

Analgesia racional perioperatoria: Estudio comparativo de dos esquemas analgésicos

*Dr. Jorge Cuenca Dardón, **Dr. Jorge Morales Villanueva, ***Dra. Silvia Araujo Ramírez

* Médico Anestesiólogo del Hospital General y de Urgencias "Xoco", del I.S.S.D.F. ** Médico Ortopedista, Coordinador del servicio de Hombro y Extremidad Torácica. Hospital General y de Urgencias "Xoco", I.S.S.D.F. ***Médico Residente de tercer año de Curso de Anestesiología del Hospital de Xoco, del I.S.S.D.F.

RESUMEN	ABSTRACT
<p>Objetivo: Comparar la eficacia de dos esquemas analgésicos, uno con un producto AINE (analgésico y anti inflamatorio no esteroideo) inhibidor específico de la cicloxigenasa 2, administrado como analgesia anticipatoria en la medicación preanestésica, más ketorolaco o metamizol como rescate por demanda, contra un esquema de AINE por horario, más otro AINE por demanda de analgesia en el periodo postoperatorio, ambos indicados por el servicio quirúrgico tratante, de un hospital general y de trauma; además se comparó el costo económico de ambos esquemas utilizados para brindar analgesia postoperatoria. Material y métodos: Estudio comparativo, prospectivo, longitudinal y aleatorio simple. Se incluyeron 40 pacientes, aceptados por el servicio de Ortopedia y Traumatología (Extremidad Torácica) del Hospital, con un estado físico A.S.A. E-I-II B. Se formaron dos grupos. Grupo A: se administró Rofecoxib 50 mg. V.O, dos horas antes del procedimiento anestésico-quirúrgico y posteriormente 50 mg V.O. cada 24 horas por dos días. En el grupo B, se administró metamizol 1 gr. 20 minutos antes de terminar el procedimiento quirúrgico y posteriormente cada 8 horas. En ambos grupos se administró Ketorolaco 30 mg I.V o Metamizol 1 gr. I.V. como rescate según requerimientos analgésicos del paciente indicados por el servicio tratante en el periodo postoperatorio. Se valoraron la frecuencia cardiaca, tensión arterial media, frecuencia respiratoria y dolor por EVA (escala visual análoga), a las 4, 8, 24, 32 y 48 horas después de la cirugía, también se evaluó la sensación de alivio de dolor y costo económico del requerimiento analgésico global en cada grupo. Resultados: No hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar las variables hemodinámicas, frecuencia respiratoria y la puntuación de la escala visual análoga al dolor; sin embargo, se encontraron diferencias estadísticamente significativas, en el número de pacientes que se sintieron aliviados de dolor quirúrgico a las 48 horas: en el grupo A 95% (19/20), y en el grupo B 50%, (10/20), $p<0.05$. También se observaron diferencias significativas en cuanto al número de dosis de analgésicos, demandadas</p>	<p>REASONABLE ANALGESIC MANAGEMENT IN THE POSTOPERATIVE PERIOD: COMPARATIVE STUDY OF THE IMPACT OF TWO ANALGESIC PROFILES. Objective: To compare the efficiency of two analgesic therapies, one of them based on a NSAID (non-steroidal anti-inflammatory drug) which specifically inhibits cyclooxygenase 2, administered as in-advance-analgesia at premedication in addition to ketorolaco or metamizol as rescue for analgesic claim, versus an scheduled-given NSAID scheme plus another NSAID in response to analgesic claim in the postoperative period, both being indicated by the surgical service from an emergency/general hospital. Besides, the economic cost of the two analgesic drug schemes used, was evaluated. Material and methods: It is a simple randomized, time-course followed, prospective and comparative study, of 40 patients that were accepted by the Trauma and Orthopedics Service (Upper Extremity) from the Hospital, which had an A.S.A. physical score E I and II B; distributed in two groups. Group A: 50 mg. P.O. of Rofecoxib was administered two hours previous to the beginning of the surgery and then 50 mg P.O. every 24 hrs for the consecutive two days. Group B: Metamizol 1 gr. I.V. was administered 20 minutes before the surgical procedure was completed and then every 8 hrs. Ketorolaco 30 mg. or Metamizol 1 g I.V. was administered in both groups according to patient's analgesic claims and indications of the surgical service in the postoperative period. Heart rate, mean blood pressure, respiratory rate and pain were evaluated at 4, 8, 24, 32 and 48 hours after surgery; relief of pain sensibility and economic cost of whole analgesic requirement in each group were also evaluated. Results: The differences in the hemodynamic variables, respiratory rate and score from the analog visual scale for the pain were not statistically significant between the two groups; nevertheless, statistical significant differences were observed in the number of patients that experienced relief of pain sensibility at 48 hours after the surgery: group A 95% (19/20), and in group B 50% (10/20), $p<0.05$. Also, a significant difference was found regarding the number of</p>

