



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad De Medicina
División de Estudios de Postgrado

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional "La Raza"

TESIS:

**EFFECTIVIDAD DE LA ANALGESIA PREVENTIVA CON CLONIXINATO
DE LISINA VS KETOROLACO EN EL CONTROL DEL DOLOR
POSTOPERATORIO EN COLECISTECTOMIA LAPAROSCOPICA
BAJO ANESTESIA GENERAL**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. IRAZEMA GARCIA DOMINGUEZ

ASESORES DE TESIS:

DRA. MARTHA EULALIA CRUZ RODRÍGUEZ

DRA. BERTHA LETICIA MORALES SOTO



México D.F. 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Hoja de Autorización de Tesis

DR. JESUS ARENAS OSUNA

Jefe de la división de Educación en Salud
U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Del Centro Médico Nacional “La Raza”
del Instituto Mexicano del Seguro Social

DR. BENJAMIN GUZMAN CHAVEZ

Profesor Titular del Curso Universitario de Anestesia (UNAM)
Del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Del Centro Médico Nacional “La Raza”
Del Instituto Mexicano del Seguro Social

DRA. GARCIA DOMINGUEZ IRAZEMA

Residente de Tercer año en la Especialidad de Anestesiología
Del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Del Centro Médico Nacional “La Raza”
Del Instituto Mexicano del Seguro Social

Número de Registro: R-2014-3501-27

INDICE

1	Resumen	4
2	Marco Teórico	6
4	Material y Métodos	12
5	Resultados	15
6	Discusión	24
7	Conclusión	26
8	Bibliografía	27
9	Anexos	29

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la efectividad de la analgesia preventiva con clonixinato de lisina vs ketorolaco en el control del dolor postoperatorio en colecistectomía laparoscópica bajo anestesia general.

Material y métodos: se realizó un ensayo clínico controlado de Enero 2013 a Marzo 2014 en el Departamento de Anestesiología HECMR se analizaron 50 pacientes admitidos en quirófano y UCPA postoperados de colecistectomía laparoscópica, divididos en dos grupos; al grupo A: ketorolaco a 1mg/kg al grupo B: se administró clonixinato de lisina 2mg por kg y Se midió analgesia con EVA, y cambios cardiovasculares (FC y PA), en UCPA. Las pruebas estadísticas empleadas fueron X², t de Student y (ANOVA) de dos vías de medidas repetidas. Significancia con $p \leq 0.05$.

Resultados: se analizó 2 grupos A y B de 25 personas en 3 tiempos : emersión sin dolor (SD) 56% y 72% , leve 44% 28% ; 30 minutos SD 52% y 60%, leve 20% y 28%, moderado 28% y 12%; 60 minutos SD 52% y 64%, leve 48% y 36%. En grupo ketorolaco el 24% requirió rescate con Buprenorfina y 12% para lisina. A pesar de la diferencia de proporciones no se detectaron diferencias significativas ($p > 0.05$).

Conclusión: La analgesia obtenida con la administración de clonixinato de lisina o ketorolaco son iguales.

Palabras clave: clonixinato de lisina, ketorolaco, efectividad, emersión, dolor postoperatorio, efectos secundarios, analgesia.

SUMMARY

Objective: To evaluate the effectiveness of preemptive analgesia with ketorolac vs clonixinate lysine in controlling postoperative pain in laparoscopic cholecystectomy under general anesthesia.

Material and Methods: a controlled clinical trial of January 2013 to March 2014 in the Department of Anesthesiology HECMR 50 patients admitted to the operating room and PACU postoperative laparoscopic cholecystectomy, divided into two groups were studied as, group A: ketorolac 1 mg kg group B: clonixinate lysine administered 2mg per kg and analgesia with EVA, and cardiovascular changes (HR and BP) was measured in UCPA. Statistical tests used were X², Student t (ANOVA) two-way repeated measures. Significance with $p \leq 0.05$.

Results : 2 groups A and B of 25 people in 3 days was analyzed: emergence painless (SD) 56% and 72%, mild 44% 28%, mild 20% 30 minutes SD 52% and 60%, and 28%, moderate 28 % and 12%, 60 minutes and 52% SD 64%, 48% mild and 36%. In the ketorolac group required rescue with 24% and 12% for Buprenorphine lysine. Despite the difference in proportions no significant differences ($p > 0.05$) were detected.

Conclusion: The analgesia obtained with the administration of ketorolac or lysine clonixinate are equal.

Keywords: clonixinate lysine, ketorolac, effectiveness, emergence , postoperative pain , side effects, analgesia

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

La cirugía laparoscópica es actualmente una de las más importantes herramientas de diagnóstico y terapéutica. Fue en 1985, cuando la primera colecistectomía laparoscópica se realizó con éxito por Phillippe Mühe (1).

Los beneficios obtenidos de las técnicas de acceso mínimo incluyen menos dolor, movilización temprana, cicatriz mínima y menor estancia hospitalaria. Provoca menos morbilidad y mortalidad que la colecistectomía abierta. Además, ofrece una menor duración de la cirugía, el dolor es menos intenso y el paciente regresa más rápido a las actividades normales. (2 ,3)

Los pacientes a menudo experimentan náuseas, vómitos y dolor postoperatorio en las primeras 24 h después de la cirugía. (6,7) Está reportado que el procedimiento quirúrgico contribuye al dolor en un 22.5% de los pacientes, presentando una incidencia de dolor moderado a severo en 70%, llegando incluso al 90%. Los pacientes lo refieren con intensidad suficiente como para impedir el sueño, o los movimientos libres (2-4)

Los factores que desencadenan dolor después de la colecistectomía laparoscópica son: las características del paciente, procedimiento quirúrgico, técnica anestésica y los cuidados postoperatorios. Entre los factores quirúrgicos se encuentran: la insuflación intraperitoneal de dióxido de carbono, que tiene un efecto residual sobre el estiramiento y la irritación del peritoneo y la duración de la cirugía (1, 5-7).

Los costos sanitarios por dolor postoperatorio han aumentado debido a las complicaciones quirúrgicas, ingresos no previstos, la atención prolongada por enfermería, y la estancia prolongada en la unidad de reanimación posquirúrgica (URPA) así como retardo en el alta hospitalaria (8, 9).

El dolor es definido por la asociación nacional para estudio del dolor, como una experiencia sensitiva y emocional desagradable relacionada a daño tisular real o

potencial, acompañado con signos de fracaso de actividad adrenérgica, por lo que el dolor siempre es subjetivo (10, 11).

