

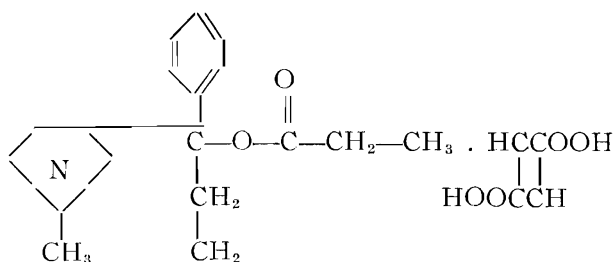
AHR-1767, en el control del dolor postoperatorio en cirugía proctológica

DR. RICARDO SÁNCHEZ
DRA. MAGDALENA SARMINA
PROF. ARTURO ALMARAZ UGALDE
DR. ROBERTO LOZANO NORIEGA
DR. ERNESTO MALDONADO C.

EN el Departamento de Investigación de los Laboratorios A.H. Robins se seleccionó un compuesto de síntesis, al que se le asignó el número de codificación AHR-1767. De los estudios en animales con este medicamento se encontró que tiene propiedades analgésicas, sin drogadic-

ción aparente con una potencia aproximada a la codeína, y al d-propoxifeno.

Una vez realizados todos los estudios toxicológicos, teratológicos, etc., se decidió hacer una prueba clínica en humanos con la intención de encontrar la dosis eficaz y de valorar su efecto analgésico.



Su nombre químico es el isómero propionato, fumarato de 3 pirrolidín metil fenimetil 1, etil.

Su fórmula condensada es $C_{21}H_{29}NO_6$ con un peso molecular de 391.46. Es un sólido de color blanco cristalino, soluble en agua y con un punto de fusión alrededor de $114-118^{\circ}C$.

Helsley y Col. han publicado la síntesis química y farmacológica limitada correspondiente.¹

MATERIAL Y MÉTODO

Los pacientes a los que se administró el medicamento fueron escogidos cuidadosamente, de tal manera que no se presentó

ninguna de las siguientes situaciones: sujetos con patología cerebral, en particular aquellas que afectan el estado de conciencia y padecimiento respiratorios, cardiovasculares, hepáticos y renales en general; antecedentes alérgicos (hipersensibilidad) drogadicción, alcohólicos crónicos, padecimientos endócrinos, discrasias sanguíneas, embarazo, etc. A los enfermos seleccionados se evitó administrarles los siguientes medicamentos durante el estudio: sedantes, antieméticos, tranquilizantes y otros analgésicos.

El AHR-1767 fue administrado a dos grupos de pacientes, uno de 35 y otro de 60. En el primero de éstos, se llegó a la conclusión de que la dosis analgésica eficaz se encontraba entre 150, 200 y 250 mg, ya que en dichos 35 pacientes se tuvo la intención de encontrar la dosis analgésica óptima con efectos colaterales mínimos. En general con menos de 150 mg, el medicamento resultó ineficaz en la mejoría del dolor. Por arriba de 250 mg los efectos analgésicos son prácticamente iguales a los conseguidos con dosis de 200 mg, y si aumenta, en forma importante, la incidencia de efectos colaterales, como se observa en la Tabla I.

De los estudios del AHR-1767 en este primer grupo se obtuvieron conclusiones útiles como sigue:

1. La dosis óptima para producir analgesia es de 200 mg.
2. Con menos de 150 mg carece de efecto.
3. Por arriba de 250 mg además de que no tiene mejor efecto sobre el dolor que con la dosis de 200 mg, se aumenta en forma importante la incidencia de efectos colaterales.

Con los resultados anteriormente obtenidos se decidió probar el AHR-1767 en un segundo grupo de 60 pacientes, divididos en tres subgrupos de 20 cada uno según las siguientes dosis: 150, 200 y 250 mg con dos dosis a intervalos de 45 minutos entre cada una, y se utilizó una tabla aleatoria para la asignación de la dosis correspondiente.

Los 60 pacientes tuvieron edad promedio de 35.6 años con extremos de 15 a 69 años. La talla promedio fue 1.62 m con extremos de 1.45 a 1.80 m.

