

El paracetamol penetra fácilmente en el líquido cefalorraquídeo después de su administración intravenosa

Elina Kumpulainen, BM^{a,b}, Hannu Kokki, MD, PhD^{a,b}, Toivo Halonen, PhD^c, Marja Heikkinen, MD^d, Jouko Savolainen, PhD^e, y Merja Laisalmi, MD^b

INTRODUCCIÓN: Se presume que la acción principal del paracetamol tiene lugar sobre el sistema nervioso central (SNC). La penetración del paracetamol en el SNC se ha descrito en niños con patologías intracraneales, pero no en aquellos cuya barrera hematoencefálica (BHE) se encuentra intacta.

OBJETIVO: Hemos investigado la penetración del paracetamol en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en 32 niños sanos, de 3 meses a 12 años de edad, sometidos a intervenciones quirúrgicas en la parte inferior del cuerpo bajo anestesia raquídea.

MATERIAL Y MÉTODOS: En este estudio, de carácter abierto y prospectivo, se administró a los pacientes una dosis única intravenosa de 15 mg/kg de paracetamol. Se extrajo una muestra de LCR y otra de sangre venosa entre 5 minutos y 5 horas después de la inyección. Las concentraciones de paracetamol se determinaron en el LCR y el plasma mediante un inmunoanálisis de polarización por fluorescencia.

RESULTADOS: Se detectó la presencia de paracetamol en el LCR desde la muestra más temprana a los 5 minutos, aunque aquí la concentración de paracetamol se hallaba por debajo del límite de cuantificación de 1,0 mg/l. Las concentraciones subsiguientes de paracetamol en el LCR oscilaron entre 1,3 y 18 mg/l (mediana 7,2 mg/l), las concentraciones plasmáticas variaron entre 2,4 y 33 mg/l (mediana 14 mg/l), y el cociente LCR/plasma, entre 0,06 y 2,0 (mediana 0,8). La concentración más elevada de paracetamol en el LCR se detectó a los 57 minutos.

CONCLUSIONES: El paracetamol penetra fácilmente en el LCR en el niño. Esta rápida y extensa transferencia permite que, mediante su administración in-

travenosa, ejerza su acción central analgésica y antipirética de un modo así mismo rápido.

El paracetamol es el fármaco analgésico-antipirético que se utiliza con más frecuencia en el niño para el tratamiento sintomático del dolor agudo y la fiebre. A una dosis enteral suficiente, el paracetamol es eficaz sólo para el tratamiento de los dolores leves y moderados¹, pero en las situaciones agudas la administración intravenosa es más idónea y puede realizarse mejor^{2,3}. Por vía intravenosa, el comienzo de la acción analgésica y antipirética es rápido: la primera, en el plazo de 15 minutos⁴; la segunda, de 30 minutos⁵.

El mecanismo de acción del paracetamol no se ha aclarado completamente⁶. Este fármaco tiene propiedades analgésicas y antipiréticas, así como una débil actividad antiinflamatoria; así pues, es probable que la acción analgésica se deba a una inhibición de la síntesis de prostaglandinas en el sistema nervioso central (SNC) y en los tejidos periféricos^{7,8}. También es probable que la acción analgésica del paracetamol esté relacionada así mismo con el sistema serotoninérgico⁹. La serotonina ejerce un papel importante en la modulación del dolor en el SNC. En voluntarios adultos, la administración de tropisetron y granisetron, antagonistas de los receptores 5-HT₃ de la serotonina, bloquea completamente el efecto analgésico del paracetamol¹⁰.

Para que ejerza su efecto en el SNC, el paracetamol ha de atravesar la barrera hematoencefálica. La penetración del paracetamol en el LCR se ha valorado en el adulto^{11,12} y en 2 estudios realizados en niños^{13,14}. Sin embargo, los niños estudiados presentaban patologías importantes, como traumatismos craneales, hipertensión intracraneana o tumores, lo que podría haber influido en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. El presente estudio se diseñó para investigar la penetración del paracetamol intravenoso, 15 mg/kg, en el LCR en niños sanos sometidos a una intervención en la parte inferior del cuerpo bajo anestesia raquídea.

