



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA  
S.S.A.

**INP**  
CENTRO DE INFORMACION  
Y DOCUMENTACION

*ESTUDIO PILOTO PARA EVALUAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD  
DEL CLONIXINATO DE LISINA COMO ANALGÉSICO EN EL RECIEN NACIDO*

# TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENCIÓN D EL TITULO DE::

**ESPECIALISTA EN NEONATOLOGIA**

**P R E S E N T A:**

**DRA.YUMANA BANDY NACIF**

**ASESOR DE TESIS: DRA.CLAUDIA DE LA VEGA**



MÉXICO, D.F.

2002



Dr. PEDRO A SÁNCHEZ MARQUEZ  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



Dr. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI  
JEFE DE DEPTO ENSEÑANZA DE PRE Y POSGRADO



Dr. ENRIQUE UDAETA MORA  
JEFE DE DEPTO DE NEONATOLOGÍA



DRA. CLAUDIA DE LA VEGA DURÁN  
ASESORA DE TESIS

## ÍNDICE



Agradecimiento	1
Resumen	2
Antecedentes	3
Justificación	6
Objetivos	7
Hipótesis	8
Tipo de estudio	9
Materiales y métodos	10
Análisis estadístico	15
Interpretación de datos	21
Discusión	22
Conclusiones	23
Bibliografía	24
Anexos	26

## **AGRADECIMIENTO**

Agradezco a Dios, a mi familia, a todos mis maestros, compañeros, amigos y en especial a nuestros pequeños pacientes por permitirnos aprender.

## RESUMEN:

**Protocolo de estudio:** Estudio piloto para evaluar eficacia y seguridad del Clonixinato de Lisina como analgésico en el recién nacido, el cual se realizó en un período de 6 meses (1ero de julio al 31 de diciembre 001) en la sala de neonatología del Instituto Nacional de Pediatría. Considerando que en la etapa neonatal no hay muchos analgésicos que puedan ser usados , comprobándose la percepción del dolor a esta edad, ya que el sustrato anatómico como neuroquímico están presentes desde el nacimiento. El dolor fue valorado por la escala de CRIES , la cual integra parámetros conductuales y fisiológicos en el recién nacido , y es una de las escalas que puede ser utilizada en el neonato; se ha comprobado su validez para el control del dolor poquirúrgico en neonatos desde las 32 semanas de edad gestacional. Se incluyeron todos los neonatos que fueron sometidos a procedimientos quirúrgicos en el lapso de tiempo arriba mencionado, desde las 32 semanas de edad gestacional hasta 42 semanas de edad corregida . Los procedimientos quirúrgicos fueron: cirugía de corazón , tórax , abdomen, neurocirugía, traqueotomía etc. Posterior al procedimiento quirúrgico se evaluó el dolor según la escala de CRIES, dándose una puntuación ; posteriormente se usó el Clonixinato de Lisina (Firac ) a dosis de 6 Mg /Kg/ dosis cada 6 horas por un período de 5 días. 15 y 30 minutos posterior a la aplicación del analgésico se realizó nueva valoración del dolor según la misma escala, evaluando su eficacia según parámetros conductuales y fisiológicos. Se evaluó la seguridad del analgésico según pruebas de laboratorio. Se tomaron pruebas sanguíneas previo al procedimiento quirúrgico ,a las 72 horas después del procedimiento y una semana después de finalizar el analgésico los cuales consistieron en determinaciones de plaquetas, TGO, TGP, BUN y creatinina sérica.

## ANTECEDENTES :

La pregunta de percepción del dolor en los neonatos es difícil de responder porque el dolor es definido como un fenómeno subjetivo. Es más objetivo responder que el neonato tiene el sustrato neurológico necesario para la analgesia( 1). La falta de mielinización ha sido propuesta como un índice de la falta de madurez en el SNC y frecuentemente es usado como amparo para argumentar que el prematuro o el neonato a término no son capaces de percibir el dolor( 1). Datos neuroanatómicos recientes han mostrado que las vías nociceptivas centrales al tálamo, se encuentran completamente mielinizadas a las 30 semanas de gestación, y las fibras tálamo corticales son mielinizadas hasta las 37 semanas( 1). El neonato, presenta al estímulo nocivo una respuesta fisiológica metabólica, hormonal y conductual, el cual puede ser retenido en la memoria(2).

En 1993, se comenzó a trabajar en este campo con el objetivo de cubrir de un modo óptimo y especializado el tratamiento del dolor(3,4).

## DETECCION Y VALORACION DEL DOLOR AGUDO.

El dolor, es un signo de alarma y fuente de información, por lo que antes de ser tratado o suprimido, deben haberse agotado razonablemente sus posibilidades etiológicas.

Ante un niño con patología potencialmente dolorosa, la metodología empleada nos informara de 4 puntos esenciales(2,4):

1. Detección del impacto del dolor sobre el individuo.
2. Valoración del impacto del dolor sobre el individuo, es decir intensidad o grado del dolor que exprese el paciente.
3. Elección del analgésico más adecuado.
4. Verificación de la efectividad del tratamiento mediante la valoración del dolor residual(2).

La experiencia del dolor tiene 3 componentes: Cognoscitivo o de Auto apreciación, conductual y Fisiológico( 2,5).

El problema principal que presenta la interpretación del dolor en el niño, es que la medición del componente cognoscitivo precisa un paciente consciente, cooperador y capaz de comprender y comunicarse. En los niños esto no siempre es posible, por lo que existen métodos objetivos que pueden ayudar al observador a detectar el dolor y su intensidad(2,7).

Métodos Subjetivos:

Se basan en la información verbal. Estos métodos no son aplicables en niños menores de 3 años. Entre los 3 y 7 años son aceptables, y seguros a partir de los 7 años.

### A. Escalas gráficas :

1. Dibujos faciales representa un número de caras entre 6 y 9 invitándole a que elijan la cara más adecuada a su estado.
2. Score de Ouch, como el anterior pero con fotografías, se puntúa de cero a 100.
3. Escala de color, representa un color blanco, que vira progresivamente hacia rojo. El blanco es ausencia de dolor y rojo dolor intenso.
4. Escala Numérica: es de cero a 10, cero es ausencia de dolor y 10 el mayor dolor.
5. Escala Analógica Visual: un extremo representa la ausencia del dolor y el otro el dolor máximo, ambos están unidos por una línea Horizontal.
6. Escala Verbal: Se pide al paciente que defina a su modo, cuanto dolor tiene; nada, poco, bastante, mucho o demasiado: dolor leve: 1-2, dolor moderado: 3-5, dolor severo: 6-8 y dolor insoportable: 9-10(2).

Métodos Objetivos:

Se emplean en niños menores de 3 años o en niños mayores con alteración del estado de conciencia. Solo deben emplearse cuando el estado del niño, no permita la auto evaluación. Se basa en la observación de parámetros conductuales y Fisiológicos.

A. Conductuales: son la exploración de las alteraciones que el dolor produce en el comportamiento, este tipo de valoración puede estar sesgada por alteraciones como ansiedad, hambre, frío, miedo o necesidad de la presencia o apoyo de los padres o por inmovilización con ataduras o férulas, posturas inadecuadas incómodas o forzadas y necesidad de cambio de pañal. Antes de medir el dolor por parámetros

conductuales, hay que revisar y corregir estos factores. Los parámetros conductuales de valoración más estudiados son los reflejados por la expresión facial y el llanto:

- Expresión facial: Se interpreta, el arqueamiento de las cejas, fruncir los labios, apertura de boca y fruncir o cerrar los párpados.
- Llanto en la práctica se valora la ausencia o presencia de llanto, su intensidad y si desaparece o no con caricias o palabras suaves.