Fueron 38 hombres y 22 mujeres (Tabla II).

En la figura 1 se observa el histograma de peso en kilogramos y dosis en miligramos.

En la Tabla III se presentan los diagnósticos.

En la Tabla IV se observan los diferentes tipos de anestesia empleados.

Una vez que el procedimiento terminó, el paciente fue llevado a la sala de recuperación donde se valoró la intensidad del dolor mediante interrogatorio directo y clasificado así:

0: Ausencia, 1: Leve, 2: Moderado, 3: Fuerte, 4: Intenso.

Se procedió, si el dolor era mínimo o moderadamente intenso, a la administración oral de la dosis que se escogió mediante una tabla aleatoria (150, 200 ó 250 mg), cabe hacer notar que puesto que en todos los casos, excepto en uno que recibió anestesia general, se usó anestesia de conducción, el enfermo pudo tomar el medicamento sin dificultad por vía oral. Los resultados fueron valorados a continuación cada 15 minutos y anotados cuidadosamente en el expediente de cada enfermo.

TABLA I

No P R O G R E S O V I		DOSIS	EFECTOS COLATERALES															
			DOLOR		NAUSEA	VOMITO	MAREO	SUDORACION	SEQUEDAZ BOCA	VISION BORROSA	NERVIOSIDAD	ANSIEDAD	TEMBLOR	CEFALEA	EUFORIA	DISLALIA	INCOORDINACION	HIPOTENSION
			SI	NO														
PLACEBO																		
1																		
2																		
50 mgs																		
3			X	X														
4		X																
5		X																
6			X															
100 mgs																		
7				X														
8																		
9																		
10																		
200 mgs																		
11		X																
12		X																
13		X		X	X		X		X			X						
14		X																
15		X																
16			X															
17			X															
18			X															
19			X															
20			X	X														
21			X															
22		X																
250 mgs																		
23		X						X										
24		X		X				X										
25			X															
26		X						X		X	X	X	X					
27		X																
300 mgs																		
28			X															
29		X		X				X										
30			X															
31			X															
32		X																
33			X															
34		X																
35		X																

TABLA II

Dosis Mg.	S E X O		Total
	Hombres	Mujeres	
150	11	9	20
200	14	5	19
250	13	8	21
TOTAL	38	22	60

TABLA III

Diagnóstico	Nº de casos
Hemorroides	28
Fístulas	12
Quiste pilonidal	11
Otros	9
TOTAL	60

TABLA IV

Anestesia	Nº de casos
Epidural	50
Subaracnoidea	8
Local	1
General	1
TOTAL	60

El criterio utilizado para dar la segunda dosis se basó, en la manifestación de dolor por parte del paciente, siendo dicho intervalo entre 30 y 45 minutos.

El medicamento en ninguno de los casos estudiados, tuvo efecto depresivo sobre el pulso, la respiración y la tensión arterial. En las figuras 2 y 3 se consiguen los datos correspondientes a estos parámetros.

En cuanto a las complicaciones, que se observan en la Tabla V, éstas aumentaron en incidencia y severidad en las dosis por arriba de 200 mg.

RESULTADOS

Con los resultados obtenidos se hizo el estudio estadístico correspondiente, (Tabla VI) encontrándose en el grupo al que se administraron 150 mg en la primera dosis y a los 30 minutos, que 6 pacientes tuvieron dolor y 14 no; la P encontrada es mayor de 0.05, lo cual no es de significación.