MATERIALES Y MÉTODOS

El protocolo del estudio fue aprobado por el Research Ethics Committee of the Hospital District of Northern Savo, Kuopio, Finlandia (n.º 120/2004). También se notificó el estudio a la Finnish National Agency for Medicines (n.º 161/2004), se regis-

Departamento de ^aPharmacology and Toxicology and ^bPharmaceutical Chemistry, University of Kuopio, Kuopio; ^cAnesthesiology and Intensive Care, ^dLaboratory Center, and ^eDepartment of Surgery, Kuopio University Hospital, Kuopio, Finlandia.

Algunos de los resultados se han presentado en el XXV Annual ESRA Congress; 2006 Sep 6-9; Montecarlo, Mónaco (véase Kokki H, Kumpulainen E, Heikkinen M, Laisalmi M, Halonen T. Reg Anesth Pain Med. 2006;31:56).

Correspondencia: Hannu Kokki, MD, PhD, Department of Anesthesiology and Intensive Care, PO Box 1777, FI-70211 Kuopio, Finlandia.

Correo electrónico: hannu.kokki@kuh.fi

tró en la base de datos EndraCT (n.º 2004-001702-27) y se llevó a cabo de acuerdo con la última revisión de la Declaración de Helsinki. Se informó a los padres, y también a los niños, si tenían edad suficiente para comprender el protocolo del ensayo y las intervenciones; los padres otorgaron el consentimiento informado y los niños asintieron.

Se solicitó la participación de 34 niños; los padres de 2 de ellos rehusaron el consentimiento (sin solicitar algo "extra" para su hijo), lo que dejó una población de estudio de 32 niños (19 varones y 13 niñas). Los niños tenían intervenciones programadas de cirugía urogenital (15), herniorrafia (11) y cirugía ortopédica (6), todas ellas a realizar bajo anestesia raquídea. Se excluyó a los pacientes si existían contraindicaciones para el uso del paracetamol o la anestesia raquídea. Se premedicó a los niños con midazolam oral (0,375 mg/kg) y ketamina (1,25 mg/kg, hasta 25 mg) 15-30 minutos antes de la anestesia. Se sedó a todos los pacientes con midazolam, tiopental y/o propofol antes de la punción lumbar para la anestesia raquídea (n = 28) o la anestesia raquídea-epidural combinada (n = 4).

Entre 5 minutos y 5 horas antes de la punción lumbar, los pacientes recibieron una perfusión intravenosa de paracetamol, 15 mg/kg (Perfalgan, 10 mg/ml, LOT 5H00568, fecha de caducidad 08.2007, Bristol-Myers Squibb AB, Bromma, Suecia) durante 10 minutos en una vena dorsal de la mano. Durante la punción lumbar, antes de la inyección de un anestésico local, se recogió 1 ml de LCR en un tubo de polipropileno. Se introdujo un catéter de permanencia en una vena dorsal del pie y se extrajo una muestra de 3 ml de sangre, en un tubo heparinizado, para el análisis del paracetamol. El plasma se obtuvo por centrifugación a 3.000 g a +20 °C durante 10 minutos. El plasma se repartió en dos tubos de polipropileno para obtener dos muestras de, al menos, 0,5 ml. Una de ellas se analizó y la otra se guardó como control. El plasma y el LCR se protegieron de la luz y se almacenaron a -72 °C.

Después de la cirugía se trasladó a los pacientes a la unidad de asistencia postanestesia (UAPA) para monitorizar las constantes vitales, el dolor y los efectos adversos. Una enfermera que participaba en la investigación valoró la intensidad del dolor en reposo y con los movimientos en una escala de puntuación numérica de 11 puntos (EPN, 0 = sin dolor; 10 = el dolor más intenso posible), y se puntuó cada hora tras la intervención. Después de la cirugía los niños recibieron una inyección intravenosa de ketoprofeno, 1 mg/kg. Si el paciente tenía dolores (puntuación en reposo ≥ 3 , o con los movimientos ≥ 5), se administraba fentanilo, 1 µg/kg IV u oxicodona, 0,05 mg/kg IV, como analgesia de recuperación.

