

Analgesia postoperatoria con nimesulida vs metamizol en apendicectomías. Estudio prospectivo aleatorio

Dr. Carlos de la Paz-Estrada,* Dr. Julio Rodríguez-López,** Dra. Marinela Fuentes-Pérez***

- * Especialista de Segundo Grado en Anestesiología y Reanimación.
- ** Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y Reumatología.
- *** Especialista de Primer Grado en Endocrinología.

Hospital General Docente «Guillermo Luis Fernández Hernández-Baquero» Moa, Holguín, Cuba.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Carlos de la Paz-Estrada
Edificio 14 Apto. 14 Rpto. Rolo Monterrey
Moa Holguín CUBA 83330
E-mail: egonzalez@ecrin.moa.minbas.cu

Recibido para publicación: 30-05-07
Aceptado para publicación: 02-10-07

RESUMEN

Antecedentes: Una de las técnicas de analgesia preventiva para tratar el dolor postoperatorio incluye el uso de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos convencionales. **Objetivo:** Comparar la eficacia analgésica postoperatoria de nimesulida frente a metamizol en apendicectomías. **Material y método:** Se realizó ensayo clínico controlado, en el Hospital «Guillermo Luis Fernández Hernández-Baquero», Holguín, Cuba, durante un período de diez meses. Se seleccionaron 88 pacientes, los cuales se dividieron al azar en dos grupos de 44 pacientes cada uno: Grupo I: nimesulida 200 mg, vía oral, 120 minutos antes del proceder quirúrgico y Grupo II: metamizol 2 g intravenoso, luego de inducción de la anestesia. Se premedicaron con midazolam 0.02 mg/kg IV. Aplicamos anestesia general orotraqueal y se registró tensión arterial media, frecuencia cardíaca y saturación de la hemoglobina en varias etapas del perioperatorio así como los efectos adversos más frecuentes. Se midió la intensidad del dolor en el postoperatorio a través de la escala visual análoga. **Resultados:** Se observó una disminución del dolor en el postoperatorio en ambos grupos, más marcado con los pacientes del Grupo II, no siendo significativo a las 6 horas ($p = 0.277$). Los efectos adversos encontrados en el Grupo I: vómitos en 2 pacientes. En el Grupo II náuseas en 8 casos y vómitos en 6 pacientes. **Conclusiones:** La administración de nimesulida y metamizol resultaron eficaces al ser utilizados como analgesia preventiva en cirugía de apendicectomía.

Palabras clave: Analgesia preventiva, nimesulida, dolor postoperatorio, metamizol.

SUMMARY

Antecedents: One of the techniques of preventive analgesia to treat the postoperative pain includes the use of analgesic anti-inflammatory not conventional esterooids. **Objective:** To compare the postoperative analgesic effectiveness of nimesulide in front of metamizol in appendectomy. **Material and method:** We were carried out a controlled clinical rehearsal, in the Hospital «Guillermo Luis Fernández Hernández-Baquero», Holguín, Cuba, during a period of ten months. 88 patients were selected in total, which were divided at random in two groups of 44 patients each one: Group I: nimesulide 200 mg, via oral, 120 minutes before proceeding surgical and Group II: metamizol 2 g intravenous, after the induction of the anesthesia and premedication with midazolam 0.02 mg/kg IV. Apply anesthesia general orotraqueal and registered arterial pressure, heart frequency and saturation of the hemoglobin in several stages of the perioperative as well as the most frequent adverse effects. The intensity of the pain was measured in the postoperative one through the Similar Visual Scale. **Results:** A decrease of the pain was observed in the postoperative one in both groups, more marked with the patients of the Group II, not being significant at the 6

hours ($p = 0.277$). The adverse effects found in the Group I: vomits in 2 patients. In the Group II: nausea in 8 cases and vomits in 6 patients. **Conclusions:** The nimesulide and metamizol administrations are effective when being used as preventive analgesia in surgery of patient to which was carried out appendicectomy.

