



# Experiencia en la clínica en el manejo de diversos tipos de dolor con la combinación de tramadol-clonixinato de lisina

Juan Ignacio Romer-Romo,\* Gabriel Marcelín-Jiménez,\*\* Alionka Citlali P. Ángeles-Moreno\*\*

## RESUMEN

Con base en los estudios clínicos y preclínicos previamente realizados con la combinación clonixinato de lisina/tramadol (CLT), en los que se demostró la sinergia en el efecto analgésico de esta combinación, así como su seguridad, se ha desarrollado y comercializado una tableta para administración oral con la combinación de 25 mg de clorhidrato de tramadol con 125 mg de clonixinato de lisina. En el presente estudio se propuso confirmar el efecto sinérgico, previamente observado con la combinación, en el tratamiento de diversos tipos de dolor, esperando tener un menor número de eventos secundarios asociados a cada principio activo debido a una menor dosis de cada fármaco. Se planteó hacer un análisis observacional sobre la prescripción de la combinación mencionada, en un universo de 1,466 casos, manejados por 500 médicos especialistas en Ortopedia y Traumatología, Medicina Interna, Urología, Gastroenterología, Ginecología, Odontología y Oncología. Se revisaron los datos clínicos de pacientes con diversos diagnósticos que mostraran diferentes procesos de dolor agudo o crónico. A los pacientes se les dio el tratamiento con CLT por vía oral, una tableta de la combinación de 25 mg de clorhidrato de tramadol con 125 mg de clonixinato de lisina cada 8 h, y al final de cinco días de tratamiento los pacientes evaluaron su mejoría en una escala análoga-visual (EVA), además de que los facultativos interrogaron sobre reacciones adversas. Independientemente del tipo de dolor, la mayoría de la población reportó una mejoría en cuanto a la percepción de la calidad, intensidad y frecuencia del dolor.

**Palabras clave:** Analgésicos-antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos opioides, sinergia farmacológica, tramadol, clonixinato de lisina.

## ABSTRACT

Based on preclinical and clinical studies, previously performed with the combination of lysine clonixinate/tramadol, which demonstrated synergy in the analgesic effect of this combination and its safety, a tablet for oral administration has developed and marketed with the combination of 25 mg tramadol hydrochloride 125 mg of lysine clonixinate. In the present study, it has been proposed to confirm the synergistic effect previously observed with the combination in the treatment for the management of various types of pain expecting to find fewer side events associated with each active due to a lower dose of each drug. It was suggested to conduct an observational analysis on prescribing the previously mentioned combination in a universe of 1,466 cases handled by 500 physicians specializing in Orthopedics and Traumatology, Internal Medicine, Urology, Gastroenterology, Gynecology, Dentistry and Oncology; clinical patient data was reviewed with various diagnoses, which show different processes of acute or chronic pain. Patients were given the treatment orally, a tablet of the combination of 25 mg tramadol hydrochloride 125 mg of lysine clonixinate every 8 h, and at the end of 5 days of treatment, patients assessed their improvement on a visual-analogue scale (VAS), and that the physicians questioned the presence of adverse reactions. Regardless of the type of pain, most people reported improvement in the perception of the quality, intensity and frequency of pain.

**Key words:** Tramadol, lysine clonixinate, non-steroidal anti-inflammatory drugs, opioid drugs, pharmacologic synergia.

## INTRODUCCIÓN

El dolor, como mecanismo de alerta del organismo ante situaciones que comprometen la integridad de los tejidos,

muchas veces se sale de control como consecuencia de la exacerbación de diversos procesos patológicos, en donde el agente causal persiste.

Independientemente de la etiología de la nocicepción, se desencadena una cascada de eventos celulares y bioquímicos que se transmiten por diferentes estructuras neuronales, dando lugar a la percepción del dolor como

\* Hospital General de Querétaro.

\*\* Global Bioanalytical Consulting, S.C.

plataforma final integradora que está influenciada por diversas condiciones como la edad, género y aspectos culturales. Sin embargo, en la percepción propia de la sensación algida participan dos vías de señalización intercelulares que entran en competencia: las prostaglandinas pro-inflamatorias y los péptidos opioides endógenos.<sup>1,4</sup>

Las prostaglandinas son moléculas de carácter lipídico que son sintetizadas a partir del ácido araquidónico (localizado en las membranas celulares de los tejidos dañados) por acción de las enzimas denominadas ciclo-oxigenas o COX (predominantemente COX-2, inducida en los procesos de daño celular que conducen a la inflamación). Las prostaglandinas per se tienen un efecto hiperalgésico ( $\text{PGE}_2$  y  $\text{PGF}_2\alpha$ ) y pro-inflamatorio, es decir, por sí solas no producen dolor, pero ante la presencia de un estímulo nociceptivo disminuyen el umbral de disparo de las neuronas responsables de la conducción de la nocicepción a los centros integradores en el SNC. En forma simultánea son señales para la liberación de interleucinas pro-inflamatorias por parte de otras células.<sup>1,4</sup> Es lógico que al bloquear la síntesis de dichas prostaglandinas los procesos inflamatorios y de nocicepción sean modulados. Para lograr este efecto se han empleado comúnmente los analgésicos anti-inflamatorios no esteroidales, como el clonixinato de lisina, el cual es un analgésico eficaz con una alta biodisponibilidad.<sup>2</sup>