Análisis del paracetamol

Las concentraciones de paracetamol en las muestras de plasma y LCR se determinaron en una serie analítica mediante un inmunoanálisis de polarización por fluorescencia (TDxFLx, Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, Estados Unidos). La sensibilidad del análisis del paracetamol, definida por la concentración mensurable más baja que puede diferenciarse de cero, con un intervalo de confianza del 95%, fue de 1,0 mg/l. Dentro de la serie, las variaciones de los controles a unas concentraciones de paracetamol de 15, 35 y 150 mg/l fueron de 4,9% (n = 4), 3,6% (n = 4) y 3,8% (n = 4), respectivamente.

Análisis estadístico

No se hizo un cálculo formal sobre el tamaño de la muestra, pero se consideró que una muestra de 30 niños aportaba una información suficiente sobre la penetración del paracetamol en el LCR en los niños sanos.

Los datos se introdujeron y analizaron con el Statistical Package for Social Sciences (programa SPSS versión 13.0 para Windows, SPSS Inc., Chicago, Estados Unidos). Las correlaciones entre las concentraciones de paracetamol y las características de los pacientes se analizaron mediante la prueba de Pearson. Las diferencias de género en la concentración media de paracetamol en el LCR se investigaron con la prueba de la t para muestras independientes y con la prueba de Levene para la igualdad de las variancias; y mediante la prueba de la t con variancias agrupadas y aisladas, para la igualdad de las cifras medias. Se utilizó el valor de p = 0,05 como límite de la significación estadística.

TABLA 1. Características de los pacientes

	n = 32
Género (M/F), n	19/13
Edad (meses): mediana	55 (3-153)
Peso (kg): mediana	19,5 (7-69)
Talla (cm): mediana	107,5 (60-160)

RESULTADOS

Las características de los pacientes se presentan en la tabla 1. Hubo algunas desviaciones mínimas del protocolo, con unas probabilidades muy escasas de que influyeran sobre los resultados del estudio: un niño (paciente 1) recibió 20 mg/kg de paracetamol; 1 niño (paciente 4), 12,5 mg/kg de paracetamol, y en 2 niños (pacientes 26 y 15) el tiempo de perfusión fue de 30 y 40 minutos, respectivamente. Los demás pacientes recibieron la medicación del estudio tal y como se define en el protocolo, y todas las muestras de LCR y plasma se recogieron también según las indicaciones del protocolo. En 1 niño (paciente 5), la muestra del LCR presentaba tinción hemática, pero la concentración de paracetamol era similar a las demás y, por lo tanto, se incluyó en el análisis. Todas las otras muestras de LCR tenían un aspecto transparente.

En la tabla 2 y la figura 1 se ofrecen los tiempos de recogida de las muestras y las concentraciones de paracetamol. Se detectó la presencia de paracetamol en la muestra de LCR recogida más tempranamente, 5 minutos después de la inyección, pero aquí la concentración se hallaba por debajo de la sensibilidad del análisis (1,0 mg/l). En las otras muestras de LCR las concentraciones de paracetamol oscilaban entre 1,3 y 18 mg/l (mediana 7,2 mg/l), y las concentraciones plasmáticas, entre 2,4 y 33 mg/l (14 mg/l).

El cociente entre las concentraciones de paracetamol en el LCR y el plasma osciló entre 0 y 2 (mediana 0,8). Hubo una correlación positiva entre el tiempo de recogida de la muestra y dicho cociente ($r = 0,89$, $p < 0,001$) (fig. 2).

No hubo correlación entre las concentraciones de paracetamol en el LCR y la edad, la talla o el peso. Sin embargo, en un análisis *post hoc* hubo una diferencia de género significativa en las concentraciones de paracetamol en el LCR, con unas cifras más elevadas en las niñas que en los varones ($p = 0,001$) (fig. 3).

