

11202

UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

117

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE
POSTGRADO.

207

ANALGESIA EN EL POST-OPERATORIO
CON GLONIXIMATO DE LISINA VS.
DIPIRONA.

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el título de
MEDICO ANESTESIOLOGO
p r e s e n t a

DR. EMILIO RODRIGUEZ MATAMOROS

Hospital General "Dr. Gonzalo Castañeda"

I . S . S . S . T . E .

México, D. F.

1990 - 1993

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

DR. EFRAIN PALACIOS QUINTERO.
Coordinador de Enseñanza e Investigación.
Hospital General "Dr. Gonzalo Castañeda".

I S S S T E

DR. JOSE A. ECHEGOYEN VERDEJO.
Jefe del Servicio de Anestesiología.
Hospital General "Dr. Gonzalo Castañeda".

I S S S T E

ASESORES.

DRA. MARIA SOLEDAD GONZALEZ S.
Médico Especialista del Servicio de Anestesiología.
Hospital General "Dr. Gonzalo Castañeda".

I S S S T E

DR. JORGE DOMINGUEZ R.
Médico Especialista del Servicio de Anestesiología.
Hospital General "Dr. Gonzalo Castañeda".

I S S S T E

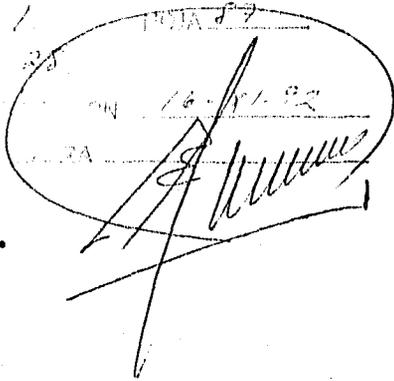
DR. JESUS ARIZMENDI G.
Médico Especialista del Servicio de Anestesiología.
Hospital General "Dr. Gonzalo Castañeda".

I S S S T E

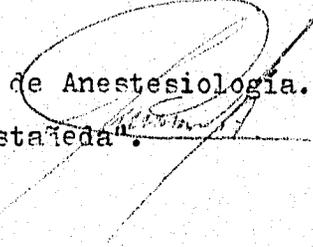
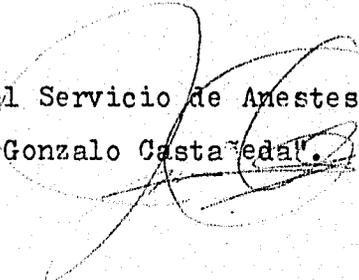
DR. JOSE A. ECHEGOYEN VERDEJO.
Jefe del Servicio de Anestesiología.
Hospital General "Dr. Gonzalo Castañeda".

I S S S T E

LIBRO NÚM. 1 /
FOLIO NÚM. 23
FECHA DE EMISIÓN 16-11-92
MOTIVO DE EMISIÓN RA



Mra. Soledad Gonzalez S.



DEDICATORIA .

A MI MADRE:

TEODORA, ARTIFICE DE MI FORMACION.

A MI ESPOSA:

MA. DE LOURDES, POR SU AMOR Y APOYO.

A MIS HIJAS:

MA. DE LOURDES, MARIANA ROSALIA,
POR LA BENDICION DE TENERLAS.

A:

ADAN, EVA, MA. VICTORIA, ANA, ESTELA, ANGELA, AURELIA,
MA. DEL SOCORRO, ANTONIO Y HERIBERTO.
POR SU APOYO Y CONFIANZA.

A TODOS MIS MAESTROS:

POR SU ENSEÑANZA, AMISTAD Y CONSEJOS.

C O N T E N I D O .

I.- OBJETIVOS.

II.- INTRODUCCION.- MARCO DE REFERENCIA.

III.- MATERIAL Y METODOS.

IV.- RESULTADOS.

V.- CONCLUSIONES.

VI.- DISCUSION.

VII.- BIBLIOGRAFIA.

I.- OBJETIVOS .

GENERAL :

- Conocer el efecto analgésico del clonixinato de lisina para aliviar el dolor post-operatorio Vs. la dipirona.
- Obtener el título de Médico Anestesiólogo, con la presentación de este trabajo.

ESPECIFICOS :

- I.- Valorar el efecto analgésico del clonixinato de lisina y la dipirona en base a una escala visual al dolor.
- II.- De acuerdo al resultado, generalizar el uso del clonixinato de lisina.
- III.- Conocer si el clonixinato de lisina tiene efectos colaterales.

II.- INTRODUCCION .- MARCO DE REFERENCIA.

DOLOR

un problema demasiado común

Ver, oír, oler, gustar - todas las percepciones sensitivas llegan al cerebro en forma de impulsos eléctricos, en donde son registradas, percibidas y, generalmente, se actúa sobre ellas.

El dolor es un fenómeno similar y desafortunadamente demasiado común; la acción o respuesta a este estímulo, mediada a través del cerebro, usualmente está dirigida a eliminar la causa.

El dolor, frecuentemente acompañado por malestar, alteraciones cardiorrespiratorias y desórdenes en la actividad intestinal, es una de las razones más comunes por las que los pacientes consultan a un doctor. A pesar de nuestro imperfecto entendimiento del proceso del dolor y de las preguntas que aún no se resuelven respecto al tratamiento del dolor, los pacientes esperan que su médico les proporcione un alivio rápido y efectivo para su dolor.

ORIGEN DEL DOLOR, TRANSMISION E INTERPRETACION.

La transmisión del mensaje del dolor del sitio de origen a un punto de conciencia y la reacción es un proceso complejo. Una visión moderna incluye algo sobre cada uno de lo siguiente:

I.- Receptores del dolor. Anatómicamente los receptores-

al dolor son entidades no específicas. Existen como terminaciones nerviosas libres, comparados a receptores más especializados tales como los corpúsculos de Pacinian relacionados al tacto. Pueden ser activados directamente por estímulos mecánicos o térmicos o secundariamente por liberación química dentro del líquido extracelular como una consecuencia de daño tisular. La presencia local de prostaglandinas parece ser que sensibiliza a todos los receptores nociceptivos. La aspirina inhibe la síntesis de prostaglandinas y reduce el dolor de la inflamación en el sitio de su origen. La sustancia P. también juega un papel en un sitio periférico. Es transportada distalmente en axones periféricos y su liberación es en terminaciones nerviosas periféricas, así como terminaciones centrales en la médula espinal. Otras sustancias las cuales activan -- los receptores al dolor incluyen histamina, bradicinina, serotonina, acetilcolina y norepinefrina. El vaso espasmo, la acidosis y el incremento en el potasio extracelular, también juegan un papel significativo en el inicio y perpetuación de la entrada nociceptiva.

II.- Nervios aferentes.- La entrada aferente del dolor viaja por nervios somáticos así como por el sistema nervioso autónomo. Estas fibras aferentes del dolor, parecen un complejo cable telefónico están interrelacionadas con muchas otras especies de fibras aferentes y eferentes. Numerosas drogas se han propuesto y a menudo utilizado para juzgar el bloqueo del impulso en su transmisión aferente del dolor respetando otras sensaciones. Ninguno de estos intentos ha sido exitoso. Algunas fibras aferentes del dolor son mielinizadas y de pequeño diámetro y se conocen como fibras A-delta. Son del orden de -

2 a 6 micras de diámetro y transmiten impulsos a una velocidad de 5 a 30 m/seg. Otras fibras aferentes del dolor no son mielinizadas y se conocen como fibras C. Estas fibras C son de .5 a 2 micras de diámetro y transmiten impulsos a razón de 1 a m/seg. Estas fibras aferentes eventualmente alcanzan el neuroeje central y se acercan a la médula espinal por vía de los ganglios de la raíz dorsal.

III.- Ganglios de la raíz dorsal. Esta estructura está localizada dentro del canal vertebral. Microscópicamente es el sitio de residencia de la neurona o cuerpo celular de los nervios sensoriales aferentes. Estos cuerpos celulares tienen -- axones, los cuales tienen forma de T con una extremidad aferente larga como receptor de la neurona y una eferente corta, lleva el mensaje centralmente al cuerno dorsal de la médula espinal. El ganglio de la raíz dorsal no es el sitio primario de acción de las drogas analgésicas.

IV.- Cuerno dorsal. Es comúnmente apreciado que la médula espinal está organizada en materia gris y blanca. En cortes -- la materia gris tiene forma de mariposa y es característicamente subdividida en asta dorsal, una zona intermedia y una asta ventral. En 1952 Bror Rexed propuso nuevas subdivisiones clasificando en 10 capas o láminas las cuales está numeradas de forma dorsal a ventral por números romanos I a X. El asta dorsal contiene las primeras cinco de estas láminas de Rexed. -- Las fibras aferentes del dolor primero entran a la médula espinal, normalmente bifurcadas y ascienden o descienden por uno de los 3 segmentos espinales en la materia blanca del tracto de Lissauer. Entonces penetran la materia gris para terminar-

en neuronas intermedias pequeñas o el largo tracto espino talámico ascendente. Las fibras C no mielinizadas tienden a terminar en las capas de Rexed mas superficiales lo mismo que -- las fibras A-delta. La lámina V tiene neuronas con conexiones dendríticas difusas con aferencias para el tacto y dolor. Estas están referidas como neuronas de amplio rango dinámico o causa de su sensibilidad para una variedad de entradas sensoriales. Son una encrucijada crítica donde las entradas aferentes nociceptivas periféricas primero se reúnen descendiendo (del cerebro) e inhibiendo (modulando) aferencias. Un método de investigación fascinante para determinar la terminación de varias aferencias del dolor es siguiendo el transporte -- anterogrado de la inyección intraaxonal de la peroxidasa de rábano.

