

INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL



ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA

SECCION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

**“ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICACIA ANALGÉSICA
DEL ACETOMINOFENO + COMPLEJO B vs ACETOMINOFENO
EN CIRUGÍA PEDIÁTRICA AMBULATORIA”**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS
EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA
PRESENTA:**

Alfonso Fernando Galván Montaña

**Director de Tesis: Dr. Gerardo Reyes García
Codirector de Tesis: M en C. Maria de Lourdes Suárez Roa**

Octubre de 2007

DEDICATORIA

A mi esposa Ma. Del Socorro Chena Domínguez por su amor, tolerancia y apoyo incondicional, a mis adoradas hijas Lorna Patricia y Lorena Dinorah que dieron significado a mi vida, a mis nietos Daniel y Maurizio por su alegría y compañía.

AGRADECIMIENTOS

Al Instituto Politécnico Nacional que me abrió sus puertas para ser parte de esta institución como alumno de maestría y continuar con mi formación en el área de investigación.

Al personal médico, paramédico, administrativo del Hospital General Dr. Manuel Gea González a quien orgullosamente pertenezco por su apoyo en la realización de este proyecto.

A los niños y sus padres que formaron parte y colaboraron en la investigación.

Al Dr. Gerardo Reyes García por su asesoría y crítica a este trabajo

A la M. en C. Maria de Lourdes Suárez Roa por su amistad y apoyo y en la elaboración del presente trabajo

Al Dr. Juan Asbún Bojallil por su apoyo y asesoría en el presente trabajo.

Al M. en C. Francisco Galán Herrera por sus enseñanzas y apoyo en la terminación del presente trabajo

A La M. V. Z. Elizabeth Álvarez Verona por su apoyo y amistad.

Este trabajo fue realizado en el Hospital General Dr. Manuel Gea González y en la Sección de Estudios de Postgrado e Investigación de la Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional bajo la Dirección del Dr. Gerardo Reyes García.

INDICE

Glosario.....	9
Relación de figuras y tablas	10
Resumen	11
Abstract	12
1. Introducción.....	13
2. Antecedentes	16
2.1. Generalidades de dolor.....	16
2.2. Dolor en la edad pediátrica.....	19
2.3. Evaluación del dolor en la edad pediátrica.....	20
2.4. La cirugía como causa de dolor en la edad pediátrica.....	22
2.5. Cirugía ambulatoria en pediatría.....	23
2.6. Control del dolor postoperatorio en pacientes pediátricos sometidos a cirugía ambulatoria.....	24
2.6.1. Ensayos clínicos relacionados al incremento de la eficacia en la analgesia postoperatoria en pacientes pediátricos sometidos a cirugía ambulatoria.....	28
2.6.2. Efectos analgésicos de vitaminas neurotropas.....	30
2.6.2.1. Mecanismo de acción de vitaminas neurotropas.....	33
3. Justificación.....	35
4. Hipótesis.....	37
5. Objetivos.....	38
5.1. Objetivo General.....	38
5.2. Objetivos Particulares	38
6. Material y Métodos.....	39
6.1. Tipo de estudio.....	39
6.2. Ubicación temporal y espacial.....	39
6.3. Criterios de selección de la muestra.....	39
6.4. Variables.....	41

6.5. Tamaño de la muestra.....	42
6.6. Procedimiento.....	42
6.7. Análisis estadístico.....	43
6.8. Descripción operativa del estudio.....	44
7. Resultados	47
8. Discusión.....	54
9. Conclusiones.....	59
10. Perspectivas.....	60
11. Bibliografía	61
12. Anexos	69
12.1. Anexo No. 1	69
12.2. Anexo No. 2	70

GLOSARIO

NMDA	N-metil-D-aspartato
AMPA	ácido alfa-amino-β- hidroxil-5-metiloxazol-4-ácido propiónico
AINES	Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos
B1	Tiamina
B6	Piridoxina
B12	Cianocobalamina
Neurotropas	Vitaminas B1, B6, B12
Naloxona	Antagonista de los receptores opioides
GABA	Gamaaminobutírico

RELACION DE FIGURAS Y TABLAS

Cuadro 1.	Sustancias sensibilizadoras de nociceptores.....	17
Figura 1.	Escala del dolor Wong y Baker (1988) para niños de 3 a 18 años...	22
Tabla 1.	Distribución por sexo en relación al tipo de cirugía y tratamiento Administrado.....	47
Tabla 2.	Datos relacionados con la edad por tipo de cirugía y esquema terapéutico.....	48
Tabla 3.	Datos relacionados con el peso por tipo de cirugía y esquema terapéutico.....	49
Tabla 4.	Diferencia en las escalas de dolor a través del tiempo, dependiendo del esquema terapéutico para cada tipo de cirugía	50
Tabla 5.	Resultados en relación al tiempo de alta en las diferentes cirugías con los diferentes esquemas terapéuticos administrados	53
Gráfica 1.	Diferencias en la evaluación de la primera escala visual del dolor tomada en el postoperatorio, dependiendo del esquema terapéutico para cada tipo de cirugía.....	51
Gráfica 2.	Diferencias en la evaluación de la tercera escala visual del dolor, dependiendo del esquema terapéutico para cada tipo de cirugía.....	52

RESUMEN

Los diferentes esquemas de manejo para la analgesia postoperatoria en la edad pediátrica que se emplea en la actualidad, demuestra la falta de estudios clínicos controlados para establecer una terapéutica segura y eficaz. Este punto es fundamental, ya que el implemento de un esquema terapéutico adecuado aportaría una recuperación satisfactoria del paciente para ser dado de alta en forma temprana y sin molestias. El objetivo de este ensayo clínico controlado aleatorizado fue determinar la eficacia y seguridad analgésica del acetaminofeno + vitaminas del complejo B administradas por vía oral, en pacientes pediátricos sometidos a cirugía ambulatoria. La muestra fue de 56 niños atendidos en el Hospital General Dr. Manuel Gea González con patología de hernia inguinal, criptorquidia, fimosis y amigdalitis crónica. En la comparación de los esquemas terapéuticos para determinar la eficacia se utilizó estadística descriptiva e inferencial (ANOVA y t de student) $p < 0.05$. Dentro de nuestros resultados ambos esquemas demostraron su eficacia al no observarse una diferencia estadísticamente significativa, sin embargo el grupo al que le fue administrado la combinación de acetaminofeno mas el complejo B presentaron una escala de dolor ≤ 1 al ser dados de alta ($p = 0.060$).

Conclusiones. El acetaminofeno es un medicamento seguro y eficaz en niños sometidos a cirugía ambulatoria. Existe un efecto adyuvante de las vitaminas del complejo B demostrado en mejores escores de dolor al ser dados de alta.