Seis niños desarrollaron efectos adversos: 3 presentaron un cuadro de agitación en la sala de recuperación; 1 vomitó; 1 presentó náuseas, y 1 escalofríos. Ninguno de los pacientes aquejó dolores durante la inyección de paracetamol.

Para el tratamiento del dolor en la UAPA, los pacientes recibieron ketoprofeno, 1 mg/kg IV (n = 17), naproxeno, 5 mg/kg oral (n = 2), ibuprofeno, 10 mg/kg oral (n = 1) o una segunda dosis de paracetamol, 15 mg/kg oral (n = 13). En 4 niños se aplicó una perfusión epidural. Diez niños presentaron dolor significativo en la UAPA (EPN > 3 en reposo, o > 5 con los movimientos), y se les administró una dosis única de un opioide: fentanilo, 1 µg/kg (n = 5) u oxicodona, 0,05 mg/kg IV (n = 5) como analgesia de recuperación.

DISCUSIÓN

El presente estudio indica que el paracetamol atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica intacta en el niño. Se detectó la presencia de paracetamol en las

TABLA 2. Concentraciones de paracetamol en el LCR y el plasma y cociente LCR/plasma en cada paciente

Paciente n.º	Tiempo de obtención de la muestra (min)	Concentración en el LCR (mg/l)	Concentración en el plasma (mg/l)	Cociente LCR/plasma	Género	Edad (meses)	Talla (cm)	Peso (kg)
9	5	ILC	13	—	m	153	160	40
28	6	1,6	22	0,07	m	17	80	11
27	10	1,9	18	0,11	m	14	81	10
31	14	1,3	21	0,06	m	49	105	17
5	15	3,9*	16	0,24	m	32	94	16
16	19	6,9	33	0,21	m	3	60	7
29	23	3,2	19	0,17	m	29	89	14
4	24	3,3	14	0,24	f	78	121	20
21	26	6,1	24	0,25	m	28	90	13
20	46	5,4	15	0,37	m	50	105	19
12	50	14	12	1,2	f	103	125	25
8	53	6,6	18	0,38	f	63	110	18
25	53	8,9	14	0,65	f	141	160	69
7	55	9,9	16	0,60	f	38	94	15
30	55	3,5	9,5	0,37	m	87	120	23
14	57	7,4	11	0,67	m	29	96	16
22	57	18	19	0,95	f	54	105	23
19	60	14	15	0,92	f	138	149	41
17	67	14	16	0,89	m	121	146	46
18	69	15	19	0,79	f	5	65	7
23	80	11	12	0,89	f	111	136	28
24	83	14	17	0,85	f	51	105	15
1	100	16	17	0,92	f	5	67	7
26	106	7,8	9,7	0,80	m	109	151	38
13	108	13	14	0,91	m	111	137	41
32	111	5,4	6,9	0,78	m	71	119	22
2	113	9,8	12	0,81	m	26	85	12
10	188	9,5	12	0,81	f	10	76	11
11	188	5,1	4,0	1,3	m	111	132	29
15	224	8,0	4,4	1,8	m	101	138	43
6	237	6,2	3,9	1,6	m	56	111	21
3	308	4,7	2,4	2,0	f	99	135	27
Mínimo	5	ILC	2,4	0,07	—	3	60	7
Máximo	308	18	33	2,0	—	153	160	69
Mediana	57	7,2	14	0,8	—	55	107,5	19,5

ILC: inferior al límite de cuantificación; LCR: líquido cefalorraquídeo. *Muestra hemática. En el paciente 1 se administraron 20 mg/kg; en el paciente 4, 12,5 mg/kg, y en los pacientes 26 y 15 el tiempo de perfusión fue de 30 y 40 minutos, respectivamente.

