



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO  
FACULTAD DE MEDICINA  
ESPECIALIDAD EN ANESTESIOLOGÍA

**“PARACETAMOL COMO PREMEDICACIÓN EN LA ANESTESIA GENERAL Y SUS EFECTOS SOBRE LOS REQUERIMIENTOS TRANSOPERATORIOS DE FENTANILO EN CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA, EN EL HOSPITAL GENERAL DE QUERÉTARO DE JUNIO A OCTUBRE DEL 2014**

**Tesis Individual**

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de Anestesiología

**Presenta:**

Karina Herrera Prado

**Dirigido por:**

Med. Esp. Miguel Dongú Ramírez

M. en C. María Teresita Ortiz Ortiz

**SINODALES**

Med. Esp. Miguel Dongú Ramírez  
Presidente

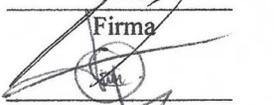
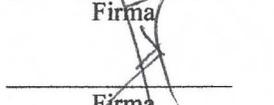
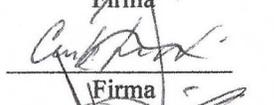
M. en C. María Teresita Ortiz Ortiz  
Secretario

Dr. Miguel Francisco Javier Lloret Rivas  
Vocal

Dr. Carlos Francisco Sosa Ferreyra  
Suplente

Med. Esp. David Flores Aparicio  
Suplente

Dr. Javier Avila Morales  
Director de la Facultad

  
Firma  
  
Firma  
  
Firma  
  
Firma  
  
Firma

  
Dra. Ma. Guadalupe Flavia Loarca Piña  
Directora de Investigación y Posgrado

Centro Universitario  
Querétaro, Qro.  
Octubre 2015  
México

## RESUMEN

**Antecedentes:** El paracetamol durante décadas ha presentado un reto para los investigadores debido a que su mecanismo de acción no había sido bien determinado. Diversos estudios han documentado que su utilización en combinación con AINE u opiodes disminuye la intensidad del dolor y el consumo de rescates.

**Objetivo:** Determinar si el paracetamol como premedicación en pacientes sometidos a anestesia general balanceada para cirugía laparoscópica, disminuye los requerimientos transoperatorios de fentanilo.

**Materiales y métodos:** Se realizó un ensayo clínico fase 4 controlado al azar, en el Hospital General de Querétaro de junio a noviembre del 2014. Se tomaron 154 pacientes, divididos en dos grupos, de ambos sexos, de edades entre 18 y 55 años, y estado físico según los criterios de la Sociedad Americana de Anestesiología I y II. Se asignaron 77 pacientes a cada grupo. Al grupo control no se le administró paracetamol. Al grupo experimental se le administró 1 gr intravenoso dosis única 1 hora previa al evento quirúrgico en la sala de cirugía ambulatoria.

**Resultados:** Se observó que aquellos pacientes a los que se les administró paracetamol 1 hora previa al evento quirúrgico consumieron menos fentanil que aquellos a los que no se les administró con un p significativa menos de 0.005.

**Conclusiones:** La administración de paracetamol es una buena opción para el manejo de dolor transoperatorio, así como para disminuir el dolor post operatorio, y las complicaciones de la administración de opiodes como náusea y vómito posoperatorio.

**Palabras clave:** Paracetamol, Fentanil, Dolor.

## SUMMARY

**Background:** Paracetamol for decades has presented a challenge for researchers because its mechanism of action had not been well determined number of studies have documented that their use in combination with NSAIDs or opioids decreases pain intensity and consumption of bailouts .

**Objective:** To determine whether paracetamol as premedication in patients undergoing general anesthesia balanced for laparoscopic surgery, decreases intraoperative fentanyl requirement.

**Materials and methods:** A Phase 4 randomized controlled clinical trial, in the General Hospital of Queretaro, June to November 2014 was conducted 154 patients divided into two groups of both sexes, ages 18 and 55 were taken and fitness according to the criteria of the American Society of Anesthesiologists I and II. 77 patients were assigned to each group. The control group was not given paracetamol. The experimental group was given 1 g single intravenous dose 1 hour prior to the surgical event in outpatient surgery room.

**Results:** It was observed that those patients who were administered paracetamol one hour prior to the surgical event consumed less fentanyl than those who were not administered with a significant p less than 0.005.

**Conclusions:** The administration of paracetamol is a good choice for perioperative pain management and to reduce post operative pain and complications in the administration of opioids such as postoperative nausea and vomiting.

**Key Words:** Acetaminophen, fentanyl, pain.

## Dedicatoria

A mis padres por haber hecho realidad mi sueño que desde niña fue ser médico, gracias por haberme dado la mejor herencia que se le puede dar a un hijo: mi profesión que tanto amo.

A mi hermano porque es una gran responsabilidad ser hermana mayor y que el día de mañana espero que tú también me dediques algunas palabras en tu tesis de posgrado.

A mi esposo, por su paciencia, por sus enseñanzas, por su apoyo, por estar ahí cuando muchas veces yo estuve a medias, pero sobre todo por su amor incondicional y confianza; a mi hijo el motor de mi vida y quien me acompañó en mi vientre la mitad de este viaje.

A mis maestros por su paciencia y sus grandes enseñanzas. A los pacientes por permitirme aprender de ellos.

A Dios por darme tantas bendiciones.

Dra. Karina Herrera Prado

### Agradecimientos

Agradezco especial y ampliamente al Dr. Miguel Dongú Ramírez ya que sin su apoyo y entusiasmo esta tesis no habría sido posible.

A la Dra. María Teresita Ortíz Ortíz por su importante colaboración para obtener los resultados y poder culminar satisfactoriamente esta tesis.

Al Hospital General de Querétaro, donde aprendí tanto, y al que cariñosamente considero mi segundo hogar.

# ÍNDICE

	<b>Página</b>
<b>Resumen</b>	<b>i</b>
<b>Summary</b>	<b>ii</b>
<b>Dedicatorias</b>	<b>iii</b>
<b>Agradecimientos</b>	<b>iv</b>
<b>Índice</b>	<b>v</b>
<b>Índice de figuras</b>	<b>vi</b>
<b>Índice de gráficas y cuadros</b>	<b>vii</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>II. REVISIÓN DE LITERATURA</b>	<b>4</b>
<b>Tipo de temas a tratar</b>	<b>4</b>
<b>III. METODOLOGÍA</b>	<b>20</b>
<b>Un subtítulo para describir al sujeto experimental</b>	<b>20</b>
<b>Mediciones y análisis</b>	<b>21</b>
<b>Análisis estadístico</b>	<b>21</b>
<b>IV. RESULTADOS</b>	<b>22</b>
<b>Presentación de cuadros y graficas</b>	<b>26</b>
<b>V. DISCUSIÓN</b>	<b>27</b>
<b>VI. CONCLUSIONES</b>	<b>28</b>
<b>VII. LITERATURA CITADA</b>	<b>29</b>
<b>VIII. ANEXOS</b>	<b>35</b>

## INDICE DE FIGURAS

<b>Figura</b>	<b>Página</b>
2.1 Mecanismos que contribuyen a la hipersensibilidad postagresión	5
2.2 Las entradas aferentes repetidas favorecen los estados de hiperalgesia mediante procesos de sensibilización central y periférica	6
2.3 Las vías del dolor y las intervenciones que pueden modular la actividad en cada punto	7
2.4 Sensibilización central de acuerdo al momento de aplicación de la analgesia	8
2.5 Escala Visual Análoga	12
2.6 Algoritmo para el manejo del dolor postoperatorio	13
2.7 Mecanismo analgésicos del paracetamol	15

## ÍNDICE DE GRÁFICAS

<b>Cuadro/Gráfica</b>	<b>Página</b>
3.1 Estadística de grupo	23
3.2 Prueba de Levene para igualdad de varianzas	23
1.1 Grupos por sexo	22
1.2 Grupos etarios	22
1.3 Tasa de consumo de fentanil	24
1.4 EVA 6 horas	25
1.5 EVA 12 horas	25
1.6 Consumo de fentanil mujeres vs hombres	26
1.7 Consumo de fentanil por grupo de edad	26

## I. INTRODUCCIÓN

Uno de los principales objetivos del anestesiólogo es mantener la homeostasis del organismo durante el desarrollo del acto quirúrgico. Existe claridad en el gran número de alteraciones metabólicas producidas por el dolor, secundarias a la respuesta catabólica al estrés.

Por otra parte se ha demostrado cómo el dolor altera el tiempo de recuperación, rehabilitación y la integración a las labores habituales de los pacientes. El manejo de éste, a pesar de los avances en el conocimiento de sus vías y desarrollo de nuevos fármacos, continúa siendo un gran desafío.

A comienzos del siglo XX, Crile introduce el concepto de interrupción de la vía del dolor previo a su establecimiento, a través de bloqueos regionales, interrumpiendo la comunicación nerviosa del neuroeje y evitando con ello cambios en el sistema nervioso central. Durante décadas el dolor post operatorio fue considerado “normal”, beneficioso e incluso como un “signo de alerta”.

El concepto de preemptive analgesia fue planteado por Woolf en 1983, quien mostró en estudios experimentales, evidencias de la hipersensibilización de componentes centrales en el control del dolor post operatorio. Posteriormente otros estudios demostraron que la aplicación de técnicas antinociceptivas antes de la agresión, resultaba eficiente en la reducción de la sensibilización central cuando se compararon con la aplicación de éstas después del daño.

Preemptive es un vocablo en inglés sin traducción literal al español, que significa: con derecho preferente o emprender algo para impedir que ocurra un hecho o situación habitualmente displacentera; apropiarse o actuar por uno mismo antes que otros. No es estrictamente sinónimo de preventive, que significa preventivo; es decir, prepararse de antemano para una cosa, tomar medidas o precauciones.

Woolf, definió la preemptive analgesia como la administración de un analgésico antes que aparezca el estímulo doloroso con el objetivo de proteger al sistema nervioso central y periférico de señales nociceptivas aferentes para prevenir modulaciones patológicas relacionadas con la transmisión del dolor. Sin embargo, la analgesia se mantiene durante el intra y postoperatorio.

Kissin puntualizó que la preemptive analgesia es la prevención de un bombardeo masivo nociceptivo al sistema nervioso central provocado por el proceder quirúrgico con el fin de reducir el dolor post operatorio. Hizo referencia a un artículo de Wall, en el cual planteó que el bombardeo masivo nociceptivo provoca un estado de hiperexcitabilidad sostenida por varios mecanismos dentro de la médula espinal la cual responde de forma exagerada a impulsos aferentes que podrían ser dolorosos si esta no estuviera previamente sensibilizada.

