

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

TRATAMIENTO DEL DOLOR POST-OPERATORIO CON
CLONIXINATO DE LISINA

Estudio comparativo entre clonixinato de lisina y dipirona efectuado
con 60 pacientes post-operados electivamente del servicio de traumatología
del Hospital General San Juan de Dios durante los meses de
marzo y abril de 1995, Guatemala.

TESIS

*Presentada a la Honorable Junta Directiva de la
Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala.*

POR

MIGUEL RENE RODRIGUEZ ANAYA

En el acto de investidura de:

MEDICO Y CIRUJANO

Guatemala, mayo de 1995

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central

HOSPITAL GENERAL "SAN JUAN DE DIOS"
DIRECCION MEDICA
DEPARTAMENTO DE DOCENCIA E INVESTIGACION

R
35
T (3378)
- 2

Oficio No. V-3-95.

Guatemala, 19 de Mayo - de 199: 5.

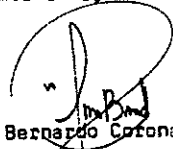
. Miguel René Rodríguez Anaya
Ident. No. 8912910
RESENTE.

Estimado Br. Rodríguez Anaya.

El Comité de Investigación le informa que su Informe Final ha sido autorizado para la divulgación de su trabajo de Tesis titulado:
" TRATAMIENTO DEL DOLOR POST-OPERATORIO CON CLONIXNATO DE LISINA".

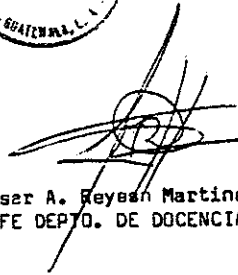
En otro particular quedo de usted.

Atentamente,


Bernardo Coronado
Coordinador Comité de Investigación.



Vo.Bo.


Dr. César A. Reyes Martínez.
JEFE DEPTO. DE DOCENCIA E INVESTIGACION.





FORMA C

ACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
GUATEMALA, CENTRO AMERICA

Guatemala, 24 de mayo de 1995
DIF-020-95

Director Unidad de Tesis
Centro de Investigaciones de las
Ciencias de la Salud - Unidad de Tesis

Se informa que el: BACHILLER EN CIENCIAS Y LETRAS MIGUEL RENE
Titulo o diploma de diversificado, Nombres y ape-

RODRIGUEZ ANAYA Carnet No. 89-12910
datos completos

ha presentado el Informe Final del trabajo de tesis titulado:
TRATAMIENTO DEL DOLOR POST-OPERATORIO CON CLONIXINATO DE LISINA

cuyo autor, asesor(es) y revisor nos responsabilizamos de los con-
ceptos metodología, confiabilidad y validez de los resultados, perti-
nencia de las conclusiones y recomendaciones, así como la calidad
técnica y científica del mismo, por lo que firmamos conformes:

Firma del estudiante

asesor
RA
D

Asesor

Firma y sello personal

Dr. Alfonso Cifuentes de León
MEDICO Y CIRUJANO
CUL 6596

Revisor

Firma y sello

Dr. Guillermo B. Jorda G.
MEDICO Y CIRUJANO

2152

Registro Personal 930892

EL DECANO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
DE LA
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FORMA D

H A C E C O N S T A R Q U E :

El (La) Bachiller: MIGUEL RENE RODRIGUEZ ANAYA

Carnet Universitario No. 89-12910

Ha presentado para su Examen General Público, previo a optar al
Título de Médico y Cirujano, el trabajo de Tesis titulado:

TRATAMIENTO DEL DOLOR POST-OPERATORIO CON CLONIXINATO DE LISINA

Trabajo asesorado por: DR. EDUARDO DARDON DRA. MONICA CIFUENTES DE LEMUS

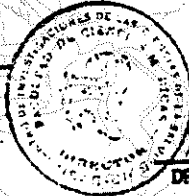
y revisado por: DR. ENRIQUE JACOBS

quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite,
firma y sella la presente

O R D E N D E I M P R E S I O N :

Guatemala, 24 de mayo de 1995

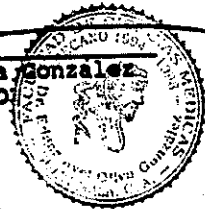
DR. EDGAR DE LEON BARELLS
Por Unidad de Tesis



DR. RAUL CASTILLO RODAS
DIRECTOR
CENTRO DE INVESTIGACIONES
DE LAS CIENCIAS DE LA SALUD

I M P R I M A S E :

Dr. Edgar Ayón Oliva González
D E C A N O



INDICE DE CONTENIDOS

I.	INTRODUCCION	1
II.	DEFINICION DEL PROBLEMA	3
III.	JUSTIFICACION	5
IV.	OBJETIVOS	6
V.	REVISION BIBLIOGRAFICA	7
VI.	METODOLOGIA	30
VII.	PRESENTACION DE RESULTADOS	39
VIII.	ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS	55
IX	CONCLUSIONES	61
X.	RECOMENDACIONES	62
XI	RESUMEN	63
XII.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	64
XIII.	ANEXOS	69

I. INTRODUCCION

El dolor se define como un mecanismo de defensa, que se produce cuando un tejido es lesionado. El dolor post-operatorio es resultado de un trauma directo a los tejidos, que desencadena una fuerte respuesta inflamatoria.

El alivio del dolor se logra eliminando la causa principal, disminuyendo el estímulo doloroso por medio de analgésicos potentes.

En la práctica anestésica son muchos los tipos de analgésicos utilizados. Los analgésicos opiáceos se encuentran entre los más utilizados, pero no deben olvidarse sus peligrosos efectos secundarios, por lo que el uso de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) ha sido aceptado como una alternativa frente a los opiáceos, para el tratamiento del dolor post-operatorio inmediato.

El clonixinato de lisina y la dipirona son AINES que han demostrado su efectividad para el tratamiento de diversos síndromes dolorosos. Además, el clonixinato de lisina, medicamento de síntesis más reciente, ha probado tener menos efectos secundarios que otros AINES en estudios efectuados en otros países.

Basándose en lo anterior, se realizó el presente estudio seleccionando a 60 pacientes adultos de ambos sexos entre 18 y 75 años, post-operados del servicio de traumatología del Hospital General San Juan de Dios, para evaluar el efecto analgésico del clonixinato de lisina y compararlo con el de la dipirona, analgésico utilizado en dicho Hospital, con el propósito de demostrar que existen otras técnicas analgésicas tan efectivas o más, como las que actualmente se practican, y que también podrían utilizarse.

Los 60 pacientes escogidos se dividieron en dos grupos, A y B, de 30 pacientes cada uno. El grupo A recibió dipirona 1 gramo intramuscular, y el grupo B recibió clonixinato de lisina 200 mg intravenoso en infusión continua.

Los pacientes fueron evaluados en la recuperación de anestesia, al momento en que despertaban y comenzaban a referir dolor. Debido a que el dolor es una experiencia subjetiva su evaluación es difícil, sin embargo hay métodos que permiten cuantificarlo. En el presente estudio se utilizó la escala análoga visual, que asigna un valor numérico al grado de dolor que el paciente refiere.

Para evaluar la efectividad de cada analgésico, se evaluó el periodo de latencia de la acción analgésica, potencia analgésica, duración de la acción analgésica y también se re-

gistraron los efectos adversos ocurridos y se llevó control de tensión arterial y pulso en los dos grupos de pacientes. Los pacientes fueron evaluados en el momento de administración del medicamento y luego a los 30, 60, 90, 120 y 360 minutos posteriores. Los resultados obtenidos por los dos analgésicos, se sometieron a pruebas estadísticas comparativas.

Con base en los resultados, se concluyó que el clonixinato de lisina administrado por vía intravenosa en infusión continua, demostró una efectividad analgésica superior, un período de latencia de la acción analgésica más corto, duración del efecto analgésico más prolongado, con menor número de efectos adversos, al compararse con dipirona administrada por vía intramuscular. También por su efectividad, la relación costo-beneficio fue más favorable para clonixinato de lisina que para dipirona.

PLANTEAMIENTO Y DELIMITACION DEL PROBLEMA

El trauma directo a los tejidos es la causa de dolor post-operatorio, y la intensidad del dolor dependerá del sitio y tipo de cirugía que se practique. Las intervenciones quirúrgicas en traumatología, por su misma naturaleza, producen una importante respuesta inflamatoria, responsable del dolor post-operatorio. (18)

La respuesta inflamatoria y el dolor post-operatorio pueden ser tratados por medio de varias modalidades terapéuticas que permiten agruparlas en:

Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES)
 Opiáceos
 Opiáceos por vía espinal o epidural
 Agonistas-antagonistas de los opiáceos
 Bloqueos nerviosos regionales con anestésicos locales
 Métodos de neuromodulación. (18,42)

Los antiinflamatorios no esteroideos, por su mecanismo de acción, que consiste en disminuir la síntesis de prostaglandinas, tromboxanos y prostaciclina (todos estos productos involucrados en el proceso inflamatorio y doloroso), se han utilizado con aceptación en el tratamiento del dolor post-operatorio sin presentar los efectos secundarios producidos por los medicamentos opiáceos. (18,42)

Ya que el clonixinato de lisina es un medicamento que ha demostrado ser un analgésico eficaz en el tratamiento del dolor por diversas etiologías, con menores efectos secundarios que otros AINES, en estudios realizados en diversos países, se planteó una incógnita:

Cuál es la eficacia analgésica del clonixinato de lisina en el alivio del dolor post-operatorio en traumatología?
 Para resolver este interrogante se efectuó un estudio comparativo, que investigó el efecto de la dipirona (medicamento de uso en el Hospital) con el del clonixinato de lisina en pacientes post-operados electivamente del servicio de traumatología del Hospital General San Juan de Dios durante los meses de marzo y abril de 1995. Ambos medicamentos tienen diversas vías de administración, sin embargo en el presente estudio, debido al tipo de pacientes a tratar, el clonixinato de lisina se administró por vía intravenosa en infusión continua, en la solución que llevaba el paciente al salir del quirófano hacia el servicio de recuperación de anestesia. La dipirona en este tipo de pacientes se administra por vía intramuscular en el Hospital, por lo cual se utilizó esta misma técnica.

Para evaluar el efecto analgésico de ambos fármacos, hu-

bo que evaluar y puntualizar las manifestaciones clínicas del dolor post-operatorio presente en los pacientes de traumatología. En este estudio la respuesta terapéutica de ambos medicamentos se midió por medio de la escala análoga visual, la cual es simple, eficaz y sin ninguna invasión corporal cuando es necesario medir el índice de dolor, al cual se le asigna un valor numérico. Debido a que en el momento de la experiencia dolorosa ocurren cambios en los valores de signos vitales (tensión arterial, pulso) se llevó conjuntamente un registro de tales signos durante la evaluación de los pacientes. (3,22)

I. JUSTIFICACION

El dolor post-operatorio ha sido poco investigado en nuestro medio, especialmente en lo referente al uso de analgésicos antiinflamatorios de alta potencia como el clonixinato de lisina, del cual hasta el momento, no hay estudios previos en nuestro país.

En el Hospital General San Juan de Dios, como en otros hospitales nacionales, se utiliza como analgésico post-operatorio, la dipirona, de la que deben administrarse varias dosis por vía intramuscular, con el consiguiente riesgo de efectos secundarios para lograr una adecuada analgesia. Estudios en otros países demuestran la efectividad del uso de clonixinato de lisina en el tratamiento del dolor post-operatorio y de otros síndromes dolorosos. Ya que el clonixinato de lisina ha demostrado tener menos efectos secundarios que la dipirona, según la literatura, se justificó realizar un estudio comparativo donde se comparó la efectividad del clonixinato de lisina frente a la dipirona con el propósito de evaluar cual de los dos fármacos es más efectivo y seguro, para así generar conocimiento que permita continuar con las prácticas analgésicas post-operatorias actuales o sustituirlas por otras más efectivas.

También en otros países se ha comparado el efecto analgésico del clonixinato de lisina con el de otros medicamentos como ibuprofén, ácido acetil-salicílico, dipirona, meperidina y otros, demostrándose una efectividad similar y hasta superior con menos efectos secundarios (incluso gastrointestinales) que los causados por los medicamentos con que se comparó. (35)

Aun actualmente hay quienes se preguntan si es importante aliviar el dolor postoperatorio; hoy día se sabe de los efectos que éste causa: disminución de volúmenes pulmonares, incapacidad de toser, acúmulo de secreciones, aumento de la actividad cardíaca, hipertensión arterial, aumento del consumo de oxígeno. Todo esto se puede minimizar disminuyendo el dolor post-operatorio y reduciendo así consecuentemente la morbilidad post-operatoria, los costos y estancia hospitalaria. Todos los estudios realizados han contribuido a que actualmente se tengan conocimientos y elementos para un manejo racional del problema y se trate de educar y concientizar a médicos y enfermeras en el tratamiento del dolor. (18)

OBJETIVOS

1. GENERAL:

Comparar la eficacia analgésica del clonixinato de lisina por vía intravenosa en infusión continua, y de la dipirona por vía intramuscular, en el tratamiento del dolor post-operatorio inmediato.

2. ESPECIFICOS:

- a. Diferenciar el periodo de latencia de la acción analgésica, duración del efecto analgésica, potencia analgésica y efectos adversos de ambos medicamentos.
- b. Comparar el costo-beneficio de ambos medicamentos.

REVISION BIBLIOGRAFICA

1. FISILOGIA DEL DOLOR

a. Definición de dolor

El dolor tiene como finalidad, proteger el cuerpo. Es un mecanismo de defensa. Se produce cuando un tejido es lesionado, y por medio de la sensación obliga al individuo a reaccionar en forma refleja para suprimir el estímulo doloroso. (15)

b. Umbral del dolor.

Se define, como la intensidad más baja del estímulo, que excitará la sensación de dolor al aplicar dicho estímulo por un período prolongado. (15)

c. Tipos de dolor

Existen diferentes maneras de clasificar el dolor. Básicamente se clasifica en dos tipos: agudo y crónico o lento.

El dolor agudo ocurre en 0.1 segundos, luego de iniciado un estímulo doloroso, mientras que el lento inicia luego de un segundo o más y aumenta progresivamente de intensidad en un período de varios segundos o hasta minutos.

El dolor agudo se transmite por las fibras de dolor tipo A delta, mientras que el dolor lento resulta por estimulación de fibras C primitivas. (15)

El dolor post-operatorio es una de las variedades del dolor agudo, al igual que el dolor producido por traumas, el dolor agudo médico (infarto al miocardio, pancreatitis aguda), y el dolor agudo en obstetricia, entre otros. (18)

El dolor también se ha clasificado en patológico, en aquellos casos que tras desarrollarse no desaparece. Se pueden distinguir cuatro tipos de dolor patológico: dolor superficial, profundo, neurológico, psicológico. (23)

d. Receptores periféricos de dolor

En el año de 1894, Vien Frey postuló la existencia de receptores específicos para el dolor, con proyección a los centros de dolor en el encéfalo, con la capacidad de codificar estímulos dolorosos. Se loca-

diferenciadas entre sí, pues las rápidas tienen diámetro de tres a cinco micras y las lentas de una a tres micras, y además el tiempo de transmisión es diferente. (15,45)

g. Terminación de las vías de dolor rápido y lento.

Nueve décimas partes de las fibras del dolor terminan en la formación reticular del bulbo raquídeo, protuberancia anular y mesencéfalo; desde estas áreas se envían neuronas de orden superior a tálamo, hipotálamo y otras áreas de diencefalo y cerebro.

Sin embargo, las fibras que transmiten el dolor agudo pasan directamente hacia el tálamo y terminan dentro del complejo ventrobasal y el grupo nuclear posterior del mismo. Desde aquí se envían señales hacia otras áreas somáticas del tálamo y hacia la corteza somática sensorial, lo cual permite localizar el dolor.

Las fibras que conducen el dolor lento terminan casi por completo en la formación reticular del tallo cerebral. Se releven señales hacia arriba a través de esta formación y luego hacia núcleos intralaminares del tálamo (estas áreas forman el sistema reticular activador). Por lo tanto las fibras del dolor lento, que excitan el sistema reticular activador, tienen el poder de activar todo el sistema nervioso central, provocando diversas respuestas: despertar del sueño, estado de excitación, fomentar reacciones de urgencia y de defensa, que tratan de liberar a la persona del estímulo doloroso. (15)

h. Apreciación del dolor por la formación reticular del tálamo y la corteza cerebral.

Se cree que los impulsos dolorosos que entran sólo en la formación reticular del tálamo y otros centros inferiores, pueden producir percepción consciente del dolor. Sin embargo, la corteza cerebral desempeña una función importante para interpretar la calidad de dolor. (15)

i. Localización del dolor en el cuerpo.

El dolor tipo agudo se puede localizar en un área de 10 a 20 cms de la región estimulada, mientras el dolor lento se localiza mal; esto concuerda con el hecho de que las fibras de dolor lento presentan una terminación difusa en el cerebro-posterior y el tálamo. (15)

Sistema de control de dolor en el cerebro.

El cerebro tiene la capacidad de controlar la percepción del dolor en el sistema nervioso, por medio de la activación del "sistema analgésico", que está constituido por tres componentes principales: Area gris periacueductal del mesencéfalo, núcleo mayor del rafe y el complejo inhibitorio del dolor localizado en astas dorsales de la médula espinal.