Por otro lado, se ha caracterizado el sistema de péptidos endógenos, endorfinas para la modulación analgésica, con sus respectivos receptores ( $\mu$ ,  $\kappa$  y  $\delta$ ) y su interacción entre sí, ocasionando la hiperpolarización de las terminales nerviosas de dolor, contribuyendo a una menor conducción de la sensación del dolor, con el consecuente alivio del mismo. Terapéuticamente, hoy en día se emplean algunos agonistas sintéticos de los receptores  $\mu$ , como el tramadol, que ayudan en el manejo de diversos tipos de dolor (somático, vegetativo y neuropático).<sup>3</sup>

Teniendo presentes los mecanismos de manejo del dolor previamente descritos, se diseñaron estudios preclínicos con la combinación clonixinato de lisina/tramadol (CLT) para evaluar la farmacología y la toxicología en ratones Balb/c machos y caracterizar la posible interacción sinérgica de ambos principios activos. Se emplearon los modelos de dolor visceral por administración i.p. de ácido acético a 1%, y somático (inflamatorio en este caso), por administración de formalina 3% s.c. Los fármacos se aplicaron por separado y en combinación bajo distintas proporciones y concentraciones para realizar análisis isobolográfico en ambos modelos de dolor. Los resultados mostraron un efecto analgésico sinérgico entre ambos fármacos para ambos tipos de dolor con un índice de interacción de  $0.036 \pm$

$0.028$  ( $*p < 0.05$ ) para el dolor somático y  $0.095 \pm 0.034$  ( $p < 0.05$ ) para el dolor visceral.<sup>5</sup>

En otro estudio se evaluó la potencia analgésica de la combinación CLT, comparándola con la morfina, en un modelo de dolor agudo severo en ratas. Los resultados mostraron que la combinación CLT (5:1) en una dosis de  $2.37 \pm 0.23$  mg/kg (equivalentes en la clínica a una dosis de 150 mg aproximadamente) proporcionan una eficacia analgésica semejante a la de una dosis de morfina de  $0.283 \pm 0.04$  mg/kg administrada por vía oral (equivalentes en la clínica a una dosis de 20 mg aproximadamente).<sup>6</sup>

Se realizó la evaluación toxicológica de la combinación CLT, empleando un modelo de exacerbación por etanol para evaluar el daño gástrico (índice ulcerogénico) después de una exposición aguda a las dosis efectivas más altas de la combinación empleadas en el modelo de dolor somático. Los resultados de histología no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos control y los que recibieron la combinación CLT, tampoco se encontraron daños en el tracto gastrointestinal cuando se hizo un tratamiento subcrónico con la combinación. Se pudo confirmar que la combinación CLT no afecta las funciones hepática ni renal. Se pudo estimar la dosis letal 50 ( $\text{DL}_{50}$ ) de la combinación CLT: 1833.5 mg/kg, valor 400 veces mayor que la dosis de CLT (4.1 mg/kg) necesaria para generar un buen efecto analgésico en el modelo de dolor agudo.

Como resultado de los estudios preclínicos se desarrolló una combinación de 25 mg de clorhidrato de tramadol con 125 mg de clonixinato de lisina, con el objeto de obtener un efecto sinérgico en la analgesia necesaria en el manejo de diversos tipos de dolor, esperando tener un menor número de eventos secundarios asociados a cada principio activo debido a una menor dosis.

Entre los estudios clínicos que se llevaron a cabo con la formulación, se realizó la evaluación de la biodisponibilidad relativa en 12 voluntarios sanos mexicanos, comparando la biodisponibilidad del tramadol y clonixinato de lisina administrados en la combinación vs. la biodisponibilidad de cada uno de los principios activos administrados de manera separada (tramadol 25 mg y clonixinato de lisina 125 mg, respectivamente). En el estudio se empleó un diseño cruzado de tres períodos. Se tomaron muestras sanguíneas durante 24 h, para caracterizar por lo menos 80% del área bajo la curva de cada fármaco. Los resultados mostraron que de acuerdo con sus características farmacocinéticas ( $C_{max}$ ,  $ABC_{0-t}$  y  $ABC_{0-\infty}$ ) la biodisponibilidad relativa de clonixinato de lisina y tramadol en la tableta es cercana a 100% (los valores oscilaron entre 99.54 y 109.44%) al usar como referencia los medicamentos sin combinar.



Finalmente, para evaluar la eficacia analgésica, así como la tolerabilidad de este medicamento, se realizó un estudio en 40 pacientes voluntarios con dolor agudo subsecuente a la extracción de dos terceros molares impactados. El diseño del estudio fue prospectivo, doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos y dosis múltiple. En este estudio se aleatorizaron los pacientes en dos grupos: a un grupo se le administró CLT (CL 125 mg + T 25 mg po c/8 h) y el otro grupo recibió una preparación comercial de tramadol solo (50 mg po c/8 h).<sup>7</sup>

Los pacientes recibieron la primera dosis de analgésico cuando la intensidad de dolor posquirúrgico fue suficiente para solicitarlo dentro de las 6 h posteriores a la cirugía, en todos los casos el promedio fue entre las 3.5 y las 4 h posteriores a la cirugía. Se evaluó la eficacia analgésica de los dos tratamientos durante un periodo de 96 h. La intensidad de dolor se midió con una escala visual-análoga (EVA) de 100 mm y con una escala de evaluación verbal (EEV) de cuatro puntos.