ABSTRACT

Different schemes for managing postoperative analgesia in the pediatric age that is used at present, reflecting the lack of controlled clinical studies to establish a safe and effective therapeutic. This point is critical because the implement of an appropriate therapeutic scheme would be reflected in a patient's successful recovery, an early discharge and without disruption. The objective was determined the efficacy and safety of the analgesic acetaminophen + B vitamins administered orally, in pediatric patients undergoing outpatient surgery. The sample was 56 children, served in the General Hospital "Dr. Manuel Gea Gonzalez" with inguinal hernia, cryptorchidism, phimosis and chronic tonsillitis. To determine the efficacy of the therapeutic scheme descriptive and inferential statistics (ANOVA and Student's t-test $p < 0.05$) were used. In our results both therapeutic scheme were equally effective and there were not sadistic significance, the children's who received the combination of acetaminophen + vitamins B1, B6 and B12 had the pain scale ≤ 1 ($p = 0.060$) at time of discharge.

Conclusions. The acetaminophen continues to be an effective analgesic without adverse reactions in ambulatory surgery. Enhance of vitamins B1, B6 and B12 to improve the efficacy of the analgesic effect of the acetaminophen was probed in the pain scale at time of discharge.

1. INTRODUCCIÓN

El dolor en la edad pediátrica difiere del adulto en que el niño es un organismo que se encuentra en crecimiento y desarrollo y por lo tanto es más lábil ante los estímulos dolorosos y su homeostasis es alterada fácilmente, lo cual debe ser atendido con oportunidad para evitar complicaciones. Además el componente emocional al dolor es muy fuerte en los niños y debe ser tomado en cuenta por el personal de salud para que no deje memoria del mismo.

El dolor en los niños empezó a ser estudiado en los últimos años cambiando los paradigmas sugieren que el recién nacido y lactante no percibían el dolor y por lo tanto no requerían de manejo analgésico. Actualmente se sabe que desde la décima semana del embarazo el feto es capaz de percibir el dolor (Anand y Grunau, 1997), constituyéndose en una responsabilidad ética del personal de salud el evitar el sufrimiento en el niño ocasionado por el dolor y realizar los ensayos clínicos necesarios para encontrar mejores esquemas de tratamiento.

El dolor agudo es uno de los estímulos adversos más comunes que experimentan los niños durante los procedimientos quirúrgicos y se encuentra asociado con un aumento de la ansiedad, síntomas somáticos y aumento del estrés de los padres.

Los grandes avances en cirugía pediátrica han sido paralelos al descubrimiento de analgésicos más eficaces y seguros permitiendo realizar cirugías mayores desde edades tempranas (Anand y Hickey, 1992).

El manejo adecuado del dolor permitió llevar a cabo la cirugía ambulatoria con la cual se disminuyeron los costos de hospitalización, las infecciones y la

reintegración temprana del niño a su núcleo familiar, disminuyendo el estrés ocasionado por la separación.

Los analgésicos que deben ser utilizados en cirugía ambulatoria deben de ser seguros y eficaces para que permitan al niño ser dado de alta en forma temprana. En consecuencia, los analgésicos opioides y los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos deberían de ser descartados debido a sus efectos colaterales quedando el acetaminofeno como única opción de tratamiento, sin embargo los ensayos clínicos realizados en niños han comparado el acetaminofeno contra el acetaminofeno combinando con un antiinflamatorio no esteroideo como el ketoralaco, ibuprofeno o diclofenaco, reportando una mayor eficacia analgésica en pacientes operados de amigdalectomía (Anderson y Haynes, 1999; Anderson y Woolard, 2000).

Recientemente se estudió el efecto analgésico de las vitaminas neurotropas (vitamina B1, B6 y B12) en el dolor agudo y en estudios preclínicos se encontró que al asociarlas con el acetaminofeno aumenta la eficacia analgésica, lo que nos llevó a realizar el siguiente ensayo clínico controlado y determinar si dicha asociación es segura y aumenta la eficacia analgésica en niños sometidos a diferentes tipos de cirugía ambulatoria.

Para evaluar los resultados de los ensayos clínicos es necesario contar con una escala de dolor que sea comprendida por los niños, ya que el dolor es subjetivo y el medirlo depende primordialmente del reporte verbal de los pacientes, sin embargo el componente emocional y la amplia variación en la experiencia con el dolor entre los individuos dependiendo de sus experiencias o intervenciones previas lo hace complicado. Nosotros decidimos utilizar la escala visual de dolor

de Wong- Baker por considerarla sencilla, práctica y aplicable a niños mexicanos que acuden a nuestro hospital.

Los datos obtenidos en el presente estudio así como los reportados en estudios previos con analgésicos son difíciles de interpretar porque la importancia clínica de los resultados no siempre es obvia. Determinar la importancia clínica requiere de información acerca del grado de cambio en el tiempo. Los resultados deben ser analizados y las diferencias deben ser evaluadas por su significancia.

No existen antecedentes de un estudio previo realizado en el Hospital General Dr. Manuel Gea González en niños sometidos a cirugía ambulatoria. La investigación podría beneficiar a la institución ya que son medicamentos seguros y de bajo costo.

2. ANTECEDENTES

2.1. Generalidades de dolor

La Asociación Internacional para el estudio del dolor, define éste como “Una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con una lesión tisular real o potencial” (Ting, 1999).

La experiencia dolorosa se divide en:

- 1.- Recepción del estímulo doloroso y conducción del impulso por las fibras aferentes primarias.
- 2.- Percepción del dolor en centros superiores.
- 3.- Reacciones al dolor a) físico, b) emocional, c) psicológico.

El dolor se inicia con la presencia de un estímulo que rompe con la integridad del tejido o de la irrigación vascular, que puede ser directa o indirecta seguido de una respuesta autónoma (cambios en la presión arterial, frecuencia cardíaca) y hormonal (secreción de la glándula suprarrenal e hipófisis) finalizando con la generación subjetiva del dolor.

El dolor se percibe después del daño tisular ocasionando la liberación de neurotransmisores (Cuadro 1) y la activación de los nociceptores, que se traduce en energía que genera potenciales de acción.

Los nociceptores responden a una gran variedad de estímulos nocivos (químicos, térmicos, etc.) y están constituidos por terminaciones nerviosas libres no encapsuladas que se localizan junto a vasos pequeños y mastocitos, formando una unidad funcional. Las fibras nerviosas de los nociceptores se clasifican en A

delta mielinizadas, que al activarse producen una sensación leve de cosquilleo o picazón (primer dolor) y las C no mielinizadas, que producen una sensación de quemadura mal localizada (segundo dolor). Se describe un “nociceptor silencioso” que puede ser activado únicamente por inflamación o posterior al daño tisular. Se estima que el 40% de las fibras C y el 30% de las fibras A delta corresponden a este tipo (Sorkin, 1999).