po los pacientes en el periodo postoperatorio, siendo menor en el grupo A. El costo total del tratamiento analgésico en el grupo A, fue de \$ 414.00, mientras que en el grupo B, fue de \$1,170.00. Conclusiones: Aunque las dos opciones de tratamiento analgésico resuelven el dolor postoperatorio, el uso de Rofecoxib en la medicación preanestésica determina un mayor número de pacientes con menor dolor, además sugiere un mayor beneficio económico tanto para el paciente, como para la institución.

PALABRAS CLAVE: Medicación preanestésica, rofecoxib, analgesia postoperatoria, dolor postoperatorio, inhibidores de la cox-2.

analgesic doses claimed by the patients in the postoperative period, with lower number of doses in group A; furthermore, whole cost of the analgesic treatment in group A was \$ 414.00, while in group B was 1,170.00. Conclusion: Although the two postoperative analgesic treatment alternatives are appropriate, the management with Rofecoxib at the preanesthetic medication results in more patients with less pain after surgery, which suggests a higher economic benefits either for the patient and for the hospital.

KEYBOARDS: Premedication, rofecoxib, postoperative analgesia, postoperative pain, COX-2 inhibitors.

INTRODUCCIÓN

La respuesta al trauma, estrés quirúrgico y dolor, comparten algunos mediadores y moduladores, que pueden modificarse desde antes de iniciar el procedimiento quirúrgico, bien en el periodo trans-operatorio median-te la aplicación de AINE (analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos), ya sea como medicación preanestésica, con el inicio de la anestesia o antes de concluir el procedimiento quirúrgico como analgesia anticipatoria, amén del manejo farmacológico anestésico; al modificar el dolor como componente de la respuesta sistémica al trauma en el periodo perioperatorio, se pueden disminuir los requerimientos de analgésicos en el postoperatorio. 1, 2

Se han utilizado medicamentos analgésicos no esteroideos (AINE) para controlar el dolor en el periodo perioperatorio, actualmente existen dos grupos de analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos, unos que inhiben a ambas isoformas de la ciclooxigenasa, promoviendo el bloqueo de prostaglandinas citoprotectoras del tracto digestivo (prostaglandina E2), además de intervenir con otras funciones como a nivel renal; y otros AINE inhibidores específicos de ciclooxigenasa 2, que han demostrado no modificar el efecto citoprotector ejercido por la prostaglandina E2, en el tracto gastro-intestinal, no teniendo después de su administración efectos nocivos sobre la mucosa gástrica y enteral. 3

Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos inhibidores específicos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), representan una buena alternativa analgésica sin ocasionar daño sobre la mucosa gástrica y enteral, por pérdida de la citoprotección generada por la prostaglandina E2,3 evitando la posibilidad de desarrollo de enfermedad ácido-péptica en estómago y/o sangrados desde duodeno hasta colon, así como un costo menor del manejo analgésico utilizado en esquemas hospitalarios, dictados por los servicios quirúrgicos. 4-7

Recientemente se ha reportado el empleo de inhibidores específicos de ciclooxigenasa 2 mostrando eficacia en el dolor agudo y crónico. Específicamente Rofecoxib, ofrece buena analgesia en dolor moderado a severo con una sola administración de 50 mg/día, con inicio en menos de una hora, el cual se mantiene por 24 horas; efectos analgésicos comparables a los de ibuprofeno o diclofenaco, pero con efectos gastro-intestinales adversos mínimos. 6, 8, 9

Actualmente se ha adoptado la tendencia de establecer un manejo del dolor a través de analgésicos inhibidores selectivos de la COX-2, que no modifican a la COX-1 previniendo así los efectos indeseables, ocasionados por los AINE no selectivos, sobre la hemodinamia, como en el caso de metamizol como hipotensión, fenómenos alérgicos, modificación del comportamiento plaquetario que son independientes a la velocidad de administración. 5, 10, 11

Nuestro propósito es el análisis comparativo de la eficacia y demanda analgésica postoperatoria, así como el costo económico de dos esquemas de analgésicos: Rofecoxib 50 mg V.O. como medicación preanestésica, vs esquemas analgésicos, propuestos por servicios quirúrgicos hospitalarios a base de Metamizol 1 gr I.V. 20 minutos antes de concluir la cirugía, además de las dosis de analgésicos indicadas en ambos grupos, por horario y por rescate, por el servicio quirúrgico tratante.