Se han descubierto varias sustancias que actúan como transmisores en el sistema analgésico, entre las cuales encontramos las encefalinas y serotoninas. Además se han encontrado receptores de neurotransmisores para sustancias parecidas a la morfina (tipo opiáceo), producidas endógenamente. De estas sustancias, las primeras en ser descubiertas fueron: metionina encefalina y leucina encefalina; hasta la fecha se han encontrado nueve sustancias, de las más importantes se mencionan: B-endorfina, B-lipotropina, y dinorfina.

Así, con la activación del sistema analgésico, o con fármacos de tipo opiáceo, se pueden suprimir muchas señales dolorosas, que entran por los nervios periféricos. (15,23)

Dolor visceral

Se conoce de la existencia de receptores para el dolor en vísceras, articulaciones y músculos. Mas sin embargo no puede evaluarse dolor en todas las vísceras, por ejemplo encéfalo. Además la inervación de las vísceras es vaga, por lo cual el dolor es difuso y mal localizado.

Las principales causas de dolor visceral son aquellas que excitan terminaciones nerviosas tales como: isquemia, lesión química superficial, espasmo de músculo liso, distensión de la víscera o tracción de ligamentos.

La transmisión del dolor visceral es por fibras del sistema simpático, fibras tipo C, que transmiten dolor lento, urente e intenso. (15,45)

2. DOLOR POST-OPERATORIO

a. Generalidades del dolor post-operatorio

El dolor después de la cirugía es causado por el trauma directo a los tejidos por ésta, y a la vez agravado por el espasmo muscular y la distensión visceral secundarios. (18)

La sensación dolorosa producida por este trauma es llevada por nervios sensoriales periféricos a las células del cuerno posterior de la médula y luego a regiones superiores del neuroeje por medio de sistemas neuronales ascendentes. (18) El mecanismo de transmisión, del dolor post-operatorio, como dolor agudo ya se describió ampliamente antes.

La intensidad del dolor depende de varios factores, como:

- i. Edad, pues en edades extremas el umbral de dolor es diferente.
- ii. Características del paciente, como la personalidad, experiencia en cirugías o anestесias previas, y el estado físico en que se encuentre al momento de la intervención quirúrgica.
- iii. Tipo de anestesia administrada, si ésta es regional o general, uso de cantidades importantes de narcóticos, y otras.
- iv. Tipo de cirugía practicada, pues las incisiones para toracotomías, lumbotomías o cirugía abdominal alta se catalogan como las más dolorosas y repercuten en problemas ventilatorios y musculares (espasmos, como se mencionó antes). En cirugías de abdomen inferior, cabeza, cuello, extremidades y herniorrafias el dolor es menos severo. Por último, la cirugía realizada en senos, pared torácica, escroto y cerebro producen un dolor mucho menos severo. En la cirugía traumática la respuesta inflamatoria también es elevada causando dolor post-operatorio de moderada a severa intensidad. (18)

b. Efectos dañinos producidos por dolor post-operatorio.

Son varios los efectos producidos por el dolor post-operatorio, por lo que se agrupan de acuerdo al sistema que afectan:

- i. Respiratorio: Como se mencionó antes, en cirugías de tórax y abdomen alto, el dolor es tan intenso, que ocurren espasmos musculares que contribuyen a disminución de volúmenes y capaci-

dades pulmonares, lo cual puede llevar a producir atelectasias y éstas a aumento de hipoxia e hipercapnia. A la vez, el mismo dolor dificulta que el paciente tosa, lo que contribuye a retención y acúmulo de secreciones, y esto puede llevar a infecciones subsiguientes. (18,37)

- ii. Cardiovascular: Por estimulación simpática el dolor produce taquicardia, aumento de la resistencia periférica, lo que produce hipertensión arterial. El aumento de la actividad cardíaca conlleva a aumento del consumo miocárdico de oxígeno, que predispone a isquemia o infarto en pacientes con riesgo. (18)
- iii. Gastrointestinal: El aumento de la actividad simpática aumenta la retención de secreciones tanto por aumento del tono de esfínteres como por disminución de motilidad, esto contribuye a provocar distensión visceral, náusea y vómitos.
- iv. Urinario: Ocurre un aumento del tono de esfínteres, acompañado de retención de orina y distensión de la vejiga.

Todas las condiciones mencionadas anteriormente aumentan la secreción de hormona antidiurética y de aldosterona con retención de sodio y agua; también ocurre hiperglicemia, por aumento de cortisol y epinefrina. (18)

Aunado a todo lo anterior el dolor no tratado, se traduce en ansiedad, miedo, desesperanza e insomnio lo cual trae un aumento de la intensidad del dolor, formándose así un círculo vicioso. El estímulo nociceptivo induce la respuesta al stress, la que es mediada por otros factores que aumentan el dolor. Se resumen así:

- Activación de la respuesta al stress:
 - Factores emocionales: Miedo, ansiedad.
 - Impulsos nociceptivos desde la herida.
 - Cambios en la temperatura.
 - Hipovolemia, isquemia + acidosis.
 - Desnutrición, deshidratación.
 - Infección, hipoxia, prolongado reposo en cama.
- Todos estos factores contribuyen al aumento de síntesis de prostaglandinas y pirógenos. (18)

3. TRATAMIENTO DEL DOLOR POST-OPERATORIO

Existen muchas maneras de tratar el dolor post-operatorio o dolor agudo, agrupándose de la siguiente forma: Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Opiáceos.

Opiáceos por vía espinal o epidural.
 Agonistas y antagonistas de los opiáceos y agonistas parciales
 Bloqueos nerviosos regionales con anestésicos locales.
 Neuromodulación.
 Analgesia controlada por el paciente. (2,37)

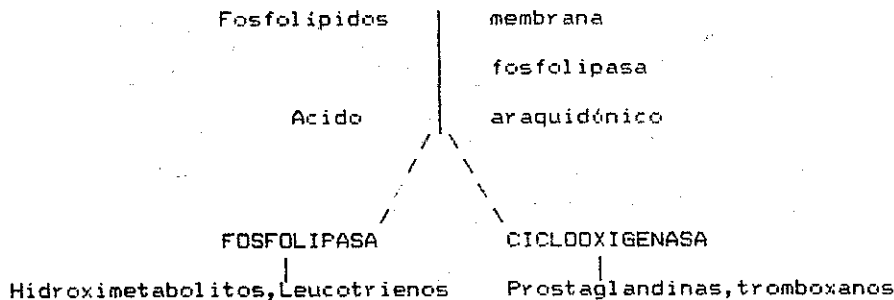
a. Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

i. Generalidades

Constituyen un grupo de compuestos heterogéneos, sin relación química, sin embargo comparten acciones terapéuticas y efectos secundarios similares; siendo su prototipo la aspirina (ácido acetil salicílico), se les denominó drogas tipo aspirina. (13)

La actividad terapéutica de estos medicamentos depende de la inhibición de la vía bioquímica responsable de la síntesis de prostaglandinas y sustancias afines. (13)

El mecanismo de acción de estos medicamentos se desconocía, hasta que se descubrió el papel de las prostaglandinas en el dolor y su síntesis por medio de la llamada cascada del ácido araquidónico: (18)



Las prostaglandinas se asocian con el desarrollo del dolor que acompaña a una lesión e inflamación. Actúan sensibilizando los nociceptores a la acción de la histamina y bradiquinina, presentes en la reacción inflamatoria y edema, además estimulan los terminales nerviosos a producir la respuesta dolorosa.

También las prostaglandinas tienen un papel importante en la agregación plaquetaria, regulan secreciones gastrointestinales, inducen ovulación y el trabajo de parto, y la iniciación de la respuesta febril. (13,18)

ii. Mecanismo de inhibición de la síntesis de prostaglandinas por los AINEs.

Todas las células poseen enzimas para la síntesis de prostaglandinas, y se liberan al sufrir daño la célula. Estudios realizados comprueban que todas las drogas tipo aspirina inhiben la síntesis y liberación de prostaglandinas.

Este tipo de medicamentos actúan inhibiendo la conversión del ácido araquidónico en el endoperoxido intermediario inestable P_gG₂ el cual es catalizado por la ciclooxigenasa, lo que controla la producción de prostaglandinas, especialmente P_gE₂, prostaciclinas y tromboxanos. Cada agente tiene una acción individual para inhibir la ciclooxigenasa. (13,18)

Las plaquetas, debido a su poca capacidad para sintetizar proteínas, son incapaces de regenerar la ciclooxigenasa; esto implica que una sola dosis, por ej. de ácido acetil salicílico inhibe la ciclooxigenasa plaquetaria durante la vida de las plaquetas. La mayoría de estos medicamentos inhiben de manera irreversible la ciclooxigenasa. (13,18)

Recientemente se han descubierto al menos dos isoformas de la ciclooxigenasa, la ciclooxigenasa-1 presente en condiciones fisiológicas y la ciclooxigenasa-2 presente en condiciones de inflamación. Esto llevaría al descubrimiento de medicamentos que inhiban selectivamente a la ciclooxigenasa-2 tratando así estados de inflamación con menos efectos colaterales dependientes de la ciclooxigenasa-1. Para este efecto se realizaron estudios comparativos entre varios medicamentos como azapropazona, metamizol, ketorolac clonixinato de lisina y ácido acetil salicílico. La biosíntesis de prostanoides fue inhibida casi por completo por la mayoría de los medicamentos mencionados, excepto en los casos en que se administró azopropazona y clonixinato de lisina que mostraron inhibición parcial y de breve duración; lo cual podría indicar que este tipo de medicamentos inhiben selectivamente a la ciclooxigenasa-2.

xigenasa-2. Este efecto inhibitorio parcial podría ser de ventaja al usar medicamentos como el clonixinato de lisina en el alivio del dolor, cuando los efectos colaterales se convierten en importancia, por ejemplo en la fase post-quirúrgica de pacientes asmáticos o con reducida defensa de la mucosa gástrica. (35)

iii. Clasificación de los AINEs

- Derivados del ácido acetyl salicílico: aspirina, diflunisal.
- Derivados de la pirazolona: Fenilbutazona, oxifenilbutazona, antipirina, aminopirina, apazona y dipirona.
- Derivados del paraminofenol: acetaminofen, acetofenetidina.
- Derivados del fenamato: Acido mefemánico
- Derivados del ácido propiónico: Ibuprofén, naproxén, fenoprofeno, flurdiprofeno.
- Otros: Propoxifeno, indometacina, sulindac, tolmetina, zomepirac, piroxicam, tenoxicam, diclofenac y más reciente, clonixinato de lisina y ketolorac. (12,13,14,18)

Todo este grupo de medicamentos, combinan en diferentes proporciones, propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas. Tienen una toxicidad definida y por lo general pronosticable, y parecen ser más eficaces en dolor músculo-esquelético.

Debido al eficaz tratamiento de la inflamación y por actuar a nivel de la superficie se denominan analgésicos periféricos. (4,5)

Cada uno de estos compuestos poseen características diferentes en su mecanismo de acción, esto hace que cada grupo posea una farmacocinética diferente, por lo que la dosificación es individual para cada droga. También los efectos secundarios difieren, aunque algunos son comunes en la mayoría, por ejemplo la irritación de la mucosa gástrica (a excepción del acetaminofen), manifestado por epigastralgia, náusea o vómitos, y otros son individuales para algunos grupos como la agranulocitosis inducida por los derivados de la pirazolona, o broncoespasmo en pacientes asmáticos, aumento del tiempo de sangría, entre otros. (13,18,35)

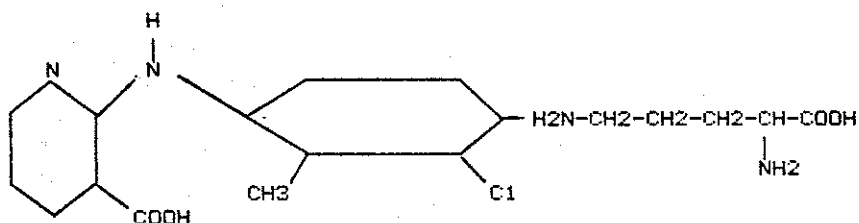
En el presente trabajo se estudiaron las características farmacológicas clínicas y usos de dos AINEs: Clonixinato de lisina y dipirona.

4. FARMACOLOGIA DEL CLONIXINATO DE LISINA Y DIPIRONA

a. Clonixinato de lisina

i. Generalidades

El 2-(3-chloro-o-tuluidino) nicotinato de lisina= clonixinato de lisina, es un analgésico antiinflamatorio no esteroideo (AINE), derivado del ácido nicotínico, y su estructura química, que se presenta abajo, semeja a la del ácido flufenámico. (32,33)



Se trata de un polvo amargo, seco, blanco, amarillento, liviano, con un olor suave e irritante. Es soluble en agua, metanol y etanol.

Los primeros estudios farmacológico-experimentales reportados en animales datan de 1971, al demostrarse con ratones que el clonixinato de lisina producía una mejor analgesia que el ácido acetil salicílico y la fenilbutazona sin causar los efectos gastrointestinales causados por otros analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Estudios posteriores siempre bajo estrictas medidas de control metodológico demostraron las siguientes características del medicamento:

- Actividad antiinflamatoria, la que se demostró por inhibición de edemas inducidos por varias sustancias.
- Actividad analgésica, demostrada luego de varios estímulos dolorosos.

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central

- Actividad antipirética, se comprobó por reducción de la temperatura luego de administrar un pirógeno.

Estas tres propiedades permitieron que la droga fuera clasificada como un AINE. Posteriormente se realizaron estudios con humanos, obteniendo iguales resultados. (6,32,33)

ii. Farmacocinética del Clonixinato de lisina

El clonixinato de lisina es una droga que ha demostrado rapidez y eficacia respecto a las tres características mencionadas: analgésica, antipiretisis y antiinflamatoria. Se han realizado varios estudios cinéticos experimentales y clínicos con fin de caracterizar la farmacocinética de esta droga. (41)

Las investigaciones realizadas han demostrado que el fármaco administrado oralmente, se absorbe rápidamente, alcanzando su valor pico en quince minutos y una concentración plasmática de 6.6 ± 0.6 ug/ml, siendo su vida media de 84.09 minutos, una constante de eliminación de 0.824 % minuto y un volumen de distribución de 0.12 ± 0.01 l/kg. Si la droga es administrada por vía endovenosa, en un minuto se alcanza el valor pico, con una concentración plasmática aproximadamente cuatro veces mayor, encontrándose droga en sangre 240 minutos después, con vida media biológica de 72.5 minutos. Si la droga es administrada intramuscularmente se observa una cinética similar a la administración por vía intravenosa, obteniéndose un efecto analgésico en tiempo mínimo de 5 minutos y media de 13 minutos. Inicialmente hasta los primeros 75 minutos las concentraciones séricas del medicamento por vía oral y endovenosa mantienen una diferencia en su valor, pero a partir de este tiempo las concentraciones muestran bastante similitud y así permanecen hasta los 240 minutos y a partir de entonces empiezan a disminuir hasta desaparecer a los 360 minutos. (6,34,36,41)

El clonixinato de lisina, luego de la administración de los comprimidos por vía oral demostró una biodisponibilidad del $74.7 \pm 12.8\%$. Una alta proporción de la droga se une a las proteínas del plasma (un 97.4 %). (41)

El sitio preferencial de absorción de este

fármaco luego de administrarlo por vía oral, es la primera porción del duodeno. A continuación la droga es distribuida ampliamente en el organismo, alcanzando el sistema nervioso central. No se observaron órganos que de alguna manera retengan la droga y ésta llegue a acumularse. (41)

En las personas sanas, la droga es prácticamente metabolizada en su totalidad, encontrándose sólo un 2% de la fracción urinaria no metabolizada. Las vías metabólicas preferenciales son las oxidativas y de conjugación. La comparación de los niveles plasmáticos entre administración oral y endovenosa sugieren que la droga podría ser metabolizada parcialmente en tracto gastrointestinal, o durante su primer paso por el hígado, luego de su absorción. Se ha demostrado que el clonixinato de lisina, es en su mayor parte excretado por la orina. (32,41)

En mujeres púerperas se analizó el pasaje del clonixinato de lisina a la leche materna, encontrándose muy poca excreción en la leche, con valores que oscilaban entre 7 y 10 % del valor plasmático. (41)

iii. Farmacodinamia del clonixinato de lisina

El mecanismo de acción del clonixinato de lisina, por ser un AINE se basa, como se mencionó antes, en la inhibición de la síntesis de prostaglandinas por inhibición de la enzima ciclooxigenasa. Es importante mencionar de nuevo que se han descubierto dos isoformas de la ciclooxigenasa, una presente en condiciones fisiológicas y otra en condiciones de inflamación; ambas isoformas son inhibidas por la mayoría de los AINES, pero varios estudios han demostrado la inhibición parcial y de breve duración producida por el clonixinato de lisina, lo cual podría ir en favor de una selectividad de esta droga hacia una sola isoforma, disminuyendo así los efectos secundarios que podrían ser producidos por inhibición de la otra isoforma. (29,35)

Actualmente se investiga la existencia de alguna interacción de los AINES con los receptores de opiodes en el sistema nervioso central. Tres compuestos estudiados: clonixinato de lisina, paracetamol y propoxifeno demosttra-

ron interacción con la naloxona, no encontrándose ésta con dipirona; aunque si se pudo demostrar que el clonixinato de lisina no se une a receptores opiodes, se supuso que la interacción con la naloxona se debe a efecto de "naturalidad indirecta", a través de liberación de opiodes endógenos. (2,29)

Debido a la penetración de la droga en el sistema nervioso central se demostró su efectividad de inhibir la síntesis de prostaglandinas en la médula espinal, por ejemplo. Debe decirse que parte de los efectos producidos por los AINE se ejercen a través del sistema nervioso central pero sus efectos no están involucrados con los receptores opiodes, como se demuestra con el clonixinato de lisina lo cual lo diferencia de los analgésicos opiodes. (21,30)

iv. Efectos secundarios del clonixinato de lisina

Los estudios pre-clínicos de experimentación con el fármaco, luego de la evaluación macro y microscópica de parénquimas nobles (hígado, riñón, cerebro, etc), no revelaron alteraciones atribuibles al fármaco. No se encontró teratogenicidad. Se determinaron índices terapéuticos y márgenes de seguridad confiables e importantes. Posteriormente los estudios clínicos realizados para descartar los factores de riesgo confirmaron los resultados de la fase pre-clínica de investigación, demostrando así que el clonixinato de lisina no provoca alteraciones sanguíneas, ni toxicidad medular ni del funcionamiento hepático o renal, ni alteraciones en los valores de tensión arterial, pulso y respiración. (6,33)

En los pacientes estudiados, que recibieron tratamiento con clonixinato de lisina, incluso por varios días, las principales molestias reportadas han sido: Gástricas menores como náusea, epigastralgia y diarrea, mareos, cefalea. Y en muy pocos casos hubo somnolencia. En un estudio realizado con cien personas, hubo sólo una persona que presentó exantema alérgico. (8,10,34)

Debido a su estructura química y características el clonixinato de lisina hace insospechable la posibilidad de producir adicción. (34)

Para poder determinar los efectos gastroin-

testinales se midió la pérdida de sangre gastrointestinal diaria debida a toma oral de ácido acetil salicílico, ibuprofén y clonixinato de lisina, en individuos sanos. Por medio de eritrocitos marcados radioactivamente, y después de transfusión autóloga, se determinó la cantidad de radioactividad eliminada en heces. La mayor pérdida se demostró con ácido acetil salicílico, luego con ibuprofen, y en el tratamiento con clonixinato de lisina la pérdida de sangre fue menor. (20). Otro estudio comparó el ácido acetil salicílico con clonixinato de lisina, en un grupo de cuarenta personas, se encontró que nueve de las veinte personas tratadas con ácido acetil salicílico presentaron sangrado gastrointestinal, en comparación con cero de las veinte tratadas con clonixinato de lisina. (24).

