), en comparación del grupo de pacientes tratados con difenidol (EVA:  $0.6 \pm 1.6$ ), los cuales reportaron puntuaciones de dolor inferiores. Sin embargo, al analizar los resultados a las 2 horas postquirúrgicas, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos ( $p = 0.239$ ). Debido a que se observó una disminución en las puntuaciones del dolor en grupo de ondansetrón (EVA:  $4.9 \pm 1.3$ ), así como un incremento en el grupo de difenidol (EVA:  $3.4 \pm 2.0$ ).

A las 6 horas postquirúrgicas, se observó una tendencia a la baja en las puntuaciones del dolor en ambos grupos, sin presentar diferencia significativa ( $p = 0.140$ ). Este hallazgo se mantuvo consistente en las evaluaciones posteriores a las 12 y 24 horas; se observaron diferencias significativas entre los grupos ( $p = 0.009$  y  $p = 0.006$ , respectivamente). Empero, el grupo de pacientes en quienes se administró difenidol presentó puntuaciones de dolor más bajas en todo momento (Gráfico 1).

**Gráfico 1** Comparación del dolor por EVA entre dos grupos



En cuanto a la necesidad de rescate analgésico, se identificó una mayor incidencia del uso de rescate analgésico durante su ingreso a UCPA en el grupo de pacientes tratados con ondansetrón en comparación con los pacientes tratados con difenidol, 57.1% vs 0% ( $p = <0.005$ ). Empero, a las 2 horas postquirúrgicas el 14.3% de los pacientes tratados



con ondansetrón y el 35.7% de los tratados con difenidol necesitaron rescate analgésico. La diferencia fue estadísticamente significativa ( $p = 0.019$ ). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en la necesidad de rescate analgésico entre los dos grupos en las 6, 12 y 24 horas postquirúrgicas (Tabla 3).

**Tabla 3** Incidencia de rescate analgésico por hora de administración y grupo de tratamiento

Grupo	UCPA	2h	6h	12h	24h
<b>Ondansetrón (n=14)</b>	8 (57.1%)	2 (14.3%)	5 (35.7%)	3 (21.4%)	3 (21.4%)
<b>Difenidol (n=14)</b>	0	5 (35.7%)	3 (21.4%)	2 (14.3%)	2 (14.3%)
<b>Significancia*</b>	<0.005	0.019	0.403	0.622	0.622
* Prueba de chi-cuadrada					

En cuanto a la frecuencia de náuseas y vómitos postoperatorios por grupo de tratamiento, se observó una mayor incidencia en grupo de pacientes tratados con ondansetrón al momento de su ingreso a recuperación (14.2%), no obstante, no se reportaron casos de NVPO subsecuente; por otra parte, el grupo de difenidol reportó una incidencia del 7.1% a las 2 y 6 h posquirúrgicas (Tabla 4).

**Tabla 4** Incidencia de náuseas y vómito postoperatorios por grupo de tratamiento

Grupo	UCPA	2h	6h	12h	24h
<b>Ondansetrón (n=14)</b>	2 (14.2%)	0	0	0	0
<b>Difenidol (n=14)</b>	0	1 (7.1%)	1 (7.1%)	0	0
* Prueba de chi-cuadrada no significativas					

En último lugar, se comparó los tipos de tratamiento en cada una de la respuesta de las variables hemodinámicas; el resultado de las comparaciones indica que no hay diferencias significativas entre ondansetrón y difenidol y los cambios de las variables hemodinámicas durante las primeras 24 horas postquirúrgicas, como se muestra en la Tabla 5.

**Tabla 5** Comparación de la respuesta hemodinamica entre dos grupos de tratamiento

<b>Variable</b>	<b>Diferencia de medias entre Ondansetrón – Difenidol</b>	<b>IC<sub>95%</sub> para la diferencia</b>	<b>Significancia</b>
<b>Frecuencia cardiaca</b>	5.114	(-1.75 – 11.98)	0.138
<b>Tensión Arterial sistólica</b>	-2.114	(-8.74 – 4.51)	0.519
<b>Tensión Arterial diastólica</b>	0.729	(-4.53 – 5.99)	0.778
<b>Tensión Arterial Media</b>	0.490	(-4.84 – 5.82)	0.852

### XIII. ANALISIS

El presente trabajo demuestra que en pacientes postoperados de colecistectomía laparoscópica, la administración intravenosa de ondansetrón, se asocia a mayores estimaciones del dolor durante las primeras 2 horas posterior a la cirugía, en comparación con los pacientes tratados con difenidol. Así mismo, una mayor necesidad de rescate analgésico durante este periodo. Sin embargo, no se puede asumir que una dosis única concomitante de un antagonista 5-HT<sub>3</sub> bloqueó el efecto analgésico del paracetamol. Por otra parte, la incidencia de NVPO, efectos secundarios típicos de los opioides, fue similar en ambos grupos de pacientes durante el periodo de estudio. Finalmente, no se observaron diferencias significativas entre grupos de pacientes respecto a las variables hemodinámicas.