Han existido diversas definiciones para el concepto que han llevado a discrepancias en el análisis de los resultados. Para Kissin, la definición que más se ajusta para la analgesia preventiva es: “el tratamiento que previene el establecimiento de la sensibilización del sistema nervioso central secundario a injuria incisional e inflamatoria, que comienza antes de la cirugía y cubre tanto el periodo quirúrgico como el postoperatorio”. Kissin destaca dos condiciones para la relación de análisis y estudios clínicos importantes:

1. Bloqueo efectivo del estímulo aferente y de una duración suficiente
2. Tratamiento combinado: preventivo, de mantenimiento y de rescate, en caso de que no sea efectivo.

La terapia analgésica multimodal implica el uso simultáneo de varias técnicas analgésicas con diferente mecanismo de acción. Teniendo como resultado analgesia aditiva y cuyo fin es la disminución de los efectos adversos, ya que en el caso de los fármacos se utilizan menores dosis. Los mecanismos fisiológicos pueden explicarse a nivel de la unión del asta dorsal de la médula espinal con los eferentes nociceptivos, donde múltiples mediadores son liberados y pueden ser regulados por un amplia gama de fármacos. Estudios demuestran que una disminución del uso de opioides puede ser lograda a través del uso de varios fármacos con

mecanismo de acción diverso como AINEs, ketamina, dexmedetomidina, pregabalina y muchos otros. Por lo tanto la terapia multimodal también puede ser parte del esquema de analgesia preventiva, con resultados dispares. Existe solo un número limitado de estudios bien desarrollados que han demostrado mejorías clínicas con respecto a la disminución del dolor y efectos adversos (básicamente los producidos por opioides) versus terapia mono farmacológica. Algunos meta-análisis de dosis única de fármacos no opioides han demostrado disminución considerable de efectos adversos, tales como las náuseas, vómitos y sedación post operatorios.

El paracetamol es un medicamento de uso común, que se puede utilizar con seguridad, en su uso como premedicación beneficia al paciente disminuyendo los consumos de fentanil durante el transoperatorio, y de esta forma los efectos adversos de los opioides, así como en el manejo de dolor postoperatorio.

## II. REVISIÓN DE LA LITERATURA

El dolor se define como “una experiencia desagradable (sensorial y emocional) asociada a un posible o potencial daño del tejido o que se describe con las manifestaciones propias de tal lesión” (Bright, 2013).

El dolor agudo perioperatorio es el que se presenta al intervenir quirúrgicamente a un paciente, ya sea asociado al procedimiento quirúrgico y a la enfermedad preexistente o a una combinación de ambos (Wong, 2013).

Se ha considerado al dolor perioperatorio un fenómeno multidimensional, cuya expresión depende de complejas respuestas fisiológicas a estímulos nocivos y la participación de factores como: a) la personalidad, b) experiencias dolorosas previas (memoria dolorosa), c) condición social y cultural, d) y estado emocional en el momento de ocurrir del estímulo nocivo (Burkhard, 2008).

Dada la naturaleza del dolor agudo perioperatorio, para su adecuada estimación, se deben considerar principalmente dos áreas relacionadas entre sí:

- a) Las múltiples manifestaciones «físicas» observadas como consecuencia del estímulo nocivo (trauma quirúrgico) sobre el sistema nervioso central y el autónomo como: temblores, rubicundez, palidez, aumento de secreción salival o diaforesis, variaciones de la frecuencia respiratoria y/o cardíaca, incremento de la tensión arterial, trastornos del aparato digestivo y un severo impacto sobre los sistemas endocrino, inmune o hematopoyético.
- b) Los cambios en el área psicoafectiva cuya presentación dependerá del estado de ánimo en que se encuentre al momento de sufrir el estímulo nocivo (trauma anestésico quirúrgico) (Mahzad, 2014).

El procedimiento quirúrgico corresponde a una injuria, liberándose múltiples mediadores de inflamación como péptidos (bradicininas), lípidos (prostaglandinas), neurotransmisores (serotonina) y neurotrofinas (Brian 2008).

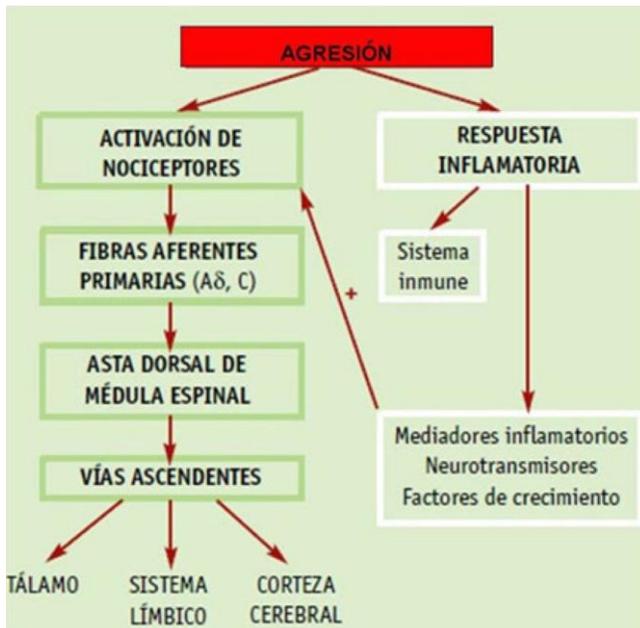


Fig. 2.1 Mecanismos que contribuyen a la hipersensibilidad postagresión. Tomada de bases fisiopatológicas de la analgesia preventiva, Guinea y Maldonado.

Receptores periféricos son estimulados en respuesta al daño tisular y su impulso es transmitido a través de fibras A $\delta$  y C hacia la médula espinal, donde es integrado, y desde aquí, aferencias son enviadas a los centros superiores. El dolor persistente habitualmente se relaciona con alodinia primaria y secundaria. Alodinia primaria se refiere a la disminución del umbral de dolor en el sitio de la injuria y es responsabilidad de los mediadores inflamatorios ahí liberados. Alodinia secundaria es la respuesta excesiva al estímulo doloroso proveniente desde los nociceptores periféricos, secundario a mecanismos de sensibilización central. Investigadores han demostrado que tanto la analgesia postquirúrgica como preventiva disminuyen el fenómeno de alodinia primaria, pero sólo ésta última lograría reducir la secundaria (Howard, 2009).

En este proceso se modifica la respuesta de las neuronas del asta dorsal medular que se vuelven más sensibles a los estímulos repetidos y aumenta además la excitabilidad de las vías de transmisión nociceptiva. El mecanismo por el que las neuronas se vuelven más sensibles a los estímulos previamente aplicados se conoce como sensibilización central. Se considera

que la activación de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) por el glutamato, contribuye a inducir y mantener la sensibilización central (Howard 2011).

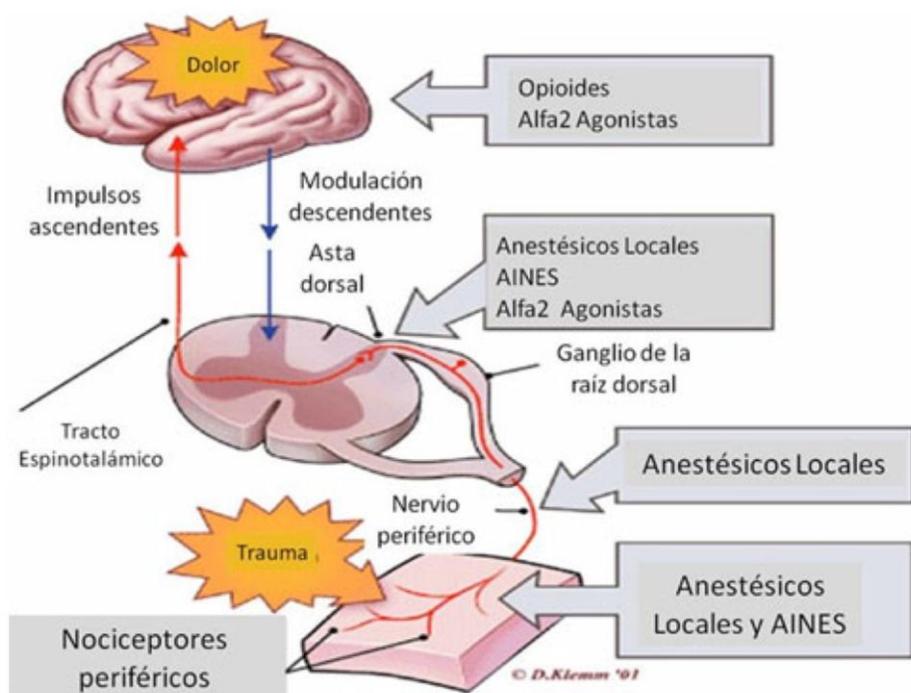
Los cambios en el procesamiento de la estimulación sensitiva por parte del sistema nervioso se conocen como neuroplasticidad. Se le considera como la capacidad de las neuronas para sufrir cambios dependientes de su propia actividad y se propone como la explicación del dolor que persiste después que se haya resuelto daño periférico (Howard 2008).

Desde el punto de vista clínico, la sensibilización se manifiesta como un aumento de la magnitud y la duración de la respuesta a estímulos nocivos subsecuentes y como un incremento de la respuesta a estímulos de bajo umbral. También se puede producir alodinia (dolor provocado por un estímulo que habitualmente no lo causa). En el caso del dolor quirúrgico, la hipersensibilidad central y periférica conduce a un estado de sensibilidad postoperatoria que se extiende más allá del sitio de lesión. El dolor postoperatorio obedece al efecto acumulativo de los estímulos dolorosos preoperatorios e intraoperatorios y a la inflamación postoperatoria. Debido a que estos fenómenos son los responsables de la inducción de la hipersensibilización central y periférica, el uso de analgesia antes, durante y después de cualquier intervención quirúrgica contribuye a minimizar la excitabilidad de las vías nociceptivas. Cuando ya se ha establecido el mecanismo del dolor, una dosis de analgésico es menos efectiva debido a la hipersensibilización central. La hiperalgesia prolongada y los consecuentes espasmos musculares contribuyen a que el dolor pueda persistir durante días o semanas luego de la cirugía (Ottani 2006).



Fig 2.2 Las entradas aferentes repetidas favorecen los estados de hiperalgesia mediante un proceso de sensibilización central y periférica. Tomada de Bases fisiopatológicas de la analgesia preventiva. Guinea y Maldonado.