MATERIAL Y MÉTODO

Previo autorización del Comité de Bioética del Hospital General y de Urgencias "Xoco", se llevó a cabo un estudio comparativo, prospectivo, longitudinal y aleatorio simple, en el cual se incluyeron 40 pacientes, aceptados por el servicio de cirugía del Hospital y que presentaban un estado físico A.S.A. I-II durante el periodo comprendido entre los meses de Mayo a Noviembre de 1999.

El diseño del estudio fue aleatorio, prospectivo, longitudinal, comparativo y abierto, siguiendo las recomendaciones del comité de bioética del hospital, por convenir así al paciente.

Los pacientes se distribuyeron en ambos grupos en forma aleatoria simple (utilizando un sistema de aleatorización asistido por computadora); en dos grupos de 20 pacientes cada uno, acreedores a cirugía electiva o de urgencia para cirugía de traumatología y ortopedia, para reducción de fracturas de extremidades, con estado físico ASA I-II electivas y, de urgencia con duración promedio de dos horas de cirugía, sin compromiso de la vía digestiva, para poder suministrar alternativamente analgésico vía oral o parenteral. Grupo A: se administró rofecoxib 50 mg V.O. 2 horas previas al procedimiento quirúrgico. En el grupo B se administró metamizol 1 gr. I.V. 20 minutos antes de terminar el procedimiento quirúrgico y posteriormente cada 8 horas. En ambos grupos se administró ketorolaco 30 mg y/o metamizol 1 gr. por vía parenteral, de acuerdo a los requerimientos analgésicos postoperatorios de cada paciente, indicados en las notas de órdenes médicas, de los servicios quirúrgicos tratantes por EVA fue mayor a 6 puntos, esta dosis se decidió, tomando en cuenta la equivalencia analgésica de Ketorolaco/Metamizol probados en el servicio quirúrgico tratante (Traumatología y Ortopedia, Hombro y Extremidad torácica), 6, 8 también se decidió la equivalencia analgésica para Rofecoxib equipotente a 30 mg de Ketorolaco o 1 gr. de Metamizol. 6, 8 Se eliminaron en el estudio todos los fármacos que, asociados o sumados pudieran modificar el curso clínico del dolor en el periodo perioperatorio. Se evaluó como requerimiento de dosis accesoria de rescate al dolor, una puntuación objetiva de 6 para la escala de EVA utilizada. Decidiéndose la evaluación continua de 48 hrs., para alivio del dolor solamente postoperatorio y no otras causas inherentes a dolor, así como para no interferir con el protocolo de egreso dictado por la norma hospitalaria, (la cual indica la vía de administración parenteral de los fármacos en el postoperatorio; Rofecoxib se manejó vía oral por no existir presentación parenteral). Posteriormente se determinaron las siguientes variables: frecuencia cardiaca, tensión arterial media, frecuencia respiratoria y dolor por E.V.A. (escala visual análoga 0-10 de Lasagna y Mehta) 12 a las 4, 8, 24, 32 y 48 horas después de la cirugía, y también se evaluó la sensación de alivio del dolor y, costo económico del requerimiento analgésico global para cada grupo.

Las diferencias entre las variables de frecuencia cardiaca, tensión arterial media, frecuencia respiratoria y puntuación de escala visual, análoga para dolor, fueron analizadas por la prueba de T de student para comparación de promedios con varianzas heterogéneas, y la variable de sensación de alivio, fue analizada mediante la prueba de χ^2 . Los resultados de estas pruebas se consideraron estadísticamente significativos cuando $p < 0.05$.

RESULTADOS

Cuarenta pacientes cumplieron con los criterios de inclusión y se distribuyeron aleatoriamente en los grupos A (n=20) y B (n=20). La descripción demográfica fue similar para ambos grupos.

La edad promedio de los pacientes fue de 29 ± 3.6 años (grupo A), y 28 ± 3.6 años (grupo B). En cuanto al sexo se encontró la siguiente distribución, grupo A: 12 hombres y 8 mujeres; grupo B: 16 hombres y 4 mujeres. El peso promedio en cada grupo fue de 61 ± 3.4 kg para el grupo A, y 69 ± 5 kg en el grupo B.

El estado físico de acuerdo a la clasificación de ASA fue de 70% ASA I (14/20) y 30% ASA II (6/20) en cada uno de los grupos.

El comportamiento de las variables hemodinámicas (frecuencia cardiaca y tensión arterial media) se muestran en la **tabla 1**.