Debe indicarse que la administración endovenosa de clonixinato de lisina provoca dolor en la extremidad inyectada. Esta molestia se reduce significativamente cuando la concentración del medicamento se disminuye de 20mg/ml a 10mg/ml o 5mg/ml. Aparte de la sensación dolorosa, no hubo otros efectos como náusea, vómitos, reacciones alérgicas, hipotensión arterial o vértigo, luego de la administración endovenosa del medicamento. La administración intramuscular tampoco provoca las reacciones mencionadas, aunque se ha descrito dolor local. (32,34,40)

v. Indicaciones y usos del clonixinato de lisina

La efectividad del clonixinato de lisina, debidamente constatada en laboratorios y clínicas, demuestra los siguientes efectos: Analgesia en dolores de toda intensidad, acción antiinflamatoria, y acción antipirética. Ha demostrado la mejor actividad analgésica en dolor causado por compresión e inflamación de nervios periféricos, dolor muscular, procedimientos odontológicos y procedimientos en traumatología y ortopedia. Ha demostrado ser un fármaco efectivo y seguro en la terapéutica de pacientes con enfermedades reumatológicas. (8,27,32,34)

También se ha utilizado con éxito en el tratamiento del síndrome doloroso de la patología tumoral maligna, la cual usualmente había sido tratada con opiodes (meperidina por ejemplo) no existiendo diferencia significativa en la disminución del dolor en los pacientes tratados

con el clonixinato de lisina, con los beneficios de no tratarse de un narcótico. (33)

Varios estudios han demostrado la eficacia del clonixinato de lisina en el tratamiento del dolor post-operatorio y el dolor post-parto. Su efecto puede ser comparable al de la morfina si se utilizan dosis altas de clonixinato de lisina por ejemplo, dosis de 300-600 mg pueden compararse al efecto de 6-12 mg de morfina, demostrando efectividad en el tratamiento de dolor post-operatorio luego de procedimientos como cirugía ortopédica. Sin embargo el uso de dosis elevadas de clonixinato de lisina, demuestra el rápido apareamiento de efectos indeseables como vómitos, y somnolencia. También se ha podido usar con éxito en el tratamiento de cefalea puramente orgánica; para tratar una cefalea con componente psico-génico se recomienda agregar un tranquilizante menor. (32)

El clonixinato de lisina ha demostrado también ser eficaz en el alivio del dolor de origen odontológico, y además demostró su eficacia en pacientes que presentaban dolor luego de cirugía dental menor. (10,25)

vi. Preparados vías de administración y dosis

El clonixinato de lisina, está disponible en comprimidos de 125mg, los cuales pueden tomarse uno o dos, cada seis u ocho horas según necesidad, y en ampollas de 200 mg para uso intramuscular o intravenoso que deben administrarse cada seis u ocho horas según necesidad del paciente. También puede utilizarse por vía intravenosa en infusión continua a una velocidad no menor de 2 mg por minuto.

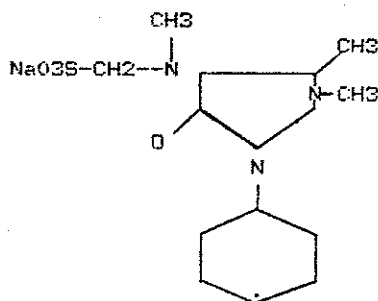
a. Dipirona

i. Generalidades

La dipirona es un medicamento que pertenece al grupo de los derivados de la pirazolona, conteniendo metamizol sódico. Dentro de este grupo se incluye a la fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina y apazona. La dipirona ha sido popular por el hecho de ser de los pocos AINEs inyectables. (13,14)

Es un polvo cristalino, amarillo-blanco,

inoloro, con sabor amargo. Es soluble en agua y alcohol. Su denominación química es la siguiente: Sal sódica del ácido [(2,3-dihidro-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-1H-pirazol-4-il)metilamino]metanosulfónico monohidrato. Su estructura química es la siguiente: (38,47)



ii. Farmacocinética de la dipirona

La dipirona es altamente soluble y rápidamente absorbible por vía oral; también tiene una buena absorción por vía rectal. Después de su administración oral, se hidroliza en el jugo gástrico convirtiéndose en 4-metilaminoantipirina (si se administra por vía intravenosa también se hidroliza rápidamente en esta sustancia, que es su principal metabolito), posteriormente en el hígado se metaboliza por oxidación en 4-formilaminoantipirina, luego por desmetilación en 4-aminoantipirina a través de la acción de una isoenzima del citocromo P-450, ocurre acetilación de la 4-aminoantipirina, formándose 4-acetilaminoantipirina. (28,47)

La administración parenteral de la dipirona muestra un efecto más efectivo y rápido, encontrándose una acción analgésica luego de 10.9 minutos de su administración. Estudios cinéticos utilizando metamizol marcado radioactivamente, demostraron los siguientes parámetros en sangre, de acuerdo a la vía administrada:

	Vía Oral	Intra muscular	Intra venoso
-Concentración máxima (Cmax) (ug/ml)	21.1+-2.8	11.4	58.1+-8.2
-Tiempo máximo en alcanzar la Cmax. (horas)	1.7+-0.6	0.69	0.17

-Vida media de eliminación(horas)	3.18	3.11	3.15
-Aclaramiento (ml/min)	4.80	22.7	19.9

Dipirona se elimina mayormente por la orina, aunque sufre antes, transformaciones metabólicas en el hígado, como se mencionó antes. Por la orina se encontró el 91% de la dosis oral, y el 96% de la intravenosa. Por las heces se encontró un 9% (oral) y 6% (intravenoso) del metamizol con radioactividad administrado. Alta proporción del medicamento se une a las proteínas. (13, 17, 18, 26, 43, 47)

iii. Farmacodinamia de dipirona

Por ser un analgésico antiinflamatorio no esteroideo (AINE), su mecanismo de acción está basado en la interferencia de la síntesis de prostaglandinas inhibiendo la enzima ciclooxigenasa, como se mencionó antes. Sin embargo la acción sobre las prostaglandinas por la dipirona es diferente que el ácido acetil salicílico; en un estudio comparativo entre dipirona, ácido acetil salicílico y clonixinato de lisina, se determinó la inhibición de la función plaquetaria producida por los tres fármacos, encontrándose un efecto mayor por ácido acetil salicílico; ocupando dipirona un lugar intermedio y clonixinato de lisina el efecto menor. (28,35)

El efecto analgésico de la dipirona se basa en un bloqueo directo de la sensibilización de nociceptores. (46) También es demostrable su acción a nivel de bloqueo de la percepción dolorosa en el tálamo. Esta acción a nivel central y la posible existencia de inhibición periférica de síntesis y liberación de pirógenos endógenos, constituyen el mecanismo por el cual ejerce su efecto antipirético. (28,47)

Respecto a su efecto antiinflamatorio varios estudios comparativos demuestran que su eficacia es inferior a la aspirina. (28)

La dipirona ha demostrado ejercer un efecto antiespasmódico, para lo cual se investigó si este era un efecto producido por la analgesia o una propiedad específica. Se llegó a la conclusión de que ejerce una disminución de la excitabilidad del músculo liso del esfínter de Oddi, vesícula biliar y vías urinarias eferentes. (47)

iv. Efectos secundarios de la dipirona

Se ha determinado un buen margen de seguridad para dipirona, sin embargo se presentan efectos secundarios dosis dependientes. En pacientes predispuestos pueden ocurrir manifestaciones alérgicas que no dependen de la dosis. Los principales efectos secundarios son debidos a reacciones de hipersensibilidad. Siendo las más graves las discracias sanguíneas y el shock. La dipirona es uno de los medicamentos que puede producir trastornos hematológicos como disminución del número de granulocitos, pudiendo llegar hasta cero (agranulocitosis). (14,16,38)

La dipirona también produce molestias gastrointestinales, náusea, epigastralgia, y en menor grado sangrado gastrointestinal. Dosis mayores de 2 gms. pueden causar vómitos. El uso de la dipirona por vía intravenosa, puede provocar reacción anafiláctica en pacientes con historia de reacciones de hipersensibilidad. La inyección rápida intravenosa puede provocar un descenso peligroso de la tensión arterial, por lo cual debe inyectarse lentamente, a velocidad de no más de 1 ml por minuto, con el paciente en decúbito y monitorizando la tensión arterial. La inyección intramuscular no provoca estos efectos. (28)

Puede ocurrir una coloración roja ocasional en la orina, atribuida al ácido rubazónico, que es un metabolito inactivo de la dipirona que no posee significancia clínica. (28)

v. Contraindicaciones para uso de dipirona

No debe administrarse dipirona a pacientes con antecedente de alergia a las pirazolonas, en porfiria hepática, en deficiencia congénita de glucosa 6 fosfato dehidrogenasa. No debe ser administrada durante el embarazo, especialmente en el primer trimestre. Se ha determinado su presencia en la leche materna. (19,28)

vi. Indicaciones y usos de dipirona

Dipirona está indicada en el tratamiento del dolor y la fiebre de diverso origen e intensidad. Su efecto como antipirético ha sido de mucha utilidad por la rapidez de su acción. (28,49)

Ha demostrado ser eficaz para el alivio de cefalea, odontalgia, dolor post-trauma y post-operatorio. (28)

Se comparó el efecto de la dipirona con el diclofenac, para el alivio de lumbago y ciática, mostrando la dipirona un mejor alivio. (1)

También ha demostrado ser un antiespasmódico eficaz, sin interferir con el peristaltismo; se encontró que disminuye el dolor producido por cólicos renales. (43)

vii. Preparados y vías de administración

La dipirona, está disponible en comprimidos de 0.5 y 1 gramos (se debe tomar un gramo cada seis u ocho horas), suspensión oral conteniendo 250mg/ml y también ampollas conteniendo 1 gramo (1ml= 500mg) para administrar por vía intramuscular o intravenosa. (21,28,38)

5. MEDICION DEL DOLOR

a. Generalidades

Es muy difícil poder determinar el grado de dolor que siente otra persona, pues el dolor es una experiencia personal y subjetiva que es influenciada por aspectos culturales y psicológicos. Además unos pacientes difieren de otros en cuanto a la percepción del dolor. Por tanto el médico debe tener en cuenta características propias del paciente, ambiente y fondo cultural y circunstancias fisiológicas que pueden alterar la respuesta al dolor. (22,33,49)

Inicialmente las investigaciones definen el dolor como una experiencia puramente sensitiva. Pero para una adecuada evaluación del dolor se debe considerar bajo tres aspectos: Conductual, subjetivo verbal y autónomo, los cuales deben evaluarse detalladamente para obtener una correcta calificación. (3,22)

El nivel conductual se puede evaluar por medio de la entrevista, técnicas de observación y por instrumentos electromecánicos que miden registro de actividad muscular, por ejemplo. El nivel subjetivo verbal se puede medir por medio del uso de escalas de clasificación descriptivas como la escala análoga vi-

sual (que se describirá más adelante), o por medio de cuestionarios como el test de Mc Gill para el dolor. Por último, la categoría autónoma se relaciona con la medición de diversas respuestas fisiológicas al dolor, por ejemplo, registro de signos vitales como frecuencia cardíaca, tensión arterial, temperatura, y otros, los cuales se correlacionan con la intensidad de dolor referida por el paciente.(3)

b. Métodos o instrumentos para evaluación del dolor

Los métodos conocidos para evaluación del dolor son los siguientes:

- i. Escalas de calificación verbal, que clasifican el dolor en leve, moderado y severo.
- ii. Escalas de calificación numérica (se asigna un valor de 1 a 100)
- iii. Escala análoga visual (línea de 10 centímetros)
- iv. Cuestionario de dolor de McGill
- v. Escala de descripción diferencial
- vi. Técnica de torniquete de esfuerzo inframáximo.
(22,23)

En el presente estudio se utilizó la escala análoga visual para la medición del dolor, la cual se describe a continuación.

c. Escala análoga visual

La escala análoga visual es un método de clasificación descriptiva, teniendo como ventajas su sensibilidad, simplicidad, reproductibilidad y universalidad que permiten al paciente explicar la severidad de su dolor, con ninguna invasión corporal. Se ha utilizado ampliamente en procedimientos clínicos y de investigación cuando es necesario un rápido índice de dolor al que se le puede asignar un valor numérico.
(3,22)

La escala análoga visual consiste en una línea de diez centímetros horizontal o vertical, con un extremo que marca ausencia de dolor y en el otro extremo el dolor más intenso que se puede imaginar. El paciente debe marcar en la línea un punto que corresponda al nivel de intensidad de dolor que siente en ese momento. Luego se mide la distancia en centímetros desde el extremo inferior de la línea hasta el punto marcado por el paciente, y este valor se usa como índice numérico de la intensidad del dolor.
(22,23)

Sin dolor	_____										Dolor intenso
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	cm
	Leve			Moderado				Severo			

Ejemplo de una escala análoga visual.

Las ventajas que presenta la escala análoga visual son:

- i. Sensibilidad a procedimientos farmacológicos y de otro tipo que alteren la experiencia de dolor.
- ii. Propiedades de relación de la escala, que involucra la equivalencia de las relaciones haciendo que sea apropiado hablar en forma significativa sobre diferencias porcentuales entre mediciones de escalas obtenidas, ya sea en múltiples puntos en el tiempo, o muestras independientes de sujetos. Esta propiedad también significa que las mediciones son adecuadas para la descripción usando parámetros estadísticos.
- iii. Facilidad y brevedad de aplicación y calificación.
- iv. Ninguna invasión corporal.
- v. Simplicidad conceptual, dando instrucciones claras al paciente. (22)

La escala análoga visual posee la desventaja de suponer al dolor como una experiencia unidimensional, aunque el hecho de poder determinar su intensidad es una dimensión prominente de dolor, éste debe ser medido bajo los tres aspectos mencionados antes. (3,22) Por lo que la medición del dolor usando esta escala debe complementarse con la historia del paciente y examen físico como control de signos vitales, para evaluarlo de una manera más completa. (22,48)

6. OTRAS TECNICAS PARA TRATAMIENTO DEL DOLOR POST-OPERATORIO

a. Generalidades

A continuación, es necesario mencionar algunas otras modalidades para tratar el dolor en el período post-operatorio, no sólo en traumatología sino en cirugía en general.