Para obtener un indicador primario de la magnitud del efecto acumulado en el tiempo, la intensidad de dolor evaluada con ambas escalas se sumó en los plazos de 4-24 h y en el plazo total del estudio de 0-96 h (las primeras seis en la clínica y el resto de forma ambulatoria).

El primer resultado notorio encontrado fue la velocidad del efecto analgésico. Este parámetro se evaluó como el tiempo en el que el paciente alcanzó un nivel de alivio de dolor significativo después de una dosis de CLT o de tramadol (50 mg po). En el grupo tratado con tramadol este tiempo fue de 72 min; en el grupo tratado con CLT fue de 34 min, lo cual representa menos de la mitad del tiempo que el grupo control, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ). De acuerdo con el indicador de intensidad de dolor EVA (0 a 100), la variable sumada de intensidad de dolor en el intervalo de 4 a 24 h posteriores a la cirugía fue de 60.1 para el grupo control y de 24.7 para el grupo tratado con CLT, diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ). Este resultado indica que en las primeras 24 h después de la cirugía, el tratamiento c/8 h con CLT tiene más del doble de eficacia analgésica que el tratamiento con 50 mg de tramadol c/8 h. En el intervalo total del tratamiento (0 a 96 h) el efecto analgésico de CLT también fue superior que el de tramadol (EVA 59 vs. 78.3, respectivamente,  $p < 0.05$ ).

Otro parámetro que presentó una diferencia significativa entre el grupo control y el grupo tratado con CLT fue la tasa de falla terapéutica en donde se encontró que ninguno de los pacientes tratados con CLT presentó falla terapéutica en las primeras 6 h posteriores a la primera dosis del medicamento; sin embargo, en el grupo control tratado con 50 mg de tramadol se presentaron cuatro ca-

sos. En cuanto a la evaluación global de la terapia en el paciente a 96 h se constató la superioridad en este parámetro para CLT, ya que 50% de los pacientes opinaron que era una terapia excelente mientras que solamente 10% de los pacientes tratados con tramadol tuvieron la misma opinión.

En cuanto a la seguridad de CLT, en el estudio de bio-disponibilidad se reportaron cinco eventos adversos leves que consistieron en dos episodios de somnolencia, dos manifestaciones de cefalea de leve intensidad y un voluntario presentó dolor epigástrico que se autolimitó 2 h y media después. En ninguno de los casos hubo necesidad de tratamiento medicamentoso. En el estudio clínico de eficacia, en donde se administró CLT (125/25 mg) cada 8 h durante cuatro días, sólo se presentaron algunos efectos adversos típicos asociados al consumo de opioides débiles, tales como náusea, vómito y/o mareo, lo cuales fueron transitorios. Cabe mencionar que la tasa de efectos adversos provocados por CLT fue menor que la observada en los pacientes que tomaron tramadol 50 mg. Por otra parte, solamente dos pacientes (10%) en el grupo tratado con CLT presentaron malestar gastrointestinal. Todos los efectos adversos fueron transitorios y no condicionaron el abandono del estudio. Tampoco se presentaron cambios significativos en ninguna de las variables de bioquímica sanguínea, tiempos de coagulación o examen general de orina evaluados, lo cual sugirió ausencia de efectos sobre la actividad hepática, hematológica o renal después de la administración continua (96 h) de CLT.

Con base en los resultados descritos se consideraron las características de un análisis observacional en una muestra amplia de pacientes con diversos tipos de dolor, para recopilar información preliminar que condujera a diseños futuros de estudios clínicos más enfocados en la eficacia de esta novedosa combinación.

## **Metodología**

En el presente estudio se efectuó una recopilación de experiencias clínicas a través de una invitación abierta a un universo médico de diversos especialistas que tuvieran un alto manejo de pacientes que refirieran diferentes tipos de dolor (en cuanto a tipo e intensidad); respondió un total de 500 profesionistas en toda la República Mexicana.

Todos los pacientes que decidieron participar por consentimiento propio durante agosto a diciembre 2011 fueron capacitados en el llenado de un cuestionario con una escala análoga-visual de percepción del dolor para que junto con su médico establecieran el grado de mejoría posterior al uso de CLT una tableta cada 8 h durante cinco días de

tratamiento. También se les cuestionó acerca de las molestias experimentadas con el tratamiento.

La información recopilada se sistematizó y se dividió por especialidades médicas; subdividida en diferentes tipos de dolor. En cada subgrupo se estableció la frecuencia de pacientes participantes y el grado de evolución del dolor, así como presencia de reacciones adversas.

## RESULTADOS

### **Experiencias clínicas**

Se evaluó el efecto analgésico de la combinación de tramadol-clonixinato de lisina en pacientes que recibieron atención en siete especialidades médicas diferentes: Ortopedia y Traumatología, Medicina Interna, Urología, Gastroenterología, Ginecología, Odontología y Oncología.

### **Datos demográficos**

- Edad.** Promedio global de 45.72 años; edad mínima de 12 años (Cuadro 1).
- Sexo.** Se distribuyó por especialidad (Cuadro 2); con excepción de Ginecología, el sexo de los pacientes se distribuyó alrededor de 50%.

### **Diagnóstico**

- Ortopedia y Traumatología.** Diagnósticos para los que se indicó CLT.