El tratamiento del dolor postoperatorio es una parte fundamental de la recuperación del paciente. En la práctica clínica se suele utilizar paracetamol como un coadyuvante a la analgesia postoperatoria. Se suele clasificar al paracetamol como un inhibidor leve de la síntesis de prostaglandinas, y sus efectos *in vivo* son comparables a los de los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (Hyllested et al., 2002). Además de su capacidad para inhibir la síntesis de prostaglandinas, hay evidencia considerable que sugiere que su efecto analgésico actúa a nivel central, inducido por la activación de las vías serotoninérgicas descendentes (Bonfont et al., 2003; Courade et al., 2001).

Esta es la razón por la que la interacción entre el paracetamol y los antagonistas 5-HT se ha evaluado con frecuencia en modelos experimentales y en seres humanos. Hasta este momento, los modelos experimentales sugieren la posibilidad de un efecto indirecto del paracetamol sobre la modulación del sistema serotoninérgico (Bonfont et al., 2003). Así mismo, los estudios en seres humanos, realizado en voluntarios sanos han demostrado que tanto el tropisetron como el granisetron bloquean completamente el efecto analgésico del paracetamol (Pickering et al., 2006). Estos autores sugirieron que el efecto de los antagonistas 5-HT resulta de una interacción farmacodinámica, lo que implica que el sistema serotoninérgico central podría estar implicado en el mecanismo de acción del paracetamol. El paracetamol permite que la serotonina endógena ejerza su efecto antinociceptivo (Pickering et al., 2006). Sin embargo, estos resultados no han logrado ser replicables dentro de un contexto clínico, ya que, no se observó que antagonista 5-HT<sub>3</sub> (ondansetrón) bloquee significativamente el efecto analgésico del paracetamol en pacientes postoperadas de histerectomía laparoscópica (Jokela et al., 2010).

Las posibles explicaciones serían la complejidad de los modelos de dolor que involucren varios mecanismos, como la lesión tisular periférica y la inflamación, en los que el paracetamol es eficaz, mientras que el ondansetrón quizá sólo inhiba los efectos del paracetamol a nivel central. Sin embargo, aunque el efecto analgésico del paracetamol

sea central y, al menos en parte, implique la activación de las vías serotoninérgicas descendentes, hay otros lugares de acción implicados, como la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (Pickering et al., 2008).

Además, los estudios en animales han sugerido que el sistema opioide tiene una acción indirecta sobre las vías serotoninérgicas, porque los mecanismos opioides supraespinales están implicados en la estimulación de la transmisión serotoninérgica descendente por estímulos nocivos en animales. Por lo tanto, la administración concomitante de opioides y paracetamol puede disminuir el efecto inhibitor de los antagonistas 5-HT<sub>3</sub> sobre el efecto analgésico del paracetamol (Zhang et al., 2000).

Los reportes previos sobre el efecto de los antagonistas 5-HT<sub>3</sub> en la eficacia analgésica del paracetamol, se habían realizado a dosis bajas para la prevención de NVPO, de 4 mg de ondansetrón (Jokela et al., 2010); sin embargo, en este trabajo se utilizaron dosis mas altas (8 mg), debido que se suele calcular la dosis ponderal por las características antropométricas de la población. Se reconoce que dosis más altas, especialmente con granisetrón y ondansetrón, pueden ser eficaces para bloquear el efecto analgésico del paracetamol y, por tanto, destacar la importancia de esta interacción para la prevención y el tratamiento de las NVPO, lo cual pueda ser una posible explicación de puntuaciones más alta en los pacientes expuesto a este fármaco.

Estos hallazgos pueden tener implicaciones importantes en la elección del tratamiento para controlar el dolor post-operatorio en pacientes, especialmente en las primeras horas. Sin embargo, es importante tener en cuenta las limitaciones del estudio, en cuanto al ser un estudio observacional, así como una muestra pequeña, así como la posibilidad de sesgo al evaluar el dolor.

#### **XIV. CONCLUSIONES**

En conclusión, los resultados sugieren que el ondansetrón puede estar asociado con una mayor incidencia de dolor postoperatorio en UCPA en comparación con el difenidol, especialmente en las primeras horas postoperatoria. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos en los períodos de tiempo más tardíos, ni en el uso de rescate analgésicos, ni en la incidencia de NVPO.