El dolor es clasificado en agudo y crónico, definiendo el dolor agudo como "dolor de reciente comienzo y de probable duración limitada. Por lo general, tiene un relación temporal y causal identificable a una lesión o enfermedad". Una desagradable y compleja constelación de experiencias sensoriales, perceptuales y emocionales, relacionadas con respuestas autonómicas producidas por daño a estructuras somáticas o viscerales (12).

El dolor postoperatorio es el máximo representante del dolor agudo y se define como un dolor de inicio reciente, duración probablemente limitada y que aparece como consecuencia de la estimulación nociceptiva resultante de la intervención quirúrgica sobre los distintos órganos y tejidos. Constituido por una serie de experiencias emocionales, perceptuales displacenteras asociadas a respuestas reflejas autónomas y psicológicas (10, 18). La característica más destacada del dolor postoperatorio es que su intensidad es máxima en las primeras 24 h y disminuye progresivamente. El correcto tratamiento del dolor agudo postoperatorio tiene como objetivos: minimizar el malestar del paciente, facilitar la recuperación postoperatoria, evitar las complicaciones deletéreas relacionadas con el dolor, permitir una movilización activa y pasiva precoz para conseguir una plena recuperación funcional; eliminar o controlar de manera efectiva los efectos secundarios asociados al tratamiento y evitar la codificación del dolor (13, 14).

Para el tratamiento del dolor agudo postoperatorio se han planteado dos enfoques, el enfoque tradicional, el cual aplica las técnicas analgésicas posterior a la cirugía y a la aparición del dolor, y el enfoque de la analgesia preventiva, la cual aplica la técnica analgésica antes de que se inicie la cirugía y/o antes de que aparezca el dolor. La principal diferencia entre estos dos enfoques se basa en la acción sobre el proceso de sensibilización al dolor producto de la lesión tisular (11,14 ,15).

Las técnicas para el control del dolor deben ser aplicadas en lo posible previo al estímulo doloroso (analgesia preventiva), con un objetivo claro de minimizar problemas emocionales, prevenir fenómenos de sensibilización en el sistema

nervioso central, minimizar la liberación tisular de mediadores de dolor, disminuir la respuesta al estrés, obteniendo en consecuencia un menor requerimiento de anestésicos intraoperatorios y menor demanda de analgésicos postoperatorios. (10-11,15-17).

El dolor agudo asociado a una lesión tisular postoperatoria puede adicionalmente llevar a la liberación de mediadores inflamatorios: Prostaglandinas, bradicinina, 5-HT, sustancia P y otros péptidos que producen el dolor, edema tisular y la hiperemia asociado con la respuesta inflamatoria periférica. (19, 20)

Es bien sabido que la analgesia perioperatoria eficaz facilita el proceso de rehabilitación, mejora la satisfacción del paciente, y reduce la duración de la estancia hospitalaria y disminuye en forma importante el consumo de opioides. La analgesia efectiva puede modificar estas respuestas y puede reducir la respuesta al estrés quirúrgico. (16, 21)

El uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) está bien establecida como una parte de la analgesia multimodal preoperatoria y es la ruta preferida debido a su fiabilidad y la velocidad de inicio. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) juegan un papel importante en el tratamiento del dolor postoperatorio. Muchos AINE han demostrado reducir la necesidad de opioides (20, 34)

El principal lugar de acción de los AINE se cree que está en la periferia aunque investigaciones recientes indican que la inhibición central de La COX - 2 también puede jugar un papel importante en la modulación de la nocicepción. Los AINE inhiben la síntesis de las prostaglandinas tanto en la médula espinal y en la periferia, disminuyendo así el estado de hiperalgesia después de un trauma quirúrgico (15), son un grupo heterogéneo de fármacos con diferentes características farmacocinéticas, sin embargo, en la práctica los más útiles son aquellos que alcanzan el tejido lesionado en cantidad suficiente mediante el uso de determinada vía de administración. El aspecto que limita su uso es la presencia de los efectos colaterales. (10) sin embargo los pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal, enfermedad cardíaca, edad de 60 años o más y/ o consumo elevado de bebidas alcohólicas y tabaco tienen un riesgo mayor de presentar efectos adversos gastrointestinales como dispepsia, pirosis, ardor epigástrico,

úlceras y sangrado gastrointestinal. Además entre más factores de riesgo tiene el paciente el riesgo se incrementa. Se ha encontrado que en pacientes que no tienen estos factores el riesgo anual de una complicación gastrointestinal es de 0.8%, en pacientes con un solo factor es de 2%, en pacientes con 3 factores el riesgo anual es de 10% y en pacientes con los cuatro factores el riesgo es de 18% (30,31).

El ketorolaco, es un AINE con frecuencia administrado durante y después de la cirugía como parte de un régimen analgésico multimodal para mejorar el manejo del dolor después de procedimientos quirúrgicos tanto mayores como menores, siendo un analgésico no narcótico, de rápida y sostenida actividad periférica, sin influencia a nivel sistema nervioso central y que muestra actividad antiinflamatoria y débil actividad antipirética. (22,23)

Su mecanismo de acción es por inhibición reversible de la actividad de la enzima ciclo oxigenasa impidiendo la biosíntesis de prostaglandinas y tromboxanos, a partir del ácido araquidónico, responsables del dolor e inflamación. (23)

Al intervenir periféricamente en los mecanismos bioquímicos que originan la sensación dolorosa, bloquea su captación y propagación hasta los centros nerviosos medulares y cerebrales. La concentración plasmática máxima se alcanza en 5.4 minutos. Más del 99% del ketorolaco presente en el plasma se halla unido a las proteínas, (24, 25). Su metabolismo es hepático y de eliminación renal principalmente. La semivida plasmática terminal es de 5.3 horas por término medio (intervalo de 2.4 a 9.2 horas. La dosis de 1 mg/kg ha demostrado un ahorro en el consumo de morfina. La dosis máxima recomendada es de 90 mg día. Efectos adversos de esta droga es que inhibe la agregación plaquetaria. El ketorolaco está contraindicado en pacientes con úlcera gastroduodenal activa, hemorragia digestiva reciente, perforación gastrointestinal, diátesis hemorrágica y en pacientes sometidos a cirugía que se asocia con un alto riesgo de hemorragia o con hemostasia incompleta, en pacientes con insuficiencia renal moderada KDOQI 3 (disminución de la depuración de creatinina sérica menor a 50ml/min). Es un adyuvante valioso como parte de un régimen analgésico multimodal para el tratamiento del dolor perioperatorio, es seguros y eficaz en la gran mayoría de los pacientes quirúrgicos

electivos. Los beneficios potenciales del uso de ketorolaco claramente superan cualquier desventaja potencial, el uso a corto plazo de las dosis recomendadas de ketorolaco no aumenta las complicaciones postoperatorias, excepto en cirugías con alto riesgo de sangrado. (11, 25, 28-33)

Otro AINE que ha demostrado eficacia en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio es el clonixinato de lisina (26).