También se determinó la frecuencia respiratoria a las 4, 8, 24, 32 y 48 hrs del periodo postoperatorio, encontrando en el grupo A 18.05, 18.2, 20.8, 21.2, y 18.8 respiraciones por minuto, respectivamente; mientras que en el grupo B se encontró 17.8, 18.7, 22.7, 22.5, y 21.5 respiraciones por minuto respectivamente.

Las diferencias entre los dos grupos no fueron estadísticamente significativas $p > 0.05$.

Por otro lado, se evaluó el dolor postoperatorio por medio de una escala visual análoga (E.V.A.), los resultados se muestran en la **tabla 2**.

Las diferencias encontradas entre los grupos A y B respecto a las variables antes mencionadas, fueron estadísticamente no significativas; sin embargo, la diferencia en cuanto al número de pacientes que sintieron alivio de dolor en el periodo

postoperatorio, durante 48 horas si resultó estadísticamente significativa. En el grupo A se encontró 95% (19/20) de pacientes que manifestaron sentirse aliviados del dolor y 5% (1/20)

que no sintieron alivio satisfactorio del dolor, por lo que requirieron algunas dosis de rescate con analgésico; mientras que en el grupo B 50% (10/20) se sintieron aliviados del dolor y el otro 50% (10/20) no sintió alivio del dolor, por lo que requirieron mayor número de dosis de rescate postoperatorio $p < 0.05$.

En cuanto al costo de cada esquema de tratamiento analgésico, se encontró una diferencia importante entre el grupo A y el grupo B; el esquema de utilización de cada medicamento se muestra en el **cuadro 1**.

El costo de cada medicamento de acuerdo a la forma de adquisición es el siguiente. Ketorolaco (caja con 3 ampolletas de 30 mg) \$117.00; Metamizol (caja con 5 ampollitas de 1 gr) \$24.00; y Rofecoxib (caja con 7 tabletas de 25 mg) \$78.00. De tal manera que el costo, de acuerdo a la demanda analgésica utilizada en este estudio fue de \$414.00 para el grupo A, y \$1,170.00 en el grupo B.

Tabla 1. Variables hemodinámicas en el período postoperatorio.										
Grupo	Frecuencia cardiaca (latidos/min)					T.A.M. (mmHg)				
	4 hrs	8 hrs	24 hrs	32 hrs	48 hrs	4 hrs	8 hrs	24 hrs	32 hrs	48 hrs
A	78.5	80.2	81.6	81.5	77.1	81.8	80.6	84.4	84.6	79.7
B	78.6	78.4	88.1	88.2	67	85.8	87.5	91.1	88.2	85.7
Valor de T	-0.109	0.196	-0.86	-0.83	1.16	-0.38	-0.84	-1.04	-0.48	-1.1
T.A.M.= Tensión arterial media						$p > 0.05$				

Tabla 2. Evaluación del dolor postoperatorio (E.V.A.)										
Grupo	4 hrs	8 hrs	24 hrs	32 hrs	48 hrs	4 hrs	8 hrs	24 hrs	32 hrs	48 hrs
A	0.75	0.9	3.15	3.5	2	81.8	80.6	84.4	84.6	79.7
B	1	1.1	4.6	4.7	3.9	85.8	87.5	91.1	88.2	85.7
Valor de T	-0.16	-0.19	-1.5	-1.2	-1.9	-0.38	-0.84	-1.04	-0.48	-1.1
$p > 0.05$										

Cuadro 1. Esquema de utilización de fármacos analgésicos durante el estudio								
Grupo	Ketorolaco		Metamizol				Rofecoxib	
	30 mg	60 mg	1 gm	2 gm	3 gm	5 gm	100 mg	200 mg
A	5	0	5	0	0	0	20	0
B	4	5	0	0	0	20	0	0

DISCUSIÓN

En los últimos años, se han establecido manejos analgésicos con inhibidores específicos de ciclooxigenasa 2, para dolor crónico y agudo de moderado a severo, 13 demostrándose su eficacia y buena tolerabilidad, siendo comparados con los analgésicos que se utilizan en esquemas hospitalarios en el sector Salud, pero evitando los efectos adversos sobre el tracto gastrointestinal. 3, 8,13,15

Aunque se han reportado efectos adversos, mediante el uso de Rofecoxib como diarrea, cefalea, náusea e infección de las vías aéreas superiores,6 en nuestro estudio, no encontramos ninguno de estos u otros efectos adversos y/o complicaciones, además de que no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, respecto a las variables de frecuencia cardiaca, tensión arterial media, frecuencia respiratoria y dolor por escala visual análoga.