A parte del uso de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), es muy aceptado el uso de analgésicos opiodes para el tratamiento del dolor post-operatorio. Estos medicamentos ejercen su acción ligándose a receptores específicos en el sistema nervioso central. La existencia de estos receptores se mencionó al inicio de este trabajo. Se pueden administrar por vía bucal, transdérmica, intramuscular, intravenosa e intrarraquídea. Una dosis adecuada de estos medicamentos, independiente de la vía administrada provoca una buena analgesia, sin embargo la probabilidad de que ocurran efectos colaterales es muy significativa. Entre los efectos secundarios típicos se encuentran: depresión respiratoria, somnolencia, vómitos, constipación y espasmos en tractos biliar y urinario. (11,18)

Algunos de los opiodes comúnmente usados son: morfina, meperidina, metadona, oxycodona, heroína, hidromorfina, oximorfona, codeína, difencxilato y fentanilo, entre otros. (13,18)

Los opiodes también pueden utilizarse por vía espinal o epidural demostrando una excelente analgesia en el post-operatorio. Tiene la desventaja de ser invasiva y las siguientes contraindicaciones: contraindicaciones de colocar un catéter epidural para su administración, historia previa de alergia a narcóticos y personal con poco entrenamiento. Los efectos secundarios de esta técnica son los mencionados anteriormente producidos por los opiodes en general. Los opiodes también pueden administrarse por vía intravenosa de acuerdo a demanda inmediata del paciente por medio de aparatos de venoclisis seguros; esta técnica se denomina analgesia controlada por el paciente. (37)

Otra de las técnicas utilizadas para alivio del dolor post-operatorio es la anestesia regional, por medio de anestésicos locales con el fin de bloquear las vías nerviosas sensitivas. Por ejemplo: bloqueo local de nervios periféricos, infiltración de heridas con anestésicos locales, analgesia intrapleural en heridas de tórax y abdomen superior. Esta técnica que ha demostrado ser muy efectiva en el manejo del dolor post-operatorio, necesita de más estudios para confirmar una total eficacia. (7,31)

A la fecha continúan investigándose analgésicos que no provoquen los efectos secundarios conocidos de la mayoría de drogas utilizadas. Ultimamente se inicia el uso de drogas como: ketorolac, dezocina, clonidina, y capsaicina entre otras. (44)

V. METODOLOGIA**1. Tipo de Estudio.**

Ensayo clínico.

2. Selección del Objeto de estudio.

En este estudio se investigó el grado de analgesia en el post-operatorio inmediato que los pacientes del servicio de traumatología obtuvieron con la administración de clonixinato de lisina y dipirona, evaluado a través de la escala análoga visual para medición del dolor.

3. Marco muestral y tamaño de la muestra.

Para la selección de la muestra se tomó el total de pacientes operados por traumatología durante todo el año anterior, luego se realizó un promedio semanal. Se tomó como población el número de pacientes operados durante seis semanas, 60 pacientes.

4. Sujetos de estudio:**a. Criterios de inclusión:**

- i. Pacientes post-operados electivamente del servicio de traumatología del Hospital General San Juan de Dios, durante 1995.
- ii. Sexo masculino o femenino
- iii. Edad: comprendidos entre 18 y 75 años.
- iv. ASA I y ASA II (ASA: American Society of Anesthesiologists. ASA I: Persona normal o sana, ASA II: Paciente con enfermedad sistémica leve).
- v. Que hayan recibido anestesia general.

b. Criterios de exclusión:

- i. Pacientes con hipertiroidismo, hipotensión arterial, trastornos psiquiátricos, sordomudos y ciegos.
- ii. Pacientes que hubieran recibido anestesia con bloqueos regionales.
- iii. Pacientes que por su estado de conciencia no puedan colaborar con el estudio.
- iv. Se excluyó a pacientes quienes durante la explicación preoperatoria del procedimiento no comprendieron el método de evaluación, y no aceptaron participar voluntariamente.

Hipótesis

1. H a: Existe una diferencia estadísticamente significativa entre la potencia analgésica del clonixinato de lisina administrado por vía intravenosa en infusión continua y la de dipirona administrada vía intramuscular.

H o: La potencia analgésica del clonixinato de lisina vía intravenosa en infusión continua y la de dipirona vía intramuscular es la misma.

2. H a: Existe una diferencia estadísticamente significativa entre el periodo de latencia de la acción analgésica del clonixinato de lisina y el de dipirona.

H o: El periodo de latencia de acción analgésica del clonixinato de lisina y el de dipirona es el mismo.

3. H a: Existe una diferencia estadísticamente significativa entre el tiempo de duración de la acción analgésica del clonixinato de lisina y el de dipirona.

H o: El tiempo de duración de la acción analgésica del clonixinato de lisina y el de dipirona es igual.

4. H a: Existe una diferencia estadísticamente significativa entre el número de efectos adversos provocados por el clonixinato de lisina y los provocados por dipirona.

H o: El número de efectos adversos provocados por el clonixinato de lisina y los provocados por dipirona es el mismo.

Variables a estudiar.

a. Variable independiente:

Administración de dipirona al grupo control y administración de clonixinato de lisina al grupo experimental

b. Variables dependientes:

- i. El grado de analgesia obtenido con la administración de clonixinato de lisina al grupo de estudio y dipirona al grupo control.
- ii. Efectos secundarios causados por la administración de clonixinato de lisina o dipirona.

c. Definición conceptual y operacional de variables.

Variable Independiente	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medición	Instrumento.
Administración de clonixinato de lisina	Analgésico antiinflamatorio (AINE) utilizado en el post-operatorio inmediato	1 dosis= 1 ampolla de 200mg diluida en no menos de 100 cc ni más de 500 cc de solución salina o mixto a pasar por vía IV a una velocidad no menor: 2mg/min	Tiempo en minutos y peso en mg. Sistema métrico decimal. Administrándolo a una velocidad no menor de 2 mg/min se derivó esta escala: 100cc= 30min. 200cc= 45min. 300cc= 60min. 400cc= 75min. 500cc= 90min.	Mili-gramo min./dosis
Administración de dipirona	AINE utilizado en el post-operatorio inmediato.	1 dosis= 1 ampolla de 1000 mg. por vía intramuscular	Peso en mg. Sistema métrico decimal	Mili-gramo, dosis
Variable dependiente	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medición	Instrumento
Analgésico post-operatoria.	Grado de alivio del dolor en el post-operatorio inmediato. Comprende: 1. Período de latencia de la acción analgésica.	1. Latencia de acción analgésica: tiempo entre la administración de medicamento y la obtención de su acción analgésica.	Tiempo en minutos y nominal.	Reloj y pregunta directa: Siente alivio ya o no? Con una alternativa como respuesta: Si o No, anotando el tiempo.

2. Potencia analgésica.	2. Potencia analgésica: Grado de efectividad para alivio de dolor post-operativo demostrado por ambos medicamentos.	Distancia en cms, Sistema métrico decimal	Escala análoga visual
3. Duración de la acción analgésica	3. Duración de la acción analgésica: Tiempo entre la administración del medicamento y aumento nuevamente de la intensidad de dolor que puede conllevar a la aplicación de una nueva dosis.	Tiempo en minutos y distancia en cms, Sistema métrico decimal	Reloj y Escala análoga visual

Variable dependiente	Definición conceptual	Definición Operacional	Escala de Medición	Instrumento
Efectos adversos	Efectos deletéreos para el paciente que ocurren como consecuencia de la administración de un fármaco.	Ocurrencia de náuseas, vómitos, epigastria y dolor en el sitio de administración a pacientes que se aplicó clonixinato de lisina o dipirone.	Presencia o ausencia de náuseas, vómitos, epigastria y dolor en el sitio de administración.	Observación e interrogatorio.

7. Recursos

a. Materiales

i. Económicos

El clonixinato de lisina utilizado en esta investigación bajo nombre comercial de Dorixina, fue donado por Laboratorios Roemmers.

La dipirona utilizada es la que se administra en la sala de recuperación del Hospital General San Juan de Dios como rutina analgésica.

El resto de gastos corrió a cuenta del investigador. Incluyendo gastos de equipo, material de oficina y el proceso final de impresión de tesis. El costo aproximado es de: Q 1000.00.

ii. Físicos

- Sala de recuperación de anestesia y traumatología del Hospital General San Juan de Dios
- Clonixinato de Lisina.
- Dipirona
- Jeringas y agujas hipodérmicas
- Soluciones intravenosas y equipos de suero (se usaron las que traía el paciente al salir de sala de operaciones).
- Esfigmomanómetro y estetoscopio
- Hoja de tabulación de datos
- Equipo de oficina

b. Humanos

- i. 60 pacientes que llenaron los requisitos de inclusión.
- ii. Personal de enfermería de la sala de recuperación de anestesia y de la sala de traumatología.

c. Legales

- i. Aspectos éticos de la investigación

Tanto el clonixinato de lisina como la dipirona han probado ser fármacos efectivos como analgésicos y seguros como medicamentos. Ambos tienen un amplio margen terapéutico.

Por tanto, los sujetos que ingresaron al estudio, no se vieron sometidos a ningún riesgo que les perjudicara física, mental o emocionalmente. Se insiste que los sujetos en estudio en ningún momento sufrieron efectos deletéreos para la salud con ninguno de los dos fármacos.

Aun el grupo experimental se vió beneficiado pues se le alivió el dolor post-operatorio inmediato, por lo que participar en el grupo experimental no representó riesgo alguno, sino un beneficio, pues se conoce la efectividad del clonixinato de lisina, sin efectos secundarios

que pongan en peligro al paciente, según estudios previos.

Además los resultados para esta investigación, eventualmente podrán servir para modificar las prácticas analgésicas actuales en el Hospital General San Juan de Dios.

A pesar de que no existió ningún riesgo para la salud se pidió, el consentimiento voluntario para ingresar al estudio en la visita preoperatoria de los pacientes que se incluyeron en el estudio. (Ver anexos)

B. Plan para la recolección de datos

Inicialmente se hicieron los arreglos para conseguir el permiso con las autoridades del Hospital General San Juan de Dios. Para esto el trabajo fue presentado a la comisión de docencia e investigación del Hospital.

Ya iniciada la investigación se procedió de la siguiente manera:

- a. Los pacientes incluidos en el estudio fueron numerados del 1 al 60 conforme ingresaban a la sala de recuperación de anestesia.
- b. Los pacientes incluidos en la muestra se dividieron en dos, para obtener un grupo control (A) de 30 pacientes que se le administró dipirone y un grupo experimental (B) de 30 pacientes que se le administró clonixinato de lisina.
- c. La selección de los pacientes para cada grupo se hizo al azar por medio de una tabla de números aleatorios de la siguiente manera: Se eleccionaron al azar la columna y el renglón, se tomaron dos dígitos que no debían pasar de 60, los que al unirse determinaron el primer paciente del grupo "A" hasta completar 30 y el grupo "B" se determinó por exclusión. Realizado el procedimiento se obtuvieron los siguientes valores:

Grupo A: 1, 3, 5, 6, 12, 14, 17, 19, 22, 23, 25, 26, 28, 29, 30, 32, 33, 35, 37, 38, 39, 41, 43, 46, 48, 49, 51, 55, 56, 57.

Grupo B: 2, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 15, 16, 18, 20, 21, 24, 27, 31, 34, 36, 40, 42, 44, 45, 47, 50, 52, 53, 54, 58, 59, 60.

Ambos grupos fueron numerados de manera independiente de 1 a 30 conservando el mismo orden para una mejor comprensión en la presentación de resultados.

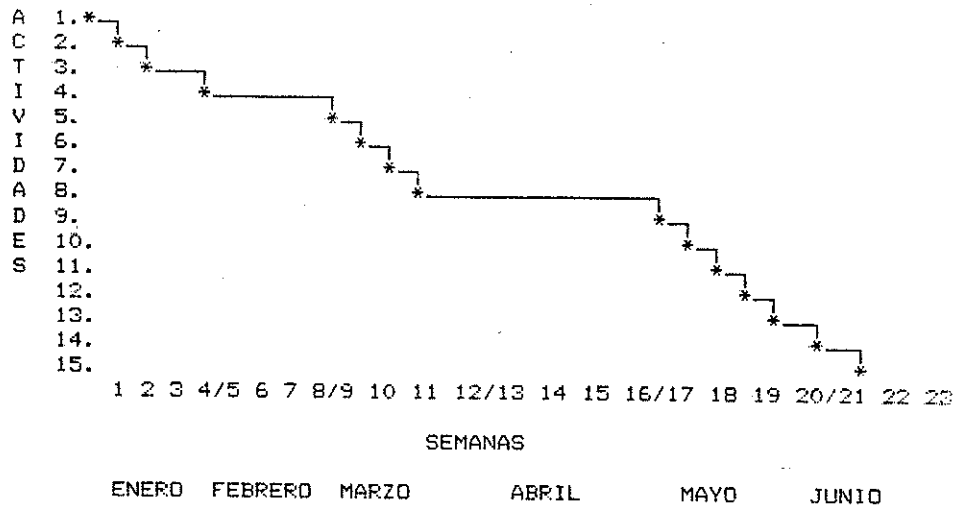
- d. Todos los datos fueron recolectados por el investigador, excepto los signos vitales y el reporte de algunos efectos adversos, realizado por personal de enfermería, el cual constituye su trabajo de rutina.
- e. Todas las tardes previas al día de sala de operaciones de traumatología, antes de la pre-medificación de anestesia, se visitó a los pacientes programados para cirugía para entrenarlos en la forma de utilización de la escala análoga visual. Previo entrenamiento, se explicó en palabras comprensibles de acuerdo al nivel cultural del paciente, la utilidad de dicho método y de la investigación. Si el paciente autorizaba participar en el estudio, se le pedía que firmara la hoja de consentimiento y se le entrenaba en el método.
- f. Al ingresar el paciente a la sala de recuperación, se esperó a que despertara de la anestesia y refiriera dolor, para realizar la primera evaluación del grado de dolor, por medio de la escala análoga visual de la siguiente manera:
 - i. Se dió en pocas palabras la misma explicación del pre-operatorio respecto a la prueba.
 - ii. Se procedió a pedir que con el dedo, indicara el dolor que sentía en la escala análoga visual (Medida "0"). La escala utilizada se aumentó a escala 1:0.5 para facilitar su uso al paciente. (Ver anexos)
 - iii. Se procedió a tomar los signos vitales siguientes: Tensión arterial y frecuencia cardíaca.
 - iv. A continuación se administró el medicamento, según el grupo al que pertenecía el paciente:
 - Grupo A: Dipirona, 1 ampolla IM = 1 gramo.
 - Grupo B: Clonixinato de lisina, 1 ampolla = 200 mg. diluida en la solución intravenosa que el paciente traía al salir de sala de operaciones pudiendo ser solución salina o mixto, con volumen no menor de 100 ml ni mayor de 500 ml. A velocidad de infusión no menor de 2mg/min. determinándose un tiempo mínimo de 30 minutos y un máximo de 100 minutos. Para contar con un esquema fijo de acuerdo a la cantidad de líquido que se tenía, se utilizó la escala descrita anteriormente en el esquema de definición de variables.
 - v. A partir de administrado cualquiera de los dos analgésicos se tomó el tiempo y luego de trans-

curridos los primeros diez minutos se empezó a preguntar constantemente a los pacientes si sentían algún alivio, tomando en cuenta el tiempo.

- vi. A los 30, 60, 90, 120 y 360 minutos después de administrado cualquier medicamento se procedió a solicitar al paciente que indicara de nuevo el grado de dolor que sentía por medio de la escala análoga visual. También en cada medición se registraron los signos vitales. Además se solicitó a los pacientes que indicaran la presencia o ausencia de náuseas, epigastralgia y dolor en el sitio de administración del medicamento. Se evidenció si habían presentado vómitos a través de la observación directa y las notas de enfermería. La medición de los 360 minutos se comparó con la medición de los 120 minutos para determinar la duración de la acción analgésica, así si a los 360 minutos la medición continuaba igual se tomó como mayor o igual de seis horas, si la medición aumentaba se tomó como menor de seis horas.
- vii. En pacientes que luego de 60 minutos de administrada la dosis inicial, continuaron quejándose y al evaluarlos referían un grado de dolor arriba de 8cms según la escala análoga visual, se les administró una nueva dosis del mismo analgésico y por la misma vía administrada con anterioridad, pues existe indicación para ello. Si a pesar de ello el dolor no se aliviaba, se podía utilizar otro tipo de analgésico que fuera ordenado por el médico encargado del servicio. Se anotó la hora en que fue administrada la segunda dosis y/o el otro analgésico. A los pacientes a quienes además de una segunda dosis se administró otro tipo de analgésico se consideraron como el porcentaje de pacientes en quienes el analgésico fue inefectivo. En estos pacientes sólo se incluyeron las mediciones previas a la administración de la segunda dosis y/o el otro analgésico y no se determinó el periodo de latencia de la acción analgésica ni el tiempo de duración de la acción analgésica dependiendo de la hora en que se administraran, pues alterarían los resultados.
- g. Todos los datos fueron anotados conforme se obtuvieron en la boleta de recolección de datos. Las mediciones se transcribieron directamente de la escala a la boleta, tal y como el paciente señaló. La boleta fue individual para cada paciente y se mantuvo junto

a ellos mientras duró la evaluación para evitar confusiones y demoras. (Ver anexos)

9. Tiempo de ejecución de la investigación



a. Descripción de actividades según número

1. Selección del tema de proyecto de investigación.
2. Elección del asesor y revisor.
3. Recopilación del material bibliográfico.
4. Elaboración del proyecto con asesor y revisor.
5. Aprobación del proyecto por el comité de investigación del Hospital donde se efectuó el estudio.
6. Aprobación del proyecto por la unidad de tesis.
7. Diseño de los instrumentos que se utilizaron para recopilación de la información.
8. Ejecución del trabajo de campo.
9. Procesamiento de resultados, elaboración de tablas y gráficas.
10. Análisis y discusión de los resultados.
11. Elaboración de conclusiones, recomendaciones y resumen.
12. Presentación del informe final para correcciones.
13. Aprobación del informe final.
14. Impresión del informe final y trámites administrativos.
15. Examen público de defensa de la tesis

VII. PRESENTACION DE RESULTADOS



CUADRO 1
 PUNTUACION MEDIA DEL DOLOR DE CADA PACIENTE DE LOS GRUPOS A Y B
 (Se incluyen las mediciones del pre-analgésico*, y la
 media de las mediciones del post-analgésico**).