**Cuadro 1.** Edad de los pacientes por especialidad médica.

Especialidad	N	Media ± DE (años)	Años (max-min)
Ortopedia y Traumatología	816	48.5 ± 15.9	97-14
Medicina Interna	357	52.0 ± 14.1	88-17
Urología	77	42.8 ± 12.9	78-15
Gastroenterología	90	45.7 ± 14.2	80-19
Ginecología	56	33.7 ± 11.7	66-12
Odontología	46	41.3 ± 13.9	83-15
Oncología	24	56.1 ± 17.3	84-23

**Cuadro 2.** Género de los pacientes.

Especialidad	N	Faltantes	Mujeres	Porcentaje
Ortopedia y Traumatología	816	6	400	49.4
Medicina Interna	357	1	210	58.8
Urología	77	3	33	42.9
Gastroenterología	90	1	57	63.3
Ginecología	56	0	56	100
Odontología	46	0	25	54.3
Oncología	24	1	13	56.5

Lumbalgia: 257 (31.6%).  
 Patología articular: 144 (17.7%).  
 Esguince: 74 (9.1%).  
 Dolor somático: 54 (6.6%).  
 Fractura: 42 (5.2%).  
 Traumatismo: 35 (4.3%).  
 Luxación: 22 (2.7%).  
 Radiculopatía: 21 (2.6%).  
 Cirugía: 15 (1.8%).  
 Tendinitis: 15 (1.8%).  
 Discopatía: 13 (1.6%).  
 Cervicalgia: 12 (1.5%).  
 Dolor neuropático: 11 (1.4%).  
 Contractura: 10 (1.2%).  
 Contusión: 8 (0.98%).  
 Artralgia: 7 (0.86%).  
 Fascitis: 6 (0.74%).  
 Epicondilitis: 5 (0.61%).  
 Bursitis: 4 (0.49%).  
 Tortícolis: 4 (0.49%).  
 Distensión: 3 (0.37%).  
 Dolor crónico: 3 (0.37%).  
 Lumbago + otro: 3 (0.37%).  
 Cervicobraquialgia: 2 (0.25%).  
 Condrosis: 2 (0.25%).  
 Costocondritis: 2 (0.25%).  
 Escoliosis: 2 (0.25%).  
 Espondilitis: 2 (0.25%).  
 Fibromialgia: 2 (0.25%).



Gota: 2 (0.25%).  
 Meniscopatía: 2 (0.25)  
 Osteoporosis: 2 (0.25%).  
 Síndrome del túnel del carpo: 2 (0.25%)  
 Amputación: 1 (0.12%).  
 Artritis reumatoide + otro: 1 (0.12%).  
 Artroscopia quirúrgica: 1 (0.12%).  
 Canal lumbar estrecho: 1 (0.12%).  
 Cervicalgia + otro: 1 (0.12%).  
 Condromalacia: 1 (0.12%).  
 Coxalgia: 1 (0.12%).  
 Enfermedad de Larsen Johansson: 1 (0.12%).  
 Espondilolistesis: 1 (0.12%)  
 Espondilitis anquilosante + otro: 1 (0.12%).  
 Estallamiento visceral: 1 (0.12%).  
 Herida cortante: 1 (0.12%).  
 Hiper-presión lateral: 1 (0.12%).  
 Hombro congelado: 1 (0.12%).  
 Laminectomía: 1 (0.12%).  
 Menisectomía de rodilla: 1 (0.12%).  
 Metaplasia distal: 1 (0.12%).  
 Metatarsalgia: 1 (0.12%).  
 Necrosis parcelaria: 1 (0.12%).  
 Periostitis postraumático: 1 (0.12%).  
 Quemadura de segundo grado: 1 (0.12%).  
 Radiculopatía + otro: 1 (0.12%).  
 Sacroilitis: 1 (0.12%).  
 No clasificados: 3.

• **Medicina Interna.** Diagnósticos para los que se prescribió CLT.

Neuropatía: 185 (51.8%).  
 Migraña: 61 (17.1%).  
 Cefalea: 26 (7.3%).  
 Herpes zóster: 24 (6.7%).  
 Dolor neuropático: 24 (6.7%).  
 Fibromialgia: 5 (1.4%).  
 Mialgia: 5 (1.4%).  
 Lumbalgia: 4 (1.1%).  
 Dolor somático: 3 (0.84%).  
 Pie diabético: 3 (0.84%).  
 Artritis reumatoide: 2 (0.56%).  
 Colitis: 2 (0.56%).  
 Gota: 2 (0.56%).  
 Cirrosis hepática: 1 (0.28%).  
 Dolor crónico: 1 (0.28%).  
 Infección de vías urinarias: 1 (0.28%).  
 Insuficiencia vascular: 1 (0.28%).  
 Liposucción: 1 (0.28%).  
 Lumbosacralgia: 1 (0.28%).  
 Neuromeniscopatía: 1 (0.28%).  
 Pleuritis: 1 (0.28%).  
 Síndrome de miembro fantasma: 1 (0.28%).  
 Síndrome de Tierze: 1 (0.28%).  
 Herpes zóster: 1 (0.28%).  
 Insuficiencia venosa periférica: 1 (0.28%).

**Cuadro 3.** Frecuencia y porcentaje (entre paréntesis) del tipo de dolor que presentaron los pacientes en cada una de las especialidades médicas.