Las estrategias de analgesia multimodal involucran una serie de intervenciones en uno o más sitios a través de las vías de conducción del dolor. Estas estrategias incluyen infiltración de la piel con anestésicos locales, bloqueos nerviosos, bloqueo epidural, subaracnoideo, analgésicos intravenosos, antagonistas de NMDA y antiinflamatorios (Howard 2011).



Fig

2.3 Las vías del dolor y las intervenciones que pueden modular la actividad en cada punto. Tomado de Khelet H, Dahl JB. The value of “multimodal” of “balanced analgesia” in postoperative pain treatment. *AnesthAnalg* 1993; 77:1049.

Dos enfoques se han utilizado para esclarecer la analgesia preventiva. Uno de ellos para demostrar una disminución de la intensidad del dolor postoperatorio y/o analgesia más allá de la presencia del fármaco en la biofase. Ésta, se basa en un estudio cuyo diseño compara dos grupos, uno con tratamiento preoperatorio y otro sin tratamiento en ningún momento del perioperatorio. El otro enfoque es para probar que un tratamiento aplicado en el preoperatorio es más efectivo en el control del dolor postoperatorio que el mismo tratamiento al final de la cirugía. El diseño en el que se administró tratamiento preoperatorio versus sin tratamiento fue comúnmente utilizado en los estudios clínicos iniciales sobre la analgesia preventiva, el estudio en el que se administró tratamiento preoperatorio versus postoperatorio fue introducido mas tarde convirtiéndose en el más utilizado por los investigadores. Muchas revisiones de estudios clínicos con estos diseños concluyeron que el concepto de analgesia preventiva no es relevante en la clínica. Esta visión fue cuestionada a partir de dos artículos publicados, uno por McCartney y otro de Ong, un meta análisis con diseño tratamiento preoperatorio versus postoperatorio (Graham 2005).

Por otro lado, en los modelos de daño quirúrgico se consideran dos fases: la fase 1 es producida por la incisión y el trauma de la cirugía. La fase 2, se debe a la inflamación secundaria, comienza en el momento de la incisión, hace pico en el periodo postoperatorio y continúa de manera decreciente a lo largo del periodo de cicatrización de la herida. La sensibilización central puede iniciarse durante ambas fases (Covarrubias-Gómez 2014).

Las terapias limitadas solamente a los periodos preoperatorio e intraoperatorio pueden ser insuficientes para prevenir la hipersensibilización. Esto se debe a que las reacciones inflamatorias provocadas por el daño hístico durante la agresión quirúrgica pueden inducir sensibilización (McNicol 2011).

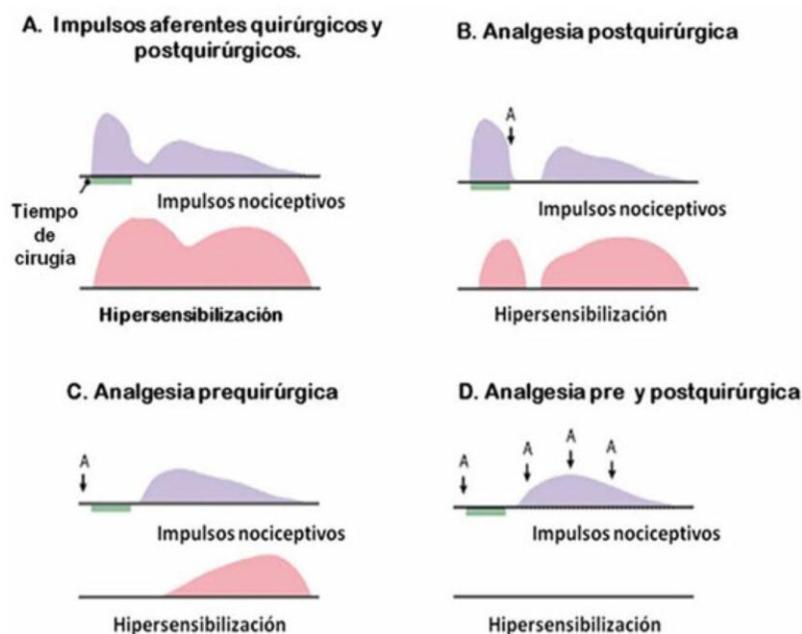


Fig 2.4 Sensibilización central de acuerdo al momento de aplicación de la analgesia. Tomado de Kehlet H, Dahl JB. The value of “multimodal” or “balanced analgesia in postoperative pain treatment. *AnesthAnalg* 1993; 77:1049

Es interesante considerar que el potencial de sensibilización existe aún en el paciente inconsciente, que parece ser clínicamente indiferente al estímulo quirúrgico. Por ello, la practica de mantener una anestesia con agentes que aporten escasa analgesia residual no protege la medula espinal de la entrada continua de impulsos nociceptivos que provienen del estímulo quirúrgico, aunque se haya alcanzado un adecuado nivel de anestesia general (Howard 2011).

La anestesia es el estado que asegura la supresión de los componentes sensoriales somáticos, viscerales y la percepción del dolor.

Un manejo adecuado del dolor durante el periodo transoperatorio, disminuye el tiempo de recuperación, minimiza el lapso de hospitalización, favorece una pronta rehabilitación y garantiza el retorno precoz a las actividades de la vida cotidiana.

La analgesia profiláctica se concibe como una estrategia de prevención y control del dolor, la base científica de esta modalidad de tratamiento preoperatorio, se relaciona con la evidencia experimental de que el bloqueo de señales periféricas originadas en el sitio del trauma quirúrgico previene una respuesta dolorosa exagerada (Hurley 2010).

Se han realizado múltiples estudios sobre el tema, orientados básicamente a diferentes combinaciones farmacológicas y tiempo de inicio de tratamiento.

McQuay, publicó un editorial donde analizó conceptos y criterios propios y de 15 artículos publicados entre 1987 y 1994, fundamentalmente ensayos clínicos. Estableció que la dosis de analgésicos dada antes de producir el estímulo previene la excitabilidad de la médula espinal y resulta más eficaz que la misma dosis dada posteriormente (Pierce 2010).

Kelly et al. revisaron 24 estudios aleatorizados publicados entre los años 1984 y 2000, enfocados en el uso de analgesia regional antes y después de la incisión quirúrgica. Ellos no encontraron diferencias significativas en el dolor postoperatorio entre los grupos de estudio (Maund, 2011).

Moniche et al. publicaron un meta-análisis en 2002, en el cual revisaron estudios controlados realizados entre los años 1996 y 2000, comparando la influencia de la administración de diferentes regímenes analgésicos pre o post incisión quirúrgica. Ellos concluyeron que no existen diferencias en el control del dolor postoperatorio para el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), antagonistas de receptores NMDA, opioides intravenosos y uso de

anestésicos locales periféricos. Destacan también que en 24 de los 80 estudios analizados hubo mejor alivio del dolor postoperatorio en aquéllos en que se utilizó un esquema preincisional (Macario 2010).

En un meta-análisis publicado por Ong et. al. en 2005, se determinó la efectividad de la misma analgesia administrada previamente versus después de la incisión quirúrgica en el control del dolor postoperatorio. Se incluyeron 66 estudios aleatorizados, con un total de 3 261 pacientes. Los resultados primarios incluyeron: intensidad del dolor post operatorio, la necesidad de analgésicos postoperatorio suplementarios y tiempo de la primera dosis de rescate. Los estudios se separaron en aquéllos que se enfocaron en analgesia epidural, infiltración de la herida quirúrgica con anestésicos locales, administración endovenosa de antagonistas receptores de NMDA, administración endovenosa de AINEs y la administración endovenosa de opioides. Los autores concluyeron que existe un efecto beneficioso de la analgesia preventiva en algunos regímenes analgésicos, particularmente en la analgesia epidural, la infiltración de la herida operatoria con anestésicos locales y administración endovenosa de AINEs (Ceelie, 2013).

Recientemente, Campiglia et al. realizaron un análisis clínico de la información existente hasta la fecha. Para los autores, la información obtenida de varios meta-análisis no ha logrado apoyar fehacientemente el uso de la analgesia preventiva como una estrategia fundamental en el quehacer anestesiológico. No obstante, en 4 estudios recientes aleatorizados, se ha demostrado que existe un mejor control post operatorio del dolor al usar analgesia preventiva (Elia 2005).

No se puede dejar de mencionar que mucha de la información disponible con respecto al tema en revisión se encuentra basada en datos obtenidos desde los trabajos de Reuben. White, recientemente escribió una editorial en la que se realiza una revisión sobre la analgesia perioperatoria; donde concluye 3 puntos importantes en lo que nos concierne:

1. La administración postoperatoria de inhibidores de cox-2 ha demostrado consistentemente ser beneficiosa, mejorando la analgesia y reduciendo los efectos

adversos relacionados con el uso de opioides, mejorando la calidad de recuperación del paciente.

2. Ya no existe inequívoca del efecto beneficioso preventivo del AINEs e inhibidores cox-2
3. La habilidad de las terapias multimodales-preventivas para el desarrollo de dolor persiste sin ser probada (Korkmaz 2010).

Para un correcto manejo analgésico, es imprescindible llevar a efecto una valoración del dolor cualitativa y cuantitativamente, a este respecto se han hecho notables avances, sin embargo, la «medición» del dolor permanece aún como un problema determinante. La dificultad para medirlo está relacionada con el hecho de que el dolor ocupa una posición especial en las sensaciones o sentidos corporales; su forma de presentación es diferente de un sujeto a otro, además de la gran variabilidad biológica entre la misma especie; sin embargo, es indispensable conocerlo en todas sus dimensiones, formas y manifestaciones para aliviarlo eficientemente (Howard 2008).

Debido a su carácter subjetivo resulta conveniente solicitar una completa descripción, para lo cual se han intentado múltiples métodos. Existen escalas analógicas verbales (EVA), autorreportes, mediciones conductuales (faciales, corporales), instrumentos específicos para niños de diferentes edades, escalas calorimétricas, monedas y frutas de diferentes tamaños; o bien, las que otorgan cualidades al dolor, como la escala de McGill o algesímetros, como el de Hopkins etc.