Cuadro 1. Sustancias sensibilizadoras de nociceptores.

SUBSTANCIA	ORIGEN
Sustancia P	Terminaciones nerviosas
Bradicinina	Plasma
Histamina	Plaquetas, mastocitos
Prostaglandinas	Ácido araquidónico (Células dañadas)
Interleucinas	Mastocitos
Factor de necrosis tumoral	Mastocitos

En lo referente a la neurotransmisión primaria por las fibras aferentes, muchas de las fibras C y A delta contienen aminoácidos excitatorios como aspartato y glutamato, así como una variedad de neuropéptidos incluyendo SP, colecistocinina (CCK), galanina, somatostatina y otras. Estas sustancias están localizadas en las terminales y cada una puede ser liberada en forma independiente. La liberación de los aminoácidos puede ser seguida de un estímulo de baja intensidad que active únicamente las fibras mielinizadas A delta.

Los estímulos dolorosos son transmitidos por fibras nerviosas de tipo A delta a velocidades de 5 a 40 metros por segundo, mientras que las fibras C transmiten a velocidades de 2 metros por segundo. Las fibras nerviosas que conducen el estímulo doloroso entran en la médula siguiendo las raíces posteriores, ascienden de uno a seis segmentos por el tracto de Lissauer y luego terminan en neuronas de segundo orden en las astas posteriores de la sustancia gris medular (Mathews, 1999). Las neuronas de segundo orden dan origen a fibras que inmediatamente cruzan en la comisura anterior de la médula y se dirigen hacia arriba siguiendo el tracto espinotalámico lateral para acabar en el complejo ventrobasal y regiones vecinas del tálamo. Las neuronas de tercer orden situadas en el tálamo transmiten impulsos a la corteza cerebral. Se considera que únicamente los impulsos dolorosos que llegan al tálamo y otros centros diencefálicos causan la percepción consciente del dolor (Guyton, 2000).

Anand y colaboradores (1997) identificaron que en la respuesta al dolor hay componentes metabólicos, hormonales y hemodinámicos. Esta cascada neuroendocrina libera catecolaminas, hormonas adrenocorticales, glucagon y otras hormonas catabólicas lo que resulta en un aumento en el consumo de oxígeno, mayor producción de bióxido de carbono, hiperglucemia y un estado catabólico severo con un balance nitrogenado negativo. La magnitud de la respuesta está relacionada con la morbilidad y mortalidad.

Tres componentes caracterizan la experiencia del dolor

- 1) El componente sensorial –discriminador, que precisa el estímulo doloroso en términos de intensidad, localización y duración.
- 2) El componente emocional y de motivación que va asociado a los comportamientos complejos y a las respuestas emocionales (ansiedad o depresión) y a la “necesidad” de limitar la duración e intensidad de la estimulación dolorosa.
- 3) El componente cognitivo, que permite interpretar y relacionar la experiencia dolorosa con su contexto ambiental, biológico y psicosocial comparándolo con experiencias anteriores similares.

2.2. Dolor en la edad pediátrica

Durante muchos años se tuvo presente una serie de paradigmas con respecto a la percepción del dolor en los niños, el cual se consideraba inexistente por conceptos como “el dolor no queda memorizado” o “el dolor es subjetivo y no cuantificable” interpretando la manifestación de este como simple angustia.

Sin embargo la aportación de numerosos estudios en los últimos diez años concluye que los niños tienen la capacidad orgánica para percibir el dolor desde la vigésima semana de la gestación, con el desarrollo posterior de las vías inhibitoras del dolor (Anand, 1997; Schechter, 1989).

El componente emocional del dolor es muy fuerte en los niños. La ausencia de los padres, objetos que le dan seguridad y el medio familiar, pueden ser percibidos por el niño como el dolor de una incisión quirúrgica, La incomodidad que les

causan las inyecciones y evitar su aplicación, en muchas ocasiones provoca la falta de confianza de los niños para no referir la presencia de dolor a los adultos.

Los niños representan una población con características especiales que deben ser tomadas en cuenta por el personal de salud.

Las experiencias dolorosas se asocian a acontecimientos ampliamente distribuidos y eminentemente variables que tienen lugar en el sistema nervioso periférico y central. Los cambios fisiológicos provocados por un dolor dependen de características como intensidad, duración, carácter agudo, repetitivo o crónico, origen visceral o somático y efectos a largo plazo, de su contexto que incluye estado de vigilia-sueño, actividades asociadas, medio ambiente y de las características del paciente que engloban la edad, raza, sexo, desarrollo cognitivo, contexto cultural, características psicológicas, enfermedad, experiencias anteriores sobre el dolor, contexto emocional y su interpretación del dolor. Todos estos factores tienen efectos variables, pero significativos sobre “el contenido perceptivo” de la experiencia dolorosa (Cardona-Duque, 2003).

2.3. Evaluación del dolor en la edad pediátrica

La evaluación del dolor en el niño se realiza mediante la observación de su comportamiento, las alteraciones de sus capacidades fisiológicas y de comunicación en relación a la edad. Después de los 3 años de edad, los niños son competentes para proveer información sobre la localización, intensidad y tolerabilidad del dolor. En niños estoicos o deprimidos, la presencia de dolor

severo físico o emocional, existe, sin embargo pueden no manifestarlo. Los niños con problemas de aprendizaje pueden tener dificultades para expresar el dolor.

La evaluación de la intensidad del dolor en el niño es importante como principal factor para determinar y aplicar el tratamiento. De los métodos para evaluar el dolor en niños se encuentra La escala de Oucher (escalas de los “¡Ay!”), desarrollada por Judy Beyer (1987) utiliza rostros de niños en fotografías que representan la distintas intensidades del dolor, para niños entre tres y doce años. Esta escala ha sido validada en diferentes años (Beyer, 1989; Beyer, 1998) y se considera sensible a las modificaciones del dolor provocadas por los analgésicos. Otra escala utilizada es la propuesta por Wong y Baker (1988) que consiste en 6 dibujos que representan caras de niños diseñadas por expertos, probadas y validadas estadísticamente con aplicación en niños de tres a 18 años (Figura 1). El dolor agudo es uno de los estímulos adversos más comunes que experimentan los niños durante los procedimientos quirúrgicos y se encuentra asociado con un aumento de la ansiedad, síntomas somáticos y el estrés que manifiestan los padres.

Figura 1

ESCALA DE DOLOR DE WONG-BAKER



CARA 0 SE SIENTE MUY FELIZ PORQUE NO TIENE DOLOR
CARA 1 TIENE UN POCO DE DOLOR
CARA 2 TIENE UN POQUITO MÁS DE DOLOR
CARA 3 TIENE MÁS DOLOR
CARA 4 TIENE MUCHO DOLOR
CARA 5 TIENE EL DOLOR MÁS FUERTE QUE USTED PUEDA IMAGINAR. AUNQUE NO TIENE QUE ESTAR LLORANDO PARA SENTIRSE ASÍ DE MAL.