V.- Neuronas secundarias. Después de que los nervios aferentes hacen contacto sináptico con las neuronas secundarias y terciarias se proyectan arriba en la médula espinal de manera cruzada y no cruzada, así se inicia la extremidad espinal de la vía aferente del dolor. Cuando el mensaje del dolor se comunica arriba de la médula espinal, esta puede pasar por -- vía de dos subdivisiones principales, dentro del tracto espino-talámico de la médula. Estas son conocidas como el tracto neoespinothalámico y el tracto paleoespinothalámico. El tracto neoespinothalámico manda mensajes de dolor hacia el tálamo y -- es el responsable primario para comunicar esta especie de información acerca del estímulo doloroso el cual es descrito como dolor primario. Este dolor primario es específico, localizado e identificable en calidad, intensidad y localización -- del estímulo. El tracto paleoespinothalámico por otra parte co

munica el dolor secundario. Este dolor es llevado centralmente por fibras C no mielinizadas y está descrito como la esencia vaga y desagradable del dolor. Es el daño del dolor y es el componente del mismo el cual es afectado primariamente por los opiáceos en nuestras maniobras terapéuticas. El tracto paleoespinotalámico es polisinántico y tiene interacción extensa con el sistema reticular activador cuando asciende de la médula espinal y entra al cerebro. Después de entrar al cerebro medio, hay proyecciones difusas finales hacia las áreas límbica y subcortical. El tracto neoespinotalámico después de ascender al tálamo, eventualmente termina en proyecciones hacia la corteza somato sensorial, donde proporciona información mas específica de la calidad y localización del dolor, como se describe arriba.

VI.- Centro talámico. Es el área anatómica mas confusa del procesamiento en el cerebro medio y tálamo. Esta es obviamente una área difícil al acercamiento con analgésicos tópicos en el hombre. Numerosos estudios en animales, sin embargo muestran el efecto de aplicación directa de drogas dentro del sistema ventricular. La extrapolación de tales estudios a la experiencia humana, está cargada con problemas, pero parece ser que hay una influencia fuertemente inhibitoria, la cual está generada aquí y desciende hacia la médula para modular el mensaje de dolor, el cual se está recibiendo en los niveles de la médula espinal.

VII.- Corteza somatosensorial. Es el sitio final de la percepción del dolor y quizá no la única pero esto es ciertamente distinto en la experiencia humana. Nos permite cambiar-

la información de la naturaleza del dolor, aunque siempre -- falta algo en la descripción y definición. Los centros corti-- cales son responsables del conocimiento de la realidad del -- dolor, pero también introducen el componente emocional del do-- lor. Aunque es el último sitio de integración de cualquier -- experiencia dolorosa, no es un sitio apropiado para muchas de nuestras maniobras terapéuticas directas.

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DEL DOLOR.

El tratamiento farmacológico completo del dolor implica -- un amplio rango de drogas de diferentes potencias y mecanis-- mos de acción. Sin embargo, este rango de opciones no necesari-- mente implica que el dolor puede ser manejado con algún -- grado de facilidad. Más bien refleja los esfuerzos que se es-- tán llevando a cabo para optimizar el tratamiento del dolor y para reducir los riesgos que implica la administración de --- ciertos agentes. Las drogas de este tipo incluyen: analgési-- cos, drogas psicotrópicas, anestésicos locales, drogas anti-- epilépticas, antiespasmódicos, drogas anti-inflamatorias - -- (NSAIS), antagonistas de calcio, bloqueadores beta.

En lo que se refiere a drogas analgésicas, anteriormente-- se hacia una distinción entre analgésicos "débiles" y "fuer-- tes".

Después de que se conocieron los mecanismos de acción fun-- damentalmente diferentes de estos dos grupos de sustancias, - en la actualidad la distinción entre analgésicos débiles y -- fuertes ya no tiene justificación, específicamente porque con-- dujo a falsas interpretaciones. Por ejemplo, un analgésico de los llamados "débiles" puede ser efectivo para tratar un do--

lor severo; el ácido acetilsalicílico es muy efectivo en el tratamiento de dolor causado por metástasis de huesos y diclofenac para el tratamiento de cólico ureteral agudo severo.

Así, es más apropiada la clasificación en analgésicos que actúan periféricamente (es decir, en el nociceptor) y analgésicos que actúan centralmente (es decir, dentro del sistema nervioso central). Actualmente se ha adoptado esta clasificación en opioides y no opioides en la nomenclatura internacional.

Conforme al mecanismo específico de acción, estos dos grupos se usan con frecuencia para diferentes indicaciones y tener un número de efectos colaterales típicos de su grupo.

ANALGESICOS QUE ACTUAN PERIFERICAMENTE.

Los analgésicos que actúan periféricamente son indicados principalmente para el tratamiento de dolor debido a inflamación; este grupo incluye: derivados del ácido salicílico, por ejemplo el ácido acetilsalicílico (aspirina); derivados del ácido acético, por ejemplo diclofenac; derivados del ácido propiónico, por ejemplo ibuprofen; derivados del ácido enólico, por ejemplo piroxicam.

Los derivados de anolina (por ejemplo el paracetamol) tienen buenas propiedades analgésicas pero no poseen acción antiinflamatoria de utilidad terapéutica. Al igual que el ácido salicílico son capaces de inhibir la enzima ciclooxigenasa (en el cerebro) y bloquear, así, la síntesis de prostaglandinas. Sin embargo, su acción analgésica no se ha entendido completamente.

Los agentes que inhiben la síntesis de prostaglandinas no

sólo ejercen localmente sus efectos en la supresión de un estímulo doloroso, sino que lo hacen sistemáticamente. Por lo tanto, esto puede conducir a la bien conocida constelación de efectos colaterales asociados con las drogas anti-inflamatorias no esteroideas cuando interfieren en áreas en las que las prostaglandinas efectúan funciones fisiológicas importantes, tal como proteger la mucosa gástrica o el riñón.

DOLOR POSTOPERATORIO.

El dolor después de una intervención quirúrgica frecuentemente comprende dos componentes; un dolor profundo que resulta de daño o manipulación de órganos internos y un dolor superficial resultante de la distorsión de la piel y las capas superficiales. Los impulsos de dolor resultantes del dolor superficial (dolor cortante) viajan a través del tallo cerebral y el tálamo hacia las regiones somatosensitivas de la corteza parietal, mientras que el dolor profundo es registrado en los lóbulos frontales. Consecuentemente, el dolor profundo influye no sólo en el estado emocional del paciente sino también en la función nerviosa autónoma y, al causar taquicardia, hiperventilación y transpiración, con frecuencia empeora aún más la situación postoperatoria que frecuentemente ya es inestable. El tratamiento del dolor postoperatorio permite, por lo tanto, el uso de un analgésico que actúe preferentemente en un sitio periférico.

La utilidad de un analgésico depende tanto de su eficacia como de su seguridad; por ello, gran parte de la investigación farmacológica, se orienta a la búsqueda de medicamentos analgésicos con mayor efectividad analgésica y menor toxicidad.

CLONIXINATO DE LISINA.

Desde las publicaciones de Winder y cols., los derivados del ácido antranílico ha demostrado tener en el campo experimental y en el clínico, importantes acciones analgésicas y -- antiinflamatorias.

Hoffman y Faure, presentaron en 1966 un isómero del ácido antranílico, el ácido 2-amino-nicotínico de los cuales, el ácido niflúmico mereció un estudio completo por Boisser y cols.

Evans, Hallowood y cols., reconocieron en el año de 1967- isómeros del ácido 2-amino nicotínico y Toni y Picciola sintetizaron en 1968 derivados - n - nitrosados del ácido flufenámico.

En esta incesante búsqueda de relación entre estructura-- química y acción farmacológica, surgió el compuesto 2-(2'-metil-3'-cloroanilino)-nicotinato de lisina o clonixinato de li sina.

Este compuesto es un polvo blanco cremoso, inodoro, muy - soluble en agua y poco soluble en los solventes orgánicos.

PARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA.

El clonixinato de lisina, se absorbe pronta y totalmente en el estómago, lo cual explica la rapidez con que se inicia su efecto analgésico y su excelente biodisponibilidad.

Al no permanecer en contacto con la mucosa gástrica, el índice ulcerogénico es mínimo.

El clonixinato de lisina se distribuye ampliamente en el organismo, permanece en forma libre y farmacológicamente acti vo en el torrente circulatorio.

Los niveles pico del clonixinato de lisina se alcanzan en una a 2 horas y desaparecen totalmente a las 16 horas, posteriores a su administración, teniendo una concentración aceptable a las 6 horas. Desaparece alrededor del 31% a las 8 horas y otro 12% a las 12 horas. Su volumen de distribución es de 0.122 l/kg, y su volumen en el espacio intersticial es de 0.120 l/kg.

Este compuesto tiene varios metabolitos presentes a bajos niveles: el 5-OH-clonixinato es el que aparece primero, el 4'-OH-clonixinato es el siguiente, y finalmente el 2'-CH₂OH es el metabolito que más rápido se excreta.

El clonixinato y el 4'-OH-clonixinato, son los que se excretan en las primeras 24 horas y el 4'-OH y el 5-OH-clonixinato en las siguientes 24 horas. La excreción de los metabolitos es por vía renal, principalmente, y una mínima parte tiene una excreción biliar.

MECANISMO DE ACCION.

El clonixinato de lisina, basa su potente actividad en la inhibición selectiva de la prostaglandin sintetasa, enzima convertidora del ácido araquidónico en prostaglandinas.

De éstas, la prostaglandina PGE y la PGE₂ alfa, son responsables directas de la estimulación de los nociceptores.

El clonixinato de lisina, al inhibir su producción, evita la captación de la sensibilidad dolorosa, independientemente de la causa, intensidad y localización.