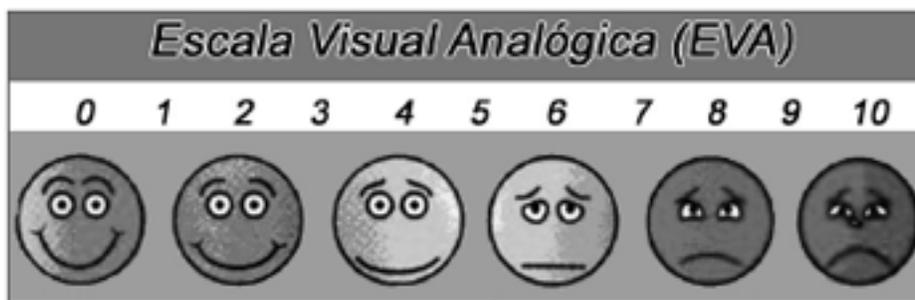


Fig. 2.5 Escala Visual Análoga

De igual forma se han ensayado métodos bioquímicos, como la determinación de endorfinas, encefalinas, dinorfinas, diversos neuromoduladores y segundos mensajeros en líquido

cefalorraquídeo; sustancias álgicas o antiálgicas humorales o hísticas; y su relación con la administración de opiáceos, analgésicos no opiáceos o con métodos físicos como estimulación eléctrica transcutánea, acupuntura, así como mediante termografía, recursos tecnológicos para el dolor de mantenimiento simpático y procedimientos invasivos diferenciales (Hiller 2012).

El severo impacto producido por el dolor en términos de sufrimiento, incapacidad y calidad de vida obligan a buscar alternativas para su control efectivo, con este propósito se han desarrollado guías terapéuticas basadas en niveles de evidencia que permitan mejores resultados.

En forma general, se aconseja que el tratamiento analgésico del dolor agudo (independientemente de la etiología) se debe basar en su intensidad, sugiriéndose que: El dolor leve (EVA 1 a 4), puede ser aliviado satisfactoriamente con analgésicos no opioides (AINES), en el dolor moderado (EVA 5 a 7) con analgésicos opioides de puente o con efecto techo (en bolo o en infusión continua), solos o en combinación con analgésicos no opioides y/o fármacos adyuvantes, y en el dolor severo (EVA 8 a 10) con opioides potentes (en infusión continua, con técnicas de anestesia controlada por el paciente (PCA) y/o técnicas de anestesia regional, solos o en combinación con analgésicos no opioides y/o fármacos adyuvantes (Covarrubias-Gómez 2014).

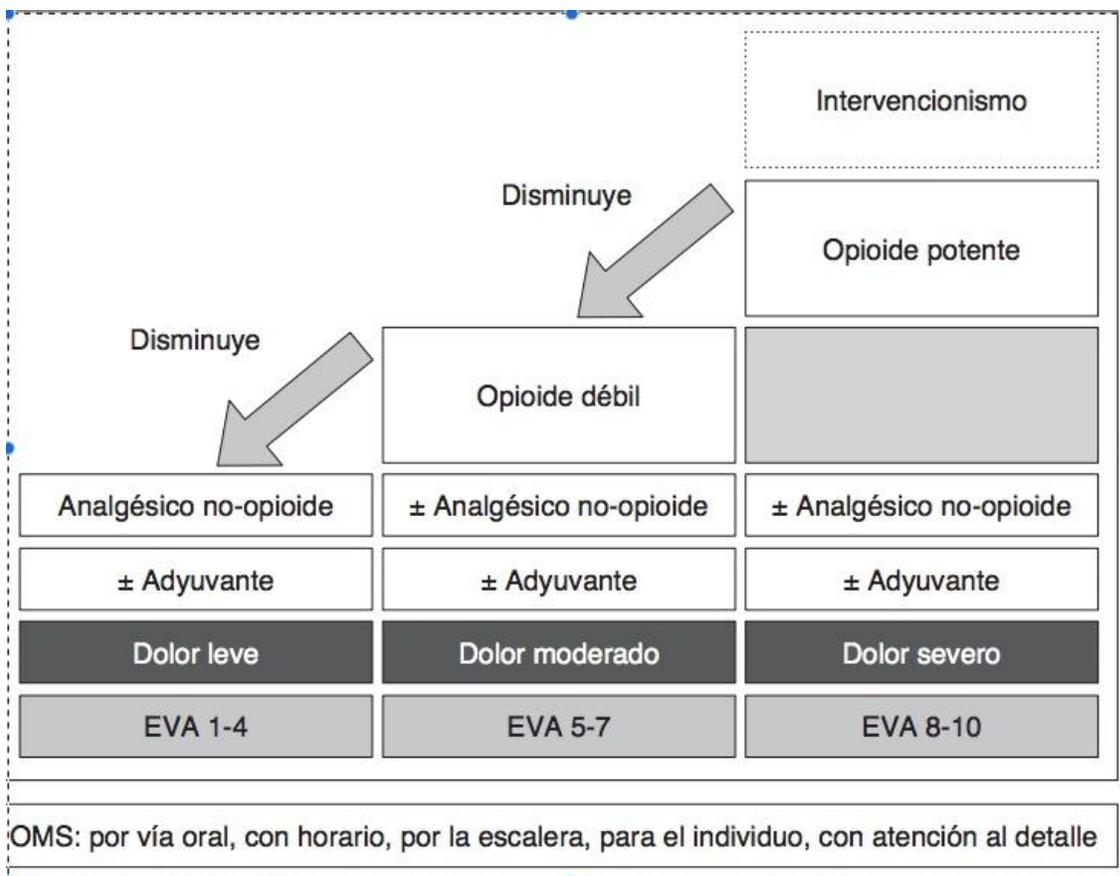


Fig. 2.6 Algoritmo para el manejo del dolor postoperatorio. Tomada de Covarrubias-Gómez A. dolor postoperatorio. Carrillo-Esper R, ed. En: Tópicos selectos en anestesiología. Distrito Federal, México; 2008: 291-302.

Diversos parámetros de práctica señalan que no es recomendable la administración simultánea de dos fármacos de la misma familia, debido a los posibles efectos adversos que pueden presentarse, ya que existen asociaciones que resultan riesgosas. Cuando son administrados dos agentes farmacológicos, se debe tomar en cuenta la posible alteración de la farmacocinética y la farmacodinamia de algunos de los compuestos o inclusive de ambos (Fernández-Dueñas 2011).

Los analgésicos actúan en diferentes sitios y por diversos mecanismos lo que se debe considerar en el momento de la elección de la analgesia y las dosis que proporcionen la mayor eficacia con mínimos efectos adversos. La idea de suministrar en forma asociada dos analgésicos se basa en el interés de aumentar su intensidad, duración y la disminución de los efectos adversos, lo cual no siempre es posible (Hassan 2014).

El paracetamol fue sintetizado en 1878 por Morse y fue utilizado clínicamente por primera vez en 1887 por von Mering. Sin embargo, durante el período en que la fenacetina fue popular, su uso estaba latente. El estudio de Brodie y Axelrod llevaron a su "redescubrimiento" y la comercialización en la década de 1950 en los Estados Unidos como un reemplazo de analgésico para la fenacetina, que fue abandonado debido a su nefrotoxicidad. El acetaminofén estuvo disponible en los Estados Unidos en 1955 y en el Reino Unido el año siguiente. Sin embargo había preocupaciones infundadas por la seguridad del acetaminofén lo que demoró su aceptación generalizada hasta la década de 1970. El acetaminofén sigue siendo el analgésico/antipirético más popular ( Landgraf, 2010).

Este fármaco, durante décadas, ha presentado un reto para los investigadores básicos debido a que su mecanismo de acción no había sido bien determinado sino hasta fechas recientes. Actualmente, se tiene conocimiento de que este medicamento es distinto a los AINEs (Howard 2009).

Se ha observado que el paracetamol es desacetilado a nivel hepático para convertirse en para-amino-fenol, el cual es conjugado con un ácido araquidónico mediante una hidrolasa de los ácidos grasos (FAAH) para transformarse en un compuesto denominado AM-404 (N-araquinodil-fenol-amida) (Remy, 2005).

El mecanismo por el que actúa el AM404 es mediante: I) la inhibición de la recaptura de anandamida (un endocanabinoide), II) el agonismo sobre el receptor TRPV1, III) la movilización de otros endocanabinoides (N-araquinodil-dopamina), IV) la inhibición de la COX al disminuir la concentración de ácido araquidónico, y V) la posible inhibición de la formación de prostaglandina E por los macrófagos (Brigh 2013).

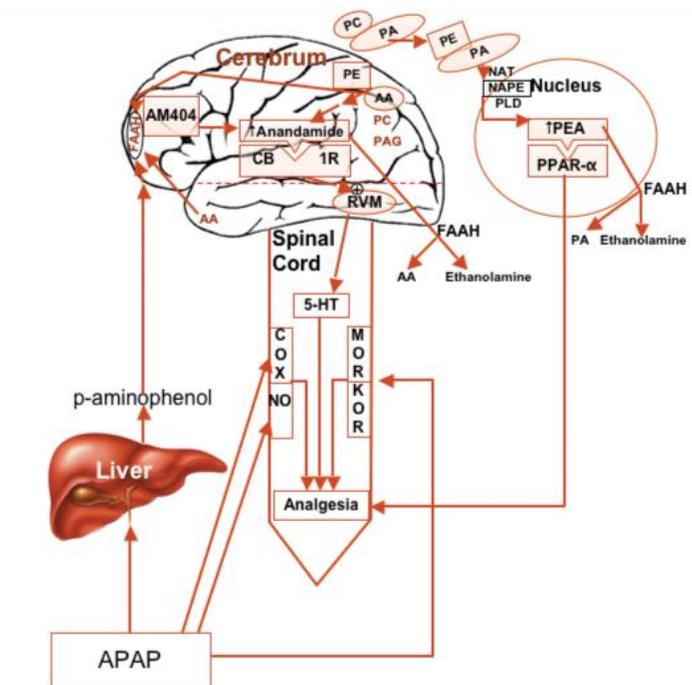


Figure 1 – Potential Analgesic Mechanisms of APAP

Legend	
AA-arachidonic acid	NO-Nitric Oxide
APAP-Acetaminophen	PA-Palmitic Acid
CB1R-Cannabinoid 1 receptor	PAG-Periaqueductal Grey
COX-Cyclooxygenase	PC-Phosphatidylcholine
FAAH-Fatty acid amide hydrolase	PE-Phosphatidylethanolamine
KOR-Kappa opioid receptor	PEA-Palmitoylethanolamine
MOR-Mu opioid receptor	PLD-Phospholipase D
NAPE-N-acylphosphatidylethanolamine	PPAR-α-Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha
NAT-N-acyltransferase	RVM-Rostral Ventral Medulla

Fig. 2.7 Mecanismos analgésicos del Paracetamol (Howard 2009)

La activación de los receptores CB1, a consecuencia del incremento de endocannabinoides, posiblemente incida en el sistema opioide endógeno por mecanismos aún no esclarecidos (disminución de dinorfina A en la corteza frontal). Aunado a ello, su acción selectiva sobre la COX-2, únicamente al disminuir las concentraciones de ácido araquidónico, explican su deficiente efecto antiinflamatorio (Howard, 2009).