Grupo A (Dipirona)			Grupo B (Clonixinato de lisina)		
Número paciente	Pre-analgésico	Post-analgésico	Número paciente	Pre-analgésico	Post-analgésico
1	8	7.6	1	5	3.1
2	7	5.0	2	7	2.8
3	8	3.3	3	8	3.4
4	8	4.3	4	9	5.0
5(a,b)	10	10.0	5	10	4.8
6	8	7.7	6(a,b)	10	8.7
7(a,b)	10	10.0	7	6	2.5
8	8	5.4	8	9	7.2
9	8	6.4	9	9	5.0
10 (b)	10	8.5	10	8	5.2
11	8	7.4	11	8	4.4
12	8	3.6	12	10	4.8
13	8	5.6	13	8	7.0
14(a,b)	10	10.0	14	8	5.6
15(a,b)	10	10.0	15	8	6.2
16	7	4.8	16(a,b)	10	10.0
17	7	5.4	17	9	6.6
18	10	7.2	18 (b)	10	8.0
19	8	3.8	19(a,b)	9	9.0
20(a,b)	10	10.0	20	8	5.4
21	8	6.0	21	8	5.2
22	10	7.5	22	10	6.4
23	7	5.4	23	10	6.2
24	7	4.8	24	8	5.6
25	10	5.8	25	9	4.6
26	8	7.3	26	10	5.8
27	8	5.8	27	8	2.4
28	7	4.6	28	9	5.4
29	8	7.0	29	8	4.6
30	10	6.8	30	7	3.8
Total: 30 pa- cientes.	\bar{X} : 8.5	\bar{X}_a : 6.5	Total: 30 pa- cientes.	\bar{X} : 8.5	\bar{X}_b : 5.4

Fuente: Boleta de recolección de datos.

* Pre-analgésico: 0 minutos.- ** Post-analgésico: luego de 30, 50, 90, 120, 360.- (a,b): Pacientes que fueron excluidos en alguna etapa del estudio por recibir segunda dosis u otro analgésico, a: Paciente en quien no se determinó periodo de latencia, b: No se determinó duración del efecto analgésico.

1. Hipótesis No. 1:

H a: Existe una diferencia estadísticamente significativa entre la potencia analgésica del clonixinato de lisina intravenoso en infusión continua y la de dipirona intramuscular.

H o: La potencia analgésica del clonixinato de lisina intravenoso en infusión continua y la de dipirona es igual.

$$H a: \bar{X}_a \neq \bar{X}_b$$

$$H o: \bar{X}_a = \bar{X}_b$$

Para comprobar las hipótesis mencionadas se utilizó la distribución t, por medio de la siguiente fórmula:

$$t' = \frac{\bar{X}_a - \bar{X}_b}{\sqrt{\frac{Exa2 + Exb2}{na + nb - 2} \left(\frac{1}{na} + \frac{1}{nb} \right)}}$$

Donde:

\bar{X}_a : Media del grupo A

\bar{X}_b : Media del grupo B

Exa2: Sumatoria de las cifras de desviación del grupo elevadas al cuadrado.

Exb2: Sumatoria de las cifras de desviación del grupo elevadas al cuadrado.

na: Número de pacientes del grupo A.

nb: Número de pacientes del grupo B.

Grados de libertad: $na + nb - 2$

Los valores de ambas fórmulas se obtuvieron del cuadro número 1. Utilizando la tabla A del anexo, con un nivel de probabilidad de 5 por ciento y 58 grados de libertad (se utilizó el valor de 60, lo cual es estadísticamente aceptable), cualquier valor de t mayor de 2.000 se consideró estadísticamente significativo.

Al substituir los valores de la fórmula con dato del cuadro 1, se obtuvo un valor t' de 2.24, el cual es superior al valor esperado, por lo que se rechaza la hipótesis nula (H o) y se acepta la alterna (H a).

CUADRO 2

PERIODO DE LATENCIA DE LA ACCION ANALGESICA EN
CADA UNO DE LOS PACIENTES DEL GRUPO A Y B

Grupo A		Grupo B	
Número de paciente	Tiempo en minutos	Número de paciente	Tiempo en minutos
1	25	1	15
2	30	2	14
3	40	3	15
4	15	4	11
5 (a)	--	5	30
6	15	6 (a)	--
7 (a)	--	7	15
8	12	8	10
9	35	9	10
10	30	10	22
11	45	11	10
12	16	12	10
13	23	13	12
14 (a)	--	14	22
15 (a)	--	15	13
16	25	16 (a)	--
17	23	17	30
18	25	18	12
19	30	19 (a)	--
20 (a)	--	20	20
21	28	21	15
22	30	22	20
23	25	23	25
24	17	24	15
25	40	25	20
26	30	26	15
27	30	27	10
28	16	28	10
29	30	29	30
30	25	30	15
Total: 30	$\bar{X}_a: 26.4$	Total: 30	$\bar{X}_b: 16.5$

Fuente: Boleta de recolección de datos

(a) Nota: Estos pacientes se excluyeron, debido a que recibieron una segunda u otro tipo de analgésico, pues su dolor no disminuía luego de los primeros 60 minutos. La media se calculó solo en base a los pacientes incluidos en cada grupo no en el total de 30.

2. Hipótesis No. 2:

H a: Existe una diferencia estadísticamente significativa entre el periodo de latencia de la acción analgésica del clonixinato de lisina y el de la dipirona.

H o: El periodo de latencia de acción analgésica del clonixinato de lisina y el de dipirona es el mismo.

$$H a: \bar{X}_a \neq \bar{X}_b$$

$$H o: \bar{X}_a = \bar{X}_b$$

Para comprobar las hipótesis mencionadas se utilizó la distribución t, por medio de la siguiente fórmula

$$t' = \frac{\bar{X}_a - \bar{X}_b}{\sqrt{\frac{Exa2 + Exb2}{na + nb - 2} \left(\frac{1}{na} + \frac{1}{nb} \right)}}$$

Donde:

\bar{X}_a : Media del grupo A

\bar{X}_b : Media del grupo B

Exa2: Sumatoria de las cifras de desviación del grupo A elevadas al cuadrado.

Exb2: Sumatoria de las cifras de desviación del grupo B elevadas al cuadrado.

na: Número de pacientes en el grupo A

nb: Número de pacientes en el grupo B

Grados de libertad: na + nb - 2.

Los valores para esta fórmula se obtuvieron del cuadro número 2. Utilizando la tabla A del anexo, con un nivel de probabilidad, con un nivel de probabilidad del 5 por ciento y 50 grados de libertad (el valor se obtuvo por interpolación en la tabla), cualquier valor de t mayor de 2.010 se consideró estadísticamente significativo.

Al substituir los valores de la fórmula por los datos del cuadro 2, se obtuvo un valor de t' de 4.5 el cual es superior al valor t esperado, por lo que se rechaza la hipótesis nula (H o) y se acepta la alterna (H a).

CUADRO 3

DURACION DEL EFECTO ANALGESICO EN AMBOS GRUPOS
(Cifras absolutas)

Efecto analgésico \ Grupo	Grupo A (Dipirona)	Grupo B (Clonixinato de lisina)
Pacientes con efecto igual o mayor a 6 horas	6	19
Pacientes con efecto menor de 6 horas	18	7
Total (1)	24	26

Fuente: Boleta de recolección de datos.

(1) Nota: El total no es treinta ya que no se incluye a los pacientes que recibieron segunda dosis u otro analgésico antes de seis horas. (Ver cuadro 6)

CUADRO 4

PACIENTES A QUIENES SE ADMINISTRÓ SEGUNDA
DOSIS EN AMBOS GRUPOS

2da. dosis \ Grupo	Grupo A (Dipirona)	Grupo B (Clon. de lisina)
Antes de 6 horas	12	4
Después de 6 horas	7	5
Total	19	9
Porcentaje sobre 30 pacientes	63%	30%

Fuente: Boleta de recolección de datos.

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central

3. Hipótesis No. 3:

H a: Existe una diferencia estadísticamente significativa entre el tiempo de duración de la acción analgésica del clonixinato de lisina y el de dipirona.

H o: El tiempo de duración de la acción analgésica del clonixinato de lisina y el de dipirona es igual.

Para comprobar estas hipótesis se dividió cada grupo de pacientes en dos, si el efecto fue mayor o igual a seis horas o si fue menor de 6 horas. Los resultados se obtuvieron del cuadro número 3 y se tabularon en una tabla 2*2 de la siguiente manera:

	- Duración > o igual a 6 horas	- Duración < de 6 horas
Dipirona	18 (a)	6 (b)
Clonixinato de lisina	7 (c)	19 (d)

Se aplicó la prueba ji-cuadrada (corrección de Yates, cuya fórmula es la siguiente:

$$x^2 = \frac{N [(ad-bc) - N/2]^2}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}$$

Donde:

N: a+b+c+d.

Los grados de libertad se fijaron en 1. Utilizando la tabla B del anexo, y con 5 por ciento de probabilidad, cualquier valor obtenido mayor de 3.841 se consideró estadísticamente significativo.

Al substituir los valores de las fórmulas por los resultados del cuadro número 3, se obtuvo un x2 de 9.6 el cual es superior al valor x2 esperado de 3.841, se rechaza la hipótesis nula (H o) y se acepta la alterna (H a).

CUADRO 5

PACIENTES A QUIENES SE ADMINISTRO OTRO TIPO DE ANALGESICO

Otro Analgésico \ Grupo	Grupo A (Dipirona)	Grupo B (Clon. de lisina)
Número de pacientes que necesitaron otro tipo de analgésico. (1)	5	0
Porcentaje sobre 30 pacientes	16%	0%

Fuente: Boleta de recolección de datos.
 (1) Nota: El analgésico utilizado fué merperidina.

CUADRO 6

OCURRENCIA DE EFECTOS ADVERSOS EN AMBOS GRUPOS

Efecto Adverso \ Grupo	Grupo A (Dipirona)		Grupo B (Clon. de lisina)	
	Cifras absolutas	Porcentaje	Cifras absolutas	Porcentaje
Náusea	5	17%	2	7%
Vómitos	1	3%	1	3%
Dolor en el sitio de administración	22	73%	10	33%
Total (sobre 30 pacientes)*	26	93%	12	43%

Fuente: Boleta de recolección de datos.

* El total consiste en el número de pacientes que presentaron uno o más de los efectos adversos reportados.

4. Hipótesis No. 4:

H a: Existe una diferencia estadísticamente significativa entre el número de efectos adversos provocados por el clonixinato de lisina y los provocados por dipirona.

H o: El número de efectos adversos provocados por el clonixinato de lisina y los provocados por dipirona es el mismo.

Para comprobar estas hipótesis, los resultados obtenidos del cuadro número 6 se agruparon en una tabla 2*2 de la siguiente manera:

	-Pacientes que sí presentaron efectos adversos	-Pacientes que no presentaron efectos adversos
Dipirona	26 (a)	4 (b)
Clonixinato de lisina	12 (c)	18 (d)

Se aplicó la prueba ji-cuadrada (corrección de Yates), cuya fórmula es la siguiente:

$$\chi^2 = \frac{N [(ad - bc) - N/2]^2}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}$$

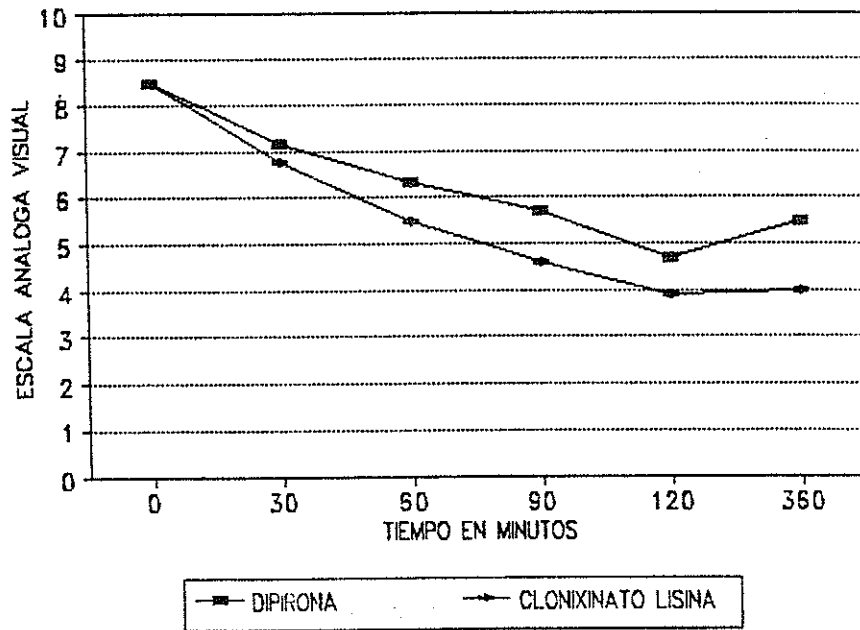
Donde:

N: a+b+c+d

Los grados de libertad se fijaron en 1. Utilizando la tabla B del anexo, y con cinco por ciento de probabilidad, cualquier valor obtenido mayor de 3.841 se consideró estadísticamente significativo.

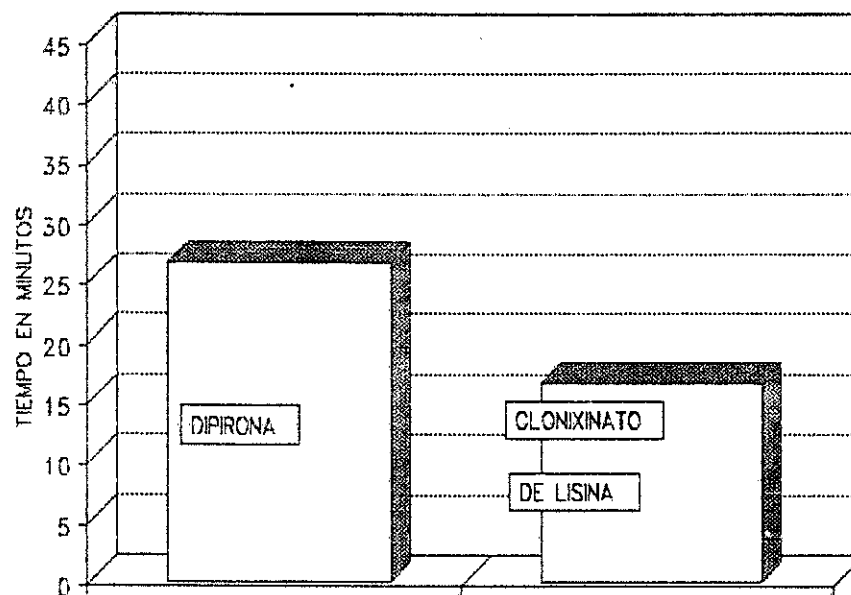
Luego de realizado el procedimiento, se obtuvo un valor χ^2 de 12.1, el cual es superior al valor esperado, por lo que se rechaza la hipótesis nula (H o) y se acepta la hipótesis alterna (H a).

GRAFICA 1: PUNTUACION MEDIA DEL DOLOR
CLONIXINATO DE LISINA Y DAPIRONA



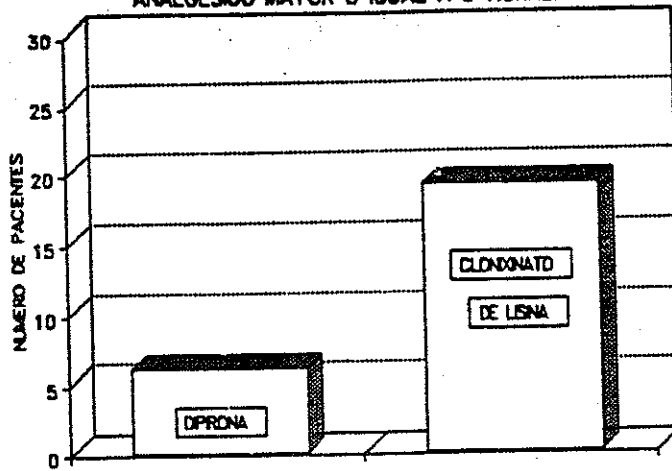
FUENTE: CUADRO NUMERO 4 DEL ANEXO

**GRAFICA 2: MEDIA DE PERIODO DE LATENCIA
DE LA ACCION ANALGESICA EN AMBAS DROGAS**



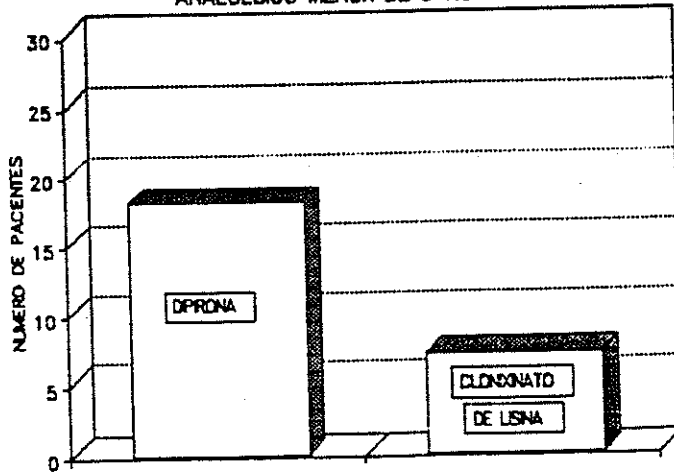
FUENTE: CUADRO NUMERO 2

GRAFICA 3: NO. DE PACIENTES CON EFECTO ANALGESICO MAYOR O IGUAL A 6 HORAS.