Su acción analgésica, se lleva a cabo a nivel periférico sin involucrar al sistema nervioso central.

TOXICIDAD AGUDA.

En estudios con modelos de animales, a los cuales se les ha administrado clonixinato de lisina hasta 30mg/kg de peso, no se han reportado lesiones anatomopatológicas significativas, lo mismo que los estudios de laboratorio practicados a lo largo de la duración del estudio, manteniéndose los valores respectivos en cifras normales.

TOXICIDAD CRONICA.

A las dosis equivalentes a la utilizada en el hombre, no se han reportado alteración alguna sobre los distintos órganos y aparatos estudiados.

De los diferentes trabajos reportados, se ha derivado que se necesitan dosis muy grandes para producir cambios en el tubo digestivo, observándose en algunos animales úlcera gastroduodenal, con alteraciones bioquímicas imputables a esta patología, pero sin modificaciones macro ni microscópicas, en los órganos y aparatos.

Las determinaciones sanguíneas no han revelado alteraciones en las diferentes funciones estudiadas.

TERATOGENIA.

De los resultados obtenidos, se concluye, que el clonixinato de lisina, no tiene acción teratogénica.

No tiene efecto alguno, sobre la concepción ni el desarrollo embrionario.

En animales, todos los lotes han nacido constitucionalmen

te sanos. De los resultados obtenidos en conejas madres, con parto espontáneo y parto por cesárea, no se registraron anomalías de ninguna naturaleza.

Ambas crías obtenidas por parto espontáneo o por cesárea, la cría siguió viviendo con toda normalidad, con peso esperado al nacer y sin variaciones en su pelo.

ACCION HIPOTERMIZANTE.

Por medio de la toma de la temperatura corporal por vía--rectal, en animales de laboratorio no se ha reportado que el clonixinato de lisina, administrado por vía i.v. o i.m., tenga una acción hipotermizante.

ACCION SOBRE LA PRESION ARTERIAL, EKG Y RESPIRACION.

En diferentes especies de animales, no se han reportado - alteraciones sobre la presión arterial carotídea, EKG y respi--raciones, cuando se ha utilizado el clonixinato a 8 mg/kg.

Con dosis de 16 mg/kg de peso, se observa moderada hipo--tensión arterial de rápida recuperación, moderada bradicardia también de rápida recuperación y no se han reportado altera--ciones del ritmo cardíaco.

Con dosis de 20 mg/kg de peso, se produce hipotensión - - arterial marcada con bradicardia y taquipnea. Con dosis de --50 mg/kg de peso, se produce la muerte por paro cardiorespira--torio.

DIPIRONA.

La dipirona o (metamizol) es un ácido aminometanosulfónico N-metil-N-(2,3-dimetil-5-oxo-1-fenil-3-pirrazolina-4-il).

El fármaco se empezó a utilizar terapéuticamente en el año de 1922, clasificándose como un analgésico ligero, con acción antipirética y antiinflamatoria.

Esta sustancia es un derivado del pirazol, y como tal, no solamente tiene acciones analgésicas antipiréticas y antiinflamatorias, sino que también ofrece una acción relajante (espasmolítica) sobre el músculo liso.

Se ha estudiado la acción analgésica en cuanto a su eficacia en la prueba de sostenimiento del ácido acético. La ED50 oral fue 90 mg/kg de metamizol. El fármaco tiene un efecto analgésico no ambiguo en la administración subcutánea en la prueba con ratas.

La actividad antiinflamatoria, ha sido examinada en una gran variedad de pruebas. En el edema por la carragenina de la rata, la sustancia dependiendo de la dosis, inhibe procesos inflamatorios con una DE50 oral de 139 mg/kg. El efecto del metamizol, es más débil que el de la indometacina. En la artritis el metamizol en el rango de dosis oral, de 80 a 160 mg/kg atenúa sus síntomas de modo estadísticamente significativo. El metamizol no tiene efecto sobre la formación de tejido de granulación.

En animales de laboratorio la fiebre por levadura, puede reducirse marcadamente con el metamizol y su acción se manifiesta al administrarse 10 mg/kg en forma oral o subcutánea. La dosificación mayor no sólo evita la hipertermia, sino que también aumenta la duración de la actividad antipirética.

Cuando el metamizol se administra en forma oral, no llega la sustancia básica al torrente sanguíneo y solamente se le detecta en la sangre, poco después de su aplicación por vía intravenosa. Su metabolismo es principalmente hepático. Los principales productos del desdoblamiento o metabolitos del metamizol son: metilaminoantipirina (MAA), aminoantipirina (AA), N-formilaminoantipirina (FAA) y N-acetilaminoantipirina (AAA).

Los metabolitos FAA y AAA, son bastante inactivos y no es posible la determinación de una DE50. Los otros dos metabolitos son inactivos. Más sin embargo en la fiebre provocada por levadura en la rata el MAA y AA son antipiréticos notablemente fuertes.

Los estudios clínicos han mostrado en repetidas ocasiones que el metamizol tiene un componente espasmolítico; no obstante los experimentos, --aún no han elucidado de modo convincente el mecanismo de éste (central o periférico). De acuerdo -- con los datos obtenidos en la literatura especializada, el metamizol inhibe la acción espasmogénica del carbacol, la histamina y el cloruro de bario.

Hoy en día se acepta generalmente que la acción analgésica de los agentes antiinflamatorios no esteroideos, se deriva de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, la cual se -- acompaña de la prevención de la hiperalgesia relacionada con -- la inflamación. Los datos experimentales disponibles, muestran que con una dosis lo suficientemente elevada, no puede descartarse un efecto, sobre la cascada del ácido araquidónico, pero a dosis terapéuticas, ningún mecanismo semejante puede asignarse categóricamente al fármaco.

El metamizol parece ser eficaz para la hiperalgesia, aun -- cuando ya esté manifestada después de la inducción por prosta-

glandinas, o agonistas adrenérgicos. El fármaco no tiene efecto diferente sobre la actividad nociceptiva en las vías espinales ascendentes. Los sitios de acción probables que aún se habrán de investigar, son diferentes áreas en el cerebro. Las pruebas in vitro del metamizol y de sus dos metabolitos activos (MAA), (AA), revelan inhibición de la liberación de prostaglandinas - de los macrófagos; esta inhibición es dependiente de la concentración.

Existe un incremento paralelo en la producción de leucotrieno- C_4 . Las concentraciones en que estos compuestos no ácidos afectan el metabolismo del ácido araquidónico, corresponden aproximadamente a 10^{-4} mol/l. Probablemente estas concentraciones se alcanzan cuando el metamizol tiene una acción antiinflamatoria, pero son mucho más elevadas que las concentraciones del plasma, con dosis terapéuticas para las acciones antipiréticas y analgésicas.

En diferentes pruebas psicofarmacológicas llevadas a cabo con ratones, con dosis orales únicas de metamizol hasta de 1 gr/kg, no provocaron resultados que indicaran una actividad del medicamento a nivel del sistema nervioso central o psicofarmacológico.

Las pruebas psicofarmacológicas no indican efecto colateral alguno debido al metamizol. Las investigaciones sobre el sistema circulatorio a dosis de 100 mg/kg en perros anestesiados, no mostraron efectos sobre los parámetros calculados mediante inyecciones intravenosas lentas o rápidas.

El metamizol es bien tolerado por la mucosa gástrica, no se ha determinado algún índice de úlcera.

El metamizol no presenta efectos sobre la secreción de los ácidos, estimulada por la heptagastrina o histamina. No existe

efecto alguno en el vaciamiento gástrico. El metamizol no --
tiene efecto alguno sobre el colesterol, triglicéridos, peso-
corporal o consumo de alimentos. Tiene ligera reducción en --
los niveles de glucosa en la sangre.

El metamizol solo, no provoca deterioro en la excreción --
renal, no tiene efecto sobre la excreción de iones y líquido.

El metamizol no tiene efectos sobre la fertilidad, no --
ejerce influencia teratogénica y no modifica el desarrollo --
perinatal y postnatal.

III.- MATERIAL Y METODO .

Se incluyeron 50 pacientes, programadas para histerectomía total abdominal, cuyo estado físico estuviera en clase I, II ó III, de acuerdo a la clasificación A.S.A (Fig. 1) y cuya edad mínima fuera de 30 años y edad máxima de 75 años. A esta población de pacientes se les dividió en 2 grupos A y B, quedando 25 pacientes en cada grupo.

Todas las pacientes fueron premedicadas con diazepam 100-microgramos /Kg, i.v., DHP (droperidol) 5 mg. dosis total -- i.v., atropina 10 microgramos/Kg.

La anestesia quirúrgica se obtuvo mediante bloqueo peridural, colocado a nivel lumbar entre L_1-L_2 o L_2-L_3 .

El anestésico seleccionado en todas las pacientes fue la lidocaína al 2% con epinefrina, calculada a razón de 5 mg/Kg.

En caso de ser necesaria una dosis subsecuente, ésta se calculó a razón del 50% de la primera dosis. Se excluyeron a las pacientes que necesitaron más de 2 dosis de anestésico local, asimismo a aquellas pacientes que necesitaron medicación diferente a la propuesta o cambio de técnica anestésica.

A cada paciente se le instruyó previamente sobre la forma en que debía describir su dolor, así como la forma de valorarlo, para esto se utilizaron la escala visual del dolor (Fig.2) y la escala grado de alivio del dolor (Fig. 3).

Una vez terminado el acto quirúrgico, el paciente fue -- trasladado a la sala de recuperación, se esperó a que el paciente refiriera dolor; en ese momento se calificó el grado de dolor, se administró el fármaco o analgésico en estudio en este momento..

Como analgésico, se administró el clonixinato de lisina -

para el grupo A, a razón de 150 mg dosis total, diluïdos en --
100 cc de solución fisiológica y administrados en 10 min.