Recientemente, se han identificado variantes de la COX-1 que provienen del mismo gen y son: (a) COX-3, (b) PCOX-1a y (c) PCOX-1b. Estas dos últimas, son isoformas incompletas o parciales de la COX-1. Con respecto a la COX-3, se ha reportado que el paracetamol inhibe su acción y es posible que éste sea el mecanismo por el cual este fármaco tiene acción analgésica (Bright 2013).

La identificación de la COX-3 se ha realizado en modelos caninos; sin embargo, estudios de Western realizados en aortas humanas han identificado esta enzima. No obstante a ello, aún falta identificar su papel en la fisiología humana (Maund, 2011).

Actualmente debido a su perfil de seguridad, el paracetamol es considerado como primera línea terapéutica en el tratamiento del dolor por osteoartritis degenerativa. Sin embargo, en dolor postoperatorio la monoterapia con paracetamol posiblemente carezca de utilidad. Por el contrario, diversos estudios han documentado que su utilización en combinación con AINE u opioides disminuye la intensidad del dolor y el consumo de rescates (Brian, 2008).

Este fármaco, carece de los efectos adversos observados tanto en los AINES como en los COXIBS y al parecer puede ser empleado en poblaciones de riesgo. Así mismo, ha demostrado ser un fármaco seguro durante la gestación y la lactancia (McDaid, 2011).

La evidencia metaanalítica identifica que en comparación con placebo, el paracetamol presenta un efecto analgésico significativo. Este efecto analgésico favorece un menor número de rescates con opioide.

El efecto ahorrador opioide es de suma importancia debido a que los eventos adversos de los opioides dependen de la dosis administrada; en consecuencia, una menor dosis de opioide se traducirá en la disminución de la ocurrencia de eventos adversos (náusea, vómito, mareo, disfunción intestinal inducida por opioide, delirium en población geriátrica, entre otros), (Burkhard, 2008).

El paracetamol, en general, es un fármaco seguro. Sobre ello se ha identificado que a dosis terapéuticas, no se presentan casos de insuficiencia hepática fulminante o muerte asociada al fármaco.

Las dosis asociadas a falla hepática fulminante son aquellas que se encuentran entre los 150 y 200 miligramos por kilogramo de peso. Esto significa que en una persona adulta de 70 kilogramos, la dosis necesaria para causar falla hepática es superior a los 10 gramos/día. Lo

anterior es de vital importancia, ya que las dosis de seguridad para los pacientes adultos se encuentran entre los 3 y 4 gramos al día (Moon, 2011).

Por su parte los analgésicos opioides constituyen un grupo de fármacos de gran potencia analgésica. Los opioides se unen a receptores específicos ubicados principalmente en el sistema nervioso central (SNC) y reproducen los efectos de los ligandos endógenos (encefalinas y  $\beta$ -endorfinas), que modulan en sentido inhibitorio la nocicepción. Los receptores opioides están localizados en los terminales presinápticos en el sistema nervioso central (cerebro, tronco cerebral y áreas medulares), vías sensitivas periféricas, y otros territorios (plexo mientérico y médula adrenal). Se han identificado cinco clases, denominados  $\mu$  ( $\mu_1$  y  $\mu_2$ ),  $\kappa$ ,  $\delta$ ,  $\sigma$ , y  $\epsilon$ , aunque sólo se aceptan como auténticos receptores opioides los tres primeros. Los receptores  $\mu$ ,  $\kappa$  y  $\sigma$ , son activados por los opioides exógenos y los  $\delta$  por las endorfinas. Los receptores  $\epsilon$  han sido detectados en muestras tisulares de animales (conducto deferente del ratón) y se desconoce su función y localización en el hombre, aunque se cree que están relacionados con las beta endorfinas y la respuesta al estrés (Anirban 2011).

Según su actividad intrínseca (eficacia), los opioides se clasifican en: a) Agonistas: reconocen un determinado receptor y producen una respuesta celular que se traduce en un efecto farmacológico. b) Agonistas parciales: reconocen el receptor, pero la respuesta biológica es inferior al efecto máximo. Son esencialmente agonistas parciales para los receptores  $\mu$  y agonistas para el resto. La actividad intrínseca  $\mu$  nunca será máxima y el efecto tendrá un techo. Si ocupan un receptor  $\mu$  ejerciendo efectos débiles, lo bloquean para el efecto del agonista puro. c) Agonistas-antagonistas: activan parcial o totalmente unos receptores y bloquean otros. La acción agonista es, en general, sobre los receptores  $\kappa$ , comportándose sobre los  $\mu$  como antagonistas o agonistas parciales. d) Antagonistas: reconocen un determinado receptor y lo ocupan sin inducir los cambios celulares que traducen el efecto farmacológico (Duggan, 2009).

Los opioides disminuyen la percepción del estímulo doloroso determinando un estado con ausencia de dolor o un dolor muy leve. Además, modulan la sensación emocional subjetiva

al dolor, y disminuyen su impacto en el individuo, creando una especie de indiferencia (“*el dolor no ha desaparecido, pero me molesta menos*”), y cierto grado de euforia (Buvanendran 2011).

La valoración del efecto analgésico debe hacerse periódicamente, empleando los métodos más apropiados a la edad y estado del paciente. A dosis analgésica los opiáceos producen también miosis, sedación consciente y a menudo náuseas y vómitos, disminuyendo la respuesta autonómica (sudoración, taquicardia e hipertensión arterial) al dolor. La Concentración analgésica mínima efectiva (MEAC): es el mínimo nivel plasmático de opioide necesario a partir del cual se puede atenuar el dolor en un paciente dado, de modo que, para obtener una buena analgesia se necesita de ordinario una concentración plasmática de opioide 2-3 SD superior a la MEAC media. Cuando se alcanza, pequeñas variaciones en la concentración reducen significativamente la intensidad del dolor, delimitando la denominada “ventana analgésica” que marca en su porción superior la aparición de efectos adversos y en la inferior la reaparición del dolor (Jhar 2011).

Estas dos franjas de la ventana analgésica marcan la concentración plasmática de opioide a mantener. La MEAC no es un valor fijo para cada opioide, sino que varía en cada individuo por lo que la analgesia no se relaciona siempre de manera directa con la concentración plasmática de opioide, ni con su farmacocinética, siendo la respuesta biológica del paciente la que marca la pauta de dosificación (Korkmaz 2010).

Esto se debe a que el umbral nociceptivo y la dosis analgésica dependen de factores individuales (configuración genética, personalidad, edad, tipo e intensidad del dolor, tolerancia, patología y situación anímica), que obligan a no ajustarse a dosis estandarizadas, titulando cuidadosamente la dosis en cada paciente, hasta conseguir el efecto clínico y/o limitarla según los efectos adversos, tratando de encontrar un equilibrio entre ambos (Wininger 2011).

El tratamiento del dolor multimodal no es más que la combinación de dos o más fármacos y/o métodos analgésicos, con el fin de potenciar la analgesia y disminuir los efectos colaterales.

El concepto de analgesia multimodal a pesar de no ser nuevo, cada día cobra más vigencia. La escalera analgésica es la mejor demostración de la utilización multimodal de los analgésicos, la cual recomienda el manejo progresivo de los diferentes tipos, con una evaluación continua del dolor.

El manejo del dolor no solo se refiere a qué tipo de analgesia vamos a usar, ni cuándo, sino que debe corresponder a una estrategia analgésica que permita optimizar los resultados perioperatorios. Frente a este planteamiento se debe determinar algunos elementos de importancia como: de qué paciente se trata, edad, sexo, sus aprehensiones, su conocimiento del procedimiento, y modalidades de analgesia. Por otra parte, es indispensable conocer las características de cada cirugía, pues cada una de ellas tiene un perfil post operatorio de complicaciones y de dolor de características propias. De esta forma, las medidas a implementar deben ser proporcionales a la intensidad de la injuria provocada por la cirugía (Cok, 2011).

La hipótesis alterna de este trabajo fue si el paracetamol, como premedicación anestésica en pacientes sometidos a anestesia general balanceada disminuye los requerimientos de opioide (fentanilo).

Y como hipótesis nula que el paracetamol como premedicación anestésica no disminuye los requerimientos de opioide (fentanilo)

El objetivo general fue determinar si el de paracetamol como premedicación en pacientes sometidos a anestesia general balanceada para cirugía laparoscópica, disminuye los requerimientos transoperatorios de fentanilo. Y como objetivos específicos:

- Identificar si el paracetamol disminuye los requerimientos de fentanilo
- Determinar por la edad los requerimientos transoperatorios de fentanil
- Determinar si la administración de paracetamol tiene algún efecto en la evaluación del dolor postoperatorio.

### III. METODOLOGÍA

Se realizó un ensayo clínico fase 4 al azar, en el Hospital General de Querétaro de junio a noviembre del 2014.

Se tomo una muestra representativa en base a la siguiente fórmula:

$$n = \frac{Z^2 \sigma^2 N}{e^2(N - 1) + Z^2 \sigma^2}$$

Por lo que se tomaron a 154 pacientes al azar (hasta el 28 de septiembre 2014) divididos en dos grupos, de uno y otro sexo, con edades entre 20 y 60 años, y estado físico según los criterios de la Sociedad Americana de Anestesiólogos I y II.

Para el grupo control (GA) se asignaron 77 pacientes ( $n = 77$ ) y para el grupo experimental (GB) 77 pacientes ( $n = 77$ ).

Se eliminó del estudio a pacientes con ASA III, pacientes con alguna farmacodependencia, y/o que previamente hubieran recibido algún analgésico narcótico o que estuvieran bajo tratamiento con uno de ellos y a pacientes que se negaron a participar en el estudio.

Al grupo control no se le administró paracetamol, no se consideró necesario administrar algún placebo.

Al grupo experimental se administró paracetamol 1 gr IV DU 1 hora previa al evento quirúrgico en la sala de cirugía ambulatoria.

A la llegada al quirófano se monitorizó al paciente, estableciendo como básica la utilización del cardioscopio en DII y V5, oxímetro de pulso, frecuencia cardiaca continúa por cardioscopio y oxímetro de pulso, toma de presión arterial cada 5 minutos y sonda vesical. Se decidió el ajuste de la dosis de acuerdo con los signos vitales de cada paciente, basados en los sistemas de monitoreo.