El clonixinato de lisina es un analgésico no narcótico, pertenece a la familia de los no salicilatos, actúa principalmente inhibiendo la ciclooxigenasa inducible (COX-2) y en menor grado la ciclooxigenasa constitutiva (COX-1), inhibe la enzima prostaglandina sintetasa, responsable de la síntesis de prostaglandinas principalmente las PGE, PGEII, PGF2, que son responsables directas de la estimulación de los neuroreceptores del dolor, el clonixinato de lisina al bloquear su producción evita la captación de la sensibilización dolorosa, también inhibe a la bradicinina, histamina, complemento y modulan la acción de otros mensajeros químicos que generan la respuesta dolorosa e inflamatoria. Se ha demostrado que el clonixinato de lisina interactúa en los sistemas serotoninérgicos y opioides endógenos. La potencia analgésica es mayor que la aspirina (DE 50 de clonixinato de lisina 15 mg/kg y la dosis de aspirina DE50 75 mg/kg, no deprime la médula ósea, ni interfiere con los factores de la coagulación por lo que no altera los tiempos de sangrado, es de absorción rápida, y su duración es de 6 a 8 horas, está unido a proteínas 96-98 %, y su metabolismo es hepático, se elimina vía renal en 75% y fecal 25%, su vida media de eliminación es de 4 horas. (24, 26, 39).

Tiene menor incidencia de daño gástrico por la reducción significativa en niveles de leucotrienos que ejercen efectos perjudiciales sobre el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica y aumento en la producción de iones superóxido (37). Su uso en la analgesia postoperatoria a nivel visceral ha demostrado buenos resultados en cirugías ginecológicas laparoscópicas y en cirugías obstétricas, administrado en cuadros dolorosos de intensidad severa como el dolor post-fractura de cadera o hernioplastia inguinal ha demostrado producir analgesia con una potencia comparable a la de una asociación entre un AINE y un derivado morfínico.

Consiguiendo que el 90% de los pacientes tuviera una analgesia eficaz, evitando la necesidad de medicación adicional de rescate. Hay reportes que han demostrado que 300 mg producen a las 2 horas de su administración, un efecto analgésico comparable a 6 mg de morfina intramuscular en pacientes con dolor post-cirugía ortopédica. Se ha indicado ampliamente en el tratamiento de la migraña, dolor en patologías odontológicas, dismenorrea, sin embargo no se encuentra literatura suficiente y actualizada sobre su empleo en cirugía laparoscópica de abdomen superior. (26, 35-38)

En el Centro Médico Nacional la Raza se cuenta con estudios realizados en años anteriores donde comparan el efecto de dexametasona 8mg preoperatoria sobre la intensidad del dolor postoperatorio en el paciente sometido a cirugía laparoscópica, concluyendo que la dexametasona disminuye la intensidad del dolor postoperatorio en comparación con solución fisiológica(27). Otro estudio es sobre la eficacia de bupivacaina al 0.5% + fentanil + sulfato de magnesio por vía peridural, concluyendo que el uso de sulfato por vía peridural resultó eficaz para el control de analgesia postoperatoria al tener analgesia de calidad con menor bloqueo motor y mayor tiempo de analgesia, del mismo modo disminuyó el consumo de AINE y no hubo necesidad de utilizar fármacos opioides (26). Se decidió hacer este estudio donde se evaluara la efectividad de la analgesia preventiva con clonixinato de lisina vs ketorolaco en el control del dolor postoperatorio en colecistectomía laparoscópica bajo anestesia general en el Centro Médico Nacional la Raza debido a que se han realizado estudios previos en el manejo del dolor postoperatorio pero no se cuenta con reportes de estudios realizados sobre analgesia preventiva con AINE. El objetivo es disminuir el tiempo de recuperación pos anestésico, el uso de analgésicos del tipo opioides disminuyendo con esto los efectos colaterales de los mismos como son: náusea, vómito y depresión respiratoria mejorando la satisfacción del paciente.

MATERIAL Y METODOS

se realizó un ensayo clínico controlado, experimental, prospectivo, longitudinal, comparativo, causa efecto, ciego simple, bajo el siguiente procedimiento:

Se incluyó a todos los pacientes que ingresaron a quirófano y a la Unidad de Cuidados postanestésicos provenientes del servicio de cirugía general a los que se realizó colecistectomía laparoscópica atendidos en la UMAE de Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social, con los siguientes criterios de inclusión: Derechohabientes IMSS, edad de 20 a 60 años, ambos sexos, estado físico ASA 1 y 2, pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica, pacientes manejados con anestesia general, sin antecedente de alergia a los fármacos propuestos en el estudio y que tuvieran aceptación firmada en la carta de consentimiento bajo información para participar en el presente estudio. Se excluyeron a pacientes con las siguientes características: Pacientes intervenidos de urgencia, pacientes con trastornos psiquiátricos, pacientes con antecedente de úlcera gástrica, pacientes embarazadas, pacientes con antecedente de reacciones anafilácticas a los medicamentos utilizados en el presente estudio, paciente con antecedente de broncoespasmo, insuficiencia renal KDOQI 3 (disminución moderada), insuficiencia hepática CHILD-PUGH grado II-III. Y se eliminaron aquellos con rechazo explícito del paciente a la participación en el estudio, pacientes con complicaciones quirúrgicas, pacientes que desarrollen complicaciones respiratorias, pacientes que fallecen durante la cirugía.

Bajo el siguiente protocolo: Previa valoración anestésica, se aclaró cualquier duda que manifestaron acerca del estudio

Se asignó al paciente grupo de estudio por método de ánfora cerrada en dos grupos:

- **Grupo 1.** Se administró por vía intravenosa ketorolaco a dosis de 1mg por kg de peso diluido en 250ml de solución cloruro de sodio al 0.9% posterior a la intubación.
- **Grupo 2.** Se administró por vía intravenosa clonixinato de lisina a 2mg kg de peso diluido en 250ml de solución cloruro de sodio al 0.9% posterior a la intubación.

Los pacientes que aceptaron el ingreso al estudio, posterior a la cirugía y que ingresaron a la UCPA se les inició el manejo estándar vigilancia que consiste en monitoreo no invasivo de signos vitales, y se midió frecuencia cardíaca, electrocardiografía por cardioscopía en DII y V5.

En ambos grupos se registró la dosis total de fentanil administrada y el nivel de analgesia medido por la escala de EVA (Escala visual análoga).