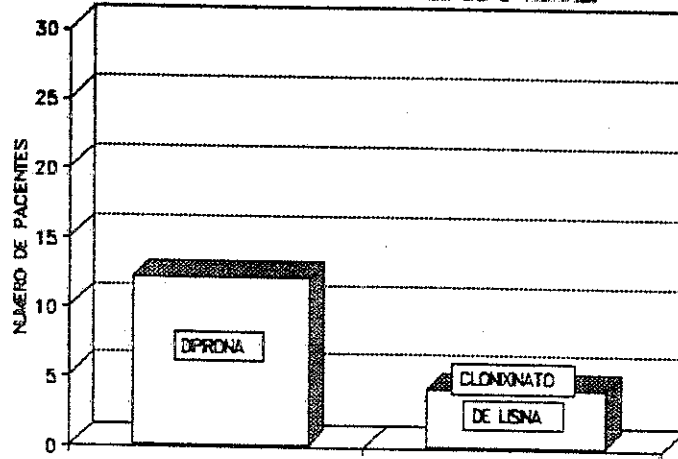
FUENTE: CUADRO NUMERO 3

GRAFICA 4: NO. DE PACIENTES CON EFECTO ANALGESICO MENOR DE 6 HORAS.



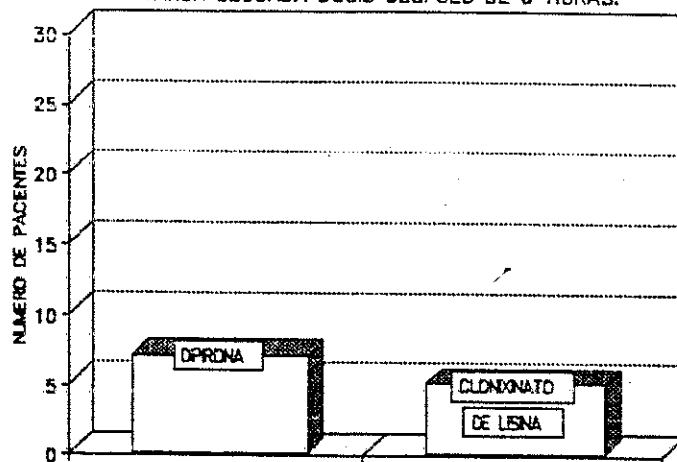
FUENTE: CUADRO NUMERO 3

GRAFICA 5: NO. DE PACIENTES QUE NECESITARON SEGUNDA DOSIS ANTES DE 6 HORAS.



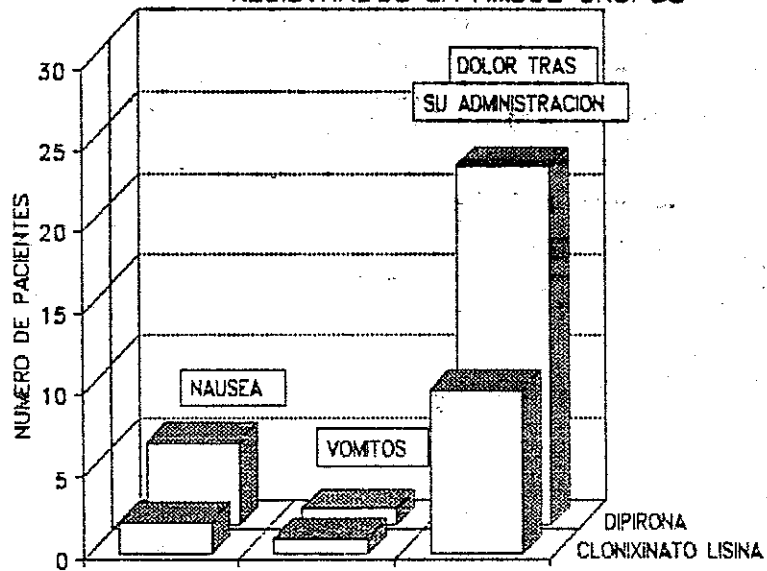
FUENTE: CUADRO NUMERO 4

GRAFICA 6: NO. DE PACIENTES QUE NECESITARON SEGUNDA DOSIS DESPUES DE 6 HORAS.



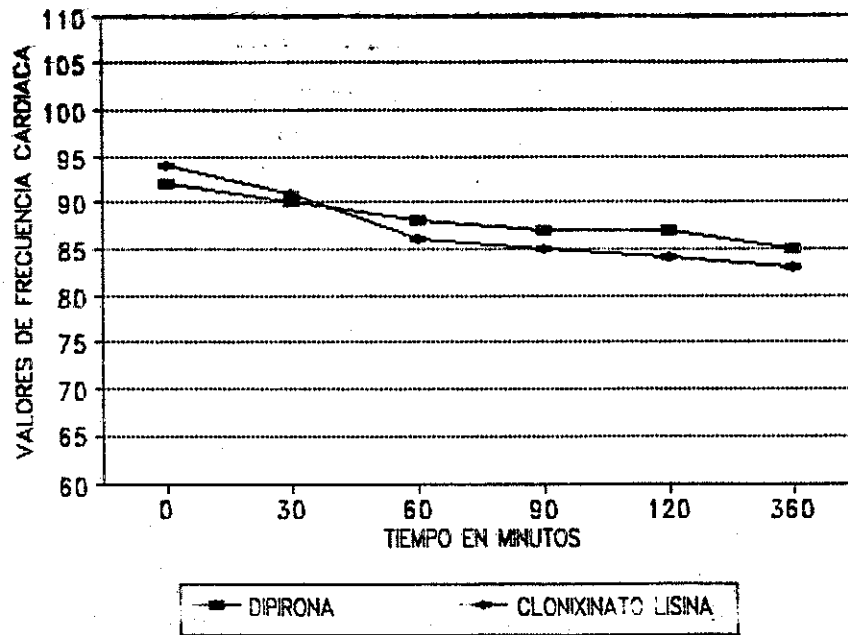
FUENTE: CUADRO NUMERO 4

GRAFICA 7: NO. DE EFECTOS ADVERSOS REGISTRADOS EN AMBOS GRUPOS



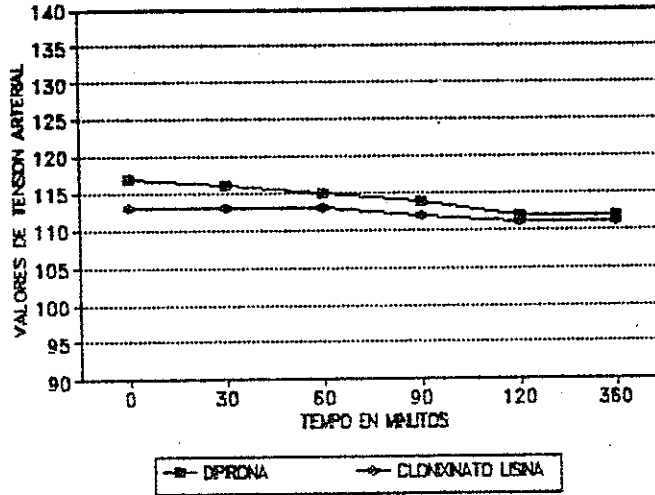
FUENTE: CUADRO NUMERO 6

GRAFICA 8: MEDIA DE FRECUENCIA CARDIACA
PARA CLONIXINATO DE LISINA Y DAPIRONA



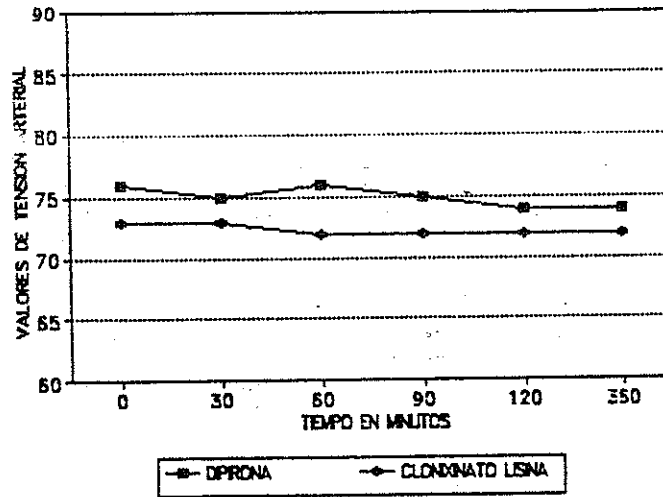
FUENTE: CUADRO NUMERO 7 DEL ANEXO

GRAFICA 9: MEDIA DE TENSION ARTERIAL
SISTOLICA PARA C. DE LISINA Y DIFRONA



FUENTE: CUADRO NUMERO 7 DEL ANEXO

GRAFICA 10: MEDIA DE TENSION ARTERIAL
DIASTOLICA PARA C. DE LISINA Y DIFRONA



FUENTE: CUADRO NUMERO 7 DEL ANEXO

VIII. ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

Se distribuyó a los pacientes de acuerdo a edad, sexo y peso, observándose que ambos grupos son similares. La edad y el peso presentan una curva de distribución normal y por lo tanto los procedimientos estadísticos a usar se hicieron basándose en la media. Para el grupo A la media de la edad fue 41 años, el peso medio de 72 Kg, 63% fueron hombres y 37% mujeres. En el grupo B la media de la edad fue 37 años, el peso medio de 73 Kg, el 43% fueron hombres y el 57% mujeres. (Ver anexos, cuadro 1).

Los diagnósticos y procedimientos quirúrgicos efectuados en ambos grupos son similares (ver anexos cuadro 2).

Las técnicas anestésicas, de acuerdo a las drogas administradas fueron utilizadas en los dos grupos con una proporción similar (ver anexos cuadro 3), excepto para diazepam + ketamina, que se administró en el grupo A únicamente a un paciente, por lo tanto esto no es representativo. Puede observarse que la mayoría de pacientes recibieron un opiáceo, fentanyl, 28 en el grupo A y 28 en el grupo B.

Se observa en el cuadro 5 del anexo y gráfica 1, que la puntuación media del dolor en la medición 0 (que es el momento previo a la administración del analgésico) es la misma para ambos grupos de pacientes, lo cual confirma la similitud de características existentes entre ambos grupos de estudio. También puede observarse que en todo momento la puntuación media del dolor para el grupo B fue menor. Esto indica, por consiguiente que el clonixinato de lisina alivió el dolor de manera más efectiva que la dipirona.

La puntuación media del grado de dolor de cada uno de los pacientes de los grupos A y B, puede observarse en el cuadro número 1. Se incluye la medición realizada en el pre-analgésico (efectuado a los 0 minutos, previa administración del analgésico correspondiente a cada grupo) y la media de las realizadas en el post-analgésico (a los 30, 60, 90, 120 y 360 minutos de administrado el analgésico). Puede observarse que algunos pacientes mantuvieron un alto grado de dolor, por lo que se administró una segunda dosis u otro analgésico; en estos pacientes sólo se incluyeron las mediciones previas a su administración y se excluyeron de algunas etapas del estudio. A los pacientes que en el grupo A recibieron una segunda dosis u otro analgésico, les fueron realizados los siguientes procedimientos quirúrgicos: Paciente nú-

úmero 5, colocación de placa de auto-compresión; número 7, lavado y debridamiento más colocación de tutores externos (tracción); número 10, colocación de placa de autocompresión; número 14, Reducción abierta; número 15, drenaje de absceso en rodilla; número 20, colocación de clavo de Steimann. A los pacientes del grupo B que también necesitaron segunda dosis les fueron realizados los siguientes procedimientos: Paciente número 6, colocación Set de Richard; número 16, colocación Set de Richard; número 18, colocación clavo de Steimann; número 19, lavado y debridamiento más colocación tutores externos (tracción). Puede observarse que aunque los procedimientos son variados la mayoría involucra hueso (osteosíntesis).

Con el objetivo de determinar si existía o no una diferencia estadísticamente significativa entre las puntuaciones post-analgésicas de ambas poblaciones se utilizó la prueba t , con los datos del cuadro 1. Luego de realizado el procedimiento, se obtuvo un valor t de 2.24, el cual es superior al valor t necesario de 2.00. Por lo tanto se debe aceptar que el punteo del dolor a lo largo de todo el post-operatorio inmediato fue mayor en el grupo A que en el grupo B siendo este resultado estadísticamente significativo. Lo anterior significa que la potencia analgésica del clonixinato de lisina es significativamente superior a la de dipirona en el post-operatorio inmediato.

El periodo de latencia de la acción analgésica (es el tiempo transcurrido entre la administración del analgésico y la obtención de su efecto analgésico), en el grupo A, el tiempo menor fue de 12 minutos, el más prolongado fue de 45 minutos y el tiempo medio fue de 26.4 minutos, lo que difiere considerablemente en 15.5 minutos de lo reportado en la revisión bibliográfica, que indica un periodo de latencia de 10.9 minutos. Para el grupo B el tiempo menor fue de 10 minutos, el más prolongado fue de 30 minutos y un tiempo medio de 16.5 minutos, el cual difiere en 3.5 minutos del tiempo medio de la latencia reportada en la literatura, que es de 13 minutos. Cinco pacientes del grupo A y tres del grupo B se excluyeron debido a que recibieron una segunda dosis ya que su dolor no aliviaba. El tiempo medio de ambos grupos fue comparado por medio de la prueba t , utilizando los datos del cuadro 2, para determinar si existía diferencia estadísticamente significativa entre ambas medias. Debido a que el valor de t obtenido de 4.5 es superior a el valor t necesario de 2.010, se aceptó que el periodo de latencia de la acción analgésica para el grupo A es mayor que el B, siendo estadísticamente significativa la diferencia de tiempo. Esto significa que

el alivio del dolor ocurre más rápido luego de la administración del clonixinato de lisina, cuando se comparó con la administración de dipirona. (Ver cuadro 2 y gráfica 2)

Se presentó la duración del efecto analgésico describiendo si fue igual o mayor de 6 horas (360 minutos), o si fue menor de 6 horas. Seis pacientes del grupo A y cuatro del grupo B se excluyeron debido a que recibieron una segunda dosis antes de la sexta hora, lo cual alteraría los resultados de no excluirse. Para determinar si existía diferencia significativa en el número de pacientes cuyo efecto analgésico fue mayor o igual de seis horas entre el grupo A y el grupo B se utilizó la prueba ji-cuadrada (corrección de Yates), con los datos del cuadro 3. Debido a que el valor obtenido de 9.69 es mayor que el valor esperado de 3.841, se acepta que el número de pacientes que obtuvieron una duración del efecto analgésico igual o mayor de 6 horas es significativamente mayor en el grupo B que en el grupo A. Lo cual significa que la duración del efecto analgésico es significativamente superior con el clonixinato de lisina en relación a la dipirona. (Ver cuadro 3, y gráficas 3 y 4)

En el grupo A, 19 de los 30 pacientes recibieron una segunda dosis (63%), de los cuales a 12 les fue administrada antes de 6 horas y a 7 a la sexta hora o después. En el grupo B, 9 de los 30 pacientes recibieron una segunda dosis (30%), de los cuales a 4 les fue administrada antes de seis horas y a 5 a la sexta hora o después. Para determinar si existía diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes del grupo A y B que recibieron o no, una segunda dosis, se utilizó la prueba ji-cuadrada (corrección de Yates), con los datos del cuadro 4. Debido a que el valor obtenido de 5.42 es mayor que el esperado de 3.841, se acepta que el número de pacientes que recibieron segunda dosis en el grupo A es mayor que en el grupo B, siendo la diferencia estadísticamente significativa. Esto significa que el clonixinato de lisina es más efectivo que la dipirona, ya que un menor número de pacientes requieren una segunda dosis de clonixinato de lisina. Es importante analizar aquí también el hecho de que el número de pacientes que necesitaron segunda dosis de clonixinato de lisina antes de las seis horas fue menor que con dipirona (4 vrs. 12), lo que corresponde a un 44% de los que necesitaron segunda dosis de clonixinato de lisina versus un 63% de los que se les administró dipirona. (Ver cuadro 4, gráficas 5 y 6).

A partir de los resultados del cuadro 4, se puede inferir que la relación costo-beneficio es más favorable

para el clonixinato de lisina que para la dipirona, ya que se requiere un menor número de dosis de medicamento, material descartable de hipodermia y tiempo del personal médico y paramédico pues un número significativamente menor de pacientes necesita una segunda dosis de clonixinato de lisina en relación a si recibieran dipirona. Además que el paciente se beneficia al no recibir inyecciones tan frecuentemente con las molestias que éstas significan, por el mayor período de duración de la analgesia del clonixinato de lisina.