Especialidad	N	Faltantes	Somático	Visceral	Neuropático	Mixto
Ortopedia y Traumatología	816	18	567 (71.0)	6 (0.07)	207 (25.9)	18 (2.3)
Medicina Interna	357	11	108 (31.2)	7 (2)	225 (65.0)	6 (1.7)
Urología	77	1	6 (7.9)	67 (88.1)	1 (1.3)	2 (2.6)
Gastroenterología	90	2	14 (15.9)	72 (81.8)	1 (1.1)	1 (1.1)
Ginecología	56	1	8 (14.5)	39 (70.9)	0 (0)	8 (14.5)
Odontología	46	12	19 (55.9)	4 (11.8)	10 (29.4)	1 (2.9)
Oncología	24	3	9 (42.8)	8 (38.1)	2 (9.5)	2 (9.5)

**Cuadro 4.** Frecuencia y porcentaje (entre paréntesis) del tiempo de padecer el dolor.

Especialidad	N	Faltantes	Agudo	Crónico
Ortopedia y Traumatología	816	29	474 (60.2)	313 (39.8)
Medicina Interna	357	6	136 (38.7)	215 (61.3)
Urología	77	7	66 (94.3)	4 (5.7)
Gastroenterología	90	9	69 (85.2)	12 (14.8)
Ginecología	56	1	43 (78.2)	12 (21.8)
Odontología	46	7	27 (69.2)	12 (30.8)
Oncología	24	2	27 (45.5)	12 (54.5)

• **Urología.** Diagnósticos para los que se prescribió CLT.

Cólico renoureteral: 62 (80.5%).

Cistitis: 6 (7.8%).

Pielonefritis: 3 (3.9%).

Litiasis vesical: 2 (2.6%).

Infección de vías urinarias: 2 (2.6%).

Hidrocele: 1 (1.3%).

Gonalgia: 1 (1.3%).

• **Gastroenterología.** Diagnósticos para los que se prescribió CLT.

Cólico vesicular: 28 (31.5%).

Colitis: 19 (21.3%).

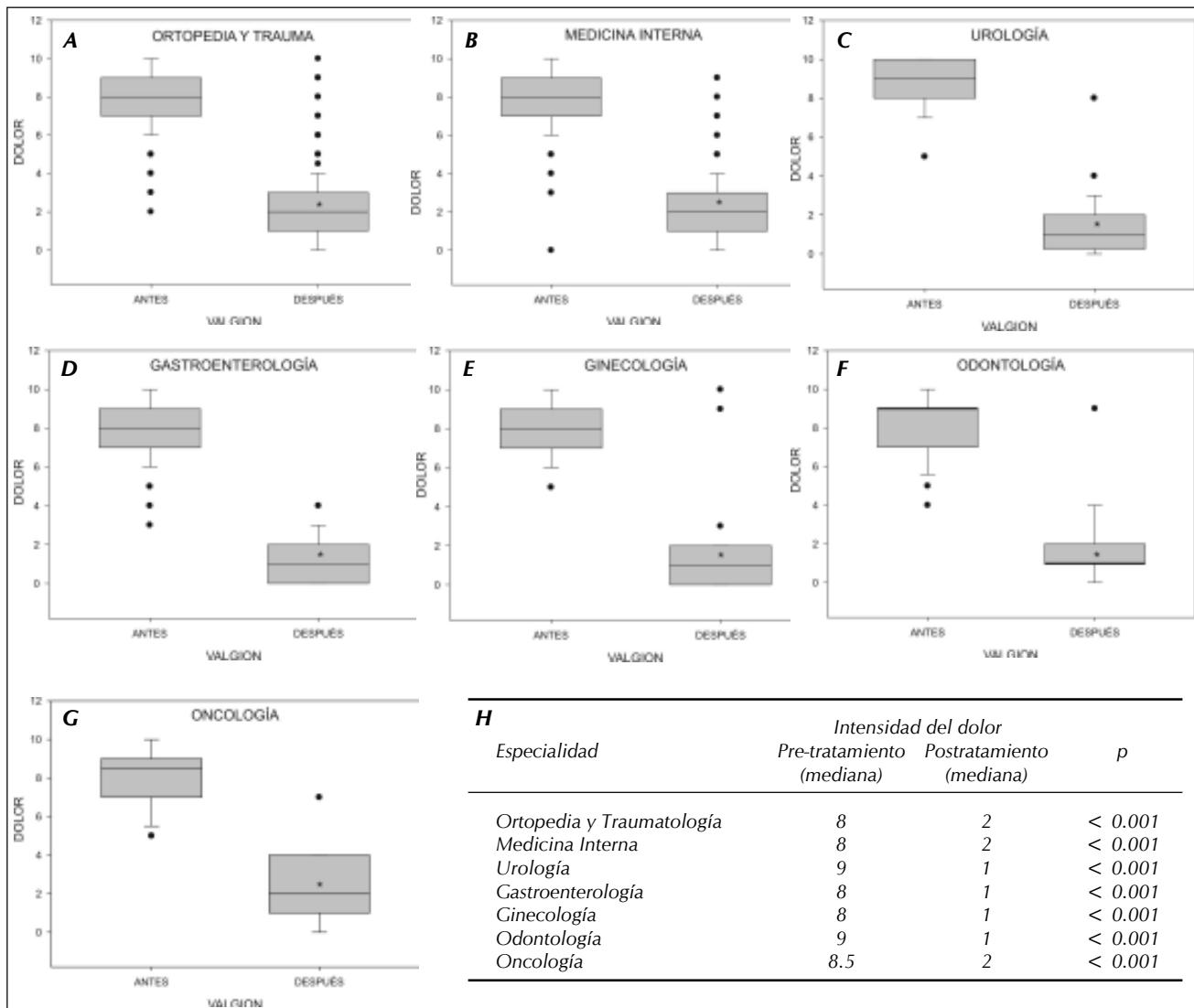
Cólico abdominal: 11 (12.4%).