Se midió la escala de dolor EVA a la emersión, a los 30 minutos y 60 minutos y una vez que el paciente refirió valores mayor o igual a 4 puntos en las escala se consideró como dolor agudo moderado o severo, administrando la dosis de rescate de Buprenorfina de 100mcg.

A todos los pacientes se les administró ondansetrón dosis de 4 mg IV para inhibir el la zona gatillo bulbar de nausea y vomito. Para prevención de dicha sintomatología. A todos los pacientes se administró ranitidina 50mg IV u omeprazol 40mg IV para protección de mucosa gástrica.

Permanecieron en el área de recuperación hasta que pasó el tiempo de metabolismo del fentanil, egresaron cuando tuvieron ausencia de dolor, no presentaron deterioro del estado de alerta, y fueron capaces de guardar autonomía de sus actos y movilización espontanea.

Se evaluó durante su permanencia en este servicio las variables hemodinámicas al ingreso a quirófano, la emersión, a los 30 minutos, y a los 60 minutos: Presión arterial sistólica y diastólica, frecuencia cardíaca, pulsoximetría con un monitor de signos vitales marca GE.

Todos los parámetros se registraron en hoja de recolección de datos (anexo 2) durante todo el seguimiento:

Los tiempos de medición fueron los siguientes: Basal al ingreso del paciente a quirófano, a la emersión y en UCPA a los 30 y 60 minutos.

El análisis estadístico lo realizó un experto, ajeno al presente protocolo y que desconocía la clasificación de los grupos.

Se realizó un análisis de χ^2 para encontrar diferencias entre las proporciones de hombres y mujeres de cada grupo, así como en el porcentaje de pacientes que presentaron dolor de acuerdo a la escala EVA. Para comparar los promedios de las variables demográficas (edad, talla, peso y el IMC), se utilizó una prueba de t de Student para dos medias independientes. La comparación estadística de los promedios de tensión arterial (sistólica y diastólica), la frecuencia cardíaca se realizó con un análisis de varianza (ANOVA) de dos vías de medidas repetidas, en donde se incluyó el grupo (Ketorolaco y Clonixinato de lisina) y la fase de intervención (Ingreso, Emersión, 30 y 60 min postoperatorio) dentro del modelo. De resultar significativo el ANOVA, se utilizó la prueba post-hoc de comparación múltiple de Tukey. El valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo. La información se procesó con el software Prism 6.0 (GraphPad Software, Inc., USA). Los valores se presentan como el promedio \pm la desviación estándar. Los resultados se presentan en tablas y gráficas.

RESULTADOS

Para realizar el presente estudio se incluyeron 50 pacientes distribuidos en 2 grupos; el grupo **Ketorolaco** ($n = 25$) que recibió una dosis del analgésico correspondiente a 1 mg/kg de peso corporal y el grupo **Clonixinato de lisina** ($n = 25$), el cual recibió una dosis del fármaco correspondiente a 2 mg/kg de peso corporal. En el Cuadro 1 se resumen y comparan las variables demográficas de ambos grupos. La edad de los pacientes se ubicó entre 21-60 años. No se encontraron diferencias significativas ($p > 0.05$) en el promedio de edad de ambos grupos. De forma similar, tanto el peso, como la talla y el IMC de los pacientes presentó valores similares ($p > 0.05$) entre ambos grupos. Por otra parte, se presentó un 80% de pacientes femeninos para el grupo de Ketorolaco, mientras que el porcentaje correspondiente para el grupo que recibió Clonixinato de lisina se ubicó en 56%. A pesar de dicho cambio en la proporción, no se detectaron diferencias significativas ($p > 0.05$). Ambos grupos.

Cuadro 1. Variables demográficas

	<i>Analgésico administrado</i>		Valor de p
	Ketorolaco	Clonixinato de lisina	
<i>Edad</i> (años)	46.7 ± 12.2	47.6 ± 11.5	> 0.05
<i>Peso</i> (Kg)	67.4 ± 8.5	71.5 ± 9.9	> 0.05
<i>Talla</i> (cm)	159.6 ± 6.4	163.8 ± 9.45	> 0.05
IMC	26 ± 2.7	26.5 ± 2.6	> 0.05
<i>Género</i> (%)	<u>F</u> <u>M</u>	<u>F</u> <u>M</u>	> 0.05
	80 20	56 44	

Con el objetivo de evaluar si la administración preoperatoria del analgésico era capaz de modificar la tensión arterial y la frecuencia cardíaca en los pacientes, se midió y comparó cada variable durante la etapa de ingreso, emersión y a los 30 y 60 minutos postoperatorios.

En la Figura 1 se presentan los valores de tensión arterial sistólica y diastólica medidos durante las etapas mencionadas. Para ambos grupos, el comportamiento de la tensión arterial sistólica presentó un patrón similar: una reducción significativa ($p < 0.05$) y sostenida a lo largo del tiempo evaluado. No obstante, a juzgar por el tamaño de las barras flotantes, el grupo administrado con Clonixinato de lisina (*panel B*) presentó valores más consistentes de tensión arterial sistólica. Por su parte, la tensión arterial diastólica resultó similar ($p > 0.05$) a lo largo de las mediciones, dicho resultado se presentó para ambos grupos (Fig. 1).