PÍDALE A LA PERSONA QUE ESCOJA LA CARA QUE MEJOR DESCRIBA SU PROPIO DOLOR.

2.4. La cirugía como causa de dolor en la edad pediátrica

El dolor agudo es uno de los estímulos adversos más comunes que experimentan los niños durante los procedimientos quirúrgicos y se encuentra asociado con un aumento de la ansiedad, síntomas somáticos y el estrés que manifiestan los padres. Numerosos mitos y la falta de conocimientos de los responsables de los niños para manejar estas situaciones, contribuyen a las fallas de un manejo

efectivo. El dolor es una experiencia subjetiva multifactorial y como tal debe ser valorada y tratada.

El eliminar o disminuir el dolor y sufrimiento principalmente en los niños es un compromiso del médico, ya que el adecuado manejo del dolor reduce tanto la morbilidad como la mortalidad (Anand, 1992).

La falta de una terapéutica adecuada para el tratamiento del dolor postoperatorio en los niños, fue claramente el primer problema que demostró y constituyó la piedra angular del movimiento orientado a reducir el dolor y el sufrimiento de los niños (Cummings, 1996). El dolor, la respuesta al tratamiento y los efectos adversos deben ser monitorizados y documentados en forma clara. Los planes para manejar el dolor postoperatorio deben ser discutidos con la familia, incluyendo el tipo de analgésico, la dosis y las vías de administración (Manjushree, 2000).

2.5. Cirugía ambulatoria en pediatría

En los últimos 10 años más del 70% de la cirugía electiva en los Estados Unidos Mexicanos se lleva a cabo como ambulatoria y la relación costo-efectividad es actualmente reconocida. Los resultados disponibles confirman la seguridad de este tipo de cirugía y se pronostica el incremento del número de intervenciones bajo esta modalidad (Guzmán, 1995). Las prioridades para el éxito de la cirugía ambulatoria son: alerta, ambulación, analgesia y alimentación. El dolor postoperatorio es una de las principales barreras para aumentar el número de

procedimientos, ya que puede conducir a complicaciones como náusea o vómito y retrasar el alta del paciente (Rawal, 2001; Chung, 1995).

El control postoperatorio óptimo del dolor en cirugía ambulatoria debe ser efectivo y seguro, producir mínimos efectos colaterales, con una recuperación rápida que permita realizar actividades normales y a su vez pueda ser fácilmente manejado por los pacientes después del alta (Pavlin, 1998). El aliviar el dolor postoperatorio reduce las respuestas nociceptivas que influyen adversamente en el organismo y aumentan la morbilidad (Cardona-Duque, 2003).

El escaso número de ensayos clínicos orientados al tratamiento eficaz del dolor en la edad pediátrica, pone en evidencia la falta de reconocimiento, importancia y desarrollo de nuevas técnicas analgésicas para este problema (Yaster, 1995).

2.6. Control del dolor postoperatorio en pacientes pediátricos sometidos a Cirugía ambulatoria

Para el manejo del dolor postoperatorio moderado o intenso en los niños pueden utilizarse analgésicos opioides como el fentanilo y la morfina. Sin embargo, su uso se ve limitado por sus efectos colaterales como la depresión respiratoria, íleo paralítico y vómito. Aunque los analgésicos opioides continúan jugando un papel importante en el manejo del dolor moderado a severo después de la cirugía (Valdivieso, 1999).

Dentro de los analgésicos no opioides se encuentra el acetaminofeno y los antiinflamatorios no esteroideos.

Los antiinflamatorios no esteroideos como el ibuprofeno, ketorolaco, diclofenaco entre otros (Zacharias, 1998), actúan a través de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, específicamente de la ciclooxigenasa (COX), lo que reduce la producción de mediadores en la respuesta inflamatoria aguda, disminuyendo la respuesta de los receptores periféricos (Raja, 1988). Como efectos secundarios se encuentran los gastrointestinales por irritación local y atrapamiento del fármaco en las células gástricas produciendo síntomas como dolor abdominal, náuseas, vómitos, esofagitis, gastritis, diarrea y sangrado intestinal macro o microscópico por lo que se recomienda no administrarse con el estómago vacío (Ivery, 1988; Voigt, 1987). La disminución de la síntesis de tromboxano disminuye la agregación plaquetaria y como consecuencia aumenta el tiempo de hemorragia. Pueden producir retención de sodio, potasio e hipertensión y pueden provocar hematuria y proteinuria transitoria. (Splinter, 1966).

El acetaminofeno como analgésico no opioide, es uno de los más utilizados. Su administración por vía oral o rectal en dosis terapéuticas, se emplea para el tratamiento postoperatorio de los niños disminuyendo el dolor. Es un metabolito activo de la fenacetina, eficaz como analgésico-antipirético. Sin embargo, su actividad antiinflamatoria es reducida. El mecanismo de acción involucra la inhibición central de la ciclooxigenasa con mínimo efecto en la formación de prostaglandinas periféricas (Bjorkman, 1994). Impide la sensibilización de las neuronas medulares y supramedulares, a nivel del asta dorsal inhibe la sintasa del

óxido nítrico, neurotransmisor que se libera en la activación de las fibras C. Su efecto analgésico es moderado, es bien tolerado y no genera gran parte de los efectos adversos de otros analgésicos como el ácido acetil salicílico. La dosis terapéutica en niños es de 10 a 20 mg/kg cada 6-8 horas (Takemoto 2001). En lo referente a la farmacocinética y metabolismo de este analgésico, más del 95% de su absorción es en el tubo digestivo. La velocidad de absorción se ve afectada si el estómago está ocupado o se ha ingerido meperidina que retrasa el vaciamiento gástrico (Valdivieso-Serna, 1998). La metoclopramida y el cisapride aceleran el vaciamiento gástrico y aumentan la tasa de absorción. En el dolor leve-moderado la vía oral es la de elección. El acetaminofeno carente de efectos gastrointestinales, se administra en ayunas (Clements, 1978). Es útil para el manejo del dolor posquirúrgico en procedimientos menores como amigdalectomía, circuncisión y hernioplastia inguinal (Valdivieso-Serna, 1998).