Otros parámetros: La actitud si yace dormido o despierto, calmado, jugando, agitado o inquieto. La movilidad ausencia o no de movimientos anormales y su intensidad. Postura: normal o de extrema quietud

Otros: tocar la zona afectada y ver la respuesta, la conducta social ( Dolor Crónico). Disminución del juego, atención, irritabilidad y periodos de sueño(2,8).

B. Fisiológico: El dolor activa el sistema nervioso autónomo ( generalmente el simpático) produciendo taquicardia, polipnea, hipertensión arterial, midriasis y sudoración, en algunos pacientes la respuesta puede ser vagal con bradicardia e hipotensión. Son de menor fiabilidad que los conductuales, que pueden ser expresión de un estado de estrés no relacionado con dolor (infección , hipoxemia, hipercapnia, trastornos hemodinámicos y ansiedad). Es aconsejable valorar parámetros conductuales y fisiológicos simultáneamente.

C. Parámetros neuroquímicos y hormonales:

El dolor desencadena un aumento de la producción de las hormonas de estrés (catecolaminas, aldosterona, glucagón y cortisol, con una aparición de hiperglucemia, hiperlactacidemia e inhibición de la secreción de insulina.

Los cambios en parámetros neuroquímicos y hormonales secundarios al dolor, aunque sensibles, son poco específicos( 1,2,4,9).

Valoración del dolor en el neonato.

Hasta hace poco se creía que los neonatos carecían de interpretación cortical al dolor (componente cognoscitivo) respondiendo de modo reflejo a través de vías subcorticales "sin percibirlo" hoy se conoce que tanto el sustrato anatómico como el neuroquímico, están presentes antes del nacimiento.

En el recién nacido: el score de Cries integra parámetros conductuales y fisiológicos apropiados para el recién nacido se ha comprobado su validez para la evaluación del dolor posquirúrgico en neonatos de hasta 32 semanas de gestación( 10).

El Clonixinato de lisina es un fármaco utilizado como analgésico, cuenta con las siguientes características: Es un analgésico antiinflamatorio no esteroideo (AINE) con actividad similar a la de otros AINES ,sin embargo las experiencias preclínicas sugieren una acción analgésica preponderante. La presencia de un perfil de seguridad gastrointestinal y renal ventajoso, con escasa influencia sobre la coagulación y la agregación plaquetaria , aparentemente debido a una baja inhibición de la Cicloxigenasa (COX-1) . El clonixinato de lisina ha demostrado ser sumamente efectivo en diversos tipos de dolor e indicaciones incluyendo aquellos cuadros dolorosos que carecen de componente inflamatorio. (11,12).

Propiedades farmacodinámicas :

El clonixinato de lisina, es un analgésico , derivado del ácido antralínico , los estudios farmacológicos iniciales demostraron que posee una acción analgésica mas potente que la del ácido acetilsalicílico. En los estudios destinados a evaluar los efectos antinociceptivos centrales en ratas ,el orden de potencia de las distintas drogas estudiadas fue: Indometacina >Clonixinato de Lisina= ketoprofeno> Paracetamol>Ácido Acetil Salicílico.(15,16) En monos Rhesus hembras ,resultado 5 veces mas potente que el Ibuprofeno y mostró una acción mas duradera .

Este efecto también fue confirmado en seres humanos por la inhibición del reflejo nociceptivo inducido por electricidad y mediante un método algesimétrico de estimulación altamente selectiva de las fibras nerviosas aferentes C y A - Delta con canon láser de CO2. El clonixinato no produce tolerancia , se ha comprobado el efecto sobre la reacción inflamatoria aguda ,siendo de magnitud similar o superior al de la fenilbutazona,(15,16). El clonixinato de lisina ,no modifica los parámetros de función plaquetaria,(agregación, adhesividad, y recuento) o solo produce débil efecto y de duración limitada en el ser humano. Se ha demostrado que no modifica en forma significativa la presión arterial ,el electrocardiograma ni la respiración , sin embargo existen datos que descartan un mecanismo colinérgico y relacionan estas propiedades con una posible modificación de las corrientes de calcio (11,17).

Mecanismo de Acción :

Las acciones antiinflamatorias y analgésica periférica dependen de los efectos inhibitorios sobre los mediadores de la inflamación (histamina, bradiquinina y prostaglandina). Mas recientemente se ha demostrado que inhibe la ciclooxigenasa ,mostrando una acción específica sobre la ciclooxigenasa II ,también se ha demostrado cierta acción inhibitoria de la síntesis de leucotrienos por inhibición de la lipooxigenasa y de la síntesis de óxido nítrico, por inhibición de la ON sintetasa. En cuanto al efecto antinocioceptivo central se ha descartado su interacción directa con los receptores opioides .algunos estudios indican que los efectos antinocioceptivos centrales dependerían de una acción de bloqueo de las corrientes entrantes de calcio a las células nerviosas . Estos efectos fueron confirmados en seres humanos, por inhibición del reflejo nociceptivo. El clonixinato de lisina no produce tolerancia comparado con morfina en las ratas.

Efecto antiinflamatorio.

Se ha comprobado efecto antiinflamatorio siendo la magnitud similar o superior al de la fenilbutazona.

Propiedades Farmacocinéticas :

se observa una rápida absorción preferentemente en la primera porción del intestino , hay pasaje a través de la barrera hemato-encefálica luego de la administración oral a individuos adultos sanos. Se observa una rápida absorción y una biodisponibilidad de 74.7% ,con una concentración plasmática máxima a los 50 minutos, el volumen de distribución fue de 0.12 l / Kg. con una elevada proporción de la droga unida a las proteínas plasmáticas 97.4% (12,18).el clearance fue de 3.4l/hora. La administración de un comprimido de 125 Mg. cada 6 horas durante 4 días demostró que se conservan las características cinéticas de la administración de dosis única, se metaboliza el 98%, en hígado y las vías metabólicas son la oxidativa y la conjugación. Los estudios en monos no produjo alteraciones de las enzimas hepáticas, se elimina muy poco en la leche humana con concentraciones del 7 al 10% de las plasmáticas.

En los niños, con la administración de dosis de 4 y 6mg/Kg. por vía intravenosa, no se observaron diferencias en el volumen de distribución, ni en el clearance plasmático total entre ambos niveles de dosis , mas sin embargo la dosis de 6 Mg./Kg. /dosis, tiene mayor efecto analgésico que dosis mas bajas., la farmacocinética no se modifica ni con la ingesta de alimentos (18,19).

Estudios Toxicológicos :

En los estudios de toxicidad subaguda y crónica, los cambios renales y gastrointestinales observados con las dosis mayores son los mismos que con dosis elevadas de AINES , se observó aumento de la emesis y salivación. El clonixinato no mostró efectos teratogénicos , no alteró la fertilidad y no presentó efectos mutagénicos en estudios realizados en ratas .

Tolerancia Clínica:

Las reacciones adversas observadas en aproximadamente el 1% de los pacientes fueron : epigastralgia 2.3 % , nauseas 1.97%, dolor en el sitio de la inyección 1.96%, trastornos digestivos 0.83%, mareos 0.83%, y somnolencia 0.77%. Considerándolo uno de los analgésicos con pocos efectos secundarios. La vida media ( $t_{1/2}$ ) es de 8 horas, su absorción fue de  $0.16 \pm 0.0009$  horas con una constante de absorción ( $K_a$ ):  $4.55 \pm 0.26$  horas. Por lo tanto en el neonato tenemos pocos analgésicos como alternativa, así que es necesario realizar estudios sobre los efectos de otros analgésicos en el recién nacido para tener mayores opciones terapéuticas con menos efectos colaterales(19) .