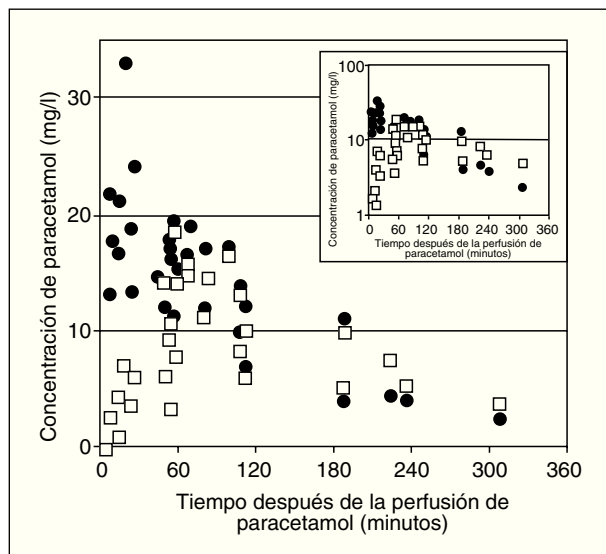


Fig. 1. Concentraciones de paracetamol en plasma (círculos) y LCR (cuadrados) después de 1 inyección de 15 mg/kg IV. En la figura pequeña se emplea la escala logarítmica.

muestras de LCR recogidas más tempranamente, y sólo en la más precoz, obtenida 5 minutos después de la inyección IV, las concentraciones se hallaban por debajo del límite inferior de cuantificación, 1,0 mg/l. La con-

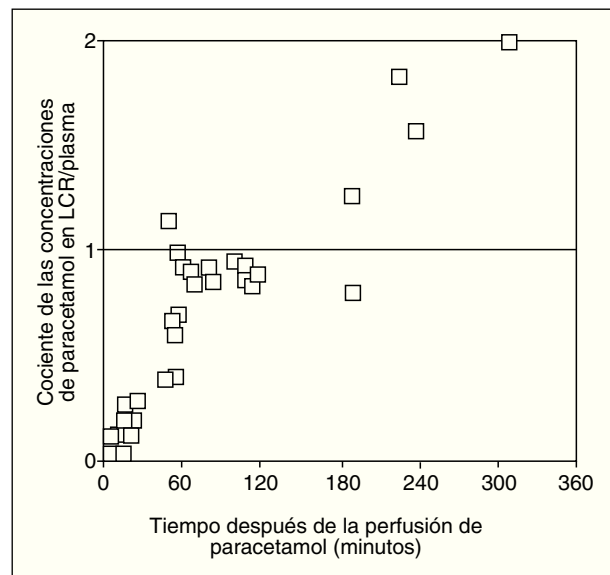


Fig. 2. Cocientes de la concentración LCR/plasma después de 1 inyección de 15 mg/kg de paracetamol IV (n = 31).

centración más elevada de paracetamol en el LCR, 18 mg/l, se midió 57 minutos después de la inyección. A continuación, las concentraciones en el LCR y el plasma fueron similares, con unos cocientes LCR/plasma entre

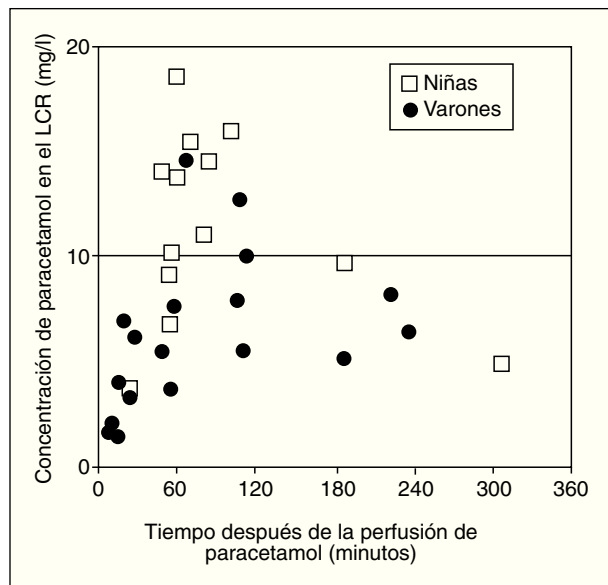


Fig. 3. Concentraciones de paracetamol en LCR en niñas ($n = 13$) y varones ($n = 18$) después de 1 inyección IV de 15 mg/kg.