Colecistectomía: 11 (12.4%).

Herniplastia: 3 (3.4%).

Pancreatitis: 2 (2.2%).

Enfermedad ácido-péptica: 2 (2.2%).



**Figura 1.** Intensidad del dolor pre y postratamiento con CLT. **A.** Ortopedia y Traumatología. **B.** Medicina Interna. **C.** Urología. **D.** Gastroenterología. **E.** Ginecología. **F.** Odontología. **G.** Oncología. **H.** Comparación entre pre y postratamiento; valor de p, prueba T de Wilcoxon. La barra de dispersión inferior representa el percentil 10. El límite inferior de la caja representa el percentil 25. La línea en el interior de la caja representa la mediana. El límite superior de la caja representa el percentil 75. La barra de dispersión superior representa el percentil 90. Los puntos representan valores fuera de estos límites. \*p < 0.001 respecto al dolor antes del tratamiento, prueba T de Wilcoxon.



Apendicectomía: 2 (2.2%).  
 Hernia inguinal: 2 (2.2%).  
 Gastroenteritis: 2 (2.2%).  
 Fisura hemoroidal: 1 (1.1%).  
 Gastroesofagitis: 1 (1.1%).  
 Cirugía abdominal: 1 (1.1%).  
 Hemoroidectomía: 1 (1.1%).  
 Absceso piógeno anal: 1 (1.1%).  
 Cirugía rectal: 1 (1.1%).  
 Cirrosis hepática: 1 (1.1%).  
 Sin clasificar: 1.

• **Ginecología.** Diagnósticos para los que se prescribió CLT.

Dismenorrea: 33 (60.0%).  
 Histerectomía: 5 (9.1%).  
 Cirugía ginecológica: 3 (5.5%).  
 Enfermedad pélvica inflamatoria: 3 (5.5%).  
 Biopsia de cérvix: 2 (3.6%).  
 Cesárea: 2 (3.6%).  
 Anexitis: 1 (1.8%).

Bartolinitis: 1 (1.8%).  
 Cólico abdominal: 1 (1.8%).  
 Colpodermoplastia: 1 (1.8%).  
 Dolor pélvico: 1 (1.8%).  
 Endometriosis: 1 (1.8%).  
 Salpingitis: 1 (1.8%).  
 Sin clasificar: 1.

• **Odontología.** Diagnósticos para los que se prescribió CLT.

Cirugía odontológica: 11 (25.0%).  
 Dolor neuropático: 8 (18.2%).  
 Odontalgia: 6 (13.6%).  
 Pulpitis: 5 (11.4%).  
 Absceso: 3 (6.8%).  
 Alveolitis: 3 (6.8%).  
 Odontodisección: 2 (4.6%).  
 Pericoronitis: 2 (4.6%).  
 Implantes dentales: 1 (2.3%).  
 Infección dental: 1 (2.3%).

**Cuadro 5.** Datos de la intensidad de dolor (mediana) pre y postratamiento con CLT en pacientes que acudieron a las diferentes especialidades médicas.

CLT	N	Faltantes	Mediana	Percentil 25	Percentil 75
<b>A. Ortopedia y Traumatología</b>					
Pretratamiento	816	8	8.0	7.0	9.0
Postratamiento	816	15	2.0	1.0	3.0
<b>B. Medicina Interna</b>					
Pretratamiento	357	7	8.000	7.000	9.000
Postratamiento	357	12	2.000	1.000	3.000
<b>C. Urología</b>					
Pretratamiento	77	0	9.00	8.00	10.00
Postratamiento	77	5	1.00	0.25	2.00
<b>D. Gastroenterología</b>					
Pretratamiento	90	1	8.000	7.000	9.000
Postratamiento	90	4	1.000	0.000	2.000
<b>E. Ginecología</b>					
Pretratamiento	56	2	8.000	7.000	9.000
Postratamiento	56	3	1.000	0.000	2.000
<b>F. Odontología</b>					
Pretratamiento	46	1	9.000	7.000	9.000
Postratamiento	46	3	1.000	1.000	2.000
<b>G. Oncología</b>					
Pretratamiento	24	0	8.500	7.000	9.000
Postratamiento	24	1	2.000	1.000	4.000