Al grupo B, se le administró como analgésico, dipirona ---
1 gr. dosis total, diluída en 100 cc de solución fisiológica y
administrados en 10 min.

Posterior a la aplicación del analgésico en estudio, se va
loró el grado de alivio al dolor cada 15 min. las primeras 2 -
horas y posteriormente cada hora hasta un máximo de 6 horas.

El análisis estadístico, se hizo con la prueba "t" de - --
Student.

- CLASE I = Normal o con proceso localizado, sin afección sistémica.
- CLASE II = Enfermedad sistémica leve.
- CLASE III = Enfermedad sistémica grave no incapacitante.
- CLASE IV = Enfermedad sistémica grave e incapacitante, amenaza permanente para la vida.
- CLASE V = Moribundo sin expectativas de vida en 24 Hrs. c/sin tratamiento quirúrgico.

FIG. 1 Valoración del estado físico (A.S.A.) de la Sociedad Americana de Anestesiólogos.

- 0 - no hay dolor
- 1 - dolor leve fácilmente tolerado
- 2 - dolor moderado
- 3 - dolor severo
- 4 - dolor intolerable

FIG. 2 Escala Visual del Dolor.

- 0 - dolor severo
- 1 - no hay alivio al dolor
- 2 - alivio mínimo (50% alivio del dolor)
- 3 - gran alivio (mayor del 50%)
- 4 - no hay dolor

FIG. 3 Escala Grado de Alivio al Dolor.

IV.- R E S U L T A D O S .

De los pacientes del estudio tratados con clonixinato de lisina Grupo (A) o dipirone Grupo (B), se registraron las -- siguientes variables:

- 1.) EDAD
- 2.) PESO
- 3.) LATENCIA DEL FARMACO
- 4.) DURACION DE LA ANALGESIA
- 5.) GRADO DE ALIVIO AL DOLOR.

De la variable EDAD, se obtuvo para el Grupo A una edad mínima de 32 años y una máxima de 71 años, con una $\bar{X} = 46.84$, una $S = 10.52$ y una $S^2 = 111.83$. (CUADRO 4).

El grupo de mayor edad correspondió a 39-45 años con 12- pacientes. (GRAFICA 3).

Para el Grupo B, se obtuvo una edad mínima de 33 años y una máxima de 67 años, con una $\bar{X} = 53.52$, una $S = 8.36$ y una $S^2 = 69.91$. (CUADRO 5).

El grupo de mayor edad correspondió a 67-73 años con 9 - pacientes. (GRAFICA 3).

En ambos grupos la edad fue significativamente estadística con una $P > 0.05$. (CUADRO 3).

En cuanto al PESO, se obtuvo para el Grupo A un peso mínimo de 46,400 Kg y un máximo de 83,300 Kg, con una $\bar{X} = 67.28$, una $S = 9.07$ y una $S^2 = 82.81$. (CUADRO 1).

El grupo de mayor peso, correspondió a 67-73 Kg con 8 pa- cientes. (GRAFICA 1).

Para el Grupo B, el peso mínimo fue de 48,500 Kg y el --

máximo de 83,300 Kg con una $\bar{X} = 67.28$ Kg, una $S = 9.07$ Kg y una $S^2 = 82.81$ Kg. (CUADRO 2).

El grupo de mayor peso correspondió a 67.73 Kg con 9 pacientes. (GRAFICA 2).

En ambos grupos el peso fue significativamente estadístico con una $P > 0.05$. (CUADRO 3).

Con respecto a la LATENCIA, en el Grupo A esta tuvo una $\bar{X} = 92.4$ min., una $S = 38.16$ min. y una $S^2 = 1456.5$ min.

El tiempo al que se registró la latencia, fue a los 30 min. con 3 pacientes, a los 45 min. 4 pacientes, a los 60 min. 2 pacientes. No se registraron más casos con latencia, esto es que los restantes 16 pacientes no manifestaron inicio del efecto analgésico a ningún tiempo, inclusive hasta las 2 Hrs. En este momento fueron sacados del estudio, siendo tratados con analgésico narcótico agonista, parcial. (CUADRO 10) (GRAFICA 4).

En el Grupo B la latencia tuvo una $\bar{X} = 87.6$ min., una $S = 41.46$ min. y una $S^2 = 1719$ min.

La latencia se registró a los 15 min. con 1 paciente, a los 30 min. con 4 pacientes, a los 45 min. con 3 pacientes y a los 60 min. con 2 pacientes. El resto de los 15 pacientes no registró latencia hasta un tiempo de 2 Hrs. En este momento salieron del estudio y fueron tratados de manera similar que a los fracasos del Grupo A. (CUADRO 10) (GRAFICA 5).

En ambos Grupos A y B, la latencia no fue significativamente estadística con una $P < 0.05$. (CUADRO 3).

La DURACION DE LA ANALGESIA, tuvo para el Grupo A una $\bar{X} = 80.58$ min, una $S = 89.05$ min. y una $S^2 = 7930.26$ min.

El tiempo de analgesia fue a los 120 min. 4 pacientes, a los 180 min. 1 paciente, a los 240 min. 1 paciente y a los 300 min. 3 pacientes. Los restantes 16 pacientes, fueron casos sin efecto analgésico. (CUADRO 11) (GRAFICA 6).

En cuanto al Grupo B, la duración de la analgesia proporcionó una $\bar{X} = 78.20$ min., una $S = 63.72$ min. y una $S^2 = 4060.86$ min.

El tiempo de analgesia se alcanzó a los 120 min. con 2 pacientes, a los 180 min. con 6 pacientes y a los 240 min. con 2 pacientes. Los faltantes 15 pacientes no tuvieron efecto analgésico. (CUADRO 11) (GRAFICA 7).

En los 2 grupos, la duración de la analgesia no fue significativamente estadística con una $P < 0.05$.

De la INTENSIDAD DE ALIVIO AL DOLOR en base a la Escala de la (FIG. 3) Escala Grado de Alivio al Dolor, registramos: que en el Grupo A, 3 pacientes permanecieron en el Grado 0; 13 pacientes en el Grado 1; 8 pacientes en el Grado 2 y un paciente en el grado 3.

Para el Grupo B, 9 pacientes permanecieron en el Grado 0; 6 pacientes en el Grado 1; 9 pacientes en el Grado 2 y un paciente en el grado 3.

Ningún paciente alcanzó el grado 4. (GRAFICA 8).

Finalmente los efectos colaterales encontrados al administrar los fármacos en estudio se muestran en el CUADRO 12.

R E S U L T A D O S .

CUADRO (1)

GRUPO	A	PESO							
CLASE	MC	F	F.R.%	F.A.	F.MC	$(\bar{X}-MC)$	$(\bar{X}-MC)^2$	$(\bar{X}-MC)^2 \cdot F$	
46-52	49	1	4	1	49	-18.28	334.15	334.15	
53-59	56	4	16	5	224	-11.28	127.23	508.92	
60-66	63	7	28	12	441	- 4.28	18.31	128.10	
67-73	70	8	32	20	560	2.72	7.39	59.12	
74-80	77	2	8	22	154	9.72	94.47	188.94	
81-87	84	3	12	25	252	16.72	279.55	838.65	

$S = 9.07$ $S^2 = 82.81$ RANGO = 36.9 INTERVALO = 7
 $(\bar{X}) = 67.28$ NUMERO DE CLASES = 6

CUADRO (2)

GRUPO	B	PESO							
CLASE	MC	F	F.R.%	F.A.	F.MC	$(\bar{X}-MC)$	$(\bar{X}-MC)^2$	$(\bar{X}-MC)^2 \cdot F$	
46-52	49	2	8	2	98	-19.17	367.48	734.96	
53-59	56	3	12	5	168	-12.17	148.10	444.30	
60-66	63	4	16	9	252	- 5.17	26.72	106.88	
67-73	70	9	36	18	630	1.83	3.34	30.06	
74-80	77	5	20	23	385	8.83	77.96	389.80	
81-87	84	2	8	25	168	15.83	250.58	501.16	

$S = 9.39$ $S^2 = 88.28$ RANGO = 36.9 INTERVALO = 7
 $(\bar{X}) = 68.17$ NUMERO DE CLASES = 6

MC = MARCA DE CLASE
 F = FRECUENCIA
 F.R. = FRECUENCIA RELATIVA
 F.A. = FRECUENCIA ACUMULADA
 F.MC = FRECUENCIA POR MARCA
 DE CLASE
 \bar{X} = MEDIA

S^2 = VARIANZA
 S = DESVIACION ESTANDAR
 $(\bar{X}-MC)$ = MEDIA-MARCA DE CLASE
 $(\bar{X}-MC)^2$ = MEDIA-MARCA DE CLASE AL
 CUADRADO.
 $(\bar{X}-MC)^2 \cdot F$ = MEDIA-MARCA DE CLASE AL
 CUADRADO POR FRECUENCIA.