La inducción anestésica se realizó en ambos grupos en forma similar, administrando midazolam IV, de 100 a 150 µg/kg. de peso corporal, fentanyl IV a 4 µg/kg. Se efectuó inducción con propofol IV a 1 mg/kg, cinco minutos después de la narcosis basal. Se llevó a cabo el bloqueo neuromuscular con bromuro de vecuronio IV a 100 µg/kg inmediatamente después de la administración de propofol. Se realizó ventilación asistida con mascarilla y O<sub>2</sub> al 100% a 5 l/min, por espacio de cinco minutos, se hizo laringoscopia directa; con intubación orotraqueal en todos los pacientes, conectándose al circuito anestésico semicerrado con absorbedor de CO<sub>2</sub>.

Se instaló ventilación mecánica controlada a parámetros establecidos de acuerdo con las necesidades de cada paciente (vol. corriente de 6-8 ml/kg., frecuencia respiratoria de 12-15 respiraciones por minuto y presión a 20 cm de H<sub>2</sub>O).

El mantenimiento se realizó con sevoflurano a concentraciones no mayores de 1.2 de concentración alveolar mínima (MAC) y ventilación mecánica controlada. El fentanyl se administró en bolos IV a 2 µg/kg. de peso corporal, con una periodicidad entre 20 y 35 minutos, según los cambios en los signos vitales.

Una vez concluido el procedimiento, se estableció la concentración plasmática de de fentanyl en ambas técnicas de acuerdo con la dosis total de fentanyl empleada, en microgramos, entre el peso del paciente en kilogramos, entre la constante de alcaramiento (13 ml/kg/min) dividido entre la duración de la anestesia en minutos.

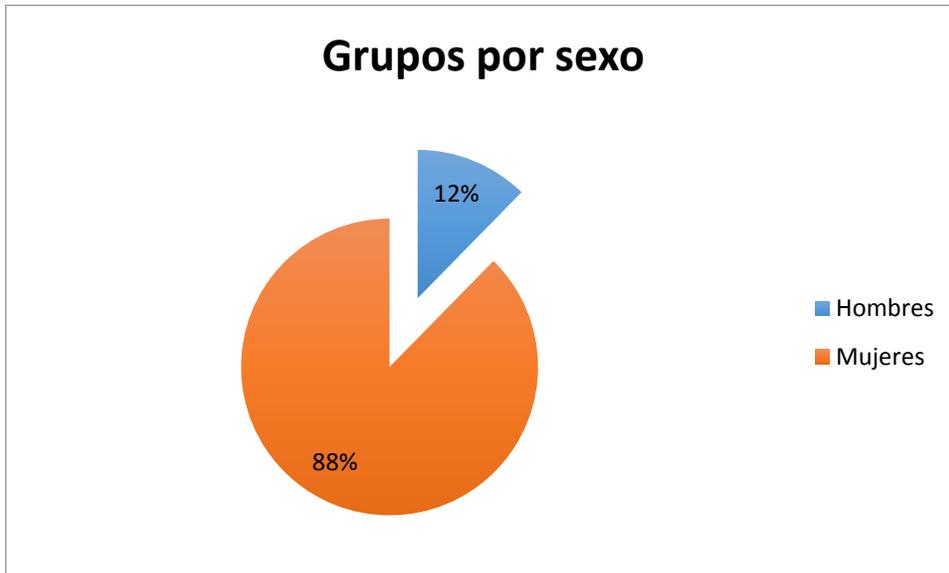
Posteriormente, se determinó dolor post operatorio a las 6 y 12 hrs, por medio de la escala visual analógica (EVA)

Al termino del estudio, los resultados obtenidos fueron sometidos a análisis estadístico, se vaciaron en las hojas de recolección de datos primero en el programa de Excel, para después realizar el análisis de datos en el programa SPSS 20, determinando pruebas de tendencia central y dispersión; así como por medio de la *t* de Student, estableciendo una significancia estadística para  $p < 0.05$ .

#### IV. RESULTADOS

Se tomaron un total de 154 pacientes de los cuales 19 fueron del sexo masculino y 135 del sexo femenino de edades entre los 18 y 55 años. Se dividieron en dos grupos al azar, cada uno con 77 pacientes.

Gráfica 1.1 Demuestra que fueron más mujeres que hombres



Gráfica 1.2 Muestra los grupos etarios



A un grupo se le administró paracetamol 1 hora previa a la cirugía y el otro grupo no se le administró ningún medicamento.

Cuadro 3.1 Estadística de grupo

		Tamaño de la muestra	Media	Desviación típ.
Edad	Con paracetamol	77	35,43 años	10,56
	Sin paracetamol	77	34,40 años	10,27
T minutos	Con paracetamol	77	117,72 min	28,72
	Sin paracetamol	77	115,36 min	32,46
Fentanil	Con paracetamol	77	506,49 µg	87,49
	Sin paracetamol	77	554,54µg	104,24
Tasa fentanil	Con paracetamol	77	47,63 ng	7,78
	Sin paracetamol	77	53,89 ng	11,24
Eva6	Con paracetamol	77	3,36	,53
	Sin paracetamol	77	4,76	,74
Eva12	Con paracetamol	77	2,74	,61
	Sin paracetamol	77	4,62	,70

Cuadro 3.2 Prueba de Levene para la igualdad de varianzas

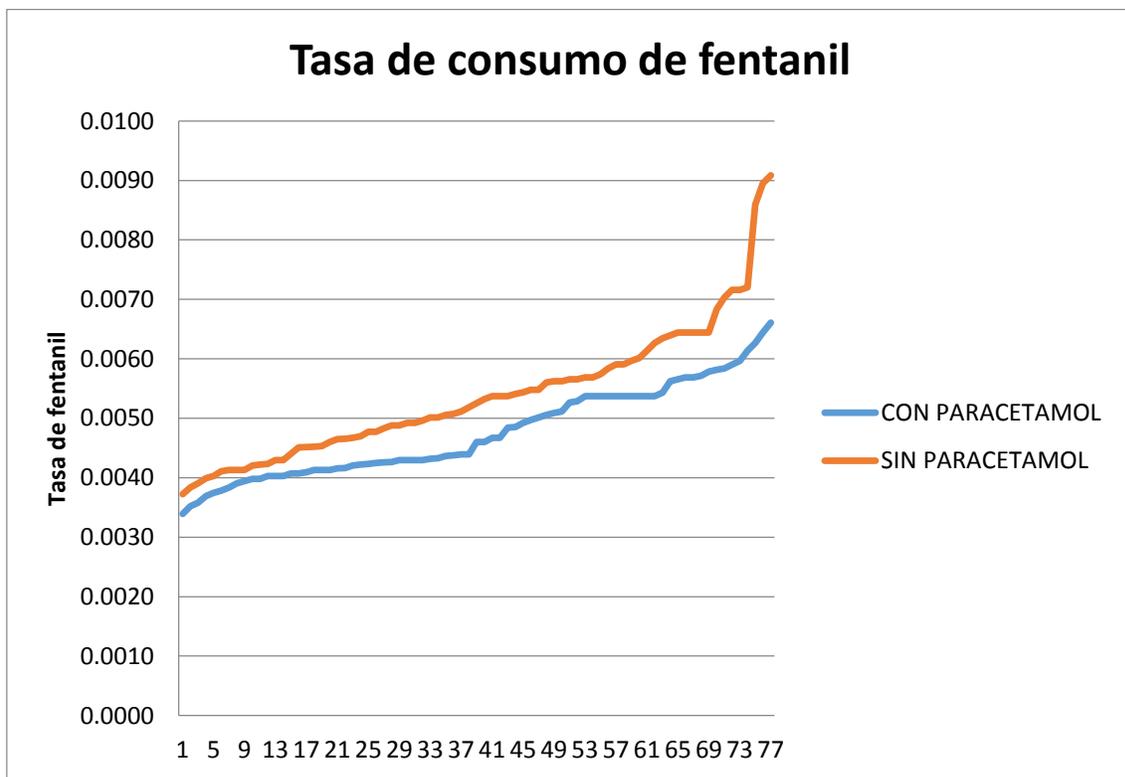
	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas									
	Prueba T para la igualdad de medias								95% Intervalo de confianza para la diferencia	
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	Inferior		
Edad	,000	,995	,611	152	,542	1,026	1,679	-2,291	4,343	
			,611	151,884	,542	1,026	1,679	-2,291	4,343	
Minutos	1,282	,259	,478	152	,633	2,36364	4,94016	-7,39661	12,12388	
			,478	149,781	,633	2,36364	4,94016	-7,39777	12,12504	
Fentanil	1,439	,232	-3,098	152	,002	-48,05195	15,50947	-78,69392	-17,40997	
			-3,098	147,561	,002	-48,05195	15,50947	-78,70132	-17,40257	
Tasafenta	3,198	,076	-4,017	152	,000	-6,25974	1,55833	-9,33853	-3,18095	
			-4,017	135,260	,000	-6,25974	1,55833	-9,34159	-3,17789	
Eva6	1,521	,219	-13,453	152	,000	-1,40260	,10426	-1,60858	-1,19661	
			-13,453	138,358	,000	-1,40260	,10426	-1,60874	-1,19645	
Eva12	4,091	,045	-17,615	152	,000	-1,88312	,10691	-2,09433	-1,67190	
			-17,615	149,133	,000	-1,88312	,10691	-2,09436	-1,67187	

A los pacientes que se les administró paracetamol previo al evento quirúrgico, se encontró una disminución del consumo de fentanil con una significancia estadística con p significativa menor a 0.005.

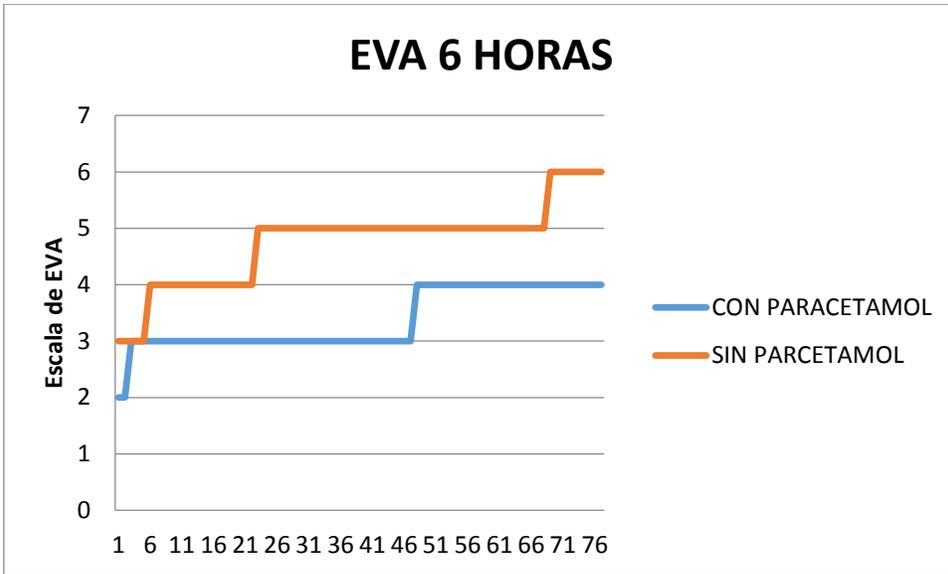
En cuanto al género, no se encontró una significancia estadística, es decir, el consumo de fentanil no tiene relación, en cuanto al sexo.