**Cuadro 6.** Frecuencia y porcentaje de los efectos adversos en los pacientes.

Efectos adversos	Frecuencia (%)	Efectos adversos	Frecuencia (%)
<b>A. Ortopedia y Traumatología*</b>		<b>C. Urología</b>	
Náusea	57 (7)	Mareo	4 (5.2)
Mareo	47 (5.8)	Náuseas	4 (5.2)
Somnolencia	40 (4.9)	Boca seca	2 (2.6)
Molestias gástricas	9 (1.1)	Somnolencia	2 (2.6)
Cefalea	7 (0.86)	Molestias gástricas	1 (1.3)
Vómito	7 (0.86)	Estreñimiento	1 (1.3)
Boca seca	6 (0.74)	Vómito	1 (1.3)
Sudoración	6 (0.74)		
Vértigo	6 (0.74)	<b>D. Gastroenterología</b>	
Constipación	6 (0.74)	Náuseas	9 (10)
Tremblor	2 (0.25)	Mareo	6 (6.7)
Astenia	2 (0.25)	Molestias gástricas	1 (1.1)
Desequilibrio	1 (0.12)	Somnolencia	1 (1.1)
Nerviosismo	1 (0.12)		
Reacciones alérgicas	1 (0.12)	<b>E. Ginecología</b>	
Regurgitaciones	1 (0.12)	Somnolencia	5 (8.9)
		Mareo	3 (5.4)
<b>B. Medicina Interna</b>		Náuseas	3 (5.4)
Náuseas	41 (11.5)	Tremblor	1 (1.8)
Mareo	25 (7)		
Somnolencia	24 (6.7)	<b>F. Odontología</b>	
Molestias gástricas	5 (1.4)	Mareo	6 (13.3)
Cefalea	3 (0.84)	Náuseas	3 (6.7)
Adinamia	2 (0.56)	Somnolencia	2 (4.4)
Estreñimiento	2 (0.56)		
Vértigo	2 (0.56)	<b>G. Oncología</b>	
Vómito	2 (0.56)	Molestias gástricas	1 (4.2)
Boca seca	1 (0.28)	Mareo	1 (4.2)
Disestesia de mandíbula	1 (0.28)	Náusea	1 (4.2)
Hipotensión	1 (0.28)	Somnolencia	1 (4.2)
Insomnio	1 (0.28)		

\*El porcentaje final no es de 20% debido a que algunos pacientes presentaron dos o tres efectos adversos.

Molar impactado: 1 (2.3%).

Periodontitis: 1 (2.3%).

Sin clasificar: 2.

- **Oncología.** Diagnósticos para los que se prescribió CLT.

Cáncer de próstata: 3 (12.5%).

Cáncer de páncreas: 2 (8.3%).

Cáncer gástrico: 2 (8.3%).

Cirugía lipoma: 2 (8.3%).

Cáncer cérvico-uterino: 2 (8.3%).

Cáncer de colon: 2 (8.3%).

Cáncer de cuello: 1 (4.2%).

Cáncer de mama: 1 (4.2%).

Cáncer hepático: 1 (4.2%).

Cáncer pulmonar: 1 (4.2%).

Carcinoma epidermoide de cara: 1 (4.2%).

Lesión tumoral subescapular: 1 (4.2%).

Melanoma maligno de vulva: 1 (4.2%).

Prostatectomía: 1 (4.2%).

Tumor L4: 1 (4.2%).

Tumor ojo derecho: 1 (4.2%).

Tumor pared anterior de tórax: 1 (4.2%).

En el cuadro 3 se muestra el tipo de dolor, según su origen, que presentaron los pacientes en cada una de las especialidades médicas.

En el cuadro 4 aparece el tiempo de padecer el dolor para cada una de las especialidades médicas.



**Cuadro 7.** Efectos adversos en los pacientes de cada especialidad.

	Eventos adversos (n)	Frecuencia (%)
A. Ortopedia y Trauma*		
0	652 (80)	
1	130 (15.9)	
2	28 (3.4)	
3	5 (0.37)	
No clasificado	1	
B. Medicina Interna		
0	264 (73.9)	
1	76 (21.1)	
2	17 (4.8)	
C. Urología		
0	63 (81.8)	
1	13 (16.7)	
2	0 (0)	
3	1 (1.3)	
D. Gastroenterología		
0	73 (81.1)	
1	17 (18.9)	
E. Ginecología		
0	43 (82.1)	
1	7 (12.5)	
2	3 (5.4)	
F. Odontología*		
0	37 (82.2)	
1	5 (11.1)	
2	3 (6.7)	
Sin clasificar	1	
G. Oncología		
0	20 (83.3)	
1	4 (16.7)	

\*Faltó el dato de un paciente.

**Cuadro 10.** Mediana de la evaluación que los pacientes hicieron del tratamiento.

Especialidad	N	Faltantes	Mediana	Percentil 25	Percentil 75
Ortopedia y Traumatología	816	14	3	3	4
Medicina Interna	357	4	3	3	4
Urología	77	0	4	3	4
Gastroenterología	90	2	4	3	4
Ginecología	56	0	4	3	4
Odontología	46	1	4	3	4
Oncología	24	0	3	3	4

## Efecto analgésico del CLT

En la figura 1 y en el cuadro 5 se describe el efecto del CLT en los pacientes que acudieron a las diferentes especialidades.

## Efectos adversos

En el cuadro 6 se enlistan los efectos adversos postratamiento en cada especialidad. A continuación se detalla el número de pacientes que manifestaron al menos un efecto adverso del total de pacientes atendidos en cada área:

- **Ortopedia y Traumatología:** 163 pacientes (20.0%) de 815 (faltó el dato de uno).
- **Medicina Interna:** 93 (26.1%) de 357.
- **Urología:** 14 (18.2%) de 77.
- **Gastroenterología:** 17 (18.9%) de 90.
- **Ginecología:** 10 (17.8%) de 56.
- **Odontología:** 8 (17.8%) de 45 (faltó el dato de uno).
- **Oncología:** 4 (16.7%) de 24.