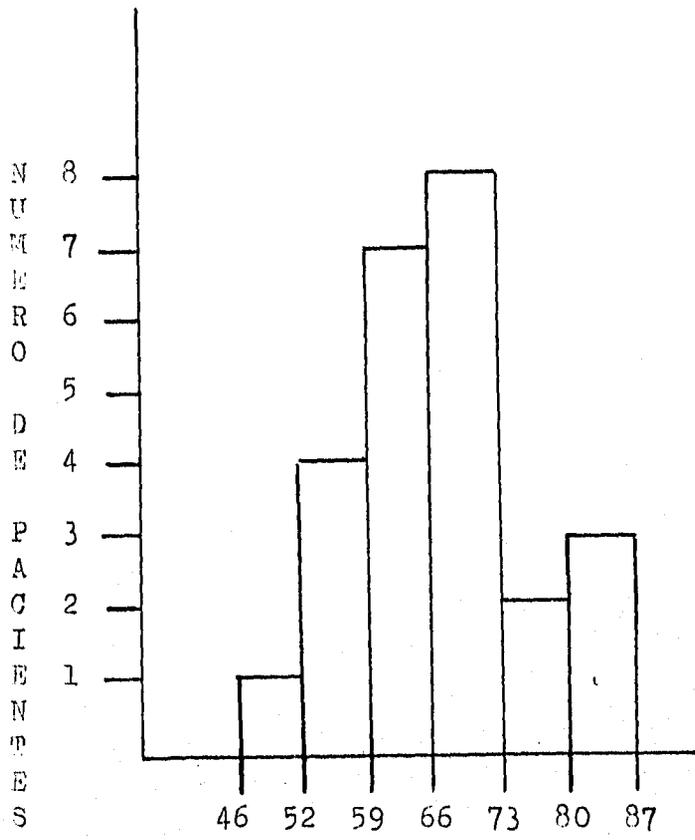
CUADRO (4)

GRUPO	A			EDAD		F.A.	F.MC	$(\bar{X}-MC)$	$(\bar{X}-MC)^2$	$(\bar{X}-MC)^2 \cdot F$
	CLASE	MC	F	F.R.%	F.A.					
	32-38	35	4	16	4	140	-11.84	140.18	560.72	
	39-45	42	12	48	16	504	- 4.84	23.42	281.04	
	46-52	49	3	12	19	147	2.16	4.66	13.98	
	53-59	56	1	4	20	56	9.16	83.90	83.90	
	60-66	63	3	12	23	189	16.16	261.14	783.42	
	67-73	70	2	8	25	140	23.16	536.38	1072.77	
		$S = 10.52$	$S^2 = 111.83$		RANGO = 39		INTERVALO = 7			
		$(\bar{X}) = 46.84$			NUMERO DE CLASES = 6					

CUADRO (5)

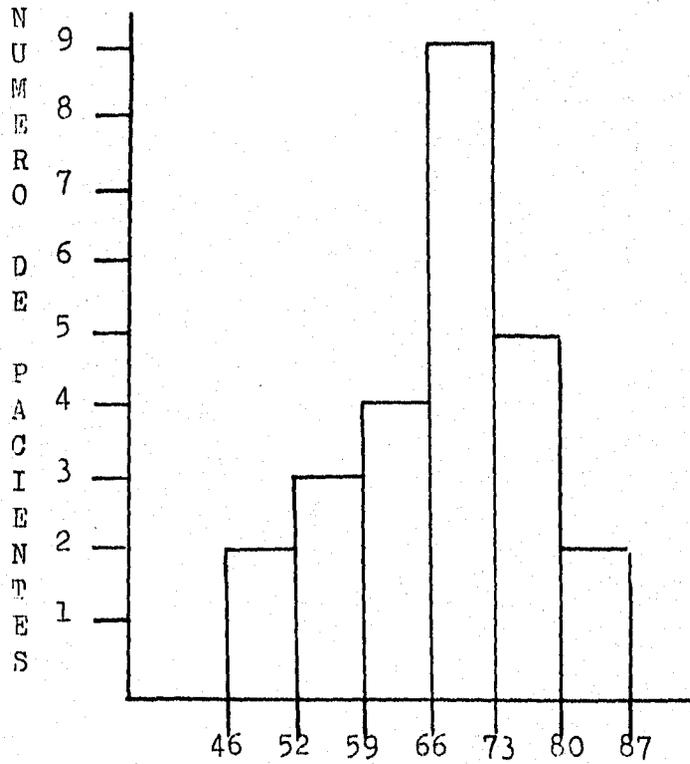
GRUPO	B			EDAD		F.A.	F.MC	$(\bar{X}-MC)$	$(\bar{X}-MC)^2$	$(\bar{X}-MC)^2 \cdot F$
	CLASE	MC	F	F.R.%	F.A.					
	32-38	35	2	8	2	70	-18.52	342.99	289.47	
	39-45	42	3	12	5	126	-11.52	132.71	398.13	
	46-52	49	6	24	11	294	- 4.52	20.43	122.58	
	53-59	56	6	24	17	336	2.48	6.15	36.9	
	60-66	63	7	28	24	441	9.48	89.87	629.09	
	67-73	70	1	4	25	70	16.42	271.59	271.59	
		$S = 8.36$	$S^2 = 69.91$		RANGO = 34		INTERVALO = 7			
		$(\bar{X}) = 53.52$			NUMERO DE CLASES = 6					

GRUPO A PESO



GRAFICA (1)

GRUPO B PESO



GRAFICA (2)

PESO Kg.

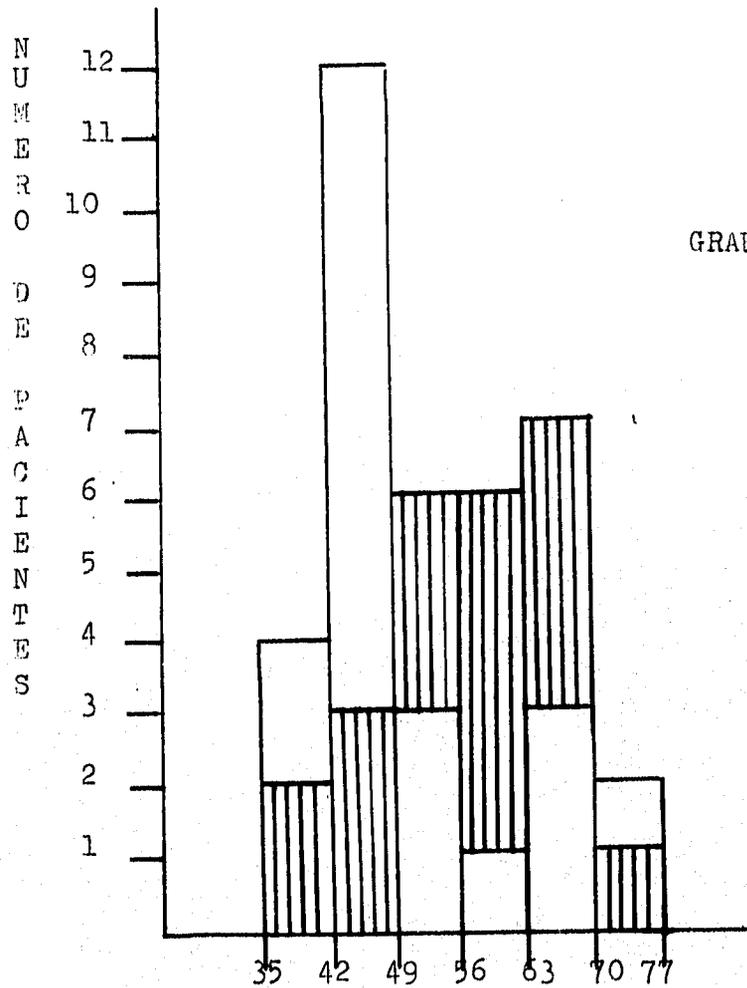
CUADRO 3

PARAMETROS ESTADISTICOS DE LAS VARIABLES :

EDAD, PESO, LATENCIA Y DURACION DE LA ANALGESIA.

	GRUPO	\bar{X}	S	S^2	
EDAD	A	46.84	10.52	111.83	P = > 0.05
	B	53.52	8.36	69.91	
PESO	A	67.28	9.07	82.81	P = > 0.05
	B	68.17	9.39	88.28	
LATENCIA	A	92.4	38.16	1456.5	P = < 0.05
	B	87.6	41.46	1719.0	
DURACION DE LA ANALGESIA	A	80.58	89.05	7930.26	P = < 0.05
	B	78.20	63.73	4060.82	

GRUPO A y B HISTOGRAMAS



GRAFICA (3)

 GRUPO B EDAD

 GRUPO A EDAD

CUADRO (6)

GRUPO A LATENCIA.

CLASES	MC	F	F%	FA	MC·F	$(\bar{X}-MC)$	$(\bar{X}-MC)^2$	$(\bar{X}-MC)^2 \cdot F$
16-30	23	3	12	3	69	69.4	4816.36	14449.08
31-45	38	4	16	7	152	54.4	2959.36	11837.44
46-60	53	2	8	9	106	39.4	1552.36	3104.72
61-75	68	0		9	0	24.4	595.36	0.0
76-90	83	0		9	0	9.4	88.36	0.0
91-105	98	0		9	0	-5.6	31.36	0.0
106-120	113	16	64	25	1808	-20.6	424.36	6789.76
$\bar{X} = 92.4$		$s = 38.16$		$s^2 = 1456.5$				

CUADRO (7)