Key words: Preventive analgesia, nimesulide, postoperative pain, metamizol.

INTRODUCCIÓN

La analgesia preventiva fue originalmente propuesto por Patrick Wall en 1988 e introducido por Woolf en 1991 al demostrar que la administración de opioides y/o anestésicos locales antes de un estímulo nocivo prevenía el desarrollo de la hiperexcitabilidad medular inducida por la lesión y de una mayor percepción del dolor⁽¹⁻⁴⁾. El principio en el cual se basa consiste en bloquear las vías nociceptivas antes de que ocurra una estimulación nociceptiva de manera que se evite la sensibilización central desde el preoperatorio, logrando de esta manera disminuir la intensidad del dolor así como las dosis de analgésicos empleadas⁽⁵⁾.

Los anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) forman un grupo numeroso de fármacos que comparten acciones terapéuticas y efectos adversos⁽⁶⁾. No producen depresión respiratoria y no inducen tolerancia ni dependencia física. Su eficacia analgésica es limitada y no dosis dependiente. Son efectivos para el tratamiento del dolor leve-moderado, y en algunos casos pueden controlar el dolor intenso de componente inflamatorio, postquirúrgico y cólico^(7,8).

Los AINEs inhiben la síntesis de prostaglandinas que tienen una función importante en la mediación de las respuestas al dolor. Al disminuir la producción de estos metabolitos mediadores del dolor, estos fármacos pueden desempeñar un papel importante en el tratamiento del dolor postoperatorio⁽⁹⁻¹¹⁾.

La nimesulida es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo que presenta propiedades analgésicas cuya administración también puede ser oral y rectal. Las concentraciones plasmáticas pico se obtienen dentro de 1.22 a 3.16 horas; su absorción es completa por el tracto gastrointestinal, metabolismo hepático extenso y excreción renal. No hay datos que demuestren que inhiba la actividad plaquetaria ni que produzca trastornos de la función renal y es menos ulcerogénica que los otros AINES. Además de inhibir la ciclooxigenasa (COX)₂ parece actuar sobre el factor de necrosis tumoral (FNT) el cual es responsable de la liberación de otras citocinas hiperalgésicas⁽¹²⁻²¹⁾.

El metamizol, introducido en la práctica clínica en 1922, es un derivado de la aminopirina y potente analgésico, es también bastante usado en clínica por su actividad antitérmica. El mecanismo de acción analgésica no está claramente definido pero parece existir un componente de acción central a nivel de la sustancia gris y periacueductal o la

médula y sus acciones sobre el sistema periférico: arginina/óxido nítrico/GMPc⁽²²⁻²⁴⁾. El metamizol parece presentar un perfil favorable en el control del dolor agudo postoperatorio⁽²⁵⁻³⁰⁾.

El objetivo de nuestra investigación fue comparar la eficacia analgésica postoperatoria en apendicectomías de dos fármacos analgésicos no opioides: metamizol, habitualmente utilizado en nuestro medio, frente a nimesulida, cuyo uso no es frecuente.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un ensayo clínico controlado, doble ciego, en el Hospital General Docente «Guillermo Luis Fernández Hernández-Baquero», Moa, Holguín, Cuba, durante los meses de marzo a enero de 2007, previa autorización del Comité de Ética y Consentimiento Informado de los pacientes. Se seleccionaron 88 pacientes en total, los cuales se dividieron al azar en dos grupos:

- Grupo I: Nimesulida (n = 44) 200 mg, vía oral, 90 minutos antes del proceder quirúrgico.
- Grupo II: Metamizol (n = 44) 2 g, vía intravenosa, posterior a la inducción anestésica.

Criterios de inclusión:

- Edad entre 19 y 55 años.
- Clasificación I y II según la American Society of Anesthesiologists.
- Pacientes con diagnóstico de apendicitis aguda.