Su concentración plasmática llega a un máximo en 30 a 90 minutos y la vida media en el plasma es de 3.5 a 5 horas después del consumo de dosis terapéuticas. El acetaminofeno se distribuye de manera relativamente uniforme en casi todos los líquidos corporales. Es variable la unión de este fármaco a proteínas plasmáticas, y solo 20 a 50% pueden ligarse en las concentraciones que se detectan durante la intoxicación aguda. Aproximadamente 90 a 95% se conjuga primariamente con el ácido glucoronido el resto lo hace con ácido sulfúrico o cisteína y se elimina por excreción urinaria a través de diferentes metabolitos. Solo un 3% se elimina sin cambios. Los niños muestran menor capacidad de glucoronidación del acetaminofeno que los adultos. Una proporción pequeña del

fármaco muestra N-hidroxilación mediada por citocromo P450 hasta formar N-acetil-benzoquinoneimina, un producto intermediario fuertemente activo. Este metabolito reacciona en circunstancias normales con los grupos sulfhidrilo de glutatión. Sin embargo, después de la ingestión de grandes dosis de acetaminofeno se forma el metabolito en cantidades que bastan para agotar el glutatión hepático. La sobredosis por lo tanto ocasiona lesión hepática letal (Jackson, 2003).

Estudios de farmacocinética del acetaminofeno determinaron que las concentraciones plasmáticas del fármaco fueron mayores en los pacientes a quienes se les administró por vía rectal que los que lo recibieron por vía oral. Por vía rectal es importante el vehículo base en la absorción, cuando se usa una base lipofílica produce mejores concentraciones en plasma que cuando se usa una base hidrofílica. No se encontraron efectos adversos atribuibles al uso del paracetamol por vía rectal (Cullen, 1989).

Anderson (2000) y Birminham (2001) recomiendan que para cirugía pediátrica la dosis óptima por vía oral o rectal de acetaminofeno consiste de una dosis inicial preoperatorio de 40 mg/kg, seguida por una dosis de 20 mg/kg cada 6-8 horas durante el periodo postoperatorio temprano con lo que se mantienen concentraciones séricas dentro de un rango de 10 a 20 $\mu\text{g/ml}$ sin evidencia de acumulación.

Se llevaron a cabo estudios de farmacocinética y farmacodinamia con acetaminofeno por vía rectal en niños sometidos a adenoamigdalectomía

demostrando una analgesia superior con concentraciones séricas de más de 10.5 $\mu\text{g/ml}$ (Anderson, 1999; Heubi, 1997; Jarde, 1997). Rusy (1995) encontró que una dosis de 35 mg/kg por vía rectal fue tan efectiva como el ketoralaco 1 mg/kg IV al reducir el dolor después de la adenoamigdalectomía. En resumen una sola dosis de acetaminofeno 10 a 20 mg/kg por vía rectal no mejora el dolor postoperatorio. Sin embargo, a la dosis de 40-60 mg si lo hace. Se recomienda administrar el acetaminofeno 40 minutos antes de iniciar la cirugía y cuando es por vía rectal deberá administrarse inmediatamente después de la inducción anestésica (Anderson, 1996). La utilidad del acetaminofeno para controlar el dolor postoperatorio en el niño ha sido comprobado (Schug, 1990).

2.6.1. Ensayos clínicos relacionados al incremento de la eficacia en la analgesia postoperatoria en pacientes pediátricos sometidos a cirugía ambulatoria

La administración de dos analgésicos con diferente mecanismo de acción puede ser más efectiva que el uso individual de los mismos y reducir la necesidad de analgesia suplementaria posterior a la cirugía. Debido a que el acetaminofeno y los AINES tienen diferente mecanismo de acción. Se han realizado diversos estudios para determinar si la combinación de acetaminofeno con uno de los AINES proporciona mejor analgesia.

En un estudio controlado con placebo, aleatorio y doble ciego se examinó el efecto del acetaminofeno y celecoxib administrados en forma individual o combinados en

112 niños sanos sometidos a cirugía otorrinológica. Se formaron 4 grupos: al grupo 1 se le administró placebo, al grupo 2 acetaminofeno, al grupo 3 celecoxib y al grupo 4 la combinación de acetaminofeno+celecoxib durante el postoperatorio. El dolor fue valorado usando la escala verbal de 10 puntos. Se valoró el tiempo de recuperación, la necesidad de rescate analgésico, los efectos colaterales y la satisfacción del paciente. Al evaluar los resultados se encontró que la combinación de acetaminofeno+celecoxib fue significativamente más efectiva que el uso del placebo, acetaminofeno o celecoxib en forma individual (Tijani, 2002).

Otro de los estudios con una muestra de 160 niños a quienes se les practicó adenoamigdalectomía, en forma aleatoria se les administró acetaminofeno a 40 mg/kg, ibuprofeno a 15 mg/kg, la combinación de ambos y placebo por vía rectal inmediatamente después de la inducción de la anestesia. La anestesia se manejó con fentanilo y el rescate analgésico con meperidina después del nivel 3 en la escala de dolor objetivo. El rescate analgésico en casa fue con ibuprofeno. Al analizar los resultados se encontró que los requerimientos de meperidina fueron menores en los que recibieron acetaminofeno ó ibuprofeno o ambos comparado con el grupo que recibió placebo. El tiempo de alta fue mejor con el ibuprofeno. En casa menos niños requirieron de analgésico cuando se utilizó la combinación. Con ibuprofeno hubo menor sedación que con acetaminofeno (Vitanen, 2003).

Romsing (2002) al utilizar la combinación de acetaminofeno más ibuprofeno por vía rectal encontró que proporcionaba mejor analgesia postoperatoria que el uso individual de dichos medicamentos en niños operados de adenoamigdalectomía.

En estudios en que se utilizó acetaminofeno combinado con diclofenaco se encontró que hubo disminución significativa en las escalas de dolor. El tiempo para rescate analgésico aumentó significativamente a 180 minutos cuando se combinó el paracetamol con alguno de los AINES y se redujo el consumo de analgésicos entre el 34 y el 73%. En varios estudios no se encontraron efectos adversos con esta combinación. Sin embargo, pocos estudios han evaluado el tiempo del primer rescate analgésico.

La combinación de acetaminofeno y AINES es ampliamente usado, pero el consenso de mejora la analgesia postoperatoria de esta combinación es aun deficiente (Breivik, 1999; Matthews, 1984; Morton, 1999).

2.6.2. Efectos analgésicos de vitaminas neurotropas

El uso de vitaminas en el tratamiento de las enfermedades osteoarticulares es muy antiguo, hasta el punto de no poder reconocerse con claridad cual fue la base racional de tal indicación médica. En 1950 las vitaminas B1 (tiamina), B6 (piridoxina) y B12 (cianocobalamina) llamadas “neurotropas” aseguraron un sitio en el manejo de algias radicales del tipo de la neuralgia ciática y la cruralgia. A partir de estos estudios terapéuticos, de índole pragmática, se han realizado ensayos para ampliar las indicaciones de las vitaminas B neurotropas en las enfermedades musculares, en las lumbalgias y en la artritis reumatoide. El objetivo principal de la utilización de las vitaminas B neurotropas en las enfermedades mencionadas, es el alivio del dolor.