## **JUSTIFICACIÓN:**

Se ha demostrado la eficacia y seguridad del clonixinato de lisina como antiinflamatorio no esteroideo en la población adulta y pediátrica, considerándose mas efectivo e inocuo que otros antiinflamatorios no esteroideos ( 11, 13, 16) .

En el Departamento de Neonatología del Instituto Nacional de Pediatría se ha utilizado el clonixinato de lisina en forma rutinaria para manejo del dolor sin observarse efectos adversos del mismo. Sin embargo, en la literatura revisada, no se encontraron estudios clínicos sobre el uso de este analgésico en el recién nacido .

Consideramos importante demostrar la eficacia y seguridad de este analgésico en el recién nacido, inicialmente en un estudio piloto (dada la nula información existente en este grupo de edad ) para justificar la realización a futuro de un estudio controlado en el cual se corrobore su efectividad y seguridad , y se compare con otro antiinflamatorio no esteroideo .

## **OBJETIVOS:**

1- Valorar la eficacia del clonixinato de lisina para el control del dolor aplicando la escala de CRIES en los neonatos hospitalizados en el departamento de neonatología del Instituto Nacional de Pediatría sometidos a procedimientos quirúrgicos

2- Demostrar que el uso del Clonixinato de Lisina en pacientes neonatos no altera la cifra de plaquetas transaminasa glutámico oxaloacética ( TGO ), transaminasa glutámico pirúvica ( TGP) , nitrógeno ureico(BUN) y creatinina sérica .

## **HIPÓTESIS:**

El uso de clonixinato de lisina disminuye el dolor, según los parámetros conductuales y fisiológicos de la escala de CRIES en neonatos sometidos a procedimientos quirúrgicos, sin alterar en forma significativa, las cifras de plaquetas, TGO, TGP, BUN y creatinina sérica.

## MATERIALES Y MÉTODOS.

Escala de CRIES. ( Ver anexos.)

A los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión ,se les aplicó la escala de CRIES, al regresar de quirófano . Si la puntuación fue mayor de 3 se administró Clonixinato de lisina, a dosis de 6 Mg. /Kg. /dosis , cada 6 horas ,diluida 1:1 en agua inyectable intravenoso a pasar en 15 min., se evaluó los 15 y 30 min. después de la administración del analgésico según la misma escala. Se tomaron pruebas de laboratorio : recuento de plaquetas, Bun, Creatinina y pruebas de función hepática (TGO, TGP ) , dentro de las 72 horas al procedimiento quirúrgico , y un nuevo control 72 horas y 7 días posterior al uso del medicamento. El medicamento se colocó por un periodo de 5 días después del procedimiento.

Se solicitó una nota de consentimiento firmada por los padres del neonato explicándoles previamente en que consistía el estudio (ver anexos).

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

Todos los neonatos de 0 a 28 días de vida extrauterina a partir de las 32 semanas de edad gestacional o hasta las 42 semanas de edad corregida en neonatos pretérmino que ingresaron al Departamento de Neonatología del INP y que fueron sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores, tales como laparotomía, traqueotomía, cirugía cardíaca , pulmonar y neurocirugía .

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- 1-Los neonatos que recibieron otro analgésico conjunto a la administración del clonixinato de lisina.
- 2-Los neonatos que recibieron relajante muscular intravenoso conjunto a la administración del clonixinato de lisina.
- 3- Neonatos con alteración de base en las pruebas de función hepática, renal, trombocitopenias y alteraciones de la coagulación
- 4 -Pacientes con hemorragia intra ventricular severa grado III y IV de la clasificación de Papile.
- 5-Recién nacidos con Displasias Renales.

### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:**

- 1.-Pacientes que durante el estudio, recibieron relajantes musculares.
- 2.-Pacientes que durante el estudio presentaron alteración en las pruebas de función renal, hepática, conteo de plaquetas y de la coagulación .

## VARIABLES:

Edad gestacional: es el tiempo que un producto de la concepción ha permanecido en el útero de su madre y es reportado en semanas valorada por fecha de última regla confiable, y en caso de ser desconocida por valoración de Capurro en neonatos de término, y Ballard en neonatos pretérmino.

Peso: es la cantidad de masa corporal y es valorado en gramos.

Dolor : Sensación de malestar el cual puede ser generalizado o localizado en respuesta a estímulos agresivos, valorado de acuerdo a la Escala de CRIES ::

### PARAMETROS CONDUCTUALES.

Llanto  
Expresiones faciales  
Actividad motora  
Succión  
Patrón del sueño  
Contacto social

### PARAMETROS FISIOLÓGICOS.

frecuencia cardiaca  
Presión arterial  
Oximetría de pulso  
Frecuencia respiratoria

Llanto: característica expresada, ante un proceso doloroso, de malestar o necesidad .

Expresiones faciales :Son gesticulaciones en cara producidos por determinado evento :dolor emoción etc.

Actividad motora :actos involuntarios y espontáneos con respecto a movimientos ya sea de extremidades, cara , cabeza etc.

Succión :Movimientos involuntarios y reflejo en la boca, que hace el neonato durante su alimentación.

Patrón del Sueño :Es la variabilidad que se produce durante el sueño, y que puede verse afectado por el medio externo.

Frecuencia Cardiaca :Cantidad de latidos cardiacos , realizados en un minuto.

Presión Arterial : Cantidad de sangre que sale del ventrículo izquierdo, realizándose mediciones durante la sístole y diástole con monitores o con esfigmomanómetro.

Oximetría de pulso : mide la saturación de oxígeno arterial utilizando un censor que se coloca en un dedo del paciente, y mide la absorción de dos longitudes de onda luminosas por la hemoglobina en la sangre arterial cutánea pulsátil.

Frecuencia Respiratoria: Cantidad de respiraciones y que son cuantificadas en un minuto.

### Pruebas de Laboratorio :

Conteo de plaquetas.  
BUN , creatinina, TGO, TGP.

## **MATERIAL**

Monitor :Criticare 508 no invasivo para determinación de la frecuencia cardiaca, tensión arterial y oximetría de pulso.

Clonixinato de lisina marca Firac en presentación de ampulas de 50 mg/ml (Laboratorio Grossman).

Ver Tabla 1 (anexos)

**MEDICIÓN CUALITATIVA:** Utilizando pruebas de CHI Cuadrado de PEARSON , o CHI Cuadrado de proporciones, dependiendo del tipo de muestra observada.

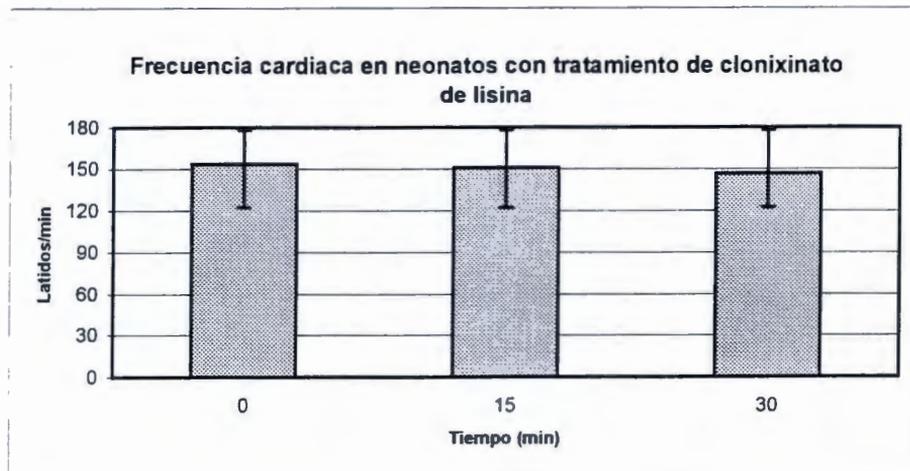
Tendremos representaciones tabulares y representaciones gráficas que nos muestren el fenómeno en toda su extensión.