El número de pacientes que después de una segunda dosis necesitaron recibir otro tipo de analgésico, debido a que luego de 30 minutos de administrada la segunda dosis el dolor no disminuía, representan el grupo en quienes el medicamento fue inefectivo. El analgésico utilizado fue meperidina, 50 mg intramuscular. Del grupo A, 5 de los 30 pacientes necesitaron meperidina (16%), y ninguno del grupo B. Por lo tanto en 16% de los pacientes del grupo A, el medicamento administrado fue inefectivo, contra 0% de los pacientes del grupo B. Ello significa que la dipirona fue inefectiva en el 16% de pacientes en quienes se administró, reafirmando así la efectividad del clonixinato de lisina. (Ver cuadro 5).

En los pacientes del grupo A que necesitaron meperidina fueron practicados los siguientes procedimientos quirúrgicos: Paciente número 5: Colocación de placa de autocompresión; número 7: lavado y debridamiento más colocación de tutores externos (tracción); número 14: Reducción abierta; número 15: drenaje de absceso en rodilla; número 20: Colocación clavo de Steimann. Como puede observarse en el cuadro número 6, estos pacientes mantuvieron un alto grado de dolor y fueron excluidos de algunas etapas del estudio.

Los resultados del cuadro 5 también demuestran que la relación costo-beneficio es más favorable para el clonixinato de lisina que para la dipirona, ya que con ésta última se requerirá tener a la mano algún analgésico tipo opiáceo, material descartable de hipodermia, y más tiempo del personal para administrarlo, y además debe tomarse en cuenta los posibles efectos secundarios que producen los opiáceos.

Se compararon los efectos adversos registrados en ambos grupos. En el grupo A, del total de 30 pacientes, 5 presentaron náuseas (17%), 1 presentó vómitos (3%), y 22 presentaron dolor en el sitio de administración (73%). En el grupo B, del total de 30 pacientes, 2 presentaron náuseas (7%), 1 presentó vómitos (3%), y 10 presentaron dolor en el sitio de administración (33%).

Ninguno presentó epigastralgia, ni hubo otro efecto adverso. Para determinar si existía diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes del grupo A y B que presentaron efectos adversos, se tomó el total de efectos adversos registrados en cada grupo y se compararon entre sí (no se tomó de manera individual cada efecto adverso, pues con frecuencias menores de 3 no es válida la prueba). Se utilizó la prueba ji-cuadrada (corrección de Yates) con los datos del cuadro 6, obteniéndose un valor de 12.1, el cual es superior al esperado de 3.841, por lo que se aceptó que en el grupo A se presentaron más efectos adversos que en el grupo B, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Se infiere que la administración de clonixinato de lisina para el tratamiento del dolor post-operatorio inmediato, se acompaña de un número significativamente menor de efectos adversos. (Ver cuadro 6 y gráfica 7).

El dolor en el sitio de administración en los pacientes del grupo B (tratados con clonixinato de lisina) se presentó cuando la velocidad de administración de la solución fue mayor de 3.3 mg/minuto, y cuando la cantidad de líquido en la solución fue menor de 125 cc. No debe administrarse en solución Hartman, pues en este tipo de solución puede precipitarse, formándose pequeños cristales que provocan dolor. Por lo tanto, el dolor tras su administración puede disminuirse tomando en cuenta lo anterior.

En el cuadro 6 del anexo se presenta una correlación de los pacientes que presentaron náusea y/o vómitos como efecto adverso y las drogas que recibieron. Se observó en el grupo A que los cinco pacientes reportados recibieron diferentes drogas; en 4 de ellos se utilizó fentanyl, sin embargo no se puede concluir que éste haya sido el responsable, pues 29 de los 30 pacientes de este grupo recibieron fentanyl, y el único que no lo recibió se le administró diazepam + ketamina, y éste también presentó náusea. En el grupo B los dos pacientes recibieron Ethrane + fentanyl; por ser un número tan pequeño de casos no se puede concluir que el anestésico haya tenido relación con estos efectos.

Los pacientes que presentaron vómitos en ambos grupos recibieron los mismos anestésicos: Ethrane + fentanyl. El Ethrane es un gas anestésico débil, por lo que provoca una anestesia superficial, y la necesidad de un mayor soporte analgésico. Esto pudo ser la causa que ambos pacientes necesitaran una segunda dosis de analgésico. Al paciente del grupo A, además de la segunda dosis de dipirona necesitó 50 mg de meperidina. Según la revisión bibliográfica, dosis mayores de 2 gramos de dipiro-

na y la meperidina pueden causar náusea y vómitos. En el paciente del grupo B, se administró una segunda dosis de clonixinato de lisina; esto correspondería a una administración mayor de 300 mgs. del analgésico, que según la literatura puede causar náusea y vómitos. Además en ambos pacientes la náusea y los vómitos pudieron haber sido provocados por el grado de dolor per se del post-operatorio inmediato.

Puede observarse que en las 6 horas en que se observaron los pacientes no ocurrieron cambios en los signos vitales (Ver cuadro 7 del anexo y gráficas 8, 9 y 10). Al administrar cualquiera de los dos medicamentos no hubo variación de la presión arterial ni aparición de taquicardia, por lo que se infiere que estos fármacos no causan trastornos cardiovasculares tras su administración en el post-operatorio inmediato.

Los signos vitales tuvieron un valor levemente menor con clonixinato de lisina que con dipirona, lo cual podría estar relacionado también con la mayor analgesia que provee el clonixinato de lisina.

A partir de los resultados obtenidos y realizado el análisis respectivo, se aceptan las hipótesis planteadas, afirmando que el clonixinato de lisina administrado por vía intravenosa en infusión continua tiene un período de latencia de acción analgésica más corto, duración de la acción analgésica más prolongada, y una mayor potencia analgésica que la dipirona administrada por vía intramuscular, causando menos náuseas, vómitos, epigastralgia y dolor en el sitio de administración.

IX. CONCLUSIONES

1. La efectividad como analgésico del clonixinato de lisina al administrarse por vía intravenosa en infusión continua fue superior a la de dipirona sódica cuando ésta se utilizó por vía intramuscular, durante el post-operatorio inmediato en pacientes operados del servicio de traumatología del Hospital General San Juan de Dios, en 1995.
2. El período de latencia de la acción analgésica es menor para el clonixinato de lisina que para dipirona sódica.
3. La duración del efecto analgésico es mayor para el clonixinato de lisina que para la dipirona sódica.
4. El número de efectos adversos registrados luego de la administración de clonixinato de lisina es menor que los registrados luego de administrar dipirona sódica.
5. La relación costo-beneficio es más favorable para el clonixinato de lisina que para la dipirona sódica.

RECOMENDACIONES

1. Promover el uso de clonixinato de lisina administrado por vía intravenosa en infusión continua para tratamiento del dolor en pacientes post-operados en el Hospital General San Juan de Dios y en otros centros quirúrgicos, por significar este medicamento más ventajas de costo-beneficio.
2. De acuerdo a los resultados de este estudio, se recomienda administrar el clonixinato de lisina a dosis de 200mg. con una velocidad de infusión no menor de 3.3 mg/min. (200mg/hora), para obtener un período de latencia más corto, y no mayor de este valor para evitar dolor en el sitio de administración. Para evitar precipitación y formación de cristales, no debe administrarse en solución Hartman, con el fin de disminuir el dolor tras su administración.
3. Efectuar más estudios comparativos sobre el tratamiento del dolor post-operatorio inmediato utilizando estos analgésicos administrados por otras vías, o bien comparando el clonixinato de lisina con otros analgésicos.
4. Difundir en nuestro medio, la enseñanza de métodos para evaluación del dolor, como la escala análoga visual, utilizada en este estudio, la cual se adapta muy bien a nuestra población debido al alto porcentaje de analfabetismo y a la pluralidad cultural existente en nuestro país.

XI. RESUMEN

Este estudio comparó la eficacia analgésica del clonixinato de lisina, intravenoso en infusión continua frente a la dipirona intramuscular, en 60 pacientes post-operados del servicio de traumatología del Hospital General San Juan de Dios, durante marzo y abril de 1995.

Se incluyeron pacientes de ambos sexos, ASA I y II, entre 18 y 75 años, que recibieron anestesia general, excluyéndose pacientes psiquiátricos, sordomudos y quienes rehusaran participar. Se dividieron dos grupos, A y B, de 30 pacientes cada uno. El grupo A recibió dipirona 1 gr. intramuscular y el B clonixinato de lisina 200 mg intravenoso, en infusión continua.

Los pacientes fueron evaluados cuando despertaban y referían dolor, por medio de una escala análoga visual, al administrar el analgésico y 30, 60, 90, 120 y 360 minutos post-administración. Se determinaron: potencia analgésica, latencia de acción analgésica y duración del efecto analgésico. Se registraron tensión arterial, frecuencia cardíaca, ocurrencia de náuseas, vómitos, epigastralgia, dolor post-administración y otros efectos adversos. Los resultados se sometieron a procedimientos estadísticos.

Se concluyó que el clonixinato de lisina, intravenoso en infusión continua, posee efectividad analgésica superior, período de latencia más corto, efecto analgésico más prolongado, y menos efectos adversos, que la dipirona intramuscular. La relación costo-beneficio fue más favorable para clonixinato de lisina que para dipirona.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Babej- Dolle, R. et al. PARENTERAL DOPYRONE VERSUS DICLOFENAC AND PLACEBO IN PATIENTS WITH ACUTE LUMBAGO OR SCIATIC PAIN. Int J. Clin. Pharmacology, April 1994; 32 (4): 204-209.
2. Bastrocchi, R. ESTUDIO FARMACODINAMICO DEL CLONIXINATO DE LISINA. Primera conferencia internacional sobre dolor. Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires. 1994: 22.
3. Bejarano, Pedro. y Osorio, Ruby. EVALUACION DEL DOLOR: DESCRIPTORES Y CUESTIONARIOS. Rev. Col. Anest. 1985; 13 (2): 321-323.
4. Bowman, W y Rand, M. . FARMACOLOGIA, BASES BIOQUIMICAS Y PATOLOGICAS. Editorial Interamericana, México. Segunda edición 1984: 16.
5. Bruera, E. . FARMACOLOGIA CLINICA DE LOS ANALGESICOS. Primera conferencia internacional sobre dolor. Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires. 1994: 12.
6. Buján, Arturo y Gancedo Héctor. ESTUDIO CLINICO DE UN ANALGESICO SINTETICO: EL CLONIXINATO DE LISINA. E.D.M. Vol. 22. 1975: 820-821.
7. Cárdenas, Fabio et al. ANESTESIA INTRAPLEURAL PARA ALIVIO Y MANEJO DEL DOLOR POST-OPERATORIO. Rev. Col. Anest. 1989; 17(2): 125-127.
8. Cayetti, Luis. EFICACIA Y TOLERANCIA DEL CLONIXINATO DE LISINA EN ESGUINCE DE TOBILLO. Primera conferencia internacional sobre dolor. Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires. 1994: 48.
9. Coderre, Terence et al. CONSECUENCIAS FISIOLOGICAS DE LA LESION TISULAR Y EL DOLOR AGUDO. Clinicas de Anestesiología de Norteamérica. Editorial Interamericana, México. 2/1992: 261,65,78.
10. Di Girolamo, G. CLONIXINATO DE LISINA EN CIRUGIA ODONTOLOGICA. Primera conferencia internacional sobre dolor. Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires. 1994: 44.
11. Etches, Richard. COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO DEL DOLOR AGUDO. Clinicas de Anestesiología de Norteamérica. Editorial Interamericana, México. 2/1992: 433-434.

12. Giroud, Jean-Paul. CLASIFICACION DE LOS ANALGESICOS. Primera conferencia internacional sobre dolor. Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires. 1994: 30.
13. Goodman Gilman, Alfred et al. LAS BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA. Editorial Panamericana, Buenos Aires. Séptima edición, 1988: 643-659.
14. Goth, Andrés. FARMACOLOGIA MEDICA. Mosby Company, España. Octava edición, 1979: 336-338.
15. Guyton, Arthur. TRATADO DE FISIOLOGIA MEDICA. Editorial Interamericana, México. Séptima edición, 1986: 590-600.
16. Hamershlak, N. et al. RETROSPECTIVE PREVALENCE OF DRUG-INDUCED AGRANULOCYTOSIS IN THE CITY OF SAO PAULO. Rev. Paul. Med. . Jan-Feb. 1993; 111(1): 294-298.
17. Heinemeyer, G. et al. THE KINETIKS OF METAMIZOL AND ITS METABOLITES IN CRITICAL CARE PATIENTS WITH ACUTE RENAL DYSFUNCTION. Eur. J. of Clin. Pharmacology. 1993; 45(5): 445-450.
18. Herrera, Jaime et al. MANEJO DEL DOLOR POST-OPERATORIO. Rev. Col. Anest. 1988; 16(3): 219-238.
19. Ispano, M. et al. ORAL CHALLENGE WITH ALTERNATIVE NON-STEROIDAL ANTIINFLAMATORY DRUGS AND PARACETAMOL IN PATIENTS INTOLERANT TO THESE DRUGS. Drugs. 1993; 46 suppl. 1: 253-6.
20. Jaeger, H; Bidlingmaier, A et al. EVALUACION DE PERDIDA DE SANGRE GASTROINTESTINAL MEDIANTE EL USO DE ERITROCITOS MARCADOS RADIATIVAMENTE CON ⁵¹CR. Primera conferencia internacional sobre dolor. Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires. 1994: 12.
21. Jurna, Ilmar. DROGAS ANTIINFLAMATORIAS NO ESTEROIDES. Primera conferencia internacional sobre dolor. Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires. 1994: 24.
22. Katz, Joel y Melzack, Ronald. Clinicas de Anestesiología de Norteamérica. Editorial Interamericana, México. 2/ 1992: 243-247.
23. Lipton, S. . CONTROL DEL DOLOR CRONICO. Ediciones Salvat, España. Primera edición, 1982: 25-63.
24. Martí, M. L. et al. EVALUATION OF LYSINE CLONIXINATE IN OSTEO-ARTHRITIS. III World Conference on clinical Pharmacology, Stockholm: Gotab, 1986: 325. Abstract 1651.

25. Martí, M. L. et al. LYSINE CLONIXINATE IN MINOR DENTAL SURGERY. *Int. J. Tissue React.* 1993; 15(5): 207-13.
26. Muriel, C. . EFFICACY OF TWO DIFFERENT INTRAMUSCULAR DOSES OF DIPYRONE IN ACUTE RENAL COLIC. *Methods. Find. Exp. Clinical. Pharmacology.* September, 1993; 15(7): 465-469.
27. Nasswetter, Gustavo. EFICACIA Y TOLERANCIA DEL CLONIXINATO DE LISINA EN GONARTROSIS. Primera conferencia internacional sobre dolor. Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires. 1994: 46.
28. Organización Mundial para la Salud. CONCEPTOS ANALGESICOS. Texto en la O. M. S. . Número 5: 6-14.
29. Ortí, Eduardo. RADIOFARMACOLOGIA Y MECANISMO DE ACCION DEL CLONIXINATO DE LISINA. Primera conferencia internacional sobre dolor. Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires. 1994: 20.
30. Paeile, Carlos et al. EVALUACION DEL EFECTO ANTINOCICEPTIVO CENTRAL PRODUCIDO POR ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES EN EL REFLEJO DE FIBRAS C. Primera conferencia internacional sobre dolor. Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires. 1994: 42.
31. Panos, Larry y Panos, Anthony. BLOQUEO LOCAL Y REGIONAL DEL DOLOR AGUDO. *Clinicas de Anestesiología de Norteamérica.* Editorial Interamericana, México. 2/1992: 355-364.
32. Faredes, H. et al. THE USE OF INTRAVENOUS LYSINE CLONIXINATE FOR RAPID PAIN RELIEF: AN OPEN CLINICAL STUDY. *Current Therapeutic Research*, July 1986; 40(1): 86-90.
33. Pereira, José et al. COMPARACION DEL EFECTO ANALGESICO DEL CLONIXINATO DE LISINA CON UN HIPNO-ANALGESICO. *E.D. M.* Vol. 50. 1978: 6-23.
34. Pérez, E. . UTILIZACION DE UN ANALGESICO NO NARCOTICO EN ORTOPEDIA Y TRAUMATOLOGIA. Hospital Angel Padilla, San Miguel Tucumán, Argentina. 1980.
35. Peskar, B. A. et al. PROSTAGLANDINAS Y COMPUESTOS RELACIONADOS. Primera conferencia internacional sobre dolor. Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires. 1994: 12.
36. Pico, et al. CONTRIBUCION DE LA FARMACOCINETICA DEL CLONIXINATO DE LISINA EN UN MODELO MULTICOMPARTIMENTAL. *Prensa médica argentina*, Vol. 64 (1). 1977: 20-23.