En cuanto al dolor a las 6 y 12 hrs se encontró una significancia estadística con un valor de p de 0.005 lo cual demuestra que administrar paracetamol previo al evento quirúrgico refieren menor dolor postoperatorio, que en los que no se les administró paracetamol

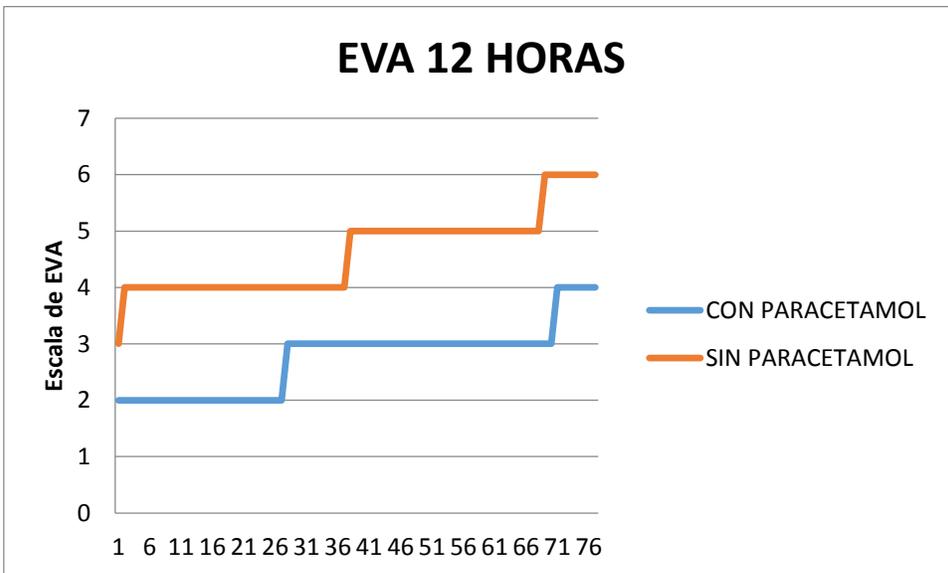
Gráfica 1.3 La cual demuestra que los pacientes que recibieron dosis pre anestésicas de paracetamol (1gr) disminuyeron la dosis de requerimiento de fentanil en el transanestésico.



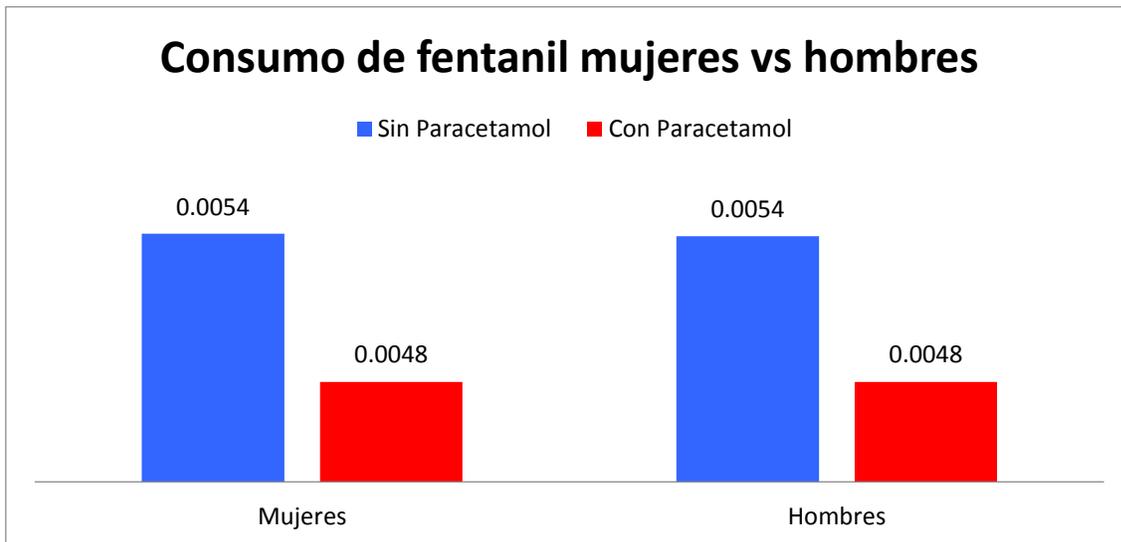
Gráfica 1.4 La cual demuestra que el dolor post operatorio a las 6 hrs fue menor en los pacientes a los que se les administró paracetamol, que aquellos que no se les administró



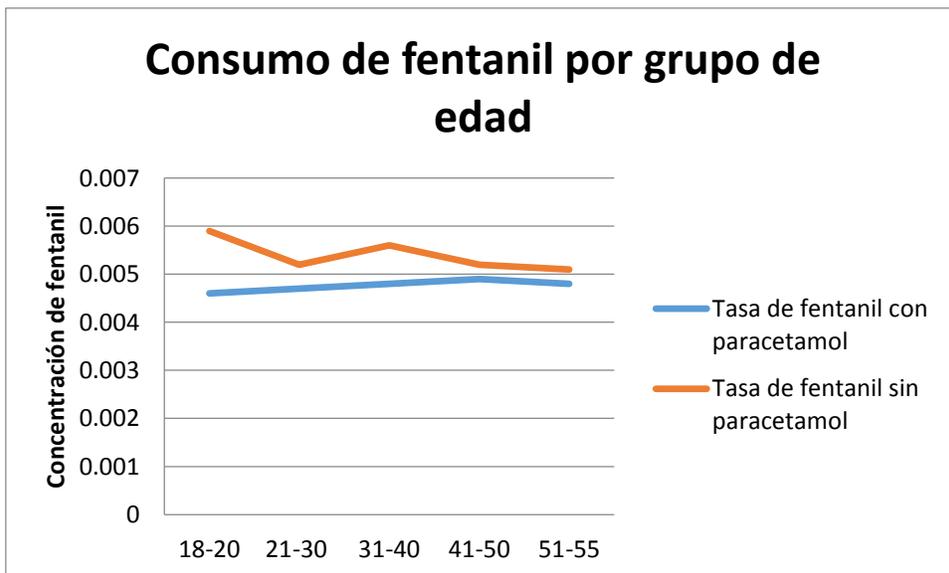
Gráfica 1.5. La cual demuestra que el dolor post operatorio a las 12 hrs fue menor en los pacientes a los que se les administró paracetamol, que aquellos a los que no se les administró



Gráfica 1.6 La cual demuestra que no hubo diferencia en el consumo de fentanil en cuanto al género.



Gráfica 1.7 La cual muestra que no hubo diferencia en el consumo de fentanil en cuanto al grupo de edad.



## V. Discusión

La provisión de un adecuado alivio del dolor debe seguir siendo una prioridad en el plan anestésico diario. Lo más importante es aportar al paciente una protección al dolor en la que se espera sea poco significativo. Debido a que el impulso aferente puede provocar alteraciones prolongadas dentro del SNC, el tratamiento óptimo del dolor agudo debería enfocarse a evitar la sensibilización periférica y prevenir el establecimiento de la sensibilización central que pudiera perpetuar el dolor postoperatorio e incluso cronificarlo.

La administración de paracetamol en el pre quirúrgico es una práctica sencilla y segura, sin embargo, es poco realizada. Con este medicamento se puede realizar manejo del dolor en base a la analgesia multimodal, los resultados de esta investigación demuestran que es efectivo en cuanto a la disminución del consumo de fentanil en el transanestésico, encontrando ventajas en cuanto al manejo de dolor post operatorio. Los resultados demuestran que en los pacientes a los que se les administró paracetamol en el periodo pre anestésico, además de mejor control de dolor postoperatorio, menor consumo de opioides, presentaron también menor náusea y vómito post operatorio, uno de los principales efectos secundarios en el manejo de opioides, mejorando la sensación de bienestar.

## VI. Conclusiones

Considerando que el objetivo final no es sólo la disminución del dolor postoperatorio, sino que incluye una serie de criterios de valoración a largo plazo que hasta la fecha no se han logrado evaluar, como el dolor crónico, rehabilitación y funcionalidad. En base a todo lo anterior, se sugiere incluir en la estrategia analgésica los conceptos de analgesia preventiva y multimodal, ya que se observan beneficios y disminución de los efectos adversos.

En los pacientes a los que se les administró paracetamol previo al evento quirúrgico se encontró un menor consumo de fentanil durante el transanestésico, que aquellos a los que no se les administró con un  $p$  significativa menor de 0.005. Así mismo, el dolor post operatorio referido por el paciente fue menor en los que se les administró paracetamol. La edad promedio y el sexo no fueron estadísticamente significativos.

Por otro lado, al disminuir el consumo de opioide disminuyen también los efectos secundarios por el consumo del mismo, como son náusea y vómito postoperatorios, estreñimiento, etc., por lo que el postoperatorio inmediato y mediato tiene menos complicaciones, por lo tanto, el uso de paracetamol es útil, no solo para disminuir el consumo de fentanil, sino también para disminuir los efectos secundarios por el uso de éste, además de que el paracetamol se considera como ya se expuso anteriormente, un excelente analgésico y además con un margen de seguridad muy amplio.