**XV. ASPECTOS LOGÍSTICOS**  
**1. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

ACTIVIDAD	2023								2024	
	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero
Elección del tema										
Búsqueda bibliográfica										
Elaboración del protocolo										
Presentación al comité de investigación y ética										
Desarrollo de protocolo										
Análisis de resultados										
Redacción y presentación de tesis										

## 2. RECURSOS

Tipo	Destino
Recursos Humanos	Investigador principal: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Elección del tema</li> <li>- Búsqueda bibliográfica</li> <li>- Elaboración del protocolo</li> <li>- Desarrollo del protocolo</li> <li>Prueba piloto</li> <li>Estudio de campo</li> <li>- Análisis de resultados</li> <li>- Redacción y presentación de resultados</li> </ul>
Recursos Materiales	Propios del investigador principal: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Equipo de computo con software estadístico y procesador de textos.</li> <li>• Impresora</li> <li>• Hojas para la impresión de consentimientos y cedula de recolección de datos</li> <li>• Bolígrafos</li> </ul> Pertenecientes a la institución: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitor para toma signos vitales: PA, pulsioximetría, ECG continuo.</li> </ul>
Recursos Físicos	Unidad de Cuidados Post anestésicos Piso de hospitalización de cirugía
Financiamiento	Autofinanciamiento

## XVI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ahn, Y., Woods, J., & Connor, S. (2011). A systematic review of interventions to facilitate ambulatory laparoscopic cholecystectomy. *HPB*, 13(10), 677–686.
- Aryafar, M., Zamanabadi, M. N., Farazmehr, K., Dehghanmanshadi, G., Davoodinejad, S., & Gholami, F. (2021). Paracetamol versus Paracetamol Plus Ondansetron on Acute Postoperative Pain. *The Surgery Journal*, 07(04), e314–e318.
- Ashforth, E., Palmer, J., Bye, A., & Bedding, A. (1994). The pharmacokinetics of ondansetron after intravenous injection in healthy volunteers phenotyped as poor or extensive metabolisers of debrisoquine. *Br J Clin Pharmacol.*, 37, 389–391.
- Asociación Médica Mundial. (2013). *Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos*. WMA.Net. <https://www.wma.net/es/polices-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
- Bandey, S., & Singh, V. (2016). Comparison between IV paracetamol and tramadol for postoperative analgesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *J Clin Diagn Res*, 10, UC05.
- Barazanchi, A. W. H., MacFater, W. S., Rahiri, J.-L., Tutone, S., Hill, A. G., Joshi, G. P., Kehlet, H., Schug, S., Van de Velde, M., Vercauteren, M., Lirk, P., Rawal, N., Bonnet, F., Lavand'homme, P., Beloeil, H., Raeder, J., & Pogatzki-Zahn, E. (2018). Evidence-based management of pain after laparoscopic cholecystectomy: a PROSPECT review update. *British Journal of Anaesthesia*, 121(4), 787–803.
- Bertolini, A., Ferrari, A., Ottani, A., Guerzoni, S., Tacchi, R., & Leone, S. (2006). Paracetamol: New Vistas of an Old Drug. *CNS Drug Reviews*, 12(3–4), 250–275.
- Bhosale, U. A., Khobragade, R., Naik, C., Yegnanarayan, R., & Kale, J. (2015). Randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the pharmacodynamic interaction of 5-HT3 antagonist ondansetron and paracetamol in postoperative patients operated in an ENT department under local anesthesia. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 26(3).
- Blackwell, C., & Harding, S. (1989). The clinical pharmacology of ondansetron. *Eur J Cancer Clin Oncol.*, 25(Suppl 1), S21–S24.
- Bonnefont, J., Courade, J.-P., Alloui, A., & Eschalier, A. (2003). Mechanism of the Antinociceptive Effect of Paracetamol. *Drugs*, 63(2), 1–4
- Brown, E. N., Pavone, K. J., & Naranjo, M. (2018). Multimodal General Anesthesia: Theory and Practice. *Anesthesia & Analgesia*, 127(5), 1246–1258.
- Chapman, C. R., & Vierck, C. J. (2017). The Transition of Acute Postoperative Pain to Chronic Pain: An Integrative Overview of Research on Mechanisms. *The Journal of Pain*, 18(4), 359.e1-359.e38.
- Choudhuri, A., & Uppal, R. (2011). A comparison between intravenous paracetamol plus fentanyl and intravenous fentanyl alone for postoperative analgesia during laparoscopic cholecystectomy. *Anesthesia: Essays and Researches*, 5(2), 196.
- Chow, S.-C., Shao, J., Wang, H., & Lokhnygina, Y. (2017). *Sample Size Calculations in Clinical Research* (Third). Chapman and Hall/CRC.