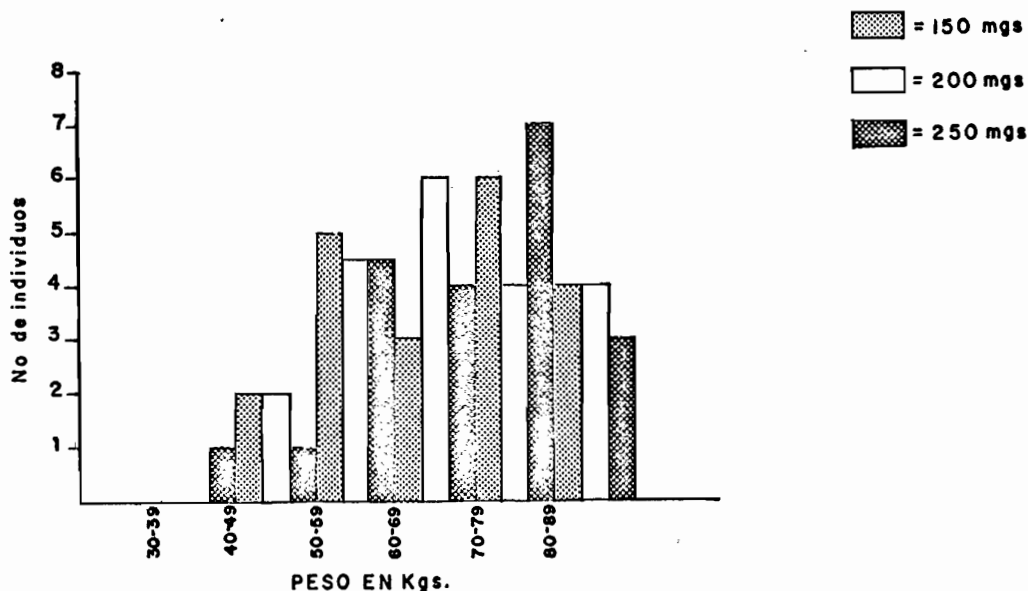


FIGURA 1

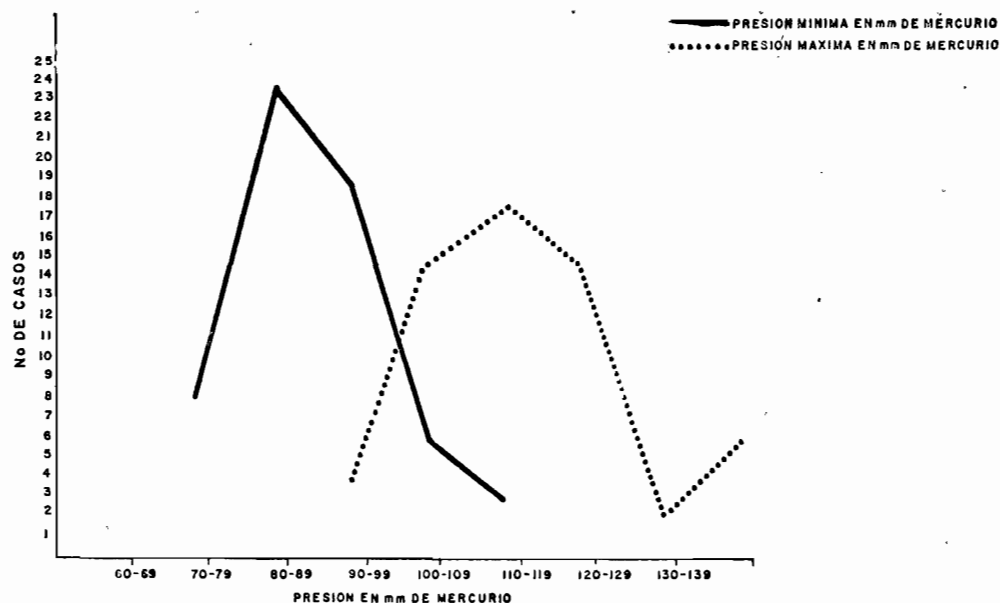


FIGURA 2

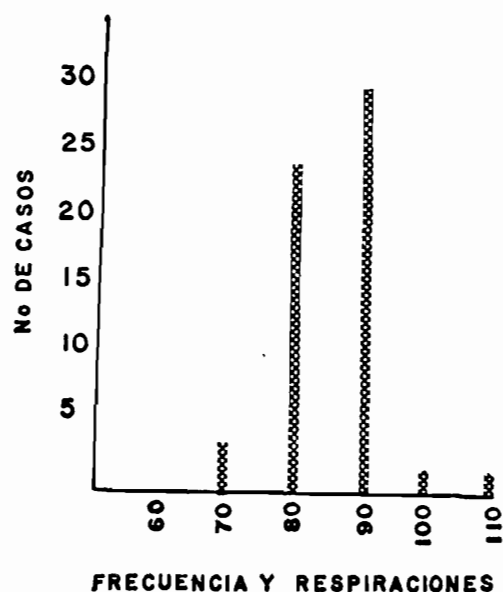


FIGURA 3

TABLA V

Complicaciones	Nº de casos
Náusea	3
Mareo	3
Vómito	1
Sudoración	1
Sequedad de boca	2
Temblores	1
Dolor de cabeza	10
Hipotensión	1
TOTAL	22