Criterios de exclusión:

- Hipersensibilidad a los AINEs (referida).
- Alteraciones cuantitativas y cualitativas de la coagulación.
- Hipovolemia
- Pacientes consumidores crónicos de otros AINES.

Se premedicaron con midazolam 0.02 mg/kg (IV).

Se colocaron los electrodos para el registro continuo de electrocardiograma (ECG), de la tensión arterial de forma no invasiva (TAM), frecuencia cardíaca (FC), saturación de la hemoglobina (SatHb).

En todos los pacientes se realizó inducción anestésica con tiopental a la dosis de 4 mg/kg, previa administración de

fentanilo 1.5 µg/kg, vecuronio 0.1 mg/kg y lidocaína 2% 1.5 mg/kg. Se acoplaron a un ventilador volumétrico SERVO 900D, con un volumen corriente de 8 a 10 mL/kg hasta lograr una PetCO₂ 35-45 mmHg. Durante el mantenimiento se utilizó mezcla oxígeno-óxido nítrico con una fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) de 0.35-0.40 y la analgesia con dosis de fentanilo en infusión continua según demanda del paciente, así como infusión de vecuronio a 1 µg/kg/min. Se trató la relajación muscular residual con atropina y neostigmina.

En el postoperatorio se midió la intensidad del dolor en la sala de recuperación, a los 30 minutos, 2 horas, 4 horas y 6 horas a través de la *escala visual análoga* (EVA)⁽³¹⁾:

- Dolor ligero (1 a 3)
- Dolor moderado (4 a 6)
- Dolor severo (7 a 9)
- Dolor insoportable (10)

Como medicación de rescate se utilizó tramadol 100 mg IV.

Los parámetros circulatorios evaluados FC y TAM se registraron en diferentes momentos del perioperatorio con el fin de lograr una mayor objetivización en el grado del dolor.

La TAM se calculó de acuerdo a la fórmula:

$$\text{TAM: TAS} + 2\text{TAD}/3$$

Se registraron los efectos adversos más frecuentes.

Para el análisis estadístico se incluyó medidas de resumen para variables cualitativas (porcentaje) y cualitativas (media aritmética y desviación estándar). Para la comparación de los parámetros hemodinámicos se empleó la prueba de t de Student y el análisis de analgesia postoperatoria con prueba de Chi cuadrado (χ^2). Todo valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Se estudiaron 88 pacientes, dividiéndose en dos grupos de forma aleatoria. El Grupo I (n = 44), pacientes tratados con nimesulida 200 mg y el Grupo II (n = 44), pacientes tratados con metamizol. Con edades comprendidas entre 19 y 55 años. Sexo: Grupo I: 18 mujeres (41%) y 26 hombres (59%); Grupo II: 21 mujeres (48%) y 23 hombres (52%). Peso: Grupo I: 73.8 ± 4.26 kg; Grupo II: 72.9 ± 4.25 kg. De acuerdo a la clasificación de la American Society of Anesthesiologists en el Grupo I: I = 30, II = 14. Grupo II: I = 32, II=12.

En la variable de EVA (Figura 1), se observó una disminución del dolor en el postoperatorio en ambos grupos, más marcado con los pacientes del Grupo II, sin embargo, no fue significativo a las 6 horas ($p = 0.277$).

La presión arterial media, para el Grupo I en estado basal 92.2 ± 1.25 mmHg, en postoperatorio una media de 85.3 ± 0.70 mmHg. En el Grupo II: en estado basal de 91.5 ± 1.0 mmHg y en el postoperatorio de 84.0 ± 0.26 mmHg. Con significación estadística ($p < 0.01$) (Figura 2).

Los cambios observados en la frecuencia cardíaca para el Grupo I en estado basal una media de 83.3 ± 2.91 latidos por minuto, y 74.3 ± 1.02 latidos por minuto en el postoperatorio. Grupo II: una FC de 78.5 ± 4.59 latidos por minuto en estado basal y 71.7 ± 0.95 latidos por minuto en el postoperatorio. Con significación estadística ($p < 0.01$) (Figura 3).