- Christofaki, M., & Papaioannou, A. (2014). Ondansetron: a review of pharmacokinetics and clinical experience in postoperative nausea and vomiting. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 10(3), 437–444.
- Courade, J.-P., Chassaing, C., Bardin, L., Alloui, A., & Eschali er, A. (2001). 5-HT receptor subtypes involved in the spinal antinociceptive effect of acetaminophen in rats. *European Journal of Pharmacology*, 432(1), 1–7.
- Covarrubias-G omez, A. (2017). *Manual para el Profesional de la Salud: Cursos de Apoyo Avanzado en Dolor Agudo* (Segunda).
- Dey, A., & Malik, V. K. (2015). Shoulder Tip Pain Following Laparoscopic Cholecystectomy—a Randomized Control Study to Determine the Cause. *Indian Journal of Surgery*, 77(S2), 381–384.
- DGIS. (2023). *Egresos hospitalarios por tipo de procedimiento realizado (SSA y SESAS)*. Dirección General de Información En Salud. <http://sinaiscap.salud.gob.mx:8080/DGIS/>
- Diphenidol*. (2023). DrugBank. <https://go.drugbank.com/drugs/DB01231>
- Evaluation of a New Antiemetic Agent Diphenidol (Vontrol). (1968). *JAMA*, 204(3), 253. <https://doi.org/10.1001/jama.1968.03140160063017>
- Gallaher, J. R., & Charles, A. (2022). Acute Cholecystitis. *JAMA*, 327(10), 965.
- Gan, T. J. (2017). Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. *Journal of Pain Research, Volume 10*, 2287–2298.
- Gan, T. J., Belani, K. G., Bergese, S., Chung, F., Diemunsch, P., Habib, A. S., Jin, Z., Kovac, A. L., Meyer, T. A., Urman, R. D., Apfel, C. C., Ayad, S., Beagley, L., Candiotti, K., Englesakis, M., Hedrick, T. L., Kranke, P., Lee, S., Lipman, D., ... Philip, B. K. (2020). Fourth Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesthesia & Analgesia*, 131(2), 411–448.
- Gaytán-Becerril, L. (2022). *Calidad de la atención del servicio de anestesiología del hospital general rub n le ero desde la perspectiva del usuario*. Universidad Nacional Autónoma de México.
- Gin, E., Lowen, D., Tacey, M., & Hodgson, R. (2021). Reduced Laparoscopic Intra-abdominal Pressure During Laparoscopic Cholecystectomy and Its Effect on Postoperative Pain: a Double-Blinded Randomised Control Trial. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 25(11), 2806–2813.
- Glare, P., Aubrey, K. R., & Myles, P. S. (2019). Transition from acute to chronic pain after surgery. *The Lancet*, 393(10180), 1537–1546.
- Grosser, T., Smyth, E., & FitzGerald, G. A. (2011). Anti-Inflammatory, Antipyretic, and Analgesic Agents; Pharmacotherapy of Gout. In *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of THERAPEUTICS* (twelfth, pp. 982–984). McGraw Hill.
- Hernández-Hernández, J. C. (2023). *Impacto del manejo del dolor postoperatorio en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica durante marzo 2021-julio 2022 en el Hospital General Dr. Enrique Cabrera*. Universidad Nacional Autónoma de México.
- Hyllested, M., Jones, S., Pedersen, J. L., & Kehlet, H. (2002). Comparative effect of

- paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review. *British Journal of Anaesthesia*, 88(2), 199–214.
- Jokela, R., Ahonen, J., Seitsonen, E., Marjakangas, P., & Korttila, K. (2010). The Influence of Ondansetron on the Analgesic Effect of Acetaminophen After Laparoscopic Hysterectomy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 87(6), 672–678.
- Jóźwiak-Bebenista, M., & Nowak, J. Z. (2014). Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 71(1), 11–23.
- Koyuncu, O., Leung, S., You, J., Oksar, M., Turhanoglu, S., Akkurt, C., Dolapcioglu, K., Sahin, H., Sessler, D. I., & Turan, A. (2017). The effect of ondansetron on analgesic efficacy of acetaminophen after hysterectomy: A randomized double blinded placebo controlled trial. *Journal of Clinical Anesthesia*, 40, 78–83.
- Ley General de Salud. (2018). Diario Oficial de La Federación. <http://www.ordenjuridico.gob.mx/Documentos/Federal/pdf/wo11037.pdf>
- Macres, S., Moore, P., & Fishman, S. (2018). Tratamiento agudo del dolor. In *Anestesia Clínica* (8th ed.).
- Mattia, C., & Coluzzi, F. (2009). What anesthesiologists should know about paracetamol (acetaminophen). *Minerva Anestesiologica*, 75(11), 644–653.
- Minville, V., Fourcade, O., Mazoit, J. X., Girolami, J. P., & Tack, I. (2011). Ondansetron does not block paracetamol-induced analgesia in a mouse model of fracture pain. *British Journal of Anaesthesia*, 106(1), 112–118.
- Pickering, G., Estève, V., Loriot, M.-A., Eschalier, A., & Dubray, C. (2008). Acetaminophen Reinforces Descending Inhibitory Pain Pathways. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 84(1), 47–51.
- Pickering, G., Loriot, M., Libert, F., Eschalier, A., Beaune, P., & Dubray, C. (2006). Analgesic effect of acetaminophen in humans: First evidence of a central serotonergic mechanism. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 79(4), 371–378.
- Przybyła, G. W., Szychowski, K. A., & Gmiński, J. (2021). Paracetamol – An old drug with new mechanisms of action. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 48(1), 3–19.
- Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. (2014). Diario Oficial de La Federación. <http://www.ordenjuridico.gob.mx/Documentos/Federal/pdf/wo88535.pdf>
- Remy, C., Marret, E., & Bonnet, F. (2006). State of the art of paracetamol in acute pain therapy. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 19(5), 562–565.
- Richebé, P., Capdevila, X., & Rivat, C. (2018). Persistent Postsurgical Pain. *Anesthesiology*, 129(3), 590–607.
- Roila, F., & Del Favero, A. (1995). Ondansetron Clinical Pharmacokinetics. *Clinical Pharmacokinetics*, 29(2), 95–109.
- Rosero, E. B., & Joshi, G. P. (2017). Hospital readmission after ambulatory laparoscopic cholecystectomy: incidence and predictors. *Journal of Surgical Research*, 219, 108–115.