0,78 y 2. Esta penetración relativamente rápida en el SNC explica el comienzo así mismo rápido de los efectos analgésicos y antipiréticos del paracetamol IV, que se observan en los estudios clínicos²⁻⁵.

La penetración del paracetamol en el SNC en el niño se ha medido en dos trabajos anteriores, donde se hallaron unas concentraciones máximas similares en el LCR al administrar unas dosis enterales de paracetamol 2-3 veces más elevadas que las del presente estudio, 15 mg/kg de paracetamol IV. Anderson et al¹³ administraron paracetamol, 40 mg/kg, por sonda nasogástrica a 9 niños ventilador-dependientes con traumatismos craneales u otras patologías del SNC. En estos 9 niños, las concentraciones más elevadas en el LCR y el plasma, 20 mg/l y 21 mg/l, respectivamente, eran similares a las halladas en el presente estudio, 18 mg/l y 33 mg/l, respectivamente. Sin embargo, en el estudio de Anderson, la concentración máxima de paracetamol en el LCR se obtuvo a los 210 minutos; en cambio, aquí se halló 57 minutos después de la inyección IV. En otro estudio efectuado por el grupo de Anderson¹⁴, se administró paracetamol por vía rectal, 30 mg/kg, a 41 niños para colocar o revisar un cortocircuito ventrículo-peritoneal o un drenaje ventricular. Las concentraciones más elevadas de paracetamol en el LCR y el plasma 2 horas después de su administración fueron de 21 mg/l y 33 mg/l, respectivamente, similares a las observadas en el presente estudio.

Aunque no se ha establecido el mecanismo en virtud del cual el paracetamol ejerce sus efectos antinociceptivos, estudios recientes indican que su acción analgésica puede ser multimodal y que la actividad en el SNC es esencial para dicha acción analgésica. En el SNC, el paracetamol puede actuar a través de varias vías diferentes. En primer lugar, se ha visto que el paracetamol disminuye la síntesis de prostaglandinas mediante una débil inhibición de la ciclo-oxigenasa¹⁵ (COX); hay datos que sugieren una inhibición de COX en los lugares

de acción periféricos¹⁶ y centrales¹⁷. En segundo lugar, en estudios de experimentación animal se ha observado que en la acción antinociceptiva del paracetamol pueden intervenir también las vías raquídeas del óxido nítrico, que se asocian con la activación raquídea de los receptores de glutamato N-metil-D-aspartato¹⁸. Finalmente, en modelos de experimentación animal y humana se ha observado de un modo uniforme que el paracetamol actúa en el SNC a través de mecanismos serotoninérgicos¹⁰.

En otros ensayos anteriores en niños hemos valorado la penetración en el LCR de dos fármacos analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE): indometacina¹⁹ y ketoprofeno^{20,21}. El comienzo de la acción analgésica de estos dos FAINE es rápido en el niño, y ambos penetran fácilmente en el LCR, con detección precoz de unas altas concentraciones en el mismo¹⁹⁻²¹. Después de la administración IV de indometacina, las concentraciones en el LCR son uniformes desde los primeros minutos hasta 4 horas después de la inyección, lo que podría explicar su rápida acción analgésica y la elevada incidencia de efectos adversos sobre el SNC.

Sin embargo, parece haber una diferencia importante entre el paracetamol y los AINE con respecto a su penetración a través de la BHE. Así, 45 minutos después de la administración IV, las concentraciones de paracetamol en el LCR son similares o superiores a las plasmáticas. En cambio, debido al alto grado de ligazón de las proteínas plasmáticas con la indometacina y el ketoprofeno, las concentraciones en el LCR son < 0,1% de las concentraciones totales en el plasma¹⁹⁻²¹, pero similares a las halladas en el plasma desproteinizado. Por lo tanto, aunque la actividad del paracetamol sobre COX es débil¹⁵, sugerimos que las concentraciones relativamente elevadas en el LCR son suficientes para inhibir la prostaglandina E_2 en el SNC hasta un grado comparable al de los FAINE.