Estudios preclínicos en ratas como los realizados por Bartoszyk en 1990 y Hanck en 1985 , comprobaron la eficacia antiinflamatoria y analgésica de las vitaminas al utilizar la prueba de carragenina así como Reyes-García 2001 al utilizar la prueba de formalina

Bartoszyk y Wild en 1989, demostraron que la administración oral de vitaminas B1, B2 y B6 tiene un efecto antinociceptivo en el modelo del dolor antiinflamatorio. La aplicación de dosis bajas de tiamina, piridoxina (100–250 mg) y cobalamina (1.2-2.5 mg) hacen posible reducir la dosis de diclofenaco a la mitad para controlar el dolor. En el mismo modelo se logró reducir la dosis de acetaminofeno de 103 a 38 mg/kg por vía oral y de 47 a 34 mg/kg vía oral en el caso del metamizol.

Reyes-García en 2002, observó que la combinación de las vitaminas B1, B6 y B12 potencializan el efecto analgésico del diclofenaco.

Teran en 2006, investiga la interacción analgésica entre acetaminofeno + vitaminas B / metamizol + vitaminas B, administradas por vía oral, determinando el efecto analgésico comprobando la sinergia con ambas combinaciones sugiriendo que pueden ser útiles para tratar el dolor inflamatorio.

Actualmente las vitaminas B neurotropas (B1, B6 y B12), son prescritas frecuentemente de manera empírica en los cuadros clínicos reumáticos, con el objetivo principal de lograr un efecto antiálgico. Estos compuestos han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la lumbalgia, neuralgia cervicobraquial y ciática. En combinación con analgésicos como el acetaminofeno, se utilizan en pacientes

con dolores intensos. En un ensayo clínico multicéntrico, controlado, aleatorizado y doble ciego, en 256 pacientes, se comparó la eficacia de diclofenaco solo contra diclofenaco combinado con vitaminas B neurotropas, en el dolor de origen lumbar. En el grupo de diclofenaco combinado con la vitaminas B (50 mg/día de B1 y B6; 0.25 mg/día de B12) disminuyó el dolor y se redujo la duración del tratamiento en forma estadísticamente significativa ($p < 0.01$) en comparación con el grupo de diclofenaco solo 50mg/día (Schwieger, 1990).

Otro ensayo clínico doble ciego con Vitaminas neurotropas + diclofenaco (neurofenac) frente a diclofenaco, en 190 pacientes con enfermedades reumáticas degenerativas de la columna vertebral, comprobó la eficacia aditiva de las vitaminas B (Lettko, 1986).

En otro estudio, también multicéntrico con 189 pacientes que presentaron lumbalgia, se confirmó que las vitaminas B neurotropas potencializan el efecto antálgico de diclofenaco (Lettko, 1990).

En otro estudio con 418 pacientes se utilizó por vía oral diclofenaco 25 mg + tiamina 50 mg, piridoxina 50 mg y cianocobalamina 0.25 mg contra diclofenaco 25 mg en forma individual. Las pruebas clínicas aportaron suficiente evidencia que la terapia combinada es más efectiva que el diclofenaco para el tratamiento del síndrome doloroso vertebral (Brüggemann, 1990). Al combinar las Vitaminas B + diclofenaco se reducen las reacciones adversas gastrointestinales de este último.

2.6.2.1. Mecanismo de acción de vitaminas neurotropas

Parece que únicamente las vitaminas B1 (tiamina), B6 (piridoxina) y B12 (cobalamina) pueden ejercer un efecto analgésico, independiente de su acción vitamínica, son esenciales como coenzimas en el anabolismo de los neurotransmisores serotonina, noradrenalina y dopamina y juegan un importante papel en el transporte axonal, excitabilidad de las neuronas, y en la síntesis y almacenamiento de los neurotransmisores (Zimmermann, 1990). Aumentan la inhibición aferente posiblemente por un incremento en la síntesis de los neurotransmisores inhibidores en las neuronas centrales.

Las vitaminas neurotropas pueden intensificar el control inhibitorio de las vías aferentes en el asta dorsal de la médula espinal de las ratas, debido posiblemente a un aumento en la síntesis de serotonina, la vitamina B6 puede suprimir directamente la respuesta de las neuronas espinales a los estímulos nociceptivos (Sharma, 1990). También puede aumentar la serotonina en algunas áreas del sistema nervioso central, la inyección intratecal de serotonina tiene efectos analgésicos. La piridoxina al regular a la enzima 5-hidroxitriptofano descarboxilasa puede aumentar el número de receptores de serotonina. En pruebas experimentales en animales, las dosis altas de estas vitaminas administradas solas o en combinación con analgésicos no opioides redujo los reflejos de retiro de las ratas, inhibiendo la conducta nociceptiva y la actividad nociceptiva evocada en las neuronas asta posterior de la médula espinal y en el tálamo (Jurna, 1988;

Jurna, 1990; Fu, 1990). Otras investigaciones indican que la piridoxina y las vitaminas del complejo B aumentan la síntesis y secreción de serotonina en algunas zonas del cerebro.

Estudios de electrofisiología también demostraron que las vitaminas B1, B6 y B12 inhiben la respuesta nociceptiva de las neuronas del asta posterior de la médula espinal y de las neuronas del tálamo (Jurna, 1988; Fu, 1988; Zimmermann, 1989). La deficiencia de piridoxina reduce GABA (gamaaminobutírico) y niveles de serotonina mientras que aumenta los niveles de glutamato en el tálamo y la médula espinal (Sharma, 1990).

Las vitaminas del complejo B pueden producir un efecto antinociceptivo al liberar opioides endógenos o bien al activar los receptores opioides según se demostró en un estudio experimental, al evaluar la actividad analgésica del complejo B en el dolor inflamatorio producido por formalina administrada localmente y en forma sistémica con adición de naloxona. Se encontró que la naloxona que es antagonista de los receptores opioides era capaz de bloquear el efecto antinociceptivo de las vitaminas B. Las vitaminas del complejo B pueden producir o tener efectos antinociceptivo al liberar opioides endógenos o bien activando los receptores de opioides. También su efecto puede ser debido a la liberación de óxido nítrico al activarse la guanililciclase que aumenta GMP-cíclico (Reyes-García, 2002). En el niño los requerimientos diarios de tiamina van de 0.6 a 1.2 mg, de piridoxina de 0.6 a 1.3 mgs y de cianocobalamina de 3 a 5 microgramos. (Marcus, 2003).

3. JUSTIFICACIÓN

Los diferentes esquemas de manejo para la analgesia postoperatoria en la edad pediátrica que se emplea en la actualidad, reflejan la falta de estudios clínicos controlados para establecer una terapéutica segura y eficaz. Este punto es fundamental, ya que el implemento de un esquema terapéutico adecuado se vería reflejado en una recuperación satisfactoria del paciente el cual podría darse de alta temprana y sin molestias.