Por otro lado, las diferencias en cuanto al número de pacientes que manifestaron sentir alivio en el periodo postoperatorio, si fue estadísticamente significativa, siendo mayor en el grupo A. Esto está de acuerdo a lo reportado en la literatura,

aunque se ha observado que este fármaco tiene una mayor calidad analgésica, cuando se utiliza en casos de dolor dental postoperatorio, dismenorrea primaria y osteoartritis. 6,16

Además, las diferencias observadas en cuanto al número de dosis analgésicas, demandadas por los pacientes en el periodo postoperatorio, también fueron estadísticamente significativas. Observándose una menor demanda de dosis analgésicas en el grupo A; y por lo tanto, el costo total del tratamiento analgésico en el grupo A fue más económico, resultando en una diferencia de hasta \$747.00 con respecto al grupo B, traducéndose en ahorro de recursos y beneficio en la economía, tanto del paciente como de la institución de salud.

CONCLUSIONES

En el presente estudio, se llevó a cabo un análisis comparativo de la eficacia y requerimientos analgésicos postoperatorios, así como el costo económico de un esquema que, contenía rofecoxib, contra otro que no lo incluía. De acuerdo a las variables de edad, sexo, peso y clasificación de A.S.A., se obtuvo una distribución homogénea en cada uno de los grupos. Estos resultados nos permiten concluir que ambas opciones de manejo analgésico, resuelven el dolor postoperatorio; sin embargo, el uso de rofecoxib parece tener una mayor eficacia analgésica, en la técnica de analgesia anticipatoria en la medicación preanestésica, basándonos en el número de pacientes con alivio del dolor y la demanda de analgésicos en el postoperatorio.

REFERENCIAS

1. Ramírez A., Burkle J. Dolor agudo postoperatorio, su frecuencia y su manejo. *Revista Mexicana de Anestesiología* 1992; 15: 14-17.
2. Bonica JJ. Definitions and taxonomy of pain. En Bonica JJ, editor. *The management of pain*. Philadelphia: Lea & Febiger 1990: 457-72.
3. Langman MJ, Jensen DM, Watson DJ, Harper SE, Zhao PL, Quan H, Bolognese JA, Simon TJ. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA* 1999; 282: 1929-1233.
4. Sinatra RS, Hord AH. Neurochemistry modulation of pain. En Ginsberg B, Preble LM, editor. *Acute Pain: Mechanisms and Management*. Mosby year book ST Louis. 1992: 32-43.
5. Hawkey CJ. COX-2 inhibitors. *Lancet* 1999; 353: 307-314
6. Scott LJ, Lamb HM. Rofecoxib. *Drugs*. 1999; 58: 499-507.
7. Oden RV. Acute postoperative pain: Incidence, severity and the etiology of inadequate treatment. *Anaesth Clin N Am*. 1989; 7: 101-132.
8. XIV E.U.L.A.R. CONGRESS. Inhibición de la COX-2. Junio 1999. p 1-6.
9. Management of Acute Pain: A practical guide. International Association for the Study of Pain. IASP publications. Seattle 1992. p 1-10.
10. Sriwatanakul K, Kelvie W, Lasagna L, Calimlim J, Weis O, Mehta G. Studies with different types of visual analog scales for measurement of pain. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1983; 34: 234-239.
11. Wall PD. The prevention of postoperative pain. *Pain*. 1988; 33:289-290.
12. Sriwatanakul K, Kelvie W, Lasagna L, Calimlin J. Weis O. Mehta G. Studies with different types of visual analog scales for measurement of pain. *Clinical Pharmacology and therapeutics*. 34: 234-239, 1983.
13. Ehrich EW, Dallob A, De Lepeleire I, Van Hecken A, Riendeau D, Yuan W, Porras A, Wittreich J, Seibold JR, De Schepper P, Mehlich DR, Gertz BJ. Characterization of rofecoxib as a cyclooxygenase-2 isoform inhibitor and demonstration of analgesia in the dental pain model. *Clin Pharmacol Ther*. 1999; 65: 336-347.
14. Pairet M, Netter P. Selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors: importance and limitations. *Therapie* 1999; 54: 433-45.
15. Malmstrom K, Daniels S, Kotey P, Seidenberg BC, Desjardins PJ. Comparison of rofecoxib and celecoxib, two cyclooxygenase-2 inhibitors, in postoperative dental pain: a randomized, placebo and active-comparator-controlled clinical trial. *Clin Ther* 1999; 21: 1653-1663.
16. Morrison BW, Christensen S, Yuan W, Brown J, Amlani S, Seidenberg B. Analgesic efficacy of the cyclooxygenase-2-specific inhibitor rofecoxib in post-dental surgery pain: a randomized, controlled trial. *Clin Ther* 1999; 21: 943-953.