**MEDICIÓN CUANTITATIVA:** Se utilizaran análisis de Varianza, de una a doble entrada, cuando la homogeneidad de las Varianzas. En caso contrario se utilizaran métodos alternativos.

**HOJA DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN ( Ver anexos )**

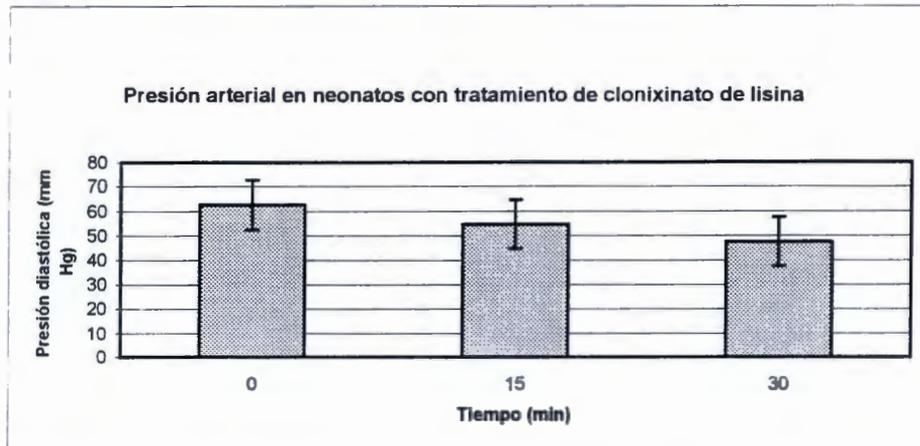
## ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Gráfica 1



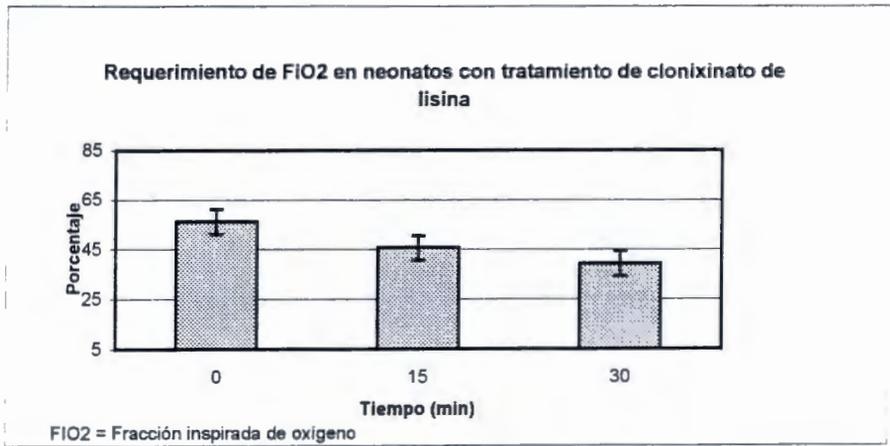
En la gráfica # 1 se observa discreta disminución de la frecuencia cardiaca a los 15 y 30 minutos de la administración del medicamento, encontrándose diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.01$ ) mas importante entre 0 y 30 minutos con  $F = 4.62$  con 2 y 72 grados de libertad.

Gráfica 2



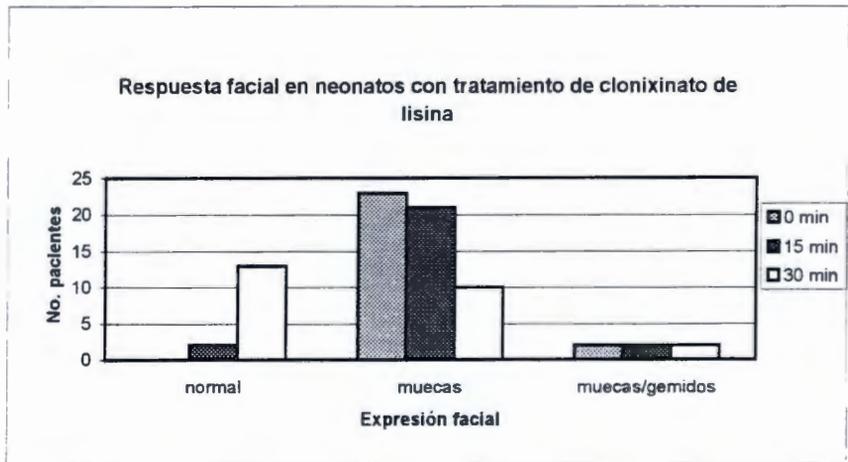
En la gráfica # 2 existe franca disminución en la presión arterial diastólica a los 15 y 30 minutos con  $F = 8.22$  con 2 y 72 grados de libertad, encontrándose diferencia estadísticamente significativa entre 0 y 15 minutos , y entre 0 y 30 minutos ( $p < 0.001$ )

Gráfica 3



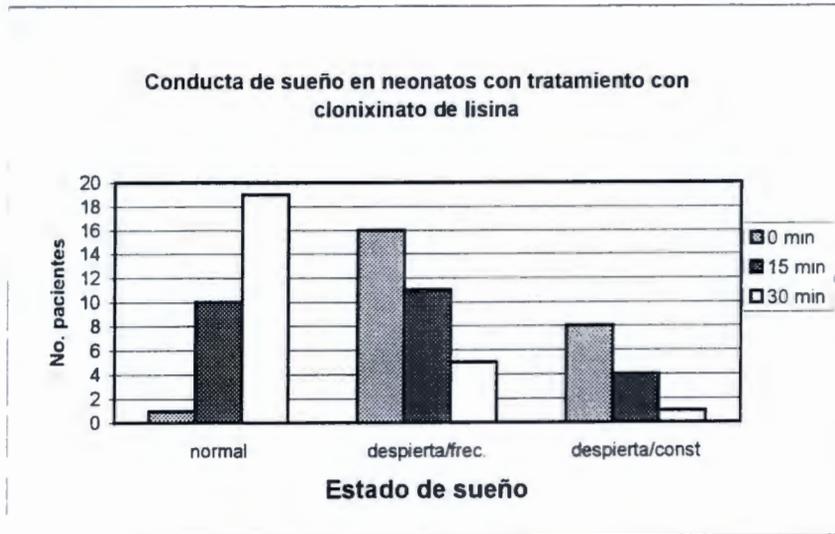
La gráfica # 3 muestra disminución en la fracción inspirada de O<sub>2</sub>, encontrando diferencia con significancia estadística (  $p = 0.0006$ ) entre los 0 y 15 minutos y entre 0 y 30 minutos, y entre 15 y 30 minutos, la cual es mas marcada entre 0 y 30 minutos con  $F = 8.99$  con 2 y 72 grados de libertad.