- Salihoglu, Z., Yildirim, M., Demiroglu, S., Kaya, G., Karatas, A., Ertem, M., & Aytac, E. (2009). Evaluation of Intravenous Paracetamol Administration on Postoperative Pain and Recovery Characteristics in Patients Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy. *Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques*, 19(4), 321–323.
- Sanford, D. E. (2019). An Update on Technical Aspects of Cholecystectomy. *Surgical Clinics of North America*, 99(2), 245–258.
- Shinoda, M., Nishimura, A., Sugiyama, E., Sato, H., & Iijima, T. (2022). Optimal Timing of Intravenous Acetaminophen Administration for Postoperative Analgesia. *Anesthesia Progress*, 69(2), 3–10.
- Singla, N., Parulan, C., Samson, R., Hutchinson, J., Bushnell, R., Beja, E., Ang, R., & Royal, M. (2012). Plasma and Cerebrospinal Fluid Pharmacokinetic Parameters After Single-Dose Administration of Intravenous, Oral, or Rectal Acetaminophen. *Pain Practice*, 12(7), 523–532.
- Swaika, S., Parta, N., Chattopadhyay, S., Bisui, B., Banarjee, S., & Chattarjee, S. (2013). A comparative study of the efficacy of intravenous Paracetamol and Dexmedetomidine on peri-operative hemodynamics and post-operative analgesia for patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Anesthesia: Essays and Researches*, 7(3), 331.
- Taylor, R. S., Ullrich, K., Regan, S., Broussard, C., Schwenkglenks, M., Taylor, R. J., Gordon, D. B., Zaslansky, R., Meissner, W., Rothaug, J., & Langford, R. (2013). The Impact of Early PostOperative Pain on Health-Related Quality of Life. *Pain Practice*, 13(7), 515–523.
- Thangavelu, A., Rosenbaum, S., & Thangavelu, D. (2018). Timing of Cholecystectomy in Acute Cholecystitis. *The Journal of Emergency Medicine*, 54(6), 892–897.
- Varoli, L., Andreani, A., Burnelli, S., Granaiola, M., Leoni, A., Locatelli, A., Morigi, R., Rambaldi, M., Bedini, A., Fazio, N., & Spampinato, S. (2008). Diphenidol-related diamines as novel muscarinic M4 receptor antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18(9), 2972–2976.
- Visser, E. J. (2006). Chronic post-surgical pain: Epidemiology and clinical implications for acute pain management. *Acute Pain*, 8(2), 73–81.
- Woodward, M. (2013). *Epidemiology Study Design and Data Analysis*. (Third). Chapman and Hall/CRC.
- Zhang, Y.-Q., Gao, X., Zhang, L.-M., & Wu, G.-C. (2000). The release of serotonin in rat spinal dorsal horn and periaqueductal gray following carrageenan inflammation. *NeuroReport*, 11(16), 3539–3543.

## ANEXO I: CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

**Dirigido:** Pacientes mayores 18 años postoperados de colecistectomía laparoscópica bajo anestesia general balanceada.

**Título del proyecto:** *“Asociación de la administración de ondansetrón y la eficacia analgésica postoperatoria del paracetamol, en comparación con el difenidol, en pacientes postoperados de colecistectomía laparoscópica bajo anestesia general balanceada.”*

**Objetivo principal:** Identificar la asociación entre la administración intravenosa de ondansetrón y la eficacia analgésica postoperatoria del paracetamol en comparación con el difenidol, en pacientes operados de colecistectomía laparoscópica bajo anestesia general balanceada.

**Investigador principal:** Dr. Osiel Francisco Gallardo Mora

Estimado(a) Señor/Señora:

Usted ha sido invitado a participar en el presente proyecto de investigación, el cual es desarrollado por la Secretaría de Salud en colaboración con el Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez.

Si Usted decide participar en el estudio, es importante que considere la siguiente información.

Siéntase libre de preguntar cualquier asunto que no le quede claro.

El propósito del presente estudio es dar a conocer si existe una modificación del efecto analgésico del paracetamol, posterior a la administración por vía intravenosa del ondansetrón, en comparación con el difenidol, en pacientes operados de colecistectomía laparoscópica bajo anestesia general balanceada.

Le pedimos participar en este estudio porque usted forma parte de los pacientes mayores de 18 años postoperados de colecistectomía laparoscópica bajo anestesia general balanceada, a quienes se les administro ondansetrón o difenidol, y paracetamol.