Dentro de la revisión de la literatura distintos estudios preclínicos han demostrado que la combinación de acetaminofeno + vitaminas B1, B6 y B12 potencializan el efecto analgésico, siendo ambos seguros y sin efectos adversos a dosis terapéuticas.

El realizar ensayos clínicos controlados para valorar la eficacia y seguridad de la analgesia postoperatoria en población pediátrica con la combinación de acetaminofeno + vitaminas B1, B6 y B12, daría la pauta para generar otros tipos de estudios, con el fin de establecer una terapéutica idónea que pueda ser implementada en los distintos nosocomios y generar estudios de fármaco economía, que ayuden a determinar costo-beneficio de su empleo, con lo cual distintas instituciones se verían favorecidas, como al Hospital General “Dr. Manuel Gea González” de la Secretaría de Salud en la Ciudad de México donde se realizan aproximadamente 539 cirugías pediátricas al año, de las cuales el 35% (186 cirugías) son ambulatorias, porcentaje que espera verse incrementado en los próximos años.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la eficacia analgésica de acetaminofeno+complejo B comparada con acetaminofeno en forma individual en pacientes pediátricos sometidos a cirugía ambulatoria?

4. HIPÓTESIS

Considerando que complejo B puede producir un efecto analgésico y a dosis terapéuticas no presentar efectos adversos, entonces su combinación con acetaminofeno será más eficaz que el empleo acetaminofeno en forma individual en el manejo de pacientes pediátricos sometidos a cirugía ambulatoria.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Determinar la eficacia analgésica del acetaminofeno + vitaminas del complejo B administradas pre y postoperatoriamente por vía oral, en pacientes pediátricos sometidos a cirugía ambulatoria.

5.2. Objetivos particulares

- Determinar si hay diferencia en la evaluación de la primera escala visual del dolor tomada dependiendo del esquema terapéutico para cada tipo de cirugía postoperatoria.
- Determinar si hay diferencia en la evaluación de la tercera escala visual del dolor tomada dependiendo del esquema terapéutico para cada tipo de cirugía postoperatoria.
- Determinar si hay diferencia del tiempo de alta con cada esquema terapéutico para cada tipo de cirugía ambulatoria
- Determinar el porcentaje de pacientes que requieran dosis de rescate.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 Tipo de estudio

Ensayo clínico controlado, comparativo, aleatorio, doble ciego.

6.2. Ubicación temporal y espacial

Prospectivo y longitudinal.

6.3. Criterios de selección de la muestra

Nuestra población de estudio fueron niños de 4 a 12 años que como tratamiento requirieron ser sometidos a alguna de las siguientes modalidades de cirugía ambulatoria: hernioplastia inguinal, orquidopexia, circuncisión, amigdalectomía, en el Hospital General Dr. Manuel Gea González con los siguientes criterios.

Criterios de inclusión:

- Niños de 4 a 12 años de edad.
- Peso entre 16 y 32 kilogramos de acuerdo a la edad correspondiente.
- Ambos géneros.
- Patología de hernia inguinal, criptorquidia, fimosis y amigdalitis crónica.

Criterios de no inclusión:

- Niños de 4 a 12 años con cirugías previas.
- Niños con otra patología quirúrgica agregada.
- Niños con enfermedad no quirúrgica agregada.
- Niños que hayan recibido analgésicos 48 horas antes de la cirugía.
- Niños con enfermedad hepática.
- Niños alérgicos a alguno de los medicamentos: acetaminofeno o vitamina B1 (tiamina), B6 (piridoxina) y B12 (cianocobalamina).
- Niños en quienes no se obtenga el consentimiento bajo información.
- Niños con capacidades diferentes

Criterios de eliminación:

- Niños que tengan alguna complicación transoperatoria como alergia a las drogas anestésicas, sangrado o paro cardiorrespiratorio, que obligue a utilizar otras medidas terapéuticas.
- Niños a quienes se les administre durante el transoperatorio algún analgésico.
- Niños a quienes se les practique lavado gástrico dentro de los 90 minutos posteriores a la administración de la primera dosis del medicamento.

6.4. Variables

Variables independientes

- Acetaminofeno
- Acetaminofeno + vitaminas B1, B6 y B12

Variables dependientes

- Escala de dolor
- Tiempo de alta
- Rescate analgésico

Definición de las variables

- Rescate analgésico: administración de otro esquema terapéutico de salvamento (para este estudio se utilizó dipirona) si el niño presenta escores de dolor mayores de 3 dentro de las 4 primeras horas, después de la administración de la primera dosis en el postoperatorio de cualquiera de los esquemas terapéuticos sometidos a estudio (acetaminofeno o de acetaminofeno + vitaminas del complejo B).
- Tiempo de alta: Tiempo transcurrido entre el ingreso del niño a recuperación y el egreso a su domicilio, con las siguientes condiciones cumplidas (aceptar la vía oral, orinar y deambular). Considerando como satisfactoria cuando el alta es dentro de las primeras 4 horas; regular cuando el alta es entre las 4 y 6 horas y deficiente cuando el alta es después de las 6 horas.
- Eficacia: Escor de dolor menor a 2 valorado con la escala visual.
- Efecto adverso: Efecto inesperado relacionado al medicamento

6.5. Tamaño de la muestra

El tamaño de muestra fue calculado para un valor de alfa de 0.05 y una potencia de prueba de 0.80, considerando los errores tipo alfa y beta, se utilizó la siguiente fórmula:

$$N = \frac{(Z\alpha + Z\beta)^2 (2) (Sp)^2}{(d)^2} = \frac{(1.96 + 0.84)^2 (2) (2)^2}{(2)^2} = 14.22$$

Se formaron cuatro grupos con 14 niños cada uno (total de 56 niños), para cada tipo de cirugía ambulatoria (circuncisión, amigdalectomía, hernioplastia inguinal y orquidopexia).

De cada grupo por cirugía a siete de ellos se les aplicó el esquema terapéutico con acetaminofeno y a los restantes el esquema terapéutico de acetaminofeno + vitaminas del complejo B.

La diferencia que se esperaba encontrar entre el grupo de acetaminofeno contra grupo de acetaminofeno + vitaminas del complejo B, correspondía a un 30%.

La forma de asignación de cada uno de los tratamientos será en forma aleatoria sacando de una caja cualquier tratamiento que estarán en frascos de tamaño y características similares, siendo una enfermera la encargada de sacar el frasco y administrar el medicamento al niño.