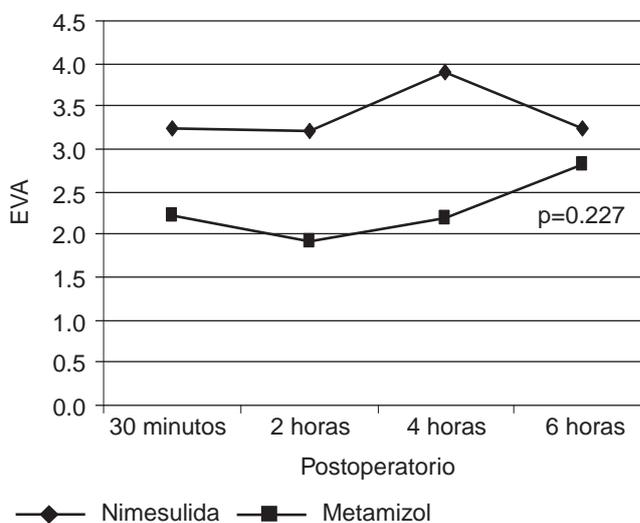


Figura 1. Curso temporal del EVA promedio.

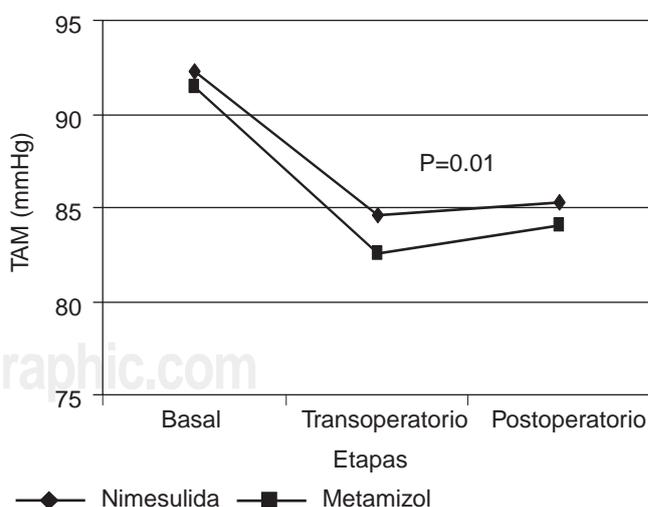


Figura 2. Comportamiento de la presión arterial media perioperatoria en ambos grupos.

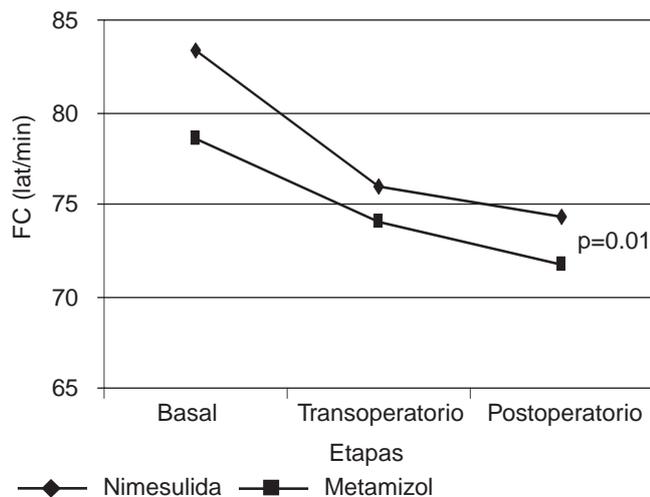


Figura 3. Comportamiento de la frecuencia cardíaca media perioperatoria en ambos grupos.