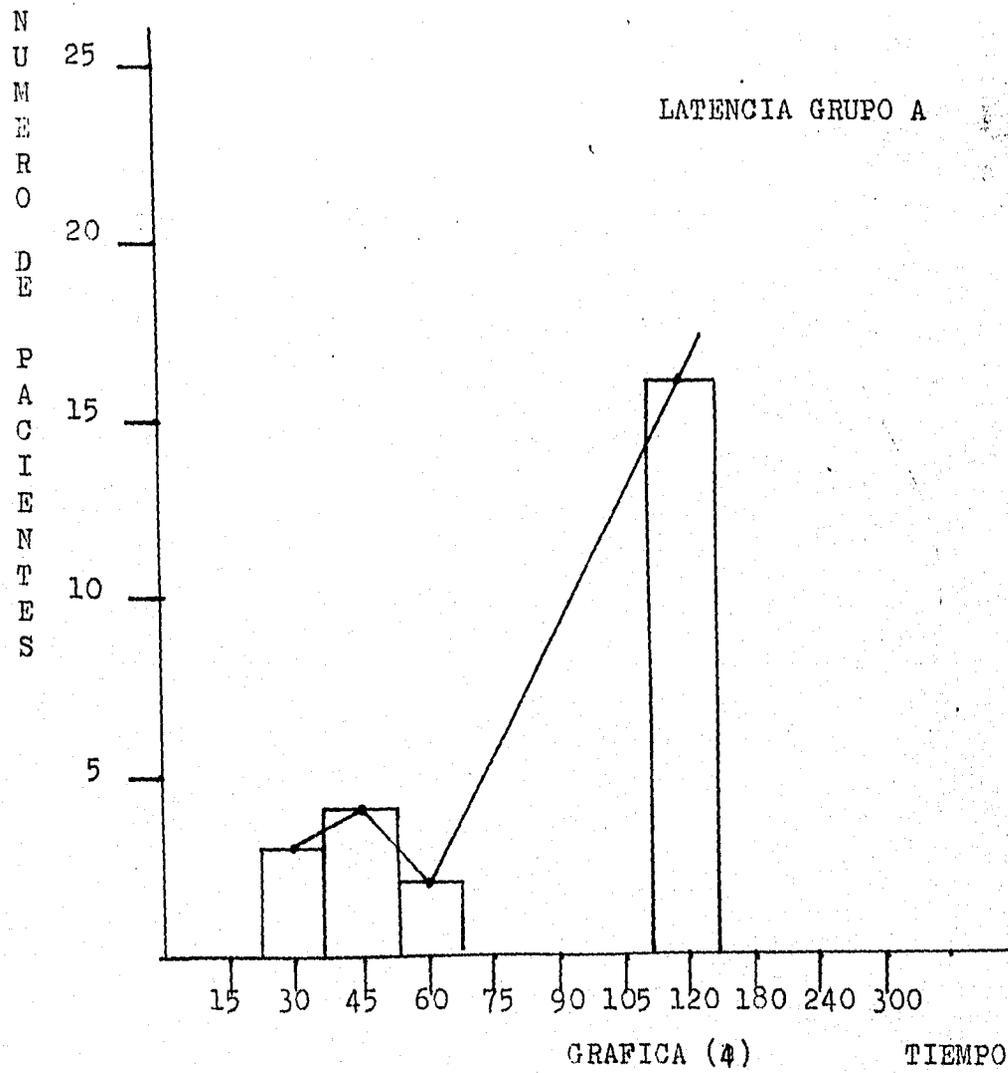
GRUPO B LATENCIA.

CLASES	MC	F	F%	FA	MC·F	$(\bar{X}-MC)$	$(\bar{X}-MC)^2$	$(\bar{X}-MC)^2 \cdot F$
16-30	23	5	20	5	115	64.6	4173.16	20865.8
31-45	38	3	12	8	114	49.6	2460.16	7380.48
46-60	53	2	8	10	424	34.6	1197.16	2394.32
61-75	68	0		10	0	19.6	384.16	0.0
76-90	83	0		10	0	4.6	21.16	0.0
91-105	98	0		10	0	-10.4	108.16	0.0
106-120	113	15	60	25	1695	-25.4	645.16	9677.4
$\bar{X} = 87.6$		$s = 41.46$		$s^2 = 1719$				

CUADRO (10)

L A T E N C I A

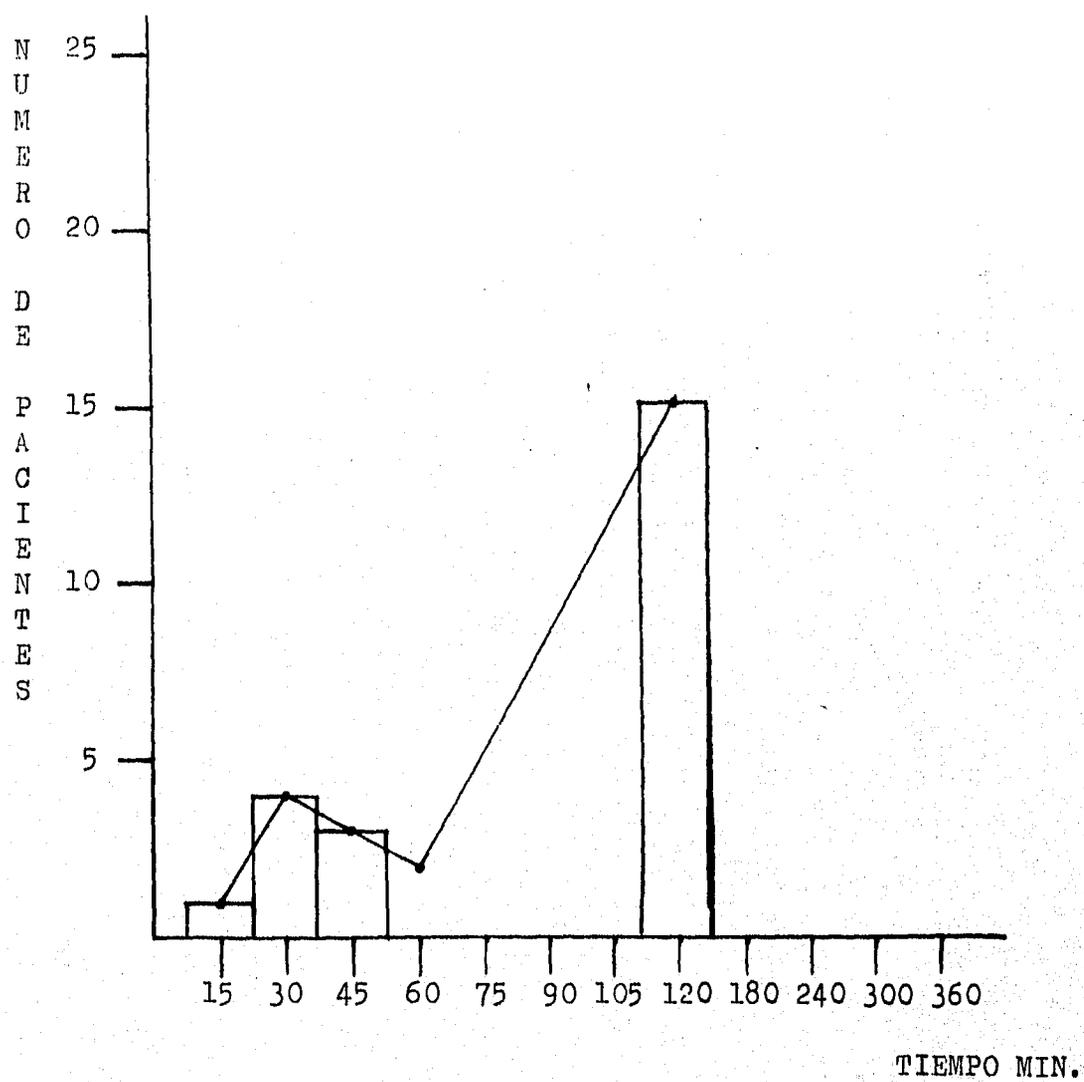
LATENCIA (MIN)	GRUPO	
	A	B
15		1
30	3	4
45	4	3
60	2	2
75		
90		
105		
120	16	15
180		



GRAFICA (4)

TIEMPO

LATENCIA GRUPO B



GRAFICA (5)

CUADRO (8)

DURACION DE LA ANALGESIA.

GRUPO A

CLASES	MC	F	F%	FA	MC.F	$(\bar{X}-MC)$	$(\bar{X}-MC)^2$	$(X-MC)^2.F$
0- 60	30	16	64	16	480	50.58	2558.33	40933.28
61-120	90.5	4	16	20	362	- 9.92	98.40	393.6
121-180	150.5	1	4	21	150.5	- 69.92	4888.80	4888.80
181-240	210.5	1	4	22	210.5	-129.92	44310.25	44310.25
241-300	270.5	3	12	25	811.5	-189.92	35910.25	107730.75

$$\bar{X} = 80.58$$

$$s = 89.05$$

$$s^2 = 7930.26$$

CUADRO (9)

GRUPO B

CLASES	MC	F	F%	FA	MC.F	$(\bar{X}-MC)$	$(\bar{X}-MC)^2$	$(X-MC)^2.F$
0- 60	30	15	60	15	450	48.2	2323.24	34848.60
61-120	90.5	2	8	17	181	- 12.3	151.29	302.58
121-180	150.5	6	24	23	903	- 72.3	5227.29	31363.74
181-240	210.5	2	8	25	421	-132.3	17503.29	35006.58
241-300	270.5	0	0					