Gráfica 4



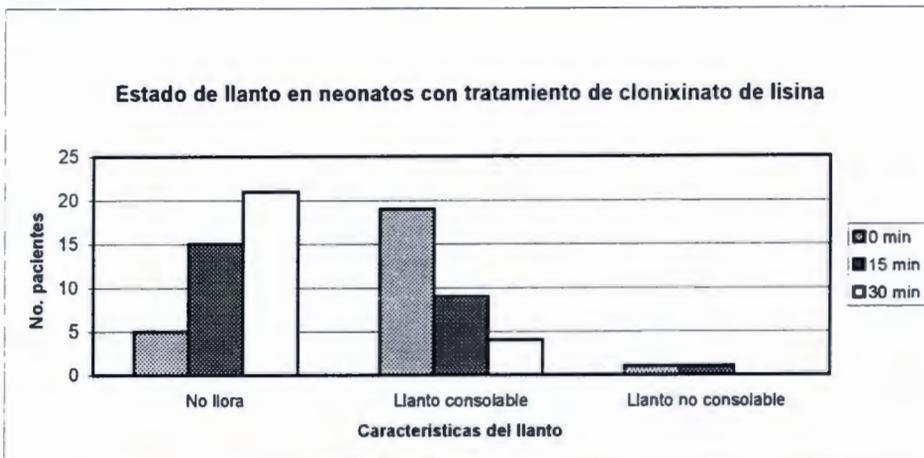
En la gráfica # 4 apreciamos una diferencia con significancia estadística , con nivel de confianza 0.008. Trece de 25 pacientes presentaron expresión normal a los 30 minutos; 10 de 25 presentaron muecas y 2 de 25 presentaron muecas/ gemidos en ese tiempo. Las expresiones faciales se fueron normalizando a los 30 minutos, especialmente los que habían presentado muecas a los 0 y 15 minutos. Los que presentaron muecas / gemidos se mantuvieron estables a los diferentes tiempos ( Chi cuadrada de proporciones de 9.58 con 2 grados de libertad )

**Gráfica 5**



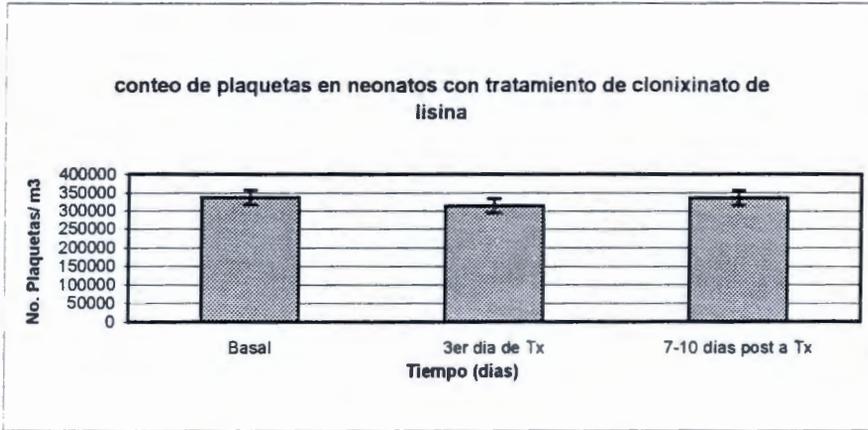
La gráfica # 5 se observa que 19 de 25 pacientes tenían sueño normal a los 30 minutos. Cinco de 25 pacientes se despertaban frecuentemente y solo 1 de 25 permaneció constantemente despierto a los 30 minutos. Se encontró diferencia estadísticamente significativa con un nivel de confianza de 0.00003 y con Chi cuadrada de proporciones de 20.8 con 2 grados de libertad. La significancia es mayor del tiempo 0 a 30 minutos.

**Gráfica 6**



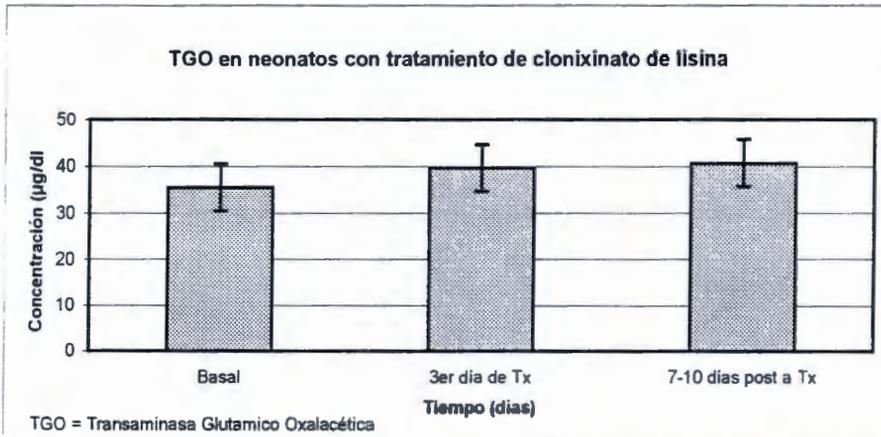
La gráfica # 6 se observa que los que no lloran en el tiempo 0 son 5 de 25 y aumentan a 21 de 25 a los 30 minutos. Diecinueve de los 25 pacientes que presentaron llanto consolable en el tiempo 0 disminuyeron a 4 de 25 a los 30 minutos y 1 de 25 que presentó llanto no consolable en el tiempo 0, a los 30 minutos fue de 0, presentado Chi cuadrada de proporciones de 18.3 con diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.0001$ ).

**Gráfica 7**



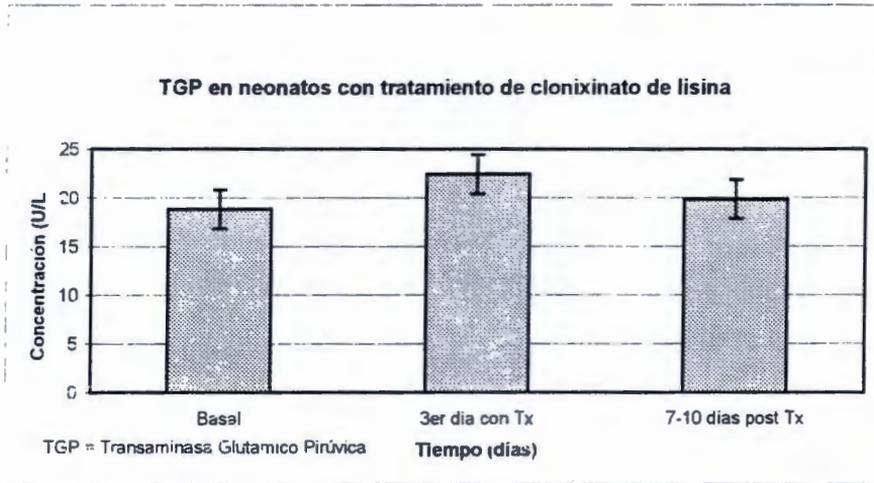
En la gráfica # 7 se puede observar una disminución en el número de plaquetas con respecto al tiempo basal y a las 72 horas de tratamiento y luego a los 7 a 10 días posterior a retiro del tratamiento, con  $F = 0.025$ . En dicha gráfica se observan cambios a los diferentes tiempos, sin significancia estadística.