Los efectos adversos encontrados fueron en el Grupo I: vómitos en 2 pacientes (4.5%). En el Grupo II se reportó náuseas en 8 casos (18%) y vómitos en 6 pacientes (14%).

DISCUSIÓN

El dolor agudo postoperatorio es frecuente, intenso en un alto porcentaje de los casos y manejado de forma deficiente, causando sufrimiento al enfermo y se asocia con complicaciones en la función respiratoria, cardiovascular, digestiva así como endocrino-metabólicas.

En nuestra investigación se observó una evolución favorable con relación a la analgesia en los pacientes que recibieron ambos fármacos, pero se obtuvieron mejores resultados con el uso del metamizol en las diferentes etapas del perioperatorio. Kampe y cols⁽³²⁾ en su estudio aleatorio, doble ciego, con 40 pacientes ASA I-III intervenidos de cáncer de mama, comparó dipirone 1g con paracetamol 1g, administrados 30 minutos antes de trasladar al paciente a la sala de recuperación, así como cada 6 horas en las primeras 24 horas, obteniendo buenos resultados, sin embargo, cinco

pacientes de los que recibieron metamizol presentaron hipotensión; esta complicación no se presentó en los pacientes de nuestro estudio, a pesar de administrar 2 g de dicho medicamento, pero sí hubo náuseas en el 18% de los casos y vómitos en el 14%.

Rawal y su grupo⁽³³⁾ reportan pocos efectos adversos con 120 pacientes sometidos a cirugía de mano. En nuestro trabajo tampoco se presentaron trastornos gastrointestinales, por lo que no coincidimos con los estudios de Torres et al⁽³⁴⁾ realizados en 151 mujeres sometidas a histerectomía abdominal, donde el 20.2% de los casos presentaron este efecto adverso comparado con tramadol 42.1%.

En otros estudios relacionados con el metamizol los resultados no han sido alentadores como el nuestro, siendo otros analgésicos superiores, tal es el trabajo de Yilmaz y cols⁽³⁵⁾ donde demuestra que el naproxeno y meloxicam fueron más efectivos y lo reportado por Kaufmann⁽³⁶⁾ donde la oxidodona fue superior.

Por otro lado, a pesar de las controversias con el uso de nimesulida, al cual se le asocia a un mayor riesgo de inducir lesiones hepáticas, en comparación con otros AINEs⁽³⁷⁾, en nuestra serie, a dosis de 200 mg preoperatorio y utilizándolo en pacientes adultos, no encontramos tal complicación; sin embargo, los resultados en la analgesia fueron buenos con un EVA no mayor de 3, pero con el metamizol la calidad fue mejor; estudios como el de Alotti et al⁽³⁸⁾ usándolo en 100 pacientes operados de bypass cardiopulmonar presentaron igual eficacia analgésica que los inhibidores de la COX-1 como el naproxeno.

Estudios farmacodinámicos previos realizados con nimesulida⁽⁶⁾ han demostrado que dicho fármaco inhibe la síntesis de prostaglandinas, mediadores bioquímicos muy importantes que intervienen en la producción del dolor, razón que complementa nuestros resultados avalados por los parámetros hemodinámicos, aunque en el postoperatorio fue significativo los que se obtuvieron con el metamizol ($p = 0.01$).

Concluimos que tanto el metamizol como nimesulida proporcionan una buena analgesia postoperatoria en apendicectomías, con valores de EVA no superior a 3, si bien con la pauta de administración del diseño del estudio, el metamizol se mostró superior.