6.6. Procedimiento

Al grupo experimental se le administró 320 mg de acetaminofeno + Vitaminas del complejo B (tiamina 100 mg, piridoxina 100 mg y cianocobalamina 1 mg) por vía oral y al grupo control se le administró únicamente acetaminofeno en la misma dosis por vía oral. A todos los niños se les administró la dosis terapéutica

calculada entre 10 a 20 mg/Kg./dosis de tal manera que a los niños que pesan 16 Kg. recibieron la dosis máxima y los niños de 32 Kg. la dosis mínima. Se comprobó la estabilidad en la combinación de acetaminofeno + vitaminas del complejo B en su utilización por vía oral

El estudio fue aprobado por el comité de ética del hospital y de acuerdo a la Ley General de Salud título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección II1, investigación con riesgo mayor al mínimo y título segundo, capítulo III, de la investigación en menores de edad o incapaces, Artículos 34-39, se anexa hoja de consentimiento informado. Está apegado a los lineamientos del Código de Helsinki y a las guías de las buenas prácticas clínicas.

6.7. Análisis estadístico

Para el análisis de los datos se utilizó estadística descriptiva como medidas de tendencia central y dispersión: rango, mediana, moda, desviación estándar, proporciones o porcentajes. Para comparación de los esquemas terapéuticos se empleo la prueba estadística Ji cuadrada o exacta de Fisher. Por tener dos muestras se utilizó estadística inferencial utilizando la prueba t de student y análisis de varianza para más de dos grupos.

El nivel de significancia para rechazar la hipótesis nula (H_0) fue de $p < 0.05$.

6.8. Descripción operativa del estudio

- Los niños reclutados fueron familiarizados con la escala visual de dolor (Wong y Baker, 1988).
- Personalmente me encargue con los niños de su entrenamiento y aplicación de la escala visual de dolor.
- La aleatorización para la formación de los grupos para cada esquema de tratamiento. La presentación de los fármacos fue en jarabe, cada frasco estaba etiquetada como A o B, un total de 30 A y 30 B. Tanto el investigador como el paciente estuvieron cegados al tratamiento que le fue administrado.
- Previo al día de su cirugía los pacientes fueron valorados por departamento de anestesia.
- El día de la cirugía se presentaron en ayunas de 8 horas al servicio de admisión. Se ubicaron en el área de preanestesia acompañados por alguno de sus padres.
- La enfermera a cargo administró por vía oral 60 minutos antes de iniciar la cirugía a cada paciente uno de los dos esquemas terapéuticos del estudio.
- La información referente a que medicamento contiene cada una de las letras A o B fue resguardada por una persona ajena al estudio y se dio a conocer cuando se terminó el estudio.
- Quince minutos previos a su ingreso al quirófano se les administró por vía sublingual midazolam 100 a 150 μ /Kg. de peso, en quirófano se colocaron

en la mesa quirúrgica, se les instaló venoclisis con solución mixta 1:1 con cloruro de sodio al 0.9% + glucosa al 5%, 1500 ml/m² se superficie corporal, se monitorizó presión arterial, frecuencia cardiaca, saturación de oxígeno y temperatura.

- Se administró por vía intravenosa atropina a dosis de 10 μ /kg de peso, citrato de fentanilo a 3 μ /kg dosis inicial y de 1 μ /kg como dosis subsecuente a los 40 minutos de iniciada la cirugía y propofol a 2 mg/kg de peso y bromuro de vecuronio 80 μ /kg peso. Se aseguró la vía aérea con intubación endotraqueal o máscara laríngea, y se mantuvo la anestesia con sevoflurano al 2% del Dial y oxígeno a 3 l/min. La pérdida sanguínea fue cuantificada pesando las gasas.
- Una vez terminada la cirugía se administró midazolam 100 a 150 μ /kg de peso así como Ondasetron 0.1 mg/Kg., el niño ingreso a recuperación acompañado del equipo quirúrgico y del anesthesiólogo.
- Uno de los padres fue llamado para permanecer junto a su hijo hasta su alta. El niño permaneció con su línea venosa para paso de solución glucosada al 5%.
- Se monitorizó con oximetría, frecuencia cardiaca y tensión arterial.
- La segunda dosis del esquema terapéutico asignado se administró una vez que el niño se recupero de la anestesia, simultáneamente se llevo a cabo la primer valoración postoperatoria de la escala de dolor de Wong-Baker.
- La segunda y tercera valoración de la escala del dolor de Wong-Baker se aplico cada hora respectivamente.

- El tiempo de recuperación fue determinado cuando el niño cumplió con los criterios de Glasgow (puntaje entre 14 y 15).
- Se vigiló la presencia de vómitos y/o náuseas.
- El momento para el alta del paciente se determinó con la aceptación líquidos por vía oral, con la micción y deambulación sin dificultad.
- Con las condiciones anteriores se retiró la venoclisis y se instruyó a los responsables del paciente (padres o familiares) sobre las indicaciones para el manejo en casa.
- El esquema terapéutico para la analgesia postoperatoria se conservó según el proceso de aleatorización
- Al día siguiente de la cirugía el investigador se comunicó con los padres del paciente para conocer si hubo alguna complicación. En los casos de alguna complicación quirúrgica el niño fue hospitalizado para su vigilancia eliminándose del estudio. Los datos fueron recolectados en una hoja de captura de datos y analizados con el programa estadístico SPSS.

7. RESULTADOS

- **Identificación del código**

Una vez concluido el estudio y con el fin de realizar el análisis de los resultados se abrieron los sobres sellados para identificar el medicamento A y el medicamento B, quedando de la siguiente manera

1. Medicamento A Acetaminofeno + Vitaminas neurotrópicas
2. Medicamento B Acetaminofeno

- **Características de la población de estudio**

La población total del estudio fue de 56 pacientes, correspondiendo 14 para cada tipo de cirugía, cada grupo según el tipo de cirugía se dividió en siete pacientes para el tratamiento A y siete para el tratamiento B. En la Tabla 1 se presenta por tipo de cirugía y tratamiento cuantos fueron hombres y cuantos mujeres.

Tabla 1. Distribución por sexo en relación al tipo de cirugía y tratamiento administrado

Tipo de cirugía	Hombres		Mujeres	
	Medicamento A	Medicamento B	Medicamento A	Medicamento B
Hernioplastia	5	2	2	5
Amigdalectomía	2	2	5	5
Circuncisión	7	7	-----	-----
Criptorquidia	7	7	-----	-----
Total	39		17	

En la Tabla 2 se presentan los datos de edad relacionados con el tipo de cirugía y tratamiento, la edad mínima registrada fue de cinco años y la máxima 12 años, la prueba estadística para evaluar la homogeneidad de la población no fue significativa lo cual nos indica que no hay variación en los diferentes grupos con respecto a la edad.

Tabla 2. Datos relacionados con la edad por tipo de cirugía y esquema terapéutico.

Edad								
n = 56								
	Hernioplastia		Criptorquidea		Circuncisión		Amigdalectomía	
	n = 14		n = 14		n = 14		n = 