**Gráfica 8**



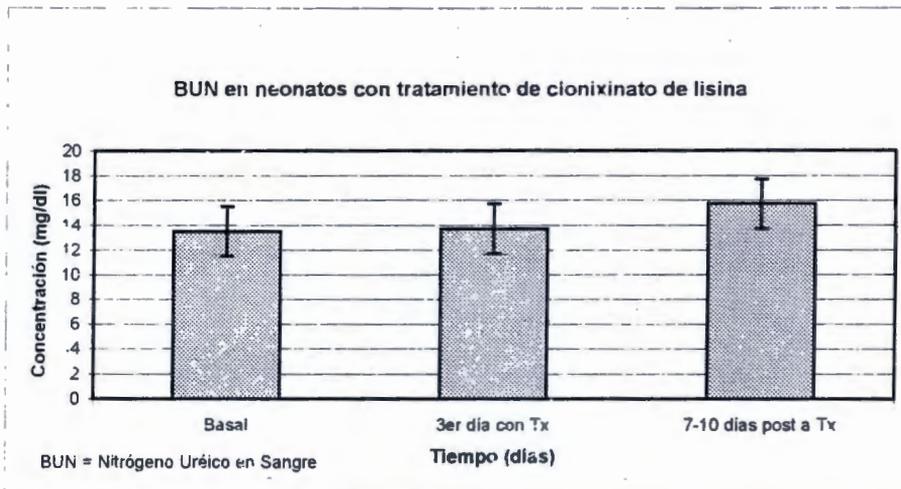
En la gráfica # 8 se observa incremento en TGO, del tiempo basal a las 72 horas de tratamiento y a los 7 a 10 días posterior a suspender tratamiento, con  $F = 0.53$ . No existe diferencia significativa con los diferentes tiempos.

Gráfica 9



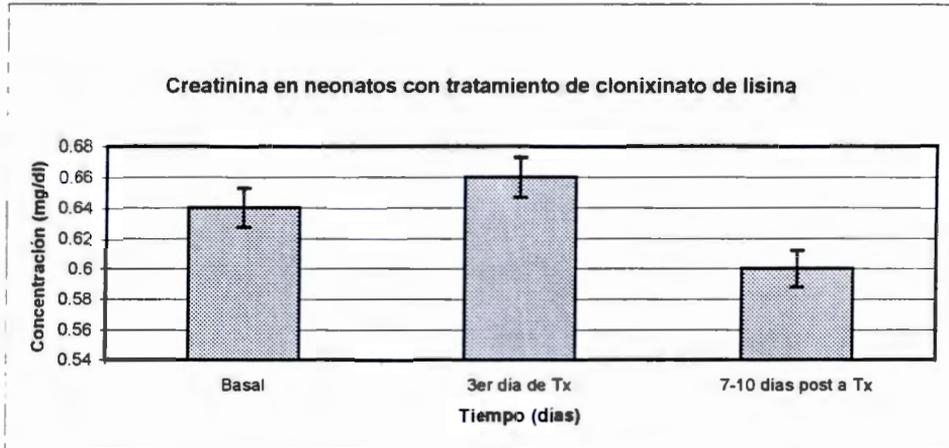
En la gráfica # 9 se observa incremento en TGP del tiempo basal a las 72 horas de tratamiento, con descenso a los 7 a 10 días posterior al tratamiento, sin llegar a los niveles del tiempo basal, con  $F = 0.70$ , sin significancia estadística a los diferentes tiempos.

Gráfica 10



La gráfica # 10 demuestra que el BUN va en aumento desde el tiempo basal a las 72 hora de tratamiento y a los 7 días posterior a suspender el tratamiento, con  $F = 0.62$ : No existe diferencia estadísticamente significativa a los distintos tiempos.

**Gráfica 11**



En la gráfica # 11 observamos que la creatinina aumenta del tiempo basal a las 72 horas del tratamiento y posteriormente disminuye a los 7 a 10 días de suspender el analgésico, con  $F = 0.014$ , por lo que no existe significancia estadística a los diferentes tiempos.

## INTERPRETACIÓN DE DATOS

Durante el estudio el cual fue prospectivo y longitudinal en un período de 6 meses desde el mes de julio a diciembre. Se recolectaron un total de 25 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión indicados en el estudio, de los cuales 11 pacientes (44%) eran de sexo femenino, y 14 (56%) eran del sexo masculino, con edades gestacionales que oscilaban de 28 a 40 semanas, presentando diferentes patologías que ameritaban un proceso quirúrgico. 9 de 25 pacientes (36%) se les realizó plastia de mielomeningocele .

A 3 (12%) se les realizó piloromiotomía, a 2 pacientes (8%) traqueotomía, a 3 (12%) se les realizó biopsias (hepática ,mucosa nasal y rectal),a 1 (4%) se le colocó válvula ventrículo peritoneal, a 1 (4%) plastia de hernia diafragmática, a 1 paciente (4%) se le ligó el conducto arterioso, a 2 (8%) se les realizó funduplicatura de Niessen y gastrostomía, a 1 (4%) laparotomía exploradora , 1 paciente (4%) se le realizó artrotomía y 1 (4%) lobectomía inferior derecha .

A todos los pacientes se les realizó una valoración del dolor según la escala de CRIES , regresando a la sala de neonatología sin permanecer en recuperación. Dicha valoración inicial fue tomada como tiempo cero, posteriormente se les aplicó una dosis de clonixinato de lisina de 6 Mg./Kg. /dosis intravenoso y 15 minutos posterior a su aplicación se hace otra valoración del dolor , luego 30 minutos después del tiempo cero se hace una tercera valoración según la misma escala , anotándose estos datos en una guía o hoja de recolección .

El tratamiento se llevo a 5 días, se tomaron muestras previas al procedimiento quirúrgico : conteo de plaquetas , TGO, TGP, BUN y creatinina sérica, tomándose como basales, realizándose un segundo control a las 72 horas de usar el clonixinato de lisina y luego a los 7 a 10 días de suspenderlo. Dichos datos fueron ordenados por Excel en una tabla y analizados estadísticamente según datos fisiológicos y conductuales para valoración del dolor según CRIES , a los cero ,15 y 30 minutos, y los datos laboratoriales: el basal, las 72 horas con clonixinato de lisina y a los 7 a 10 días de suspenderlo.

Los parámetros fisiológicos, fueron ordenados por frecuencia cardiaca, presión arterial y fracción inspirada de oxígeno ,a los diferentes tiempos tomándose un promedio y un error estándar .

Los parámetros conductuales fueron ordenados por ; expresión facial, características del llanto y sueño en una tabla realizándoseles Chi cuadrado de proporciones escala nominal y valorándose la significancia según el intervalo de confianza (p).

Los datos obtenidos fueron graficados en barras con sus respectivos errores estándar .

Analizando los resultados se observa un descenso estadísticamente significativo en los parámetros fisiológicos y conductuales, donde el mayor efecto analgésico fue a los 30 minutos de administrarse especialmente en las graficas de presión arterial y concentración de oxígeno, lo cuales el descenso es importante. En los parámetros conductuales igualmente se observa mejor efecto a los 30 minutos.

De los pacientes estudiados, 3 de ellos no presentaron mejoría posterior a la administración del analgésico, por lo que fue necesario la administración de otro analgésico mas potente; uno se le realizó lobectomía inferior derecha, el segundo fue laparotomía exploradora y el tercero fue biopsia hepática. Con respecto a los exámenes de laboratorio igualmente graficados en barra se observa descenso en el número de plaquetas, en la TGP, BUN y creatinina a los 7-10 días de suspender el analgésico, pero dicho descenso no es estadísticamente significativo. Ningún paciente presentó efecto secundario durante el tiempo de tratamiento.

## DISCUSIÓN

En el presente estudio evaluamos la eficacia y seguridad del clonixinato de lisina, considerando que la pregunta sobre la percepción del dolor en los neonatos es difícil de responder. La falta de mielinización es un reflejo de la falta de madurez del SNC y frecuentemente se usa como un amparo para argumentar que el neonato no es capaz de percibir el dolor.