REFERENCIAS

- McQuay HJ. Preventive analgesia a systematic review of clinical studies. *Ann-Med* 1995;27:249-52.
- Gottin L, Finco G, Polati E. The Preventive analgesia in the treatment of postoperative pain. *Chir Ital* 1995;47:12-9.
- Wall PD. The prevention of acute pain. 1988;33:298-290.
- Woolf CJ. Central mechanisms of acute pain. In: Board MR, Charttan JE, Woolf CJ (eds). *Proc of the IV World Congress of Pain*, Elsevier. Amsterdam 1991:25-34.
- Katz J, Kavavagh B. Preventive analgesia: Clinical evidence of neuroplasticity contributing to postoperatives pain. *Anesth* 1992;77:439-446.
- Hermann M, Ruschitzka F. Cardiovascular risk of cyclooxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Med* 2007;39:18-27.
- Saray A, Buyukkocak U, Cinel I, Tellioglu AT, Oral U. Diclofenac and metamizol in postoperative analgesia in plastic surgery. *Acta Chir Plast* 2001;43:71-6.

8. Cheer SM, Goa KL. Parecoxib (Parecoxib sodium). *Drugs* 2001;61:1133-1141.
9. Jain KK. Evaluation of intravenous Parecoxib for the relief of acute post-surgical pain. *Expert Opin Investig Drugs* 2000;9:2717-2723.
10. Daniels SE, Grossman EH, Kuss ME, Talwalker S, Hubbard RC. A double-blind, randomized comparison of intramuscular and intravenously administered Parecoxib sodium versus Ketorolac and placebo in a post-oral surgery pain model. *Clin Ther* 2001;23:1018-1031.
11. Ganem EM, Thadeu P, Marcodes Y. Effects of different doses of tenoxicam on spinal cord and meninges experimental study in dogs. *Braz J. Anesthesiol Int Issue* 2000;50:60-62.
12. Pohjolainen T, Jekernen A. Treatment of acute low back pain with COX-2-Selective anti-inflammatory drug nimesulide: result to a randomized, double blind comparative trial vs ibuprofen. *Spine* 2000;15-25:1579-85.
13. Vizzardi M, Visconti CS, Pedrotti L. Nimesulide beta cyclodextrin (nimesulide Betadex) vs Nimesulide in the treatment of pain after arthroscopy surgery. *Current Therapeutic Research-Clinical and Experimental* 1998;59:162-171.
14. Bianchi M, Broggin M. Anti-hyperalgesic effects of nimesulide: studies in rats and humans. *Int J Clin Pract Suppl* 2002;128:11-9.
15. Bracco P, Debernardi C, Coscia D, Pascualini D, Pascualiccho F, Calabrese N. Efficacy of rofecoxib and nimesulide in controlling postextraction pain in oral surgery: a randomized comparative study. *Curr Med Res Opin* 2004;20:573-4.
16. McCrory C, Fitzgerald D. Spinal prostaglandin formation and pain perception following thoracotomy: a role for cyclooxygenase-2. *Chest* 2004;125:1321-7.
17. McCrory C, Diviney D, Moriarty J, Luke D, Fitzgerald D. Comparison between repeat bolus intrathecal morphine and an epidurally delivered bupivacaine and fentanyl combination in the management of post-thoracotomy pain with or without cyclooxygenase inhibition. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002;16:607-11.
18. Ramella G, Costagli V, Vetere M, Capra C, Casella G, Sogni A, et al. Comparison of nimesulide and diclofenac. in the prevention and treatment of painful inflammatory postoperative complications of general surgery. *Drugs* 1993;46:159-61.
19. Coscarelli S, Scaricabarozzi I, Nava ML, Alajmo E. A comparison of nimesulide and ketoprofen in the prevention and treatment of painful postoperative inflammatory complications of ear, nose and throat surgery. *Drugs* 1993;46:174-6.
20. Ferrari Parabita G, Zanetti V, Scalvani F, Rossi D, Scaricabarozzi I. A controlled study of the efficacy and tolerability of nimesulide vs naproxen in maxillofacial surgery. *Drugs* 1993;46:171-3.