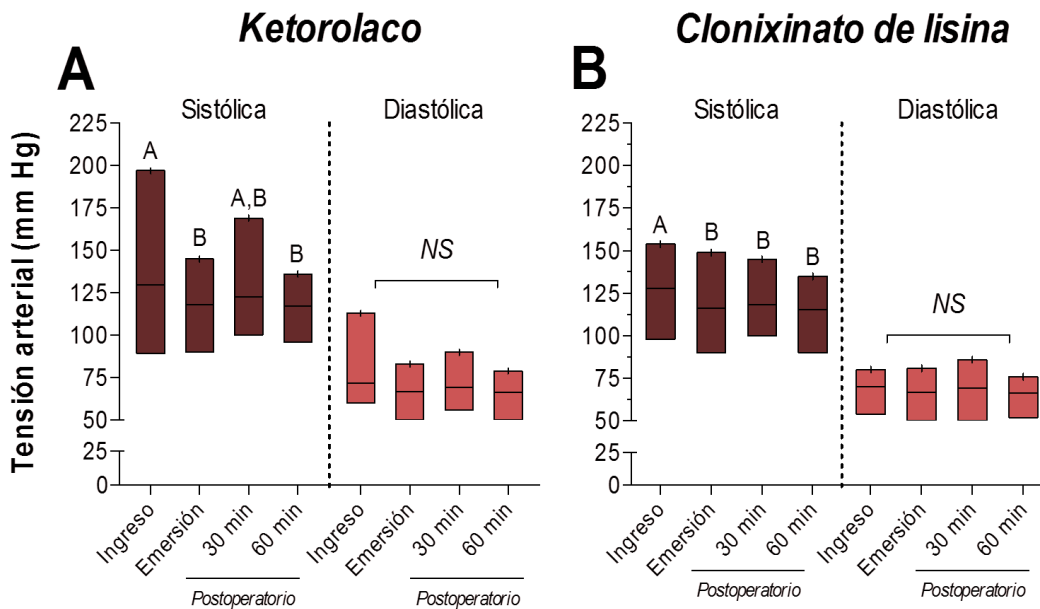


Figura 1. Barras flotantes que muestran el valor mínimo y máximo de las mediciones de tensión arterial sistólica (izquierda) y diastólica (derecha) para el grupo de pacientes que recibieron Ketorolaco (A) o Clonixinato de lisina (B). ^{A,B} Literales diferentes entre las barras flotantes indican diferencias significativas ($p < 0.05$) en los valores promedio. La línea que atraviesa cada barra representa el valor promedio. NS = no significativo ($p > 0.05$).

Por otra parte, para comparar la tensión arterial medida entre los pacientes de cada grupo, en la Figura 2 se presentan los valores promedio de tensión arterial sistólica (*panel A*) y diastólica (*panel B*) que se registraron para cada grupo durante las fases de ingreso, emersión y a los 30 y 60 min postoperatorios. La comparación de los grupos no indicó diferencias significativas entre los valores promedio (Fig. 2; $p > 0.05$).

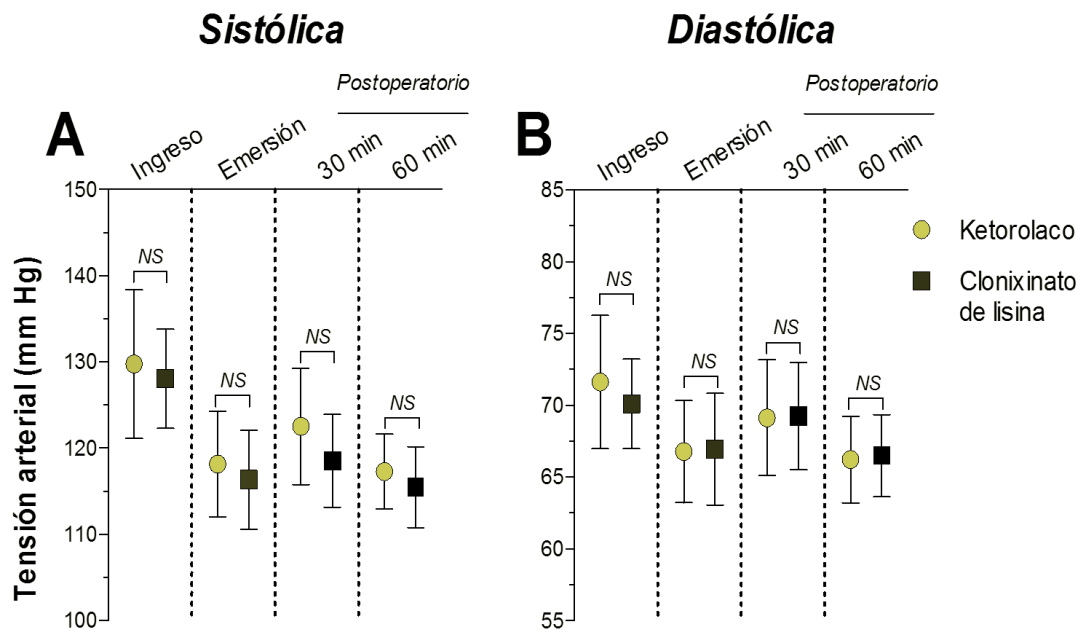


Figura 2. Comparación del efecto de la administración de clonixinato de lisina y ketorolaco sobre el cambio en la tensión arterial media durante diferentes momentos del procedimiento. En el panel A y B se muestran los cambios en la tensión sistólica y diastólica, respectivamente.

Con respecto al posible efecto de la administración preoperatoria de los analgésicos sobre la frecuencia cardíaca, en la Figura 3 se presenta la comparación de los valores promedio de latidos del corazón (*panel A*), así como el comportamiento de dicha variable a lo largo del período de evaluación para cada grupo (*panel B*). No se presentaron diferencias significativas ($p > 0.05$) entre los valores promedio de cada grupo durante el tiempo de estudio. Sin embargo, cuando se analizó el comportamiento individual de cada tratamiento se encontró que con respecto al período de ingreso, a los 60 min postoperatorio disminuyó significativamente ($p < 0.05$) la frecuencia cardíaca en los pacientes de ambos grupos (Fig. 3).