## VII. LITERATURA CITADA

1. Brian J. Anderson: 2008. Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of Action. *Pediatric Anesthesia* 18: 915–921
2. C. Remy, E. Marret and F. Bonnet: 2005. Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: meta-analysis of randomized controlled trials. *British Journal of Anaesthesia* 94 (4): 505–13
3. Mahzad Alimian; Alireza Pournajafian: 2014. Analgesic Effects of Paracetamol and Morphine After Elective Laparotomy Surgeries. *Anesth Pain Med.* 4(2):e12912
4. Nadia Elia, M.D., Christopher Lysakowski: 2005. Does Multimodal Analgesia with Acetaminophen, Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, or Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors and Patient-controlled Analgesia Morphine Offer Advantages over Morphine Alone? *Anesthesiology* 103:1296–1304
5. Bright Jebaraj, SouvikMaitra: 2013. Intravenous Paracetamol Reduces Postoperative Opioid Consumption after Orthopedic Surgery: A Systematic Review of Clinical Trials. Hindawi Publishing Corporation Pain Research and Treatment Volume, Article ID 402510. 6 pages.
6. Ivan Wong, Celia St John-Green: 2013. Opioid-sparing effects of perioperative paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children. *Pediatric Anesthesia* ISSN 1155-5645
7. E. Maund, C. McDaid: 2011. Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side-effects after major surgery: a systematic review. *British Journal of Anaesthesia* 106 (3): 292–7
8. Burkhard Hinz, Olga Cheremina: 2008. Acetaminophen (paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man. *The FASEB Journal.* Vol. 22, 383-390.

9. Howard S. Smith: 2009. Potential Analgesic Mechanisms of Acetaminophen. *Pain Physician* 12:269-280 • ISSN 1533-3159.
10. Howard S. Smith: 2011. Perioperative Intravenous Acetaminophen and NSAIDs. *Pain Medicine* 12: 961–981
11. E. D. McNicol, A. Tzortzopoulou: 2011. Single-dose intravenous paracetamol or propacetamol for prevention or treatment of postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia* 106 (6): 764–75
12. Mehran Kouchek, Behnam Mansouri: 2013. A Comparative Study of Intravenous Paracetamol and Fentanyl for Pain Management in ICU. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* 12 (1): 193-198
13. Alfredo Covarrubias-Gómez, José Luis González-García: 2014. El dolor agudo perioperatorio y el paracetamol: una visión basada en la evidencia., *Revista Mexicana de Anestesiología*. Vol. 36. No. 1 Enero-Marzo pp 47-55
14. Bright Jebaraj, SouvikMaitra: 2013 Intravenous Paracetamol Reduces Postoperative Opioid Consumption after Orthopedic Surgery: A Systematic Review of Clinical Trials., *Pain Research and Treatment*. Article ID 402510, 6 pages
15. D. E. Feerman: 2000. The effect of paracetamol (acetaminophen) on fentanyl metabolism in vitro, *Acta Anaesthesiol Scand*; 44: 560–563
16. Ottani A, Leone S, Sandrini: 2006. The analgesic activity of paracetamol is prevented by the blockade of cannabinoid CB1 receptors. *Eur J Pharmacol*; 531: 280–281.

17. Graham GG, Scott KF: 2005. Mechanism of action of paracetamol. *Am J Ther* 12: 46–55.
18. Pickering G, Esteve V, Lorient: 2008. Acetaminophen reinforces descending inhibitory pain pathways. *Clin Pharmacol Ther*; 84: 47–51.
19. R, Sahafi SA, Alizadeh Z: 2013. Intravenous paracetamol for postoperative analgesia in laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Pain Med*;3(1):214–8.
20. Hurley RW, Wu CL: 2010. Acute postoperative pain. Ronald D. Miller, *Anesthesia*. 7th edition, Philadelphia, Churchill Livingstone; 2758–9.
21. J. S. Jahr, J. B. Breitmeyer, C. Pan, M. A. Royal, and R. Y. Ang.:2012. Safety and efficacy of intravenous acetaminophen in the elderly after major orthopedic surgery: subset data analysis from 3, randomized, placebo-controlled trials, *The American Journal of Therapeutics*, vol. 19, no. 2, pp. 66–75.
22. A.Hiller,I. Helenius,E. Nurmieta: 2012. Acetaminophen improves analgesia but does not reduce opioid requirement after major spine surgery in children and adolescents, *Spine*, vol. 37, no. 20, pp. E1225–E1231.
23. Ceelie I, de Wildt SN, van Dijk M et al.: 2013. Effect of intravenous paracetamol on postoperative morphine requirements in neonates and infants undergoing major noncardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA*; 309: 149–154.
24. Macario A, Royal MA: 2010. A Literature Review of Randomized Clinical Trials of Intravenous Acetaminophen (Paracetamol) for Acute Postoperative Pain. *Pain Pract*; doi: 10.1111/j.1533-2500.2010.00426.x).
25. Korkmaz Dilmen O, Tunali Y, Cakmakkaya OS, et al.: 2010. Efficacy of intravenous paracetamol, metamizol and lornoxicam on postoperative pain and morphine consumption after lumbar disc surgery. *Eur J Anaesthesiology*;27:428–32.
26. Pierce CA, Voss B: 2010. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: A meta-analysis and qualitative review. *Ann Pharmacother*; 44:489

27. E. Maund, C. McDaid, S. Rice, K. Wright, B. Jenkins, and N. Woolcott: 2011 Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side-effects after major surgery: a systematic review, *The British Journal of Anaesthesia*, vol. 106, no. 3, pp. 292–297.
28. Covarrubias-Gómez A.: 2008. Dolor postoperatorio. Carrillo-Esper R, ed. En: *Tópicos selectos en anestesiología*. Distrito Federal, México; 291-302.
29. Kehlet H, Dahl JB.: 1993. The value of multimodal or balanced analgesia in postoperative pain treatment. *AnesthAnalg*; 77:1049.
30. Ben-Shachar R, Chen Y, Luo S, Hartman C, Reed M, Nijhout HF: 2012, The biochemistry of acetaminophen hepatotoxicity and rescue: a mathematical model. *Theoretical Biology & Medical Modelling*; 9-25.
31. Hassan HI: 2014. Perioperative analgesic effects of intravenous paracetamol: preemptive versus preventive analgesia in elective cesarean section. *Anesthesia, Essays and Reserches*; 15-27.
32. Buvanendran A.: 2011. Multimodal Analgesia for Perioperative Pain Management, *International Anesthesia Research Society*; 57-62.
33. Wininger SJ, et al: 2010. A randomized, double blind, placebo-controlled, repeated dose study of two intravenous acetaminophen dosing regimens for the treatment of pain after abdominal laparoscopic surgery. *Clin Ther*; 32:2348-69
34. Rosa-Díaz J, Navarrete-Zuazo: 2014. Aspectos básicos del dolor postoperatorio y la analgesia multimodal preventiva, *Revista Mexicana de Anestesiología*; 37:18-26.
35. Landgraf SC, Marques RC, Pires OC, Constantino E, Leite VR, Posso MS, et. al.: 2010. Evaluation of postoperative analgesia in a university hospital. *Rev. Dol Sao Paulo*; 11:319-322.

36. Bradshaw H: 2010. CB1- induced side effects of specific COX-2 inhibitors: a feature, not a bug. *Pain*; 148:5.
37. Fernández-Dueñas V, Poveda R, Fernández A, Sánchez S, Planas E, Ciruela F: 2011. Fentanyl-trazodone-paracetamol triple drug combination: multimodal analgesia in a mouse model of visceral pain. *Pharmacol Biochem Behav*; 98:331-336.
38. Safiya I Shaikh: 2014. Novel concepts of analgesia for post operative pain: Multimodal analgesia. *International Journal of Biomedical Reserc*; 233-237.
39. Duggan ST, Scott LJ: 2009. Intravenous paracetamol (acetaminophen). *Drugs*; 69:101-13
40. Atashkhoy S, Rasouli S, Fardiazar Z, 2014. Preventive analgesia with intravenous paracetamol for post-cesarean section pain control. *Int J Women´s Health Reprod Sci*; 132-7.
41. Anirban HC, Rajeev U: 2011. Comparison between intravenous paracetamol plus fentanyl and intravenous fentanyl alone for postoperative analgesia during laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Essays Res*; 5: 196-200
42. Pratyush G, Sandeep K, Neha G, Ankit K: 2013. Preemptive analgesia with IV paracetamol and IV diclofenac sodium in patientns undergoing various surgical procedures: A comparative study. *Int J Biol Med Res*; 4: 3294-300.
43. Moon YE, Lee YK: 2011. The effects of preoperative intravenous acetaminophen in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Arch Gynecol Obstet*; 284: 1455-60

44. Cok OY, Eker HE, Pelit A: 2011. The effect of paracetamol on postoperative nausea and vomiting during the first 24 h after strabismus surgery: A prospective, randomised double-blind study. *Eur J Anaesthesiol*; 28:836-41.

## VIII. Anexos

### Protocolo

Paracetamol como premedicación en la anestesia general y sus efectos sobre los requerimientos transoperatorios de fentanilo en cirugía laparoscópica en el Hospital General de Querétaro de Junio a Octubre del 2014

#### **Hoja de Recolección de Datos**

Genero	
Edad	
Dosis total de fentanil	
Promedio de frecuencia cardíaca	
Promedio de Presión Arterial	
Duración de la cirugía	
EVA 3 hrs	
EVA 12 hrs	
Paracetamol	

### **Carta de consentimiento informado**

Yo \_\_\_\_\_ he sido informado en el servicio de Anestesiología del Hospital General de Querétaro está realizando un estudio titulado “PARACETAMOL COMO PREMEDICACIÓN EN LA ANESTESIA GENERAL Y SUS EFECTOS SOBRE LOS REQUERIMIENTOS TRANSOPERATORIOS DE FENTANILO EN CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA, EN EL HOSPITAL GENERAL DE QUERÉTARO DE JUNIO A OCTUBRE DEL 2014”

En el cual el objetivo es determinar que el uso de paracetamol como premedicación en pacientes sometidos a anestesia general balanceada para cirugía laparoscópica, disminuye los requerimientos transoperatorios de fentanilo.

El propósito de este estudio es disminuir el consumo de opiode intraoperatorio y de ésta forma disminuir los efectos secundarios que éste provoca, y mejorar la analgesia postoperatoria.

Entiendo que se me ha invitado a participar en este estudio ya que seré sometido a cirugía laparoscópica. Se me explicó que previo a mi cirugía se me administrará Paracetamol intravenoso 1 hora previa a mi procedimiento quirúrgico.

Yo he elegido libremente participar en el estudio, entiendo que para esto se ha revisado mi historia clínica exhaustivamente y he calificado para participar en este estudio

Entiendo también que participar en el estudio no conlleva ningún riesgo alguno que no obtendré beneficio individual, y que se espera que el beneficio sea recibido por otros pacientes mediante el conocimiento ganado por medio del presente estudio.

Entiendo que la información obtenida de mi persona, será tratada de manera confidencial y que yo no voy a ser personalmente identificado en los resultados del estudio.

---

Firma del participante  
Nombre:  
Teléfono:

---

Firma del testigo