21. Rivero P, Rezzonico C, Giacometti B, Bertolini M. Nimesulide in the treatment of postoperative pain in minor orthopaedic surgery. *Minerva Med.* 1990;81:95-6.
22. Vanegas H, Schaible HG. Prostaglandins and cyclooxygenases in the spinal cord. *Prog Neurobiol* 2001;64:327-363.
23. Yaksh TL, Dirig DM, Conway CM. The acute antihyperalgesic action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and released of spinal prostaglandin E2 is mediated by the inhibition of constitutive spinal cyclooxygenase-2 (COX-2) but not COX-1. *J Neurosci* 2001;21:5847-5853.
24. Samad TA, Moore KA, Sapirstein A. Interleukin-1 beta mediated induction of COX-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *Nature* 2001;410:471-475.
25. Oberhofer D, Skok J, Neseck-Adam V. Intravenous ketoprofen in postoperative pain treatment after major abdominal surgery. *World J Surg* 2005;29:446-9.
26. Landwehr S, Kiencke P, Giesecke T, Eggert D, Thumann G, Kampe S. A comparison between IV paracetamol and IV metamizol for postoperative analgesia after retinal surgery. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1569-75.
27. Grundmann U, Wornle C, Biedler A, Kreuer S, Wrobel M, Wilhelm W. The efficacy of the non-opioid analgesics parecoxib, paracetamol and metamizol for postoperative pain relief after lumbar microdiscectomy. *Anesth Analg* 2006;103:217-22.
28. Stamer UM, Hothker F, Lehnen K, Stuber F. Postoperative analgesia with tramadol and metamizol. Continual infusion *versus* patient controlled analgesia. *Anaesthesist* 2003;52:33-41.
29. Montes A, Warner W, Puig MM. Use of intravenous patient-controlled analgesia for the documentation of synergy between tramadol and metamizol. *Br J Anaesth* 2000;85:217-23.
30. Lehmann KA, Paral F, Sabatowski R. Postoperative pain therapy with hydromorphone and metamizole. A prospective randomized study in intravenous patient-controlled analgesia (PCA). *Anaesthesist* 2001;50:750-6.
31. DeLoach LJ, Higgins MS, Caplan AT, et al. The visual analog scale in the immediate postoperative period: intrasubject variability and correlation with a numeric scale. *Anesth Analg* 1998;86:102-106.
32. Kampe S, Warm M, Landwehr S, Dagtekin O, Haussmann S, Paul M, et al. Clinical equivalence of IV paracetamol compared to IV dipyrone for postoperative analgesia after surgery for breast cancer. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1949-54.
33. Rawal N, Allvin R, Amilon A, Ohlsson T, Hallen J. Postoperative analgesia at home after ambulatory hand surgery: a controlled comparison of tramadol, metamizol and paracetamol. *Anesth Analg* 2001;92:347-51.
34. Torres LM, Rodriguez MJ, Montero A, Herrera J, Calderon E, Cabrera J, et al. Efficacy and safety of dipyrone *versus* tramadol in the management of pain after hysterectomy: a randomized, double-blind, multicenter study. *Reg Anesth Pain Med* 2001;26:118-24.
35. Yilmaz I, Sener M, Yavuz H, Yilmazer C, Erkan AN, Cagici CA, et al. Postoperative pain management in clinics of otolaryngology. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2006;16:1-6.
36. Kaufmann J, Yesiloglu S, Paternmann B, Krombach J, Kiencke P, Kampe S. Controlled-release oxycodone is better tolerated than intravenous tramadol/metamizol for postoperative analgesia after retinal-surgery. *Curr Eye Res* 2004;28:271-5.
37. Weiss P, Movallem M, Bruck R, Hassin D, Tanay A, Brickman CM, et al. Nimesulide induce hepatitis and acute liver failure. *Isr Med Assoc J* 1999;1:89-91.
38. Alotti N, Bodo E, Gombocz K, Gabor V, Rashed A. Management of postoperative inflammatory response and pain with nimesulide after cardiac surgery. *Orv Hetil* 2003;144:2353-7.