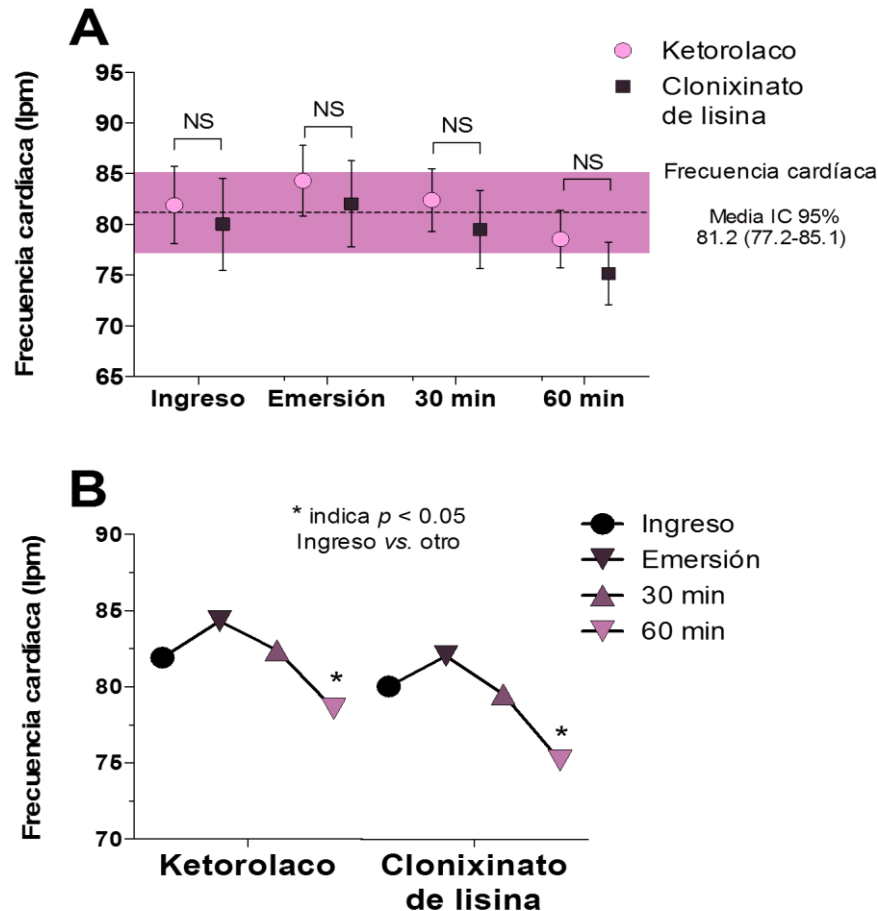


Figura 3. Efecto de la administración de clonixinato de lisina y ketorolaco previo a la incisión quirúrgica sobre el cambio en la frecuencia cardíaca medido en distintos tiempos. (Panel A y B).

Para comparar el posible efecto protector de la administración preoperatoria de cada tipo de analgésico sobre la presencia de dolor, se determinó mediante la escala EVA la frecuencia de pacientes que registraron dolor en las cuatro categorías de dicha escala. Los criterios se definieron de la siguiente manera: 0, Sin dolor; 1-3, dolor leve; 4-6 moderado y 7- 10 dolor severo. La comparación mediante χ^2 indicó que no se presentaron diferencias significativas ($p > 0.05$) entre las proporciones de pacientes que sufrieron dolor y que recibieron Ketorolaco o Clonixinato de lisina al momento de la emersión (Fig. 4). Además, la comparación entre los grupos a los 30 y 60 min postoperatorios tampoco demostró cambios en las proporciones ($p > 0.05$). Resulta interesante que a pesar de la disparidad entre los porcentajes de pacientes que registraron dolor leve al momento de la emersión (44 y 48% para Ketorolaco y Clonixinato de lisina, respectivamente), no se registraron diferencias significativas (Fig. 4, *panel superior*). Tal como era de esperarse, a los 30 min postoperatorios se registró un incremento en los pacientes que experimentaron dolor moderado (Fig. 4, *panel central*). Sin embargo, a juzgar por el menor porcentaje de pacientes con dolor moderado que se presentaron en el grupo de Clonixinato de lisina (12%), se podría pensar en un posible efecto protector del dolor, lo anterior a pesar de la carencia de diferencias significativas entre ambos grupos.

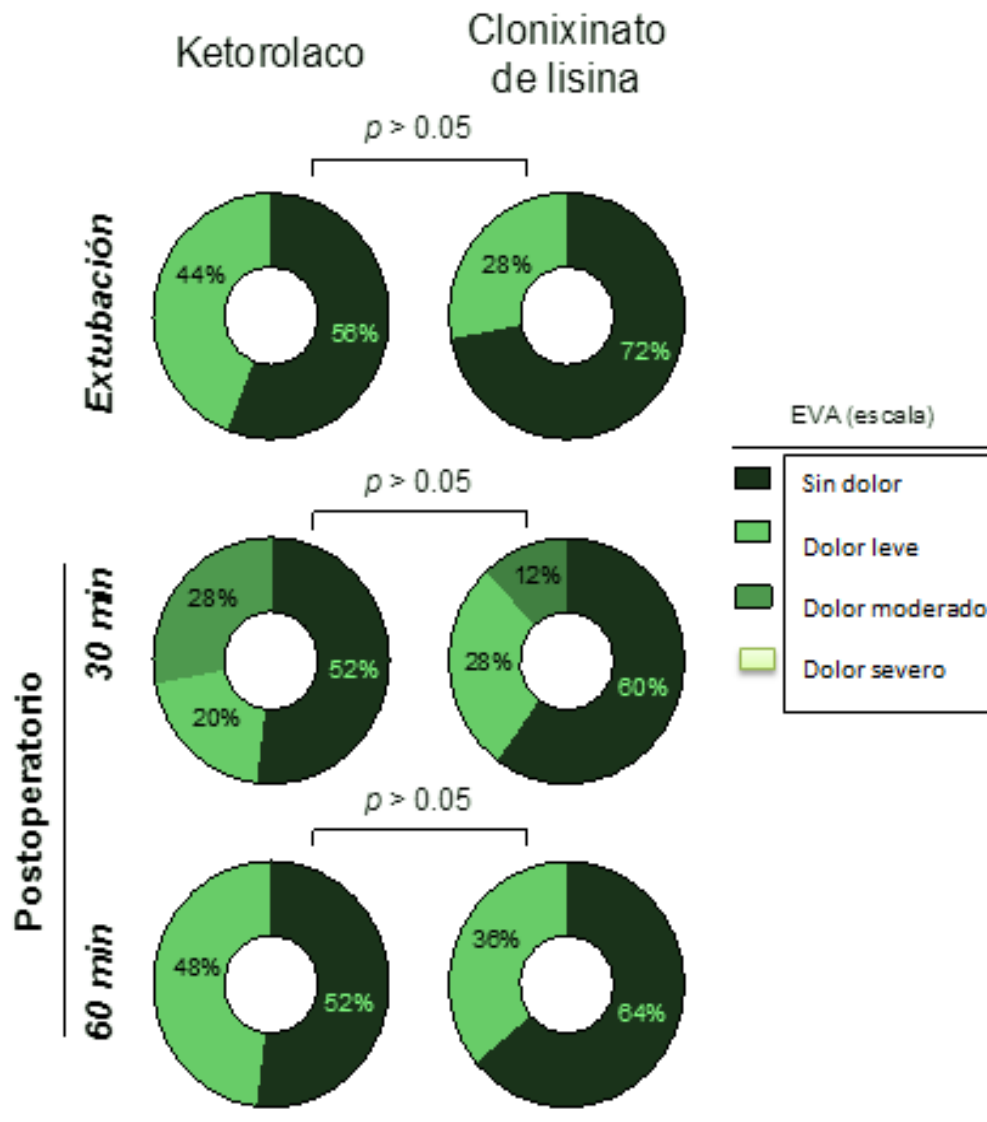
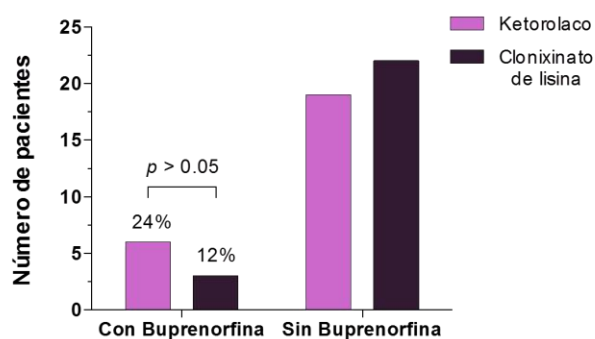


Figura 4.