TABLA VI

DOLOR	PRIMERA DOSIS			SEGUNDA DOSIS		
	15'	30'	45"	15'	30'	45"
150 mgs						
SI	2	4	6	7	6	4
NO	18	16	14	13	14	16
200 mgs						
SI	1	1	4	6	7	10
NO	19	19	16	14	13	10
250 mgs						
SI	1	4	7	7	7	8
NO	19	16	13	13	13	12

En el grupo de pacientes que recibieron 200 mg los resultados a los 15 y 30 minutos fueron buenos, ya que 19 individuos manifestaron no tener dolor. La P encontrada fue menor de 0.05 lo cual es significativo. Este mismo fenómeno se repite en el grupo que recibió 250 mg a los 15 minutos, después de administrado el medicamento.

Por último, en el grupo que recibió 200 mg a los 45 minutos, la P fue mayor de 0.05 por lo tanto, sacamos como conclusiones prácticas que el compuesto AHR-1767 es eficaz para el control del dolor postoperatorio en el tipo de cirugía investigado, a las dosis de 200 mg, su acción dura en un buen número de casos de 30 a 45 minutos. Una segunda dosis administrada 45 minutos después, no produce la misma mejoría.

COMENTARIO

Diversos métodos para valorar la efectividad de los analgésicos han sido elaborados. Beecher y Col. describen nueve de ellos,² aunque E. Libman en 1934³ es el primero en emplear la compresión digital sobre las apófisis estiloides para provocar estímulo doloroso. Otros como Pelner, en 1941,⁴ diseñó un llamado sensitómetro para medir el grado de presión necesaria para despertar el dolor. Hollander en 1939⁵ utilizó un simple utensilio casero como es el rayador de queso, que posee salientes cortantes, fijándolo al baumanómetro y sobreponiéndolo a la piel del sujeto, al aplicar presión neumática producía dolor variable.

También el empleo de una balanza casera modificada por Clutton-Brok en 1961,⁶ constituye uno de los métodos aceptados y

utilizados para el estudio del dolor, y la efectividad para mejorarlo con analgésicos.

En el presente estudio sencillamente se valoró la efectividad del AHR-1767, para el tratamiento del dolor postoperatorio inmediato, que presentan los pacientes que son sometidos a cirugía anorrectal y que se considera uno de los dolores más intensos.

RESUMEN

Se presentan los resultados obtenidos en el estudio de una droga analgésica, en fase exclusivamente de experimentación. Se administró dicha droga por vía oral a 93 pacientes en el postoperatorio inmediato de cirugía proctológica, y se describen los resultados obtenidos así como los estudios estadísticos de los mismos.

SUMMARY

An analgesic drug in experimental phase was studied and the results are presented. The drug was administered orally to 93 patients in the immediate post-operative period of proctologic surgery, and the obtained results are described; corresponding statistic studies are presented.

REFERENCIAS

1. Helsley y col.: Chemical synthesis and limited pharmacology of compound AHR-1767. *J. Med. Chem.* 11:472, 1968.
2. Beecher, H. K.: The Measurement of Pain.—Prototype for the quantitative study of subjective responses. *Pharmacol. Rev.* 9:59, 1957.
3. Libman, E.: Observations on individual sensitivity to pain with special reference to abdominal disorders. *J.A.M.A.* 102:335, 1934.
4. Pelner: The determination of sensitivity to pain. *J. Lab. Clin. Med.* 27:248, 1941.
5. Hollander, E.: A clinical gauge for sensitivity to pain. *J. Lab. Clin. Med.* 24:537, 1939.
6. J. Clutton-Brok Ma.: Pain and the Barbiturates. *Anaesthesia*, 16:80, 1961.