Sea cual sea el mecanismo de acción del paracetamol en el SNC, el presente estudio muestra que puede atravesar más fácilmente la BHE en el niño que en el adulto, lo que explicaría la eficaz acción analgésica del paracetamol para tratar el dolor en la infancia. Bannwarth et al¹¹ investigaron la penetración en el LCR al administrar 2 g IV de propacetamol, un profármaco del paracetamol, a 43 adultos sanos a quienes se practicó una punción lumbar para mielografía. A esta dosis, que corresponde a 1 g de paracetamol (15 mg/kg), se hallaron las concentraciones máximas de paracetamol en el LCR a los 45 minutos, plazo semejante a los 57 minutos del presente estudio. Sin embargo, la concentración máxima de 9 mg/l en el LCR fue sólo la mitad de la observada en el niño^{13,14}. En el presente estudio, 12/32 niños presentaban unas concentraciones de paracetamol en el LCR > 9 mg/l, que fue la concentración máxima observada en los adultos.

Un interesante hallazgo del estudio actual fue que las niñas alcanzaron unas concentraciones de paracetamol en el LCR significativamente mayores que los varones. En el adulto se han observado diferencias de género en la respuesta medicamentosa y los efectos adversos, pero no está claro si estas diferencias son de índole farmacocinética o farmacodinámica²³. El presente hallazgo merece estudios sobre las diferencias de género en la farmacocinética de los analgésicos en la población pediátrica.

El paracetamol IV se toleró bien en el presente estudio. Seis niños desarrollaron efectos adversos. El más común fue un cuadro de agitación posanestésica que se observó en 3 casos, que es frecuente tras la anestesia por inhalación²⁴, pero raras veces se describe después de la anestesia raquídea²⁵. La agitación relacionada con el paracetamol no se ha descrito con anterioridad y en el presente estudio es más probable que se haya asociado con los fármacos administrados para la anestesia raquídea (midazolam, tiopental o propofol). Un niño presentó escalofríos en la UAPA, debido probablemente a la anestesia raquídea utilizada²⁶.

Se considera que no es ético incluir a voluntarios sanos en estudios sobre farmacología pediátrica, y además la realización de una punción lumbar no está exenta de riesgos. Nosotros recogimos las muestras de LCR en el curso de una punción lumbar indicada por otros motivos. El volumen de la muestra, 1 ml, era siempre menor que la cantidad de anestésico local inyectado. Por lo tanto, no hubo problemas para incorporar el protocolo del estudio a la asistencia estándar en nuestra institución. La anestesia raquídea se emplea de modo sistemático en nuestro departamento, y a todos los niños intervenidos quirúrgicamente se les administra un analgésico no opioide para la prevención y el tratamiento del dolor postoperatorio. Creemos que esto motivó que la mayoría de padres y niños a quienes se solicitó la participación accedieran a ello (32/34).

En conclusión, el presente estudio indica que el paracetamol penetra fácilmente en el LCR de los niños sanos. Su penetración relativamente rápida y extensa en el SNC permite también una rápida acción analgésica y antipirética del paracetamol IV.