$$\bar{X} = 78.20$$

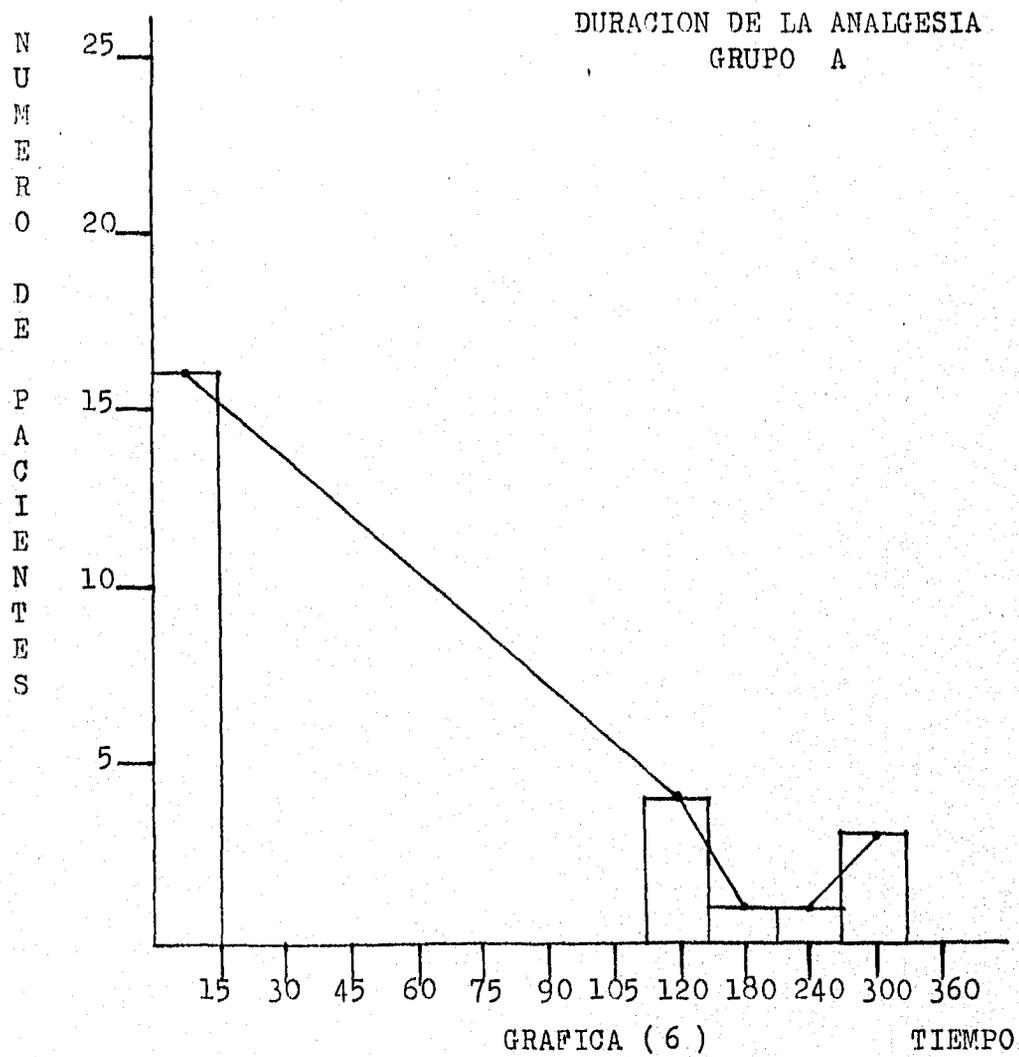
$$s = 63.72$$

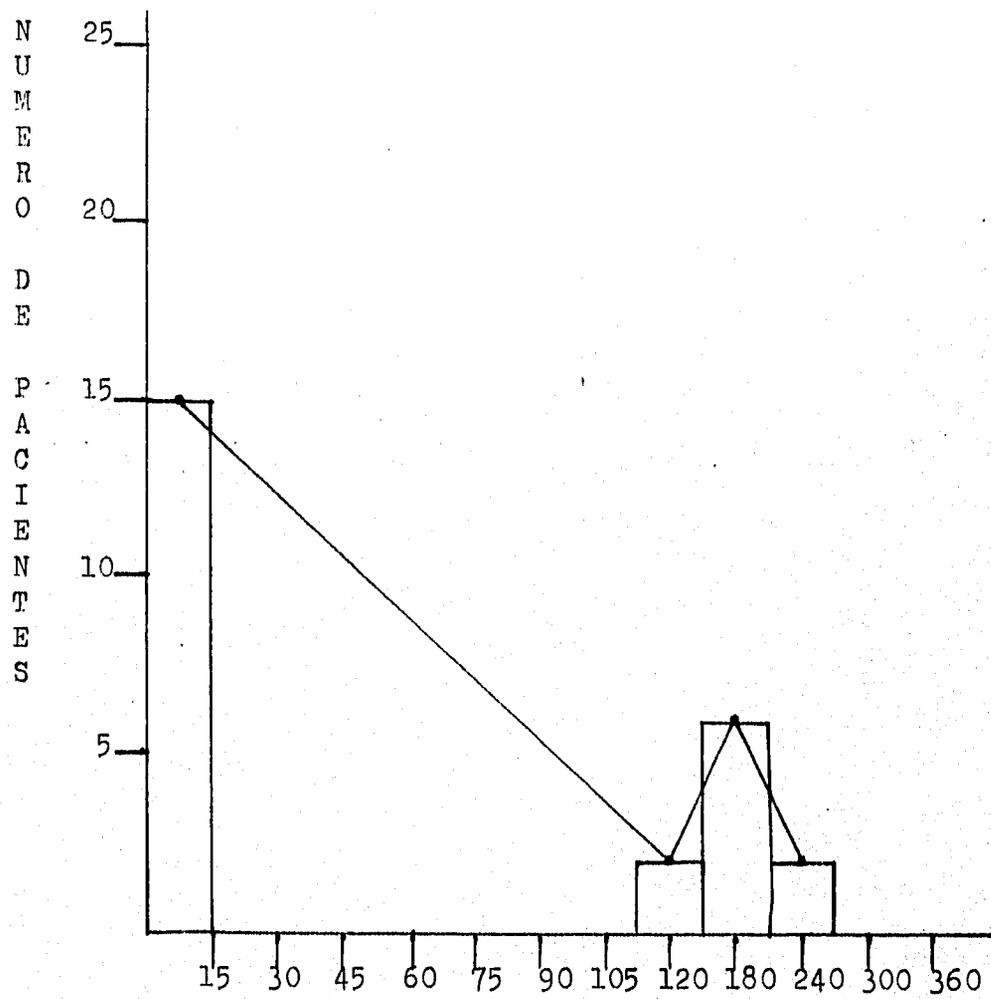
$$s^2 = 4060.86$$

CUADRO (11)

DURACION DE LA ANALGESIA

DURACION DE LA ANALGESIA (MIN)	GRUPO	
	A	B
0	16	15
60	0	0
120	4	2
180	1	6
240	1	2
300	3	
360		



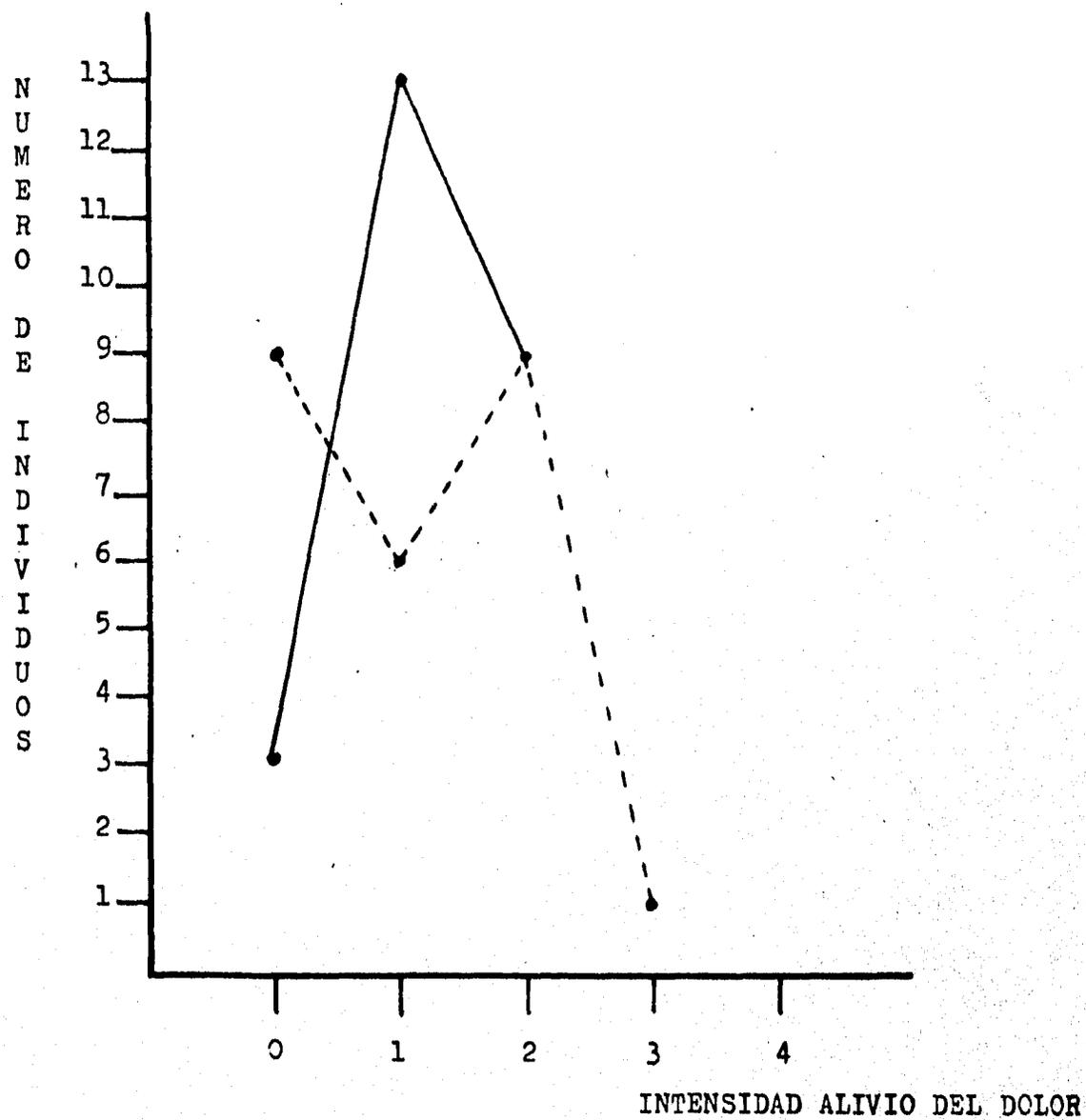
DURACION DE LA ANALGESIA
GRUPO B

GRAFICA (7.)