Datos recientes han mostrado que las vías nociceptivas centrales del tálamo se encuentran mielinizadas a las 30 semanas de gestación, y las fibras corticales al tálamo son mielinizadas a las 37 semanas; por lo tanto el neonato presenta al estímulo nocivo, una respuesta fisiológica metabólica, hormonal y conductual. Ante un niño con patología dolorosa, la metodología empleada nos informara de 4 puntos esenciales :

- 1- Detección del dolor sobre el individuo.
- 2- Valoración del impacto del dolor ( intensidad o grado del dolor ).
- 3- Elección del analgésico mas adecuado.
- 4- Verificar la efectividad del tratamiento mediante la valoración del dolor residual.

Debido a la falta de experiencia sobre analgesia a esta edad ya que no existen diferentes alternativas en esta etapa neonatal, decidimos realizar un estudio sobre el uso de clonixinato de lisina y su efecto en el neonato, sobre el cual existe poca información.

El clonixinato de lisina es un analgésico antiinflamatorio no esteroideo derivado del ácido antranílico, inhibidor de la ciclooxigenasa. En niños mayores se ha observado buen efecto analgésico a dosis de 4-6 Mg./Kg./dosis. En estudios toxicológicos presenta pocas reacciones adversas como son epigastralgia, dolor en el sitio de la inyección, mareos, trastornos digestivos, somnolencia, considerándolo con pocos efectos secundarios.

La escala utilizada para la medición del dolor fue el "score de Cries" que integra los parámetros conductuales y fisiológicos, y se ha comprobado su validez para el control del dolor posquirúrgico en menores de 3 años.

El presente estudio piloto tiene como propósito evaluar la eficacia y seguridad del clonixinato de lisina como analgésico en el recién nacido en un período de 6 meses ( del mes de Julio al mes de diciembre), recolectando un total de 25 pacientes que fueron sometidos a procedimientos quirúrgicos de diferente tipo. Los resultados del estudio demostraron la efectividad del analgésico, especialmente a los 30 minutos de su administración, la cual fue estadísticamente significativa. No se observó efectos colaterales tales como trombocitopenia, alteraciones hepáticas o renales. En general, la cantidad de pacientes incluidos en el estudio y sometidos a diferentes tipos de cirugías, se observó que en 3 pacientes no se cumplió el efecto analgésico deseado, de los cuales 2 eran post-operados de corazón y uno de hernia diafragmática, por lo que fueron excluidos del estudio por no haberse completado las pruebas de laboratorio requeridas en el estudio. El clonixinato de lisina fue suspendido en estos pacientes, agregándose otro analgésico mas potente.

El período de tiempo que se usó el medicamento fue 5 días. No se observó tolerancia a la dosis de 6 Mg. /Kg./dosis. Considerando la poca experiencia que existe sobre el clonixinato de lisina en este grupo de edad, se deben realizar estudios prospectivos, aleatorizados y comparativos, en un mayor número de pacientes para obtener mas validez. Aunque en nuestro estudio se demuestra la eficacia y seguridad del analgésico, este solo podría ser usado hasta el momento, para ciertos procedimientos quirúrgicos como son: plastia de mielomeningocele, traqueotomía, colocación de válvula ventriculoperitoneal, artrotomía y biopsias, donde se demostró su eficacia, y se deberán realizar mas estudios al respecto sobre su uso en cirugías mayores como cirugías de corazón y laparotomías. Ya que hasta el momento solo se ha demostrado efectividad y seguridad a corto plazo, según parámetros laboratoriales, debe comprobarse su eficacia como monoterapia analgésica, realizando estudios comparativos con otros analgésicos ya utilizados en este grupo de edad.

En conclusión, el clonixinato de lisina demostró el efecto analgésico esperado, especialmente a los 30 minutos de su aplicación, sin observarse efectos secundarios a nivel hepático, renal o hematológico, durante y posterior a su suspensión. Se consideró en el presente estudio al clonixinato de lisina como un analgésico efectivo y seguro a corto plazo en los recién nacidos sometidos a los procedimientos quirúrgicos descritos. Este estudio justifica la realización de un ensayo clínico aleatorio, comparativo, con mayor número de pacientes.

## CONCLUSIONES

- 1- El clonixinato de lisina disminuye el dolor según parámetros indicados en la escala de CRIES, especialmente a los 30 minutos de aplicado el analgésico.
- 2- El clonixinato de lisina no presentó alteraciones laboratoriales significativas a corto plazo en el conteo de plaquetas, TGO, TGP, BUN y creatinina sérica, después de su administración, por lo que su aplicación se considera segura en los neonatos

## BIBLIOGRAFÍA

- 1- Troug R. Management of pain in the postoperative neonate . **Clin in perinatol.** 16(1) :61-77. 1989.
- 2-Valdivieso Sema A. *Dolor agudo, analgesia y sedación en el niño, detección y valoración.* **An Esp Pediatric.**48:81-88.1998.
- 3-Stevens B. *Management of painful procedures in newborn.* **Current Opinion in pediatrics**8:102-107.1996.
- 4-Choonara I. *Pain in neonates, assessment and management.* **Semin Neonatol.**3:137-142.1998.
- 5-Larson BA.Pain management in neonates. **Act pediat.** 88 :1301-1310. 1999.
- 6-Krauss B and Green S. *Sedation and analgesia for procedures in children.***N Engl J Med.**342(13):938-945.2000.
- 7-Lan Porter F. *Pain and management in newborn infants: a survey of physicians and nurses.* **Pediatrics .** 100(4):626-632.1997.
- 8- Gonzalez Martin and Cattan C. Pharmacokinetic of lysine clonixinate in children postoperative care. **Int J. Clin Pharmacol Ther.**34(9):396-399.1996.
- 9-Corini E. *Site-specific effects of the nonsteroidal anti-inflammatory drug lysine clonixinate on rat brain opioid receptors.* **Pharmacology.**58(4):190-199.1999.
- 10-Franchi A and Di Girolama. *Differential action of non-steroidal anti-inflammatory drugs on human gallbladder cyclooxygenasa and lipooxygenase.* **Medicina.**60(5):580-586.2000.
- 11-Pallapies D and Muhs A. *Effects of single oral doses of lysine clonixinato and acetysalicylic acid on platelet functions in man.* **Eur J. clin Pharmacol.**49(5):351-354.1996.
- 12-Ferrari P N et al. *Contribución al estudio farmacológico experimental del clonixinato de lisina . V congreso latinoamer de Farmacol y Terapéut.* Oct. 1974. Lima, Perú.
- 13-Bustamante D. et al. *Effects of systemic administration of Indometacina, Lysine Clonixinate and Acetyl salycilate in AC-fibre reflex in the rat.* **Can J Pharmacol.** 1994. 72(suppl 1):345.
- 14-Morales Ma ,et al *.Effects of clonixin on the electrical activity of cardiac pacemaker cells.* **Gen Pharmacol** 1992 ;23(3) :515-21.
- 15-Paeile C ;et al *.Evaluación del efecto antinociceptivo central producidos por antiinflamatorios no esteroideos en el reflejo de fibras C :1° Conferencia internacional sobre el dolor.1st International Conference on Pain. Lectures .1994 19;Buenos Aires, Academia Nacional de Medicina. 1994,pp 42-3.*
- 16-Schaffler K ;*Evaluation of analgesic potency of oral lysine clonixinate vs. Ibuprofen using objective laser-sep -algesimetry in healthy volunteers.* In: **7th World congress on Pain ; 1993 August 23 ;Paris.p.480 (abst 1298).**
- 17-Bustamante D. *Lysine Clonixinate depresses nociceptive flexion reflexes in man . : VI World Confer on Clinical Pharmacol Ther Latino Amer. Book of Abstract ;1996. P1996 abst (Panel 94-659).*

18-Gonzales Martin G . *Pharmacokinetics of Lysine Clonixinate in children in postoperative care* *Int J of CI Pharm Th* .1996 ;34(9) :396-9.