El cuadro 7 muestra los eventos adversos que presentaron los pacientes en cada especialidad.

## Evaluación de los efectos adversos en la muestra general de pacientes

De un total de 1,464 pacientes (faltó el dato de dos pacientes), 309 (21.1%) manifestaron al menos un efecto adverso (Cuadro 8).

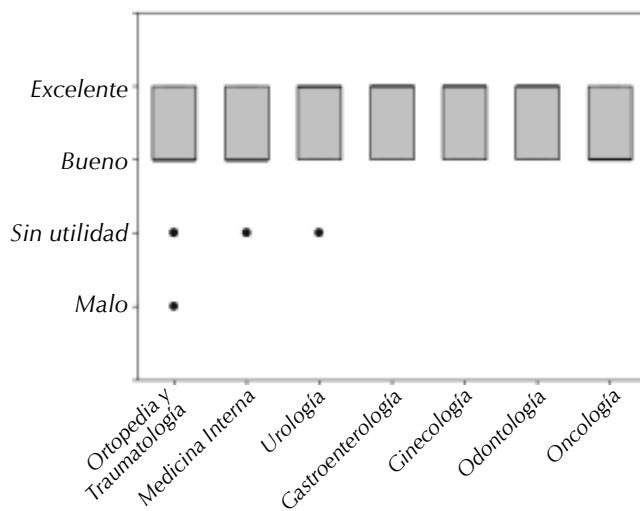
Los efectos adversos que presentaron los pacientes de todas las especialidades se muestran en el cuadro 9.

## Evaluación del tratamiento por parte del paciente

La figura 2 y el cuadro 10 muestran la evaluación del tratamiento con CLT por parte de los pacientes. Se adoptó la siguiente escala ordinal: malo = 1, sin utilidad = 2, bueno = 3, excelente = 4.

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Con independencia de las limitaciones de diseño iniciales del presente trabajo (definición *a priori* de criterios de inclusión y exclusión más precisos), es evidente que de acuerdo con lo reportado por los pacientes a sus médicos tratantes, hubo una franca mejoría analgésica en poco tiempo, con cambios notorios a la baja en cuanto a la percepción de la intensidad y frecuencia de los diferentes dolores



**Figura 2.** Resultado de la evaluación postratamiento con CLT que realizaron los pacientes. La mediana del resultado se muestra en las cajas con una línea gruesa. En tres especialidades el resultado fue bueno y en cuatro, excelente.

tratados (odontológicos posquirúrgicos, artríticos, de tejidos blandos, neurogénicos o inflamatorios). Por otra parte, se observó tolerabilidad a la formulación, lo cual favoreció el cumplimiento del tratamiento.

Será importante dar seguimiento a los hallazgos obtenidos, diseñando mejores cohortes y duración de tratamientos para establecer una comparación válida de seguridad y eficacia con respecto a diferentes tratamientos con otras combinaciones de AINEs-opioides existentes en el mercado.

## REFERENCIAS

1. Yaks TL, Wallace MS. Opioids, analgesia and pain management. In: Brunton, Chabner, Knollman (eds.). Goodman & Gilman's-The Pharmacological basis of therapeutics. Cap. 18. 12th Ed. N.Y.: McGraw Hill Int.; 2011, p. 481-525.
2. Marcelín-Jiménez G, Angeles ACP, García A, et al. Bioequivalence of 250 mg lysine clonixinate tablets after a single oral dose in a healthy female mexican population under fasting conditions. Int J Clin Pharmacol & Therap 2010; 48(5): 349-54.
3. Klotz U. Tramadol-the impact of its pharmacokinetic and pharmacodynamics properties on the clinical management of pain. Arzneimittelforschung 2003; 53: 681-7.
4. Grosser T, Smyth E, Fitzgerald GA. Anti-inflammatory, antipyretic, and analgesic agents. In: Brunton, Chabner, Knollman (eds.). Goodman & Gilman's-The Pharmacological basis of therapeutics. Cap. 34. 12th ed. N.Y.: McGraw Hill Int. 2011, p. 959-1004.



5. Pérez-Urizar J, Torres R I, Dibildox E, Torres RA, Escobedo A, Aguilera G, Gómez M. Preclinical basis for the development of a new analgesic combination: Tramadol plus lysine clonixinate. 54th Annual Meeting of the Western Pharmacology Society (WPS). México, 2011.
6. Palomino G, Pérez-Urizar J, Aguirre P. Synergistic antinociception between lysine clonixinate and morphine in the rat formalin test. 54th Annual Meeting of the Western Pharmacology Society (WPS). México, 2011.
7. Pérez-Urizar J, Torres I, Pozos A, Martínez R, Aguilera G, Gómez M. Analgesic efficacy of tramadol plus lysine

clonixinate versus tramadol alone in post-surgical dental pain: A randomized controlled trial. 54th Annual Meeting of the Western Pharmacology Society (WPS). México, 2011.

**Solicitud de sobretiros:**

Q.F.I. Alionka Citlali P. Ángeles-Moreno  
Global Bioanalytical Consulting, S.C.  
Av. Cuauhtémoc, Núm. 722-220  
Col. Piedad Narvarte  
C.P. 03000, México, D.F.  
Tel.: +55 9157-7386, Ext. 223  
Correo electrónico: [citlalia@gbioanalytical.com.mx](mailto:citlalia@gbioanalytical.com.mx)