Su participación consistirá en:

3. Autorizar el recabar datos sobre sus antecedentes médicos y transanestésicos.
4. Responder a la pregunta *¿Tiene dolor?*, en caso de ser afirmativa, otorgar una calificación de acuerdo a la Escala Numérica Análoga del Dolor, para lograr los objetivos mencionados.
5. Esta pregunta se realizará en la Unidad de Cuidados Postanestésicos posterior a las 6, 12 y 24 horas a su procedimiento quirúrgico

6. Para facilitar el análisis de su respuesta, se le mostrara una imagen de la Escala Numérica Análoga del Dolor con la intención de que pueda otorgar una calificación más precisa.

**Beneficios:** Los beneficios esperados de este estudio son mejorar la comprensión de los mecanismos de acción de acción paracetamol y lograr estrategias transanestésico más eficaces y seguras para el manejo del dolor postoperatorio. No hay remuneración alguna, pago monetario o algún costo para usted, su información será utilizada únicamente para fines de investigación.

**Confidencialidad:** Toda información que Usted proporcione para el estudio será de carácter estrictamente confidencial, será utilizada únicamente por el equipo investigador del proyecto y no estará disponible para ningún otro propósito, ni persona. Usted quedara identificado por un número y no con su nombre o datos que vincule su identidad; los resultados de este estudio serán publicados con fines académicos y científicos; sin exponer ningún dato sobre su identidad.

**Participación voluntaria/Retiro:** Su participación en este proyecto es absolutamente voluntaria. Usted en total facultad de negarse a participar o retirarse de esta investigación en el momento que Usted así lo desee. La decisión de no participar no implicara ningún tipo de consecuencia o afectara de ninguna manera la atención médica que usted reciba.

**Riesgos potenciales/Compensaciones:** El Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud clasifica los procedimientos a los que usted participara en este proyecto, con riesgo menor al mínimo. En el remoto caso de que existiera algún daño por su participación; usted no recibiría ningún pago o remuneración económica como compensación. Por tanto, el personal sanitario que participará en la recolección de datos está altamente capacitado, lo cual minimiza los riesgos de complicaciones.

**Aviso de Privacidad Simplificado:** El investigador principal de este estudio, el Dr. Osiel Francisco Gallardo Mora, será responsable del tratamiento y resguardo de los datos personales que nos proporcione, los cuales serán protegidos conforme a lo dispuesto por la ***Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados***. Los datos personales que le solicitaremos serán utilizados exclusivamente para las finalidades expuestas en este documento. Usted puede solicitar la corrección de sus datos o que sus datos se eliminen de nuestras bases o retirar su consentimiento para su uso.

En cualquiera de estos casos le pedimos dirigirse al investigador responsable del proyecto a la siguiente dirección de correo: [xosielx@gmail.com](mailto:xosielx@gmail.com)

Si usted tiene alguna pregunta, comentario o preocupación con respecto al proyecto, por favor comuníquese con el investigador responsable: Dr. Osiel Francisco Gallardo Mora al siguiente número de teléfono (55) 45 23 00 14 en un horario de 15:00 a 19: 00 horas o al correo electrónico [xosielx@gmail.com](mailto:xosielx@gmail.com)

**Si usted acepta participar en el estudio, le entregaremos una copia de este documento que le pedimos sea tan amable de firmar.**

Declaración de la persona que da el consentimiento

- Se me ha leído esta Carta de consentimiento.
- Me han explicado el estudio de investigación incluyendo el objetivo, los posibles riesgos y beneficios, y otros aspectos sobre mi participación en el estudio.
- He podido hacer preguntas relacionadas a mi participación en el estudio, y me han respondido satisfactoriamente mis dudas.

Si usted entiende la información que le hemos dado en este formato, está de acuerdo en participar en este estudio, de manera total o parcial, y también está de acuerdo en permitir que su información de salud sea usada como se describió antes, entonces le pedimos que indique su consentimiento para participar en este estudio

Registre su nombre y firma en este documento del cual le entregaremos una copia.

Participante

Nombre:

\_\_\_\_\_

Firma:

\_\_\_\_\_

Fecha/Hora:

Testigo 1

Nombre:

\_\_\_\_\_

Firma:

\_\_\_\_\_

Fecha/Hora:

Testigo 2

Nombre:

\_\_\_\_\_

Firma:

\_\_\_\_\_

Fecha/Hora:

Investigador

Testigo 1

Nombre:

\_\_\_\_\_

Firma:

\_\_\_\_\_

Fecha/Hora:

## ANEXO II: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

**Título del proyecto:** "Asociación de la administración de ondansetrón y la eficacia analgésica postoperatoria del paracetamol, en comparación con el difenidol, en pacientes postoperados de colecistectomía laparoscópica bajo anestesia general balanceada."