19-Masnatta L. *Clonixinato de Lisina - Biodisponibilidad Absoluta .Lysine Clonixinate -Bioavailability* In : *Laplex S.A.-Instituto de Farmacología y Toxicología* ; 1987 Sep. -1987 Dic 31. Datos en Archivo .

INF  
CENTRO DE INFORMACION  
Y DOCUMENTACION

# **ANEXOS**

## TABLA 1

Método para valoración del Dolor: Score de CRIES : Score de Medición del Dolor postoperatorio Neonatal

### PUNTUACIÓN

Parámetros	0	1	2
* Llanto	No	Tono Agudo consolable	Tono Agudo No consolable
*FiO2 para S02>95	0.21	<0.3	>0.3
*FC y T/A	<Basal	>20% Basal	>20% basal
*Expresión(#)	Normal	Muecas (#)	Muecas (#) y Gemidos
*Periodos de sueños	Normales	Se Despierta Muy frecuente	Constante y Despierto

(#) Fruncimiento de Cejas y Párpados: Fruncimiento del surco Nasolabial, Boca abierta con Lábios y lengua en Tensión .

## HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre: \_\_\_\_\_

Registro: \_\_\_\_\_

Edad cronológica : \_\_\_\_\_

Edad Gestacional : \_\_\_\_\_

Edad Corregida : \_\_\_\_\_

Sexo : \_\_\_\_\_

Fem: 1      Masc : 2

Diagnóstico : \_\_\_\_\_

Fecha : \_\_\_\_\_

Parámetros Fisiológicos (antes de administrar el Clonixinato de Lisina)

Frecuencia Cardiaca : \_\_\_\_\_

Menos 120x" : 0    de 120 a 160x" : 1    >de 160x" : 2

Presión Arterial : \_\_\_\_\_

Basal : 0      < de 20% basal : 1    > de 20% basal : 2

FIO2 para Saturación > 95%: \_\_\_\_\_

FIO2 < 40 % : 0    FIO2 entre 40 y 60%: 1    FIO2 > de 60% : 2

Parámetros Conductuales :

Expresión facial : \_\_\_\_\_

Normal : 0      Muecas : 1      Muecas y gemidos : 2

Periodos de Sueño : \_\_\_\_\_

Normal : 0    Se despierta frecuente : 1    Constante despierto : 2

Llanto : \_\_\_\_\_

No llora : 0    Tono agudo consolable : 1    Tono agudo no consolable : 2

PUNTUACION : \_\_\_\_\_

Parámetros fisiológicos : (15 min. posterior al Clonixinato de Lisina)

Frecuencia cardiaca : \_\_\_\_\_

menos 120x' : 0    de 120 a 160x' : 1    > de 160x' : 2 .

Presión Arterial : \_\_\_\_\_

Basal : 0      < de 20% basal : 1    > 20% basal : 2

FIO2 para saturación >95% : \_\_\_\_\_

FIO2 < 40% : 0    FIO2 entre 40 y 60 %: 1    FIO2 > 60 % : 2

Parámetros Conductuales :

Expresión Facial : \_\_\_\_\_

Normal : 0      Muecas : 1      Muecas y gemidos : 2

Periodos de sueño : \_\_\_\_\_

Normal : 0    Se despierta frecuente : 1    Constante despierto : 2

Llanto : \_\_\_\_\_

No llora : 0    Tono agudo consolable : 1    Tono agudo no consolable : 2

PUNTUACIÓN : \_\_\_\_\_

Parámetros fisiológicos : ( 30 min. posterior al uso de Clonixinato de lisina ).

Frecuencia cardiaca: \_\_\_\_\_

Menos 120x': 0    de 120 a 160x' : 1    >de 160x' : 2

Presión Arterial : \_\_\_\_\_

Basal : 0      < 20% basal : 1    > 20% basal : 2

FIO2 para saturación > 95%: \_\_\_\_\_

FIO2 < 40% : 0    FIO2 entre 40 y 60% : 1    FIO2 > 60% : 2

**Parámetros Conductuales :**

Expresión facial : \_\_\_\_\_  
 Normal : 0 Muecas : 1 Muecas y gemidos : 2  
 Periodos de sueño : \_\_\_\_\_  
 Normal : 0 Se despierta frecuente : 1 Constante despierto : 2  
 Llanto : \_\_\_\_\_  
 No llora : 0 Tono agudo consolable : 1 Tono agudo no consolable : 2  
 PUNTUACIÓN : \_\_\_\_\_

LABORATORIOS :      Previos al tratamiento      72 horas de TX      Posterior al suspender .

Plaquetas :	_____	_____	_____
	< 150,000 ; 0	150 a 400,000 : 1	> 400,000 : 2
TGO :	_____	_____	_____
	< 20 u/ lt : 0	20 a 65 u /lt : 1	> 65 u / lt : 2
TGP :	_____	_____	_____
	< 20 u/ lt : 0	20 a 54 u/ lt : 1	> de 54 u /lt : 2
BUN :	_____	_____	_____
	< de 7 Mg./dl : 0	7 a 22 Mg./ dl : 1	> de 22 Mg./ dl : 2
Creatinina :	_____	_____	_____
	< de 0.5 Mg./ dl : 0	0.5 a 1 Mg./ dl . 1	> de 1 : 2

## CARTA DE CONSENTIMIENTO

Nombre completo.(niño): \_\_\_\_\_

Domicilio : \_\_\_\_\_

Edad : \_\_\_\_\_

Registro Hospitalario : \_\_\_\_\_

Por medio de esta carta, autorizo a participar en el estudio de investigación, titulado " Estudio piloto para evaluar eficacia y seguridad del Clonixinato de lisina como analgésico en el recién nacido ".que se realizara en el Departamento de Neonatología del INP, el objetivo , es evaluar la eficacia y seguridad del Clonixinato de Lisina, como analgésico para el recién nacido. Este analgésico , se ha utilizado en otras edades, y ha demostrado ser efectivo para controlar el dolor con pocos efectos adversos, entre los que se mencionan ; alteración de las pruebas de función hepática, disminución de las plaquetas, y dolor local en el sitio de la inyección .

Durante el estudio se tomaran muestras de sangre previo al uso del analgésico, así como después del procedimiento quirúrgico y colocación del analgésico por vía intravenosa serán un total de 4 ml de sangre por punción de vena periférica.

En caso de aceptar el estudio, queda entendido que puedo solicitar la salida del mismo ,en cualquier momento . En caso de no aceptar el estudio se continuará con la atención medica requerida para mi hijo(a) .

Aclarándose cualquier duda y con la entera satisfacción, autorizo la participación al estudio de investigación

\_\_\_\_\_  
Dra. Claudia de la Vega  
Investigador Responsable.

\_\_\_\_\_  
Dra. Yumana Bandy.  
Tesisista.

Instituto Nacional de Pediatría . México DF.

Fecha : \_\_\_\_\_

Nombre (padre o madre ) : \_\_\_\_\_

Firma ( padre o madre ) : \_\_\_\_\_

**INP**  
CENTRO DE INFORMACIÓN  
Y DOCUMENTACIÓN