Figura 4. Esta gráfica de anillos muestra los resultados en porcentaje obtenidos de la EVA, clasificando como ausencia de dolor, dolor leve, moderado y severo valorado en distintos tiempos del postoperatorio, comparando el grupo de pacientes que recibieron Ketorolaco o Clonixinato de lisina.

Por otra parte, para determinar parte de la efectividad del tratamiento analgésico preoperatorio se comparó el porcentaje de pacientes que requirieron tratamiento analgésico de rescate con el fármaco Buprenorfina. En la Figura 5 se resumen los resultados de dicha comparación. El 24% de los pacientes tratados con Ketorolaco requirieron la administración de Buprenorfina, mientras que sólo el 12% de los pacientes que recibieron el analgésico Clonixinato de lisina tuvieron que ser dosificados con el analgésico de rescate. No obstante, a pesar de la diferencia en el porcentaje no se detectaron diferencias significativas ($p > 0.05$) entre ambos grupos. Adicionalmente, para evaluar la fuerza de asociación entre cada grupo de pacientes tratados y el efecto protector para evitar el analgésico de rescate, se determinó el riesgo relativo de que un paciente tratado con Ketorolaco tuviera que requerir la administración de un segundo analgésico. El análisis del cuadro de contingencia no arrojó resultados significativos (Fig. 5; $p > 0.05$) sobre un posible efecto protector para el grupo de Clonixinato de lisina. Ello a juzgar por el valor de riesgo relativo de 2.0 IC 95% (0.56 - 7.12), el cual presentó valores del intervalo de confianza que incluyeron al 1.0 y que rechazan la hipótesis de que el grupo tratado con Ketorolaco presenta un factor de riesgo asociado a requerir la administración de un analgésico de rescate.



	Ketorolaco	Clonixinato de lisina	Fuerza de asociación	
Con Buprenorfina	6	3	Riesgo relativo	2.0
Sin Buprenorfina	19	22	IC 95%	0.56 - 7.12

Figura 5.

Se anexan 4 cuadros de dialogo con los datos similares a lo reportado en las gráficas.

Cuadro 2. Comparación de variables durante el ingreso.

		<i>Analgésico administrado</i>		Valor de <i>p</i>
		<i>Ketorolaco</i>	<i>Clonixinato de lisina</i>	
<i>n</i>		25	25	
<i>FC (lpm)</i>		81.9 ± 9.2	80.0 ± 10.9	> 0.05
<i>TAS (mm Hg)</i>		129.7 ± 20.9	128.0 ± 13.9	> 0.05
<i>TAD (mm Hg)</i>		71.6 ± 11.2	70.0 ± 7.5	> 0.05
EVA	Sin dolor	100%	100%	
	Dolor leve			
	Dolor moderado			
	Dolor severo			

FC: Frecuencia cardíaca, TAS: Tensión arterial sistólica, TAD: Tensión arterial distólica, EVA: Escala visual análoga

Cuadro 3. Comparación de variables durante la emersión y durante la extubación para EVA.

		<i>Analgésico administrado</i>		Valor de <i>p</i>	
		<i>Ketorolaco</i>	<i>Clonixinato de lisina</i>		
<i>n</i>		25	25		
<i>FC (lpm)</i>		84.3 ± 8.4	82.0 ± 10.3	> 0.05	
<i>TAS (mm Hg)</i>		118.1 ± 14.9	116.3 ± 13.8	> 0.05	
<i>TAD (mm Hg)</i>		66.7 ± 8.5	66.9 ± 9.4	> 0.05	
Emersión	EVA	Sin dolor	56%	72%] > 0.05
		Dolor leve	44%	28%	
		Dolor moderado			
		Dolor severo			

FC: Frecuencia cardíaca, TAS: Tensión Arterial sistólica, TAD: Tensión arterial distólica, EVA: Escala visual análoga

Cuadro 4 Comparación de variables después de 30 minutos postoperatorios.

		<i>Analgésico administrado</i>		Valor de p	
		<i>Ketorolaco</i>	<i>Clonixinato de lisina</i>		
	<i>n</i>	25	25		
	<i>FC (lpm)</i>	82.4 ± 7.5	79.5 ± 9.3	> 0.05	
	<i>TAS (mm Hg)</i>	122.5 ± 16.3	118.4 ± 13.0	> 0.05	
	<i>TAD (mm Hg)</i>	69.1 ± 9.7	69.2 ± 9.0	> 0.05	
30 min	EVA	Sin dolor (0)	52 %	60%] > 0.05
		Dolor leve (1-3)	20%	28%	
		Dolor moderado (4-6)	28%	12%	
		Dolor severo (7-10)	0	0	

FC: Frecuencia cardíaca, TAS: Tensión Arterial Sistólica TAD: Tensión Arterial Diastólica. EVA: Escala Visual

Cuadro 5 Comparación de variables después de 60 minutos postoperatorios.

		<i>Analgésico administrado</i>		Valor de <i>p</i>	
		<i>Ketorolaco</i>	<i>Clonixinato de lisina</i>		
	<i>n</i>	25	25		
	<i>FC (lpm)</i>	78.5 ± 6.7	75.1 ± 7.4	> 0.05	
	<i>TAS (mm Hg)</i>	117.2 ± 16.3	115.4 ± 11.3	> 0.05	
	<i>TAD (mm Hg)</i>	66.2 ± 7.2	66.4 ± 6.8	> 0.05	
60 min	<i>EVA</i>	Sin dolor	52%	64%] > 0.05
		Dolor leve	48%	36%	
		Dolor moderado			
		Dolor severo			

FC: Frecuencia cardíaca, TAS: Tensión Arterial sistólica, TAD: Tensión arterial diastólica, EVA: Escala visual análoga

DISCUSIÓN

Está reportado que el procedimiento quirúrgico contribuye al dolor en un 22.5% de los pacientes, presentando una incidencia de dolor moderado a severo en 70%, llegando incluso al 90%. Una revisión sistemática sobre cirugías de colon por laparoscopia muestra una disminución en los índices de valoración del dolor postoperatorio del 12,6%.^(1-2,4)

Entre los factores quirúrgicos se encuentran: la insuflación intraperitoneal de dióxido de carbono, que tiene un efecto residual sobre el estiramiento y la irritación del peritoneo y la duración de la cirugía^(5, 6)