Fecha: \_\_\_\_\_ Sexo: M H      Peso: \_\_\_\_ kg      Tiempo Cirugía: \_\_\_\_ min  
No. \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Talla: \_\_\_\_ m      Tiempo Anestesia: \_\_\_\_ min  
Grupo: 1 2      ASA: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_ kg/m<sup>2</sup>      Fentanil: \_\_\_\_ mcg

### Evaluación al llegar UCPA

Dolor (Escala de 0 a 10, donde 0 = sin dolor y 10 = dolor extremo):

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

TA:

TAM:

Nivel de sedación por escala de Ramsay:

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

FC:

FR:

Rescate analgésico:

Si	No
----	----

SpO<sub>2</sub>:

Analgésico: \_\_\_\_\_

Dosis: \_\_\_\_\_

Presencia de náusea o vómitos:

Si	No
----	----

### Evaluación a las 2 horas postoperatorias

Dolor (Escala de 0 a 10, donde 0 = sin dolor y 10 = dolor extremo):

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

TA:

TAM:

Nivel de sedación por escala de Ramsay:

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

FC:

FR:

Rescate analgésico:

Si	No
----	----

SpO<sub>2</sub>:

Analgésico: \_\_\_\_\_

Dosis: \_\_\_\_\_

Presencia de náusea o vómitos:

Si	No
----	----

### Evaluación a las 6 horas postoperatorias

Dolor (Escala de 0 a 10, donde 0 = sin dolor y 10 = dolor extremo):

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

TA:

TAM:

Nivel de sedación por escala de Ramsay:

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

FC:

FR:

Rescate analgésico:

Si	No
----	----

SpO<sub>2</sub>:

Analgésico: \_\_\_\_\_

Dosis: \_\_\_\_\_

Presencia de náusea o vómitos:

Si	No
----	----

### Evaluación a las 12 horas postoperatorias

Dolor (Escala de 0 a 10, donde 0 = sin dolor y 10 = dolor extremo):

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

TA:

TAM:

Nivel de sedación por escala de Ramsay:

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

FC:

FR:

Rescate analgésico:

Si	No
----	----

SpO<sub>2</sub>:

Analgésico: \_\_\_\_\_

Dosis: \_\_\_\_\_

Presencia de náusea o vómitos:

Si	No
----	----

### Evaluación a las 24 horas postoperatorias

Dolor (Escala de 0 a 10, donde 0 = sin dolor y 10 = dolor extremo):

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

TA:

TAM:

Nivel de sedación por escala de Ramsay:

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

FC:

FR:

Rescate analgésico:

Si	No
----	----

SpO<sub>2</sub>:

Analgésico: \_\_\_\_\_

Dosis: \_\_\_\_\_

Presencia de náusea o vómitos:

Si	No
----	----

## LISTA DE ABREVIATURAS

%	Porcentaje
±	Más, Menos
5-HT <sub>3</sub>	Serotonina
AA	Ácido araquidónico
AGB	Anestesia General Balanceada
AINE	Antiinflamatorio no esteroideo
ASA	Sistema de clasificación del estado físico de la ASA
CLBP	Colecistectomías Laparoscópicas de Baja Presión
cm	centrimetros
COX	Ciclooxigenasa
COX-1	Ciclooxigenasa 1
COX-2	Ciclooxigenasa 2
COX-3	Ciclooxigenasa 3
Cp <sub>máx</sub>	Concentración plasmática máxima
DCPQ	Dolor Crónico Postquirúrgico
DE	Desviación estándar
ENA	Escala Numérica Analógica
EVA	Escala Visual Analógica
h	horas
IL	Interleucina
IMC	Índice de Masa Corporal
kg	kilogramo
kg/m <sup>2</sup>	Kilogramo sobre metro cuadrado
mcg	microgramos
mg	miligramos
min	minutos
mL	mililitros
mmHg	Milímetros de mercurio
NaCl	Cloruro de sodio
NAPQI	N-acetil-p-benzoquinonaimina
NMDA	<i>N</i> -metil- <i>D</i> -aspartato
NNT	Número Necesarios a Tratar
NVPO	Nausea y Vomito Postoperatorio
PGG <sub>2</sub>	Prostaglandina G <sub>2</sub>
PGH <sub>2</sub>	Prostaglandina H <sub>2</sub>
PGHS	Prostaglandina Endoperóxido-H Sintasa
POX	Peroxidasa
SEDESA	Secretaria de Salud de la Ciudad de México
SNC	Sistema Nervioso Central
TNF-α	Factor de Necrosis Tumoral Alfa
TRPA1	Receptor Potencial Transitorio Anquirina 1
UCPA	Unidad de Cuidados Post-Anestésicos
V <sub>d</sub>	Volumen de distribución