37. Ready, Brian et al. DEVELOPMENT OF AN ANESTHESIOLOGY-BASED POST-OPERATIVE PAIN MANAGEMENT SERVICE. *Anesthesiology*. Jan 1988; 68(1): 100-106.
38. Reynolds, James. MATINDALES, THE EXTRA PHARMACOPEDIA. Pharmaceutil press, London. 1982: 251.
39. Rodriguez, M. et al. EFFICACY AND TOLERANCE OF ORAL DIPHENONE VERSUS ORAL MORPHINE FOR CANCER PAIN. *Eur. J. of Cancerology*. 1994; 30(A)5: 584-587
40. Rondón, C. et al. A COMPARISON OF PREOPERATIVE AND POST-OPERATIVE LYSINE CLONIXINATE ADMINISTRATION FOR SUPPRESSION OF POSTOPERATIVE PAIN IN BREAST CANCER SURGERY. 7th World Congress on Pain, Paris 1993.
41. Rubio, Modesto. FARMACOCINETICA DEL CLONIXINATO DE LISINA. Primera conferencia internacional sobre dolor. Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires. 1994: 18.
42. Sandoval, Juan. ANALGESIA POST-OPERATORIA CON KETAMINA. Tesis (Médico y cirujano). Universidad de San Carlos. Facultad de Ciencias de Médicas. 1989.
43. Schmeider. G. et al. OBSERVER-BLIND STUDY WITH METAMIZOL VERSUS TRAMADOL AND BUTYLSCOPOLAMINE IN ACUTE BILIARY COLIC PAIN. *Arzneimittelforschung*. Nov. 1993: 43(11): 1216-21.
44. Shulman, Mark. ANALGESICOS NUEVOS PARA ADMINISTRACION GENERAL. *Clinicas de Anestesiología de Norteamérica*. Editorial Interamericana, México. 2/1992: 315.
45. Sosnowski, M et al. RECEPTORES, VIAS NERVIOSAS Y MECANISMOS DE DOLOR. *Clinicas de Anestesiología de Norteamérica*. Editorial Interamericana, México. 2/1992: 223-225.
46. Tonussi, C.R. y Ferreira, S.H. . MECHANISM OF DICLOFENAC ANALGESIA. *Europeana J. of Pharmacology*, Jan 1994; 251 (2-3): 173-179.
47. Vlahov, V. . FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA DE LOS ANALGESICOS NO-NARCOTICOS. Actualización en investigación de analgésicos no narcóticos. Gerber y Nappi editores. Fiuggi, Italia. 1992: 21-25.
48. Wyngaarden, J. et. al. MEDICINA INTERNA DE CECIL. Ed. Interamericana, México. 18a. Edición 1991: 117-118.
49. Yuthavong, Kitima. EFICACIA COMPARATIVA: ACETAMINOFEN Y DIFENONA. Symposium Internacional sobre analgésicos y antipiréticos, México 1990.

REFERENCIAS DE ESTADISTICA.

1. Downie, N. y Heath, R. . METODOS ESTADISTICOS APLICADOS. Editorial Harla, México. Primera Edición, 1981.
2. Polit, D. y Hungler, B. . INVESTIGACION CIENTIFICA EN CIENCIAS DE LA SALUD. Editorial Interamericana, México. Segunda Edición, 1985.
3. Wayne, Daniel. BIDEADISTICA. Editorial Limusa, México. Tercera Edición, 1987.

XIII. ANEXOS



CUADRO 1

EDAD, SEXO Y PESO DE LOS PACIENTES DE LOS GRUPOS A Y B

Número de paciente	Grupo A (Dipirona)			Grupo B (Clon. de lisina)		
	Edad	Sexo	Peso(Kg)	Edad	Sexo	Peso(Kg)
1	32	M	71	30	F	100
2	21	M	65	18	F	60
3	32	M	71	69	F	80
4	33	M	69	34	F	82
5	34	F	70	34	M	72
6	31	M	100	36	M	66
7	23	M	66	19	M	65
8	49	M	70	26	F	59
9	19	M	60	49	F	75
10	20	M	65	32	M	65
11	18	M	60	55	M	55
12	23	M	75	72	F	100
13	75	M	70	27	F	72
14	35	F	66	65	F	70
15	28	F	70	30	F	90
16	75	M	76	34	M	65
17	27	M	60	33	F	57
18	66	M	73	24	F	69
19	36	M	76	29	M	77
20	49	F	90	43	F	85
21	56	F	90	25	F	66
22	51	M	65	66	M	71
23	63	F	80	30	F	55
24	30	F	100	62	M	92
25	49	F	85	20	M	65
26	57	M	60	21	M	62
27	20	M	90	18	F	64
28	62	F	90	17	M	82
29	49	F	100	30	F	100
30	60	F	75	28	F	65
Total:	Edad	Peso		Edad	Peso	
Grupo A: 30	Media: M:19	Medio:		Media: M:13	Medio:	
Grupo B: 30	41 años F:11	72 Kg.		36 años F:17	73 Kg.	

Fuente: Boleta de recolección de datos.

CUADRO 2

DIAGNOSTICOS Y PROCEDIMIENTOS QUIRURGICOS DE PACIENTES DEL GRUPO A

Dx* \ Qx**	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
Fracturas expuestas	5			1							
Fx(1) miembro superior			2	1	1						
Fx miembro inferior				4	1	3	1				
Fx maxilar									2		
Presencia de material osteosintesis								3			
Area cruenta secundaria a trauma	2										
Pseudoartrosis, tibia				1							
Túnel del carpo										1	
Esclerosis tibiorótula											1
Absceso en rodilla		1									
TOTAL: 30	7	1	2	7	2	3	1	3	2	1	1

Fuente: Boleta de recolección de datos. (1) Fx: Fractura.

* Dx: Diagnóstico.

** Descripción de los procedimientos: A. Lavado y debridamiento. B. Drenaje de absceso. C. Clavo de Steimann. D. Reducciones y colocación de tracción. E. Placa de autocompresión. F. Set de Richard. G. Prótesis de Austin-Moore. H. Extracción de material de osteosintesis. I. Bloqueo máxilo-mandibular. J. Liberación del túnel del carpo. K. Resección de tendón tibio-rotuliano.

CUADRO 3

DIAGNOSTICOS Y PROCEDIMIENTOS QUIRURGICOS DE PACIENTES DEL GRUPO B

Dx* \ Qx**	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
Fracturas expuestas	4		3									
Fx(1) miembro superior		2	1	1						1		
Fx miembro inferior				1	4	3			1			2
Fx maxilar								1				
Presencia de material osteosíntesis							1					
Area cruenta secundaria a trauma	1											
Lujación glenohumeral		1										
Necrosis en un área o miembro											3	
TOTAL: 30	5	3	4	2	4	3	1	1	1	1	3	2

Fuente: Boleta de recolección de datos. (1) Fx: Fractura

* Dx: Diagnóstico.

** Descripción de los procedimientos: A. Lavado y debridamiento. B. Clavo de Steimann. C. Reducciones y colocación de tracción. D. Placa de autocompresión. E. Set de Richard. F. Prótesis de Austin-Moore. G. Extracción de material de osteosíntesis. H. Bloqueo máxilo-mandibular. I. Colocación de tornillo. J. Resección de cabeza de radio. K. Amputaciones. L. Clavo de Kuntcher.

CUADRO 4
TECNICAS ANESTESICAS UTILIZADAS EN LOS GRUPOS A Y B

Técnica Anestésica \ Grupo	Grupo A (Dipirona)	Grupo B (Clonixinato de lisina)
General Inhalada con Halotano	1	2
General balanceada: Halotano + fentanyl	10	10
General balanceada: Ethrane + fentanyl	4	9
General intravenosa fentanyl + tiopental	14	9
General intravenosa diazepam + ketamina	1	0
TOTAL DE PACIENTES	30	30

Fuente: Boleta de recolección de datos.

CUADRO 5
PUNTUACION MEDIA DEL DOLOR CONFORME EL TRANSCURSO DEL TIEMPO EN EL POST-OPERATORIO INMEDIATO DE LOS GRUPOS A Y B

Tiempo en minutos	Media de las mediciones del grupo A (Dipirona)	Media de las mediciones del grupo B (Clon. de lisina)
0	8.5	8.5
30	7.15	6.75
60	6.3	5.5
90	5.7	4.6
120	4.68	3.9
360	5.5	4.01

Fuente: Boleta de recolección de datos.

CUADRO 6
CORRELACION EFECTO ADVERSO/ANESTESICOS EN LOS GRUPOS A Y B

GRUPO A (Dipirona)			GRUPO B (Clonixinato lisina)		
No. de paciente	Efectos adversos	Drogas administradas	No. de Paciente	Efectos adversos	Drogas administradas
1	Náusea y vómitos	Ethrane+fentanyl, meperidina*	1	Náusea y vómitos	Ethrane+fentanyl, 2da. de c. de lisina*
2	Náusea	Halotano + fentanyl	2	Náusea	Ethrane +fentanyl
3	Náusea	Fentanyl + tiopental			
4	Náusea	Halotano + Fentanyl			
5	Náusea	Diazepam + Ketamina			

Fuente: Boleta de recolección de datos

La meperidina y la 2da. dosis de clonixinato de lisina se administraron en el post-operatorio inmediato.

CUADRO 7
VALORES MEDIOS DE FRECUENCIA CARDIACA Y TENSION ARTERIAL REGISTRADOS DURANTE LAS MEDICIONES DE DOLOR EN LOS GRUPOS A Y B

Tiempo en minutos	Frecuencia cardiaca(Lat/min)		Tensión arterial(mm/Hg)	
	Grupo A	Grupo B	Grupo A	Grupo B
0	92	94	117/76	113/73
30	90	91	116/75	113/73
60	88	86	115/76	113/72
90	87	85	114/75	112/72
120	87	84	112/74	111/72
360	85	83	112/74	111/72

Fuente: Boleta de recolección de datos.

BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

1.

REGISTRO:
CASO NO:
GRUPO:

NOMBRE: EDAD: SEXO:
 DIAGNOSTICO: ANESTESIA:
 PESO:
 FECHA: HORA DE INGRESO:

HORA D: ADMINISTRACION DE FARMACO
 MEDICION: CENTIMETROS
 PULSO: TENSION ARTERIAL:

SIENDE ALIVIO YA? Si la respuesta es si anotar hora.
 SI HORA:

30 MINUTOS: MEDICION: CMS.
 PULSO: TENSION ARTERIAL:

60 MINUTOS: MEDICION: CMS.
 PULSO: TENSION ARTERIAL:

90 MINUTOS: MEDICION: CMS.
 PULSO: TENSION ARTERIAL:

120 MINUTOS MEDICION: CMS.
 PULSO: TENSION ARTERIAL:

360 MINUTOS MEDICION: CMS.
 PULSO TENSION ARTERIAL

PRESENCIA DE:

- NAUSEAS	SI	NO
- VOMITOS	SI	NO
- EPIGASTRALGIA	SI	NO
- DOLOR EN EL SITIO DE ADMINISTRACION DEL MEDICAMENTO	SI	NO

SE ADMINISTRO SEGUNDA DOSIS:

SI

NO

HORA DE ADMINISTRACION:

OBSERVACIONES:

- OTROS EFECTOS SECUNDARIOS DEMOSTRADOS:

GUATEMALA,

1995

NOTA DE AUTORIZACION

Por medio de la presente autorizo participar en el estudio: "TRATAMIENTO DE DOLOR POST-OPERATORIO CON CLONIXINATO DE LISINA", que será realizado por el bachiller Miguel René Rodríguez en el periodo post-operatorio.

Hago constar que estoy enterado y de acuerdo:

Nombre y firma o huella digital

Cédula de vecindad #

Registro clínico #

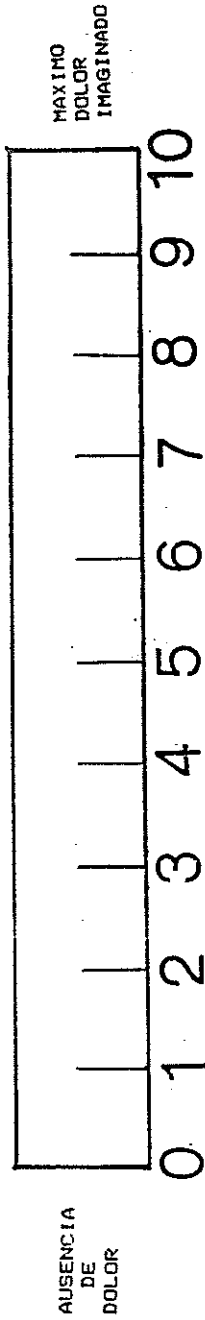
Tabla A.
Distribución de probabilidad F

gl	.05	.02	.01	.001
1	12.706	31.821	63.657	636.619
2	4.303	6.965	6.925	31.598
3	3.182	4.541	5.841	12.941
4	2.776	3.747	4.604	8.610
5	2.571	3.365	4.032	6.659
6	2.447	3.143	3.707	5.959
7	2.365	2.993	3.499	5.405
8	2.306	2.896	3.355	5.041
9	2.252	2.821	3.250	4.781
10	2.228	2.764	3.169	4.587
11	2.201	2.718	3.106	4.437
12	2.179	2.681	3.055	4.318
13	2.160	2.650	3.012	4.221
14	2.145	2.624	2.977	4.140
15	2.131	2.602	2.947	4.073
16	2.120	2.583	2.921	4.015
17	2.110	2.567	2.899	3.965
18	2.101	2.552	2.878	3.922
19	2.093	2.539	2.861	3.883
20	2.086	2.528	2.845	3.850
21	2.080	2.518	2.831	3.819
22	2.074	2.508	2.819	3.792
23	2.069	2.500	2.807	3.767
24	2.064	2.492	2.797	3.745
25	2.060	2.485	2.787	3.725
26	2.056	2.479	2.779	3.707
27	2.052	2.473	2.771	3.690
28	2.048	2.467	2.763	3.674
29	2.045	2.462	2.756	3.659
30	2.042	2.457	2.750	3.646
40	2.021	2.423	2.704	3.551
60	2.000	2.390	2.660	3.460
120	1.980	2.358	2.617	3.373
∞	1.960	2.326	2.576	3.291

gl grado de libertad

TABLA B

g.l.	$\chi^2_{.005}$	$\chi^2_{.025}$	$\chi^2_{.05}$	$\chi^2_{.90}$	$\chi^2_{.95}$	$\chi^2_{.975}$	$\chi^2_{.99}$	$\chi^2_{.995}$
1	.0000393	.000982	.00293	2.706	3.841	5.024	6.635	7.879
2	.0100	.0506	.103	4.605	5.991	7.378	9.210	10.597
3	.0717	.216	.352	6.251	7.815	9.348	11.345	12.838
4	.207	.484	.711	7.779	9.488	11.143	13.277	14.860
5	.412	.831	1.145	9.236	11.070	12.832	15.086	16.750
6	.676	1.237	1.635	10.645	12.592	14.449	16.812	18.548
7	.989	1.690	2.167	12.017	14.067	16.013	18.475	20.278
8	1.344	2.180	2.733	13.362	15.507	17.535	20.090	21.955
9	1.735	2.700	3.325	14.684	16.919	19.023	21.666	23.589
10	2.156	3.247	3.940	15.987	18.307	20.483	23.209	25.188
11	2.603	3.816	4.575	17.275	19.675	21.920	24.725	26.757
12	3.074	4.404	5.226	18.549	21.026	23.336	26.217	28.300
13	3.565	5.009	5.892	19.812	22.362	24.736	27.688	29.819
14	4.075	5.629	6.571	21.064	23.685	26.119	29.141	31.319
15	4.601	6.262	7.261	22.307	24.996	27.488	30.578	32.801
16	5.142	6.908	7.962	23.542	26.296	28.845	32.000	34.267
17	5.697	7.564	8.672	24.769	27.587	30.191	33.409	35.718
18	6.265	8.231	9.390	25.989	28.869	31.526	34.805	37.156
19	6.844	8.907	10.117	27.204	30.144	32.852	36.191	38.582
20	7.434	9.591	10.851	28.412	31.410	34.170	37.566	39.997
21	8.034	10.283	11.591	29.615	32.671	35.479	38.932	41.401
22	8.643	10.982	12.338	30.813	33.924	36.781	40.289	42.796
23	9.260	11.688	13.091	32.007	35.172	38.076	41.638	44.181
24	9.886	12.401	13.848	33.196	36.415	39.364	42.980	45.558
25	10.520	13.120	14.611	34.382	37.652	40.646	44.314	46.928
26	11.160	13.844	15.379	35.563	38.885	41.923	45.642	48.290
27	11.808	14.573	16.151	36.741	40.113	43.194	46.953	49.645
28	12.461	15.308	16.928	37.916	41.337	44.461	48.278	50.993
29	13.121	16.047	17.708	39.087	42.557	45.722	49.588	52.336
30	13.787	16.791	18.493	40.256	43.773	46.979	50.892	53.672
35	17.192	20.569	22.465	46.059	49.802	53.203	57.342	60.275
40	20.707	24.433	26.509	51.805	55.758	59.342	63.691	66.766
45	24.311	28.366	30.612	57.505	61.656	65.410	69.957	73.166
50	27.991	32.357	34.764	63.167	67.505	71.420	76.154	79.490
60	35.535	40.482	43.188	74.397	79.082	83.298	88.379	91.952
70	43.275	48.758	51.739	85.527	90.531	95.023	100.425	104.215
80	51.172	57.153	60.391	96.578	101.879	106.629	112.329	116.321
90	59.196	65.647	69.126	107.565	113.145	118.136	124.116	128.299
100	67.328	74.222	77.929	118.498	124.342	129.561	135.807	140.169



ESCALA ANALOGA VISUAL (Escala 1:0.5)

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central