BIBLIOGRAFÍA

- Korpela R, Korvenoja P, Meretoja OA. Morphine-sparing effect of acetaminophen in pediatric day-case surgery. *Anesthesiology*. 1999;91:442-7.
- Granry JC, Rod B, Monrighal JP, et al. The analgesic efficacy of an injectable prodrug of acetaminophen in children after orthopaedic surgery. *Paediatr Anaesth*. 1997;7:445-9.
- Murat I, Baujard C, Foussat C et al. Tolerance and analgesic efficacy of a new IV paracetamol solution in children after inguinal hernia repair. *Paediatr Anaesth*. 2005;15:663-70.
- Moller PL, Sindet-Pedersen S, Petersen CT, et al. Onset of acetaminophen analgesia: comparison of oral and intravenous routes after third molar surgery. *Br J Anaesth*. 2005;94:642-88.
- Walson P, Jones J, Chesney R, Rodarte A. Antipyretic efficacy and tolerability of a single intravenous dose of the acetaminophen prodrug propacetamol in children: a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *Clin Ther*. 2006;28:762-9.
- Anderson BJ. Comparing the efficacy of NSAIDs and paracetamol in children [revisión]. *Paediatr Anaesth*. 2004;14:201-17.
- Boutaud O, Aronoff DM, Richardson JH, Marnett LJ, Oates JA. Determinants of the cellular specificity of acetaminophen as an inhibitor of prostaglandin H(2) synthases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99:7130-5.
- Ayoub SS, Colville-Nash PR, Willoughby DA, Botting RM. The involvement of a cyclooxygenase 1 gene-derived protein in the antinociceptive action of paracetamol in mice. *Eur J Pharmacol*. 2006;538:57-65.
- Sandrini M, Pini LA, Vitale G. Differential involvement of central 5-HT1B and 5-HT3 receptor subtypes in the antinociceptive effect of paracetamol. *Inflamm Res*. 2003;52:347-52.
- Pickering G, Lorient MA, Libert F, Eschaliere A, Beaune P, Dubray C. Analgesic effect of acetaminophen in humans: first evidence of a central serotonergic mechanism. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;79:371-8.
- Bannwarth B, Netter P, Lapique F, et al. Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of paracetamol after a single intravenous dose of propacetamol. *Br J Clin Pharmacol*. 1992;34:79-81.
- Moreau X, Le Quay L, Granry JC, Boishardy N, Delhumeau A. Pharmacokinetics of paracetamol in the cerebrospinal fluid in the elderly [en francés]. *Therapie*. 1993;48:393-6.
- Anderson BJ, Holford NH, Woollard GA, Chan PL. Paracetamol plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics in children. *Br J Clin Pharmacol*. 1998;46:237-43.
- Van der Marel CD, Anderson BJ, Pluim MA, De Jong TH, Gonzalez A, Tibboel D. Acetaminophen in cerebrospinal fluid in children. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003;59:297-302.
- Mitchell JA, Akarasereenont P, Thiemermann C, Flower RJ, Vane JR. Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90:11693-7.
- Colletti AE, Vogl HW, Rahe T, Zambraski EJ. Effects of acetaminophen and ibuprofen on renal function in anesthetized normal and sodium-depleted dogs. *J Appl Physiol*. 1999;86:592-7.
- Muth-Selbach US, Tegeder I, Brune K, Geisslinger G. Acetaminophen inhibits spinal prostaglandin E2 release after peripheral noxious stimulation. *Anesthesiology*. 1999;91:231-9.
- Bjorkman R. Central antinociceptive effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol: experimental studies in the rat. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1995;103(suppl):1-44.
- Mannila A, Kumpulainen E, Lehtonen M et al. Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of indomethacin in children after intravenous administration. *Clin Pharmacol*. 2007;44:94-100.
- Kokki H, Karvinen M, Jekunen A. Diffusion of ketoprofen into the cerebrospinal fluid of young children. *Paediatr Anaesth*. 2002;12:313-6.
- Mannila A, Kokki H, Heikkinen M, et al. Cerebrospinal fluid distribution of ketoprofen after intravenous administration in young children. *Clin Pharmacokinet*. 2006;45:737-43.
- Nakayama Y, Omote K, Kawamata T, Namiki A. Role of prostaglandin receptor subtype EP1 in prostaglandin E2-induced nociceptive transmission in the rat spinal dorsal horn. *Brain Res*. 2004;1010:62-8.
- Ciccone GK, Holdcroft A. Drugs and sex differences: a review of drugs relating to anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1999;82:255-65.
- Voepel-Lewis T, Malviya S, Tait AR. A prospective cohort study of emergence agitation in the pediatric postanesthesia care unit. *Anesth Analg*. 2003;96:1625-30.
- Kokki H, Heikkinen M, Ahonen R. Recovery after paediatric daycase herniotomy performed under spinal anaesthesia. *Paediatr Anaesth*. 2000;10:413-7.
- Kokki H, Hendolin H. Comparison of spinal anaesthesia with epidural anaesthesia in paediatric surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1995;39:896-900.