Se cuenta con literatura nacional e internacional que reporta la analgesia eficaz administrada antes de la incisión quirúrgica facilita el proceso de rehabilitación, mejora la satisfacción del paciente, reduce la duración de la estancia hospitalaria y disminuye en forma importante el consumo de opioides. La analgesia efectiva puede modificar estas respuestas y puede reducir la respuesta al estrés quirúrgico.^(3, 7,8)

El uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) está bien establecida como una parte de la analgesia multimodal preoperatoria y es la ruta preferida debido a su fiabilidad y la velocidad de inicio. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) juegan un papel importante en el tratamiento del dolor postoperatorio y en la analgesia preventiva. Muchos AINE han demostrado reducir la necesidad de opioides.⁽⁹⁻¹⁵⁾

Evaluamos la efectividad de la analgesia preventiva con clonixinato de lisina vs ketorolaco en el control del dolor postoperatorio en colecistectomía laparoscópica bajo anestesia general.

En nuestro estudio, el comportamiento de los pacientes que recibieron clonixinato de lisina y ketorolaco fue prácticamente el mismo, el efecto que tuvieron en ambos grupos sobre el dolor no mostro diferencias estadísticas con significancia.

Esto discrepa respecto a lo encontrado en la literatura a favor del clonixinato de lisina. ^(10- 12)

A este respecto en el presente estudio no encontramos diferencias significativas entre los dos fármacos administrados, tal como reporta el artículo Tratamiento del dolor postoperatorio tras cirugía biliar con sistema PCA intravenoso. Comparación entre clonixinato de lisina, tramadol y ketorolaco. ⁽¹⁶⁾

se observó mayor control del dolor a los 60 minutos después de la emersión en ambos grupos y el clonixinato de lisina tuvo menor necesidad de utilizar Buprenorfina 100mcg como rescate.

En cuanto a los parámetros hemodinámicos; la FC muestra disminución significativa en ambos grupos y el clonixinato de lisina presenta valores más consistentes de PAS.

Por lo anterior esta tesis sirve como base para demostrar que el clonixinato de lisina y ketorolaco tienen igual efectividad en el tratamiento de dolor agudo postoperatorio en colecistectomía laparoscópica, sin ocasionar alteración hemodinámica con repercusión clínica importante.

Por lo tanto concluimos que cualquiera de los dos fármacos puede ser administrado previo a la incisión quirúrgica obteniendo adecuada analgesia postoperatoria.

CONCLUSION

Tanto el clonixinato de lisina como ketorolaco son analgésicos recomendados para el tratamiento del dolor postoperatorio con una diferencia de 10 a 12 % a favor de clonixinato pero sin relevancia estadística.

BIBLIOGRAFÍA

1. - Srivastava A, Niranjana A. Secrets of safe laparoscopic surgery: Anesthetic and surgical considerations. *J Minim Access Surg* 2010; 4: 91-94
2. - Fujii Y. Management of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy *Surg Endosc* 2011; 3: 691-695
- 3.- Jensen K, Kehlet H, Lund C Post-operative recovery profile after laparoscopic cholecystectomy : a prospective, observational study of a multimodal anesthetic regime *Act Anaesthesiol Scand.* 2007; 51 : 464–471
4. - Macintyre PE, Walker S, Power I, Schug SA. Acute pain management: Scientific evidence revisited. *Br J Anaesth* 2006; 96: 1-4
- 5.- Mehernoor F, Watcha MF, White PF, Paul F. postoperative nausea and vomiting: its etiology, treatment and prevention *Anesthesiology* 1992 ;77: 162-184.
6. - Macintyre PE, Walker S, Power I, Schug SA. Acute pain management: Scientific evidence revisited. *Br J Anaesth* 2006; 96: 1-4
- 7.-Santeularia V, Catala P, Genove C , Revuelta R Nuevas tendencias en el tratamiento del dolor postoperatorio en cirugía general y digestiva *Cir Esp.* 2009;86:63– 71
- 8.- Jensen K, Kehlet H, Lund C Post-operative recovery profile after laparoscopic cholecystectomy : a prospective, observational study of a multimodal anesthetic regime *Act Anaesthesiol Scand.* 2007; 51 : 464–471
- 9.- Stephen C , Allen , Deepak R, Perioperative use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory drugs results of a up regional audit *Clin Drug Investing* 2009; 29: 703-711.
- 10.- Pérez U, Martínez R , Torres R , Garrocho R , Pozos G. Analgesic efficacy of lysine clonixinate plus tramadol versus tramadol in multiple doses following impacted third *Int J Oral Maxillo Fac Surg.* 2014 ;(3):348-54.
- 11.- Cayetti L, De Los Santos AR Marti M, Girolamo G , Niselman, Lysine clonixinate versus aspirin in the treatment of gonarthrosis *Curr Therapeutic Research* 1995; 894-905

12.- Krymchantowski V, Tullius M Silva T Intravenous lysine clonixinate for the acute treatment of severe migraine attacks: a double-blind, randomized, placebo-controlled study
Curr Therapeutic Research 2003; 64: 505-513

13 - Carolyn M Smith, John R Colvin Control of acute pain in postoperative and posttraumatic situations Anaest Inten Care Med 2005; 2-6

14. - Paul F. White, Raeder J, Kehlet H, Ketorolac: Its role as part of a multimodal analgesic regimen Anest analg 2012; 114: 250-254

15.- Dahl JB, Kehlet H Preventive Analgesia. Curr Opin Anaesthesiol 2011; 24: 331-338

16.- Torres L, Calderón E, Fuentes R, López F. Tratamiento del dolor postoperatorio tras cirugía biliar con sistema PCA intravenoso. Comparación entre clonixinato de lisina, tramadol y ketorolaco Rev. Soc. Esp. Dolor 1998; 5: 112 - 119

ANEXO 2: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Fecha: _____

Nombre _____ afiliación _____

Edad _____ sexo (F) (M) PESO _____ kg TALLA _____ cm ASA (1) (2)

ANALGESICO APLICADO (grupo 1: clonixinato de lisina) (grupo 2:

Ketorolaco) DOSIS (mg) dosis total de opioide

administrado _____

Sin dolor

El peor dolor



Escala Visual Análoga para evaluación del dolor

VARIABLES	TIEMPO		
	A la emersión	A los 30 min	Previo al alta
Tensión Arterial Sistólica			
Tensión Arterial Diastólica			
Frecuencia Cardiaca			
Dolor postoperatorio			
Dosis de rescate de buprenorfina			
EVA			

RESIDENTE _____

GRADO _____

FIRMA _____