## GLOSARIO

Ácido araquidónico:	Ácido graso insaturado, que es un componente esencial de la estructura fosfolipídica de las membranas celulares y se sintetiza a partir del ácido linoleico. Es el precursor inmediato principal de las diferentes prostaglandinas y de los leucotrienos.
Anestesia General Balanceada:	Pérdida temporal de sensibilidad y completa falta de conciencia, logrando un adecuado equilibrio entre la analgesia, hipnosis y la relajación muscular a partir de dosis de fármacos por vía inhalatoria e intravenosa.
Antiinflamatorios no esteroideos:	Grupo químicamente heterogéneo de fármacos que además de sus propiedades antiinflamatorias actúan en mayor o menor medida como analgésicos y antipiréticos.
Ciclooxigenasa 1:	Isoforma de la COX; es constitutiva en todos los tejidos, especialmente en riñón y el tubo gastrointestinal. Participa en la producción de prostaglandinas que intervienen en procesos fisiológicos tales como: protección del epitelio gástrico, mantenimiento del flujo renal, la agregación plaquetaria, la migración de neutrófilos y también se expresan en el endotelio vascular. Se encuentra asociada al retículo endoplásmico de las células.
Ciclooxigenasa 2:	Isoformas de la COX; tiene como función mediar en los procesos de inflamación y en la señalización por prostanoïdes. Se expresa tras inducción inflamatoria, aunque es constitutiva en SNC y riñón. Su expresión es provocada por diversos mediadores inflamatorios (interferón $\gamma$ , factor de necrosis tumoral $\alpha$ , interleucina 1, factores de crecimiento, etc.) en diversas células y tejidos. Se encuentra asociada a la envoltura nuclear de las células.
Ciclooxigenasa 3:	Isoforma de la COX-1. Se ha observado una abundante expresión del RNA mensajero de la misma en la corteza cerebral y corazón. La inhibición de esta isoforma podría estar relacionada con el efecto antipirético de muchos AINEs. Se ha podido identificar solo en animales de experimentación, nunca en humanos.
Ciclooxigenasa:	También llamada COX o prostaglandina-endoperóxido sintasa, es una enzima que permite al organismo producir unas sustancias llamadas prostaglandinas a partir del ácido araquidónico.
Colecistectomías Laparoscópicas de Baja Presión:	Extracción de la vesícula biliar mediante cirugía de mínimo acceso, al inflar el abdomen con dióxido de carbono con una presión <12 mm Hg, para permitir la visualización de órganos y estructuras intrabdominales
Concentración plasmática máxima:	La mayor concentración de un fármaco en el plasma que se alcanza posterior a la administración. Se expresa en unidades de concentración.
Dolor Crónico Postquirúrgico:	Dolor que se desarrolla después de un procedimiento quirúrgico o una lesión tisular, que involucre cualquier trauma, incluido quemaduras; y

	que persiste el dolor más allá del proceso de recuperación, es decir, 3 meses después de la cirugía
Escala Visual Analógica:	Consiste en una línea horizontal de 10 centímetros, en cuyos extremos se encuentran las expresiones extremas del dolor. En el izquierdo se ubica la ausencia o menor intensidad y en el derecho la mayor intensidad. La intensidad se expresa en centímetros o milímetros. Será leve hasta 4 cm, Moderada de 5-7cm y severa si es mayor de 7cm.
Factor de Necrosis Tumoral Alfa:	Proteína del grupo de las citocinas liberadas por las células del sistema inmunitario que interviene en la inflamación y la apoptosis.
Náusea y Vómito Postoperatorio:	Son dos de los efectos secundarios más comunes y desagradables posteriores a un evento anestésico y quirúrgico. El término náusea se define como el síntoma o la sensación subjetiva de malestar general con necesidad inminente de vomitar. El vómito es el término para describir la expulsión enérgica del contenido del tubo digestivo superior por la boca, como consecuencia de la contracción de la musculatura gastrointestinal y de la pared toracoabdominal.
Prostaglandina G:	Un grupo de endoperóxidos de prostaglandinas fisiológicamente activos. Son precursores de la biosíntesis de las prostaglandinas y tromboxanos. La prostaglandina G <sub>2</sub> es el miembro de este grupo encontrado con más frecuencia.
Prostaglandina H <sub>2</sub> :	La prostaglandina H <sub>2</sub> es un tipo de prostaglandina y un precursor de muchas otras moléculas biológicamente importantes. Se sintetiza a partir del ácido araquidónico en una reacción catalizada por una enzima ciclooxigenasa.
Serotonina:	Sustancia que se encuentra por lo general en el tubo digestivo, el sistema nervioso central y las plaquetas. Funciona como neurotransmisor y vasoconstrictor. También se denomina 5-hidroxitriptamina.
Unidad de Cuidados Post-Anestésicos:	Área en la cual se realizan acciones para la vigilancia y corrección de los parámetros clínicos, con el propósito de mantener la estabilidad del paciente durante el proceso de recuperación de la anestesia.
Volumen de distribución:	Parámetro farmacocinético que permite medir la amplitud de la distribución de un fármaco en el organismo. La magnitud de este volumen aparente, ficticio, será dependiente de la capacidad del fármaco para unirse a proteínas plasmáticas o tisulares. Viene expresado en unidades de volumen o volumen/peso.