TIEMPO

INTENSIDAD DE ALIVIO DEL DOLOR GRUPO A y B

CLONIXINATO DE LISINA Y DAPIRONA.



GRAFICA (B).- GRADO DE ALIVIO AL DOLOR ALCANZADO POR LOS PACIENTES DEL GRUPO A Y B.

GRUPO A ———

GRUPO B - - - -

CUADRO (12)

EFFECTOS COLATERALES DEL GRUPO A y B (CLONIXINATO DE LISINA Y
DIPIRONA) OBSERVADOS DURANTE SU ADMINISTRACION.

EFFECTOS COLATERALES	GRUPO A	GRUPO B
DOLOR EN EL SITIO DE INY.	4	1
NAUSEA	1	1
VOMITO	2	1
HIPOTENSION	2	
MAREO		1
RASCH CUTANEO	2	
HIPERTENSION	1	
BRADICARDIA		3

V.- CONCLUSIONES.

- 1.- La edad fue semejante en ambos grupos.
- 2.- El peso corporal de las pacientes fue semejante en ambos grupos.
- 3.- El período de latencia fue más corto en el grupo B (inicio a los 15 min.).
- 4.- La duración de la analgesia fue mayor en el grupo B (6 pacientes con analgesia hasta los 180 min.).
- 5.- El clonixinato de lisina si tiene efectos colaterales.
- 6.- El número de fracasos fue semejante en ambos grupos (16 Grupo A) y (15 Grupo B).
- 7.- Es necesario revalorar el uso de la dipirona en cirugía de abdómen bajo (H.T.A.).
- 8.- Encontrar una dosis del clonixinato de lisina, la cual sea efectiva para tratar el dolor postoperatorio en la H.T.A., sin llegar a la toxicidad.

VI.- D I S C U S I O N .

En el presente trabajo, se incluyeron únicamente a pacientes con cirugía programada, en las cuales su estado físico--clínico fuera adecuado.

De los parámetros estudiados y que son diferentes a los - registrados en la bibliografía, encontramos, que la edad está tomada como una limitante para la administración del clonixinato de lisina, pues se encuentra reportado que su uso no debe ser en menores de 10 años, ni en pacientes senectos. En -- nuestro trabajo por el tipo de padecimiento (miomatosis uterina) que dió origen a la H.T.A., no encontramos pacientes menores de 30 años; el paciente de mayor edad en quien administramos el clonixinato de lisina fue de 71 años, en este grupo no encontramos que la presentación de efectos colaterales fuera--mayor en pacientes por arriba de los 60 años. Contrariamente la dipirona, si tuvo sus efectos colaterales en personas por arriba de los 60 años (3 pacientes).

El peso, la segunda variable en estudio, nos dió por re---sultado, que de acuerdo a lo reportado en la bibliografía, se indican de 150-200 mg/60 Kg de clonixinato de lisina, noso---tros utilizamos el rango de dosis menor, y no encontramos que a menor peso del paciente, hubiera un efecto favorable del -- clonixinato de lisina, ni tampoco que a menor peso hubiera -- efecto colateral, puesto que en ambos grupos la mayor parte -- de los pacientes estuvieron por arriba de los 60 Kg de peso. En el grupo de dipirona, tampoco el peso influyó en la presentación de un efecto favorable o un efecto indeseable.

La latencia observada en ambos grupos, no tuvo el inicio tan espectacular que se ha reportado con el uso del clonixinato de lisina, pues en el grupo de dipirona aunque sólo fue un paciente, la latencia fue más corta; y a los diferentes tiempos registrados, el número de pacientes con inicio de un efecto analgésico fue mayor en el Grupo B. Sin embargo, en ambos grupos hubo un número de fracasos semejantes. Se decidió dar una latencia máxima de 120 min. en ambos grupos. En base al marco de referencia del clonixinato de lisina, en el cual se menciona que las concentraciones máximas del fármaco se alcanzan hasta los 120 min., para la dipirona, la concentración máxima se describe que se alcanza entre 60 - 90 min.

Para la duración de la analgesia, encontramos que en ninguno de los dos grupos, tuvo una analgesia mayor de 5 Hrs. -- Esto también fue diferente a lo publicado en otros trabajos, en los cuales se describe al clonixinato de lisina con una duración analgésica mayor de 6 Hrs. Para el Grupo de clonixinato de lisina, tres pacientes tuvieron una duración analgésica máxima de 300 min, y en el grupo de dipirona, dos pacientes alcanzaron una analgesia hasta 240 min.

Finalmente, el grado de alivio al dolor alcanzado con la administración de ambos medicamentos, no fue mayor del grado-2, con lo cual se puede decir que ninguno de los 2 medicamentos fue efectivo para el tratamiento satisfactorio del dolor post-operatorio, en base a la escala Grado de Alivio al dolor.

Es necesario encontrar a futuro una dosis efectiva, mayor a la utilizada del clonixinato de lisina, para registrar una-

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

latencia y una duración analgésica efectivas, lo mismo cabe mencionar para la dinirona.

VII.- B I B L I O G R A F I A .

BIBLIOGRAFIA SOBRE CLONIXINATO DE LISINA.

- 1.) GIOFALO V.B. PATEL J. TABER R. Anti-nociceptive activity of clonixin in rhesus monkeys. J. PHARMACOL 1972;22:749.
- 2.) FINCH J.S. SCHROGIE J. Clonixin; a clinical evaluation of a new oral analgesic. J. PHARMACOL 1971;11:371.
- 3.) ARKELY S. DEKORNFELD. Effect of clonixin and aspirin on platelet aggregation in human volunteers. J. CLIN. PHARMACOL 1976;16:30.
- 4.) KATKEN B. BUXBAUM S. MEYER J. NING J. Metabolism and pharmacokinetics of a new nonsteroid, anti-inflammatory agent 2-(3-chloro-o-toluidino)-nicotinic acid (clonixin) in rats, dogs and monkeys. J. PHARMACOL 1973;184:453.
- 5.) TABER R. I. LATRANYI M.B. Pharmacokinetic of clonixin. PHARMACOL EXP. 1973;184:453.
- 6.) SUNSHNEA. Clinical evaluation of mild analgesics in post-partum pain. BR. J. CLIN. PHARMACOL. 1980;10:335.
- 7.) BEECHER H. K. The measurement of pain. PHARMACOL REV. 1957;59:9.
- 8.) DAVIESG E. HORLMAN G. JOGNSTON T.P. LOWE J.S. Studies on kallikrein failure of some antiinflammatory drugs to affect release of kinin. BR. J. PHARMACOL 1966;28:212.
- 9.) COLLIER HOJ. Some pharmacological correlates of anti-inflammatory activity; a study of nonsteroidal anti-inflammatory drugs as antagonist of local hormones. EXCERPTA MED. 1965:139.
- 10.) MUSTARD J. F. PACKHAN M.A. Platelets, thrombosis and drugs. DRUGS 1975;9:19.
- 11.) ROCHA E. SILVA M. pathogenesis of acute inflammation. I.

Chemical mediators. EXCERPTA MED. 1969;17.

BIBLIOGRAFIA SOBRE VALORACION DEL DOLOR.

- 12.) JENSEN M. P. KAROLY, BRAUERS. The measurement of clinical pain intensity: A comparison of six methods. PAIN 1986;27:117.
- 13.) SCOTT J. HUSKISSIN E.C. Graphic Representation of pain. PAIN 1976;2:175.

BIBLIOGRAFIA SOBRE MANEJO ESTADISTICO.

- 14.) CANEDO L. et al. Principios de Investigación clínica. México; Dif. 1974.
- 15.) MENDEZ RI, NAMIHIRA GN, et al. El protocolo de Investigación. Lineamientos para su elaboración y análisis. México; Ed. Trillas S.A. de C.V. 1984.
- 16.) F. CARLOS V.L. La comunicación científica. México, D.F. I.P.N.. 1990.
- 17.) PEDRO R.C. Bioestadística aplicada. México. Ed. Trillas, S.A. de C.V. 1980.

BIBLIOGRAFIA SOBRE LA DAPIRONA.

- 18.) BALAGURA S. AND RALPH T. The analgesic effect of electrical simulation of the diencephalon and mesencephalon. Brain Res. 60 (1973) 369-379.
- 19.) BARASI, S. Responses of substantia nigra neurons to noxious stimulation. Brain Res. 171 (1979)121-130.

- 20.) BASBAUM, A.L., MARLEY, N.J.E., O'KEEFE, J. AND CLANTON, G.H. Reversal of morphine and stimulus-produced analgesia by subtotal spinal cord lesions. *Pain*. 3(1977)43-56.
- 21.) BLINN, G. heinz. G. AND JURNA, I., Effects of substantia nigra stimulation on suralis-evoked spinal reflex activity in comparasion with the effects of morphine and stimulation in the periaqueductal gray matter. *Neuropharmacology*. 19(1980)75-85.
- 22.) FERREIRA, S.H. AND VANE, J.R. New aspects of the mode of action of nosteroid anti-inflammatory drugs. *Ann Rev. Pharmacol*, 14(1974)57-73.
- 23.) JACQUET Y.F. AND LAJTHA. The periaqueductal gray: site of morphine analgesia and tolerãnce as shown by 2-way cross tolerance between systemic and intracerebral injections. *Brain Res.*, 103(1976)501-513.
- 24.) JURNA. I. AND HEINZ, G. Differential effects of morphine and opioid analgesics on A and C fibre-evoked activity in ascending axons of the rat spinal cord. *Brain Res*. 171(1979)573-576.
- 25.) LE BARS, D., GUILBAUD, G. JURNA, I. AND BESSON, J.M., Differential effects of morphine on response of dorsal born lamins V type cells elicited by A and C fibre stimulation in the spinal cat. *Brain Res.*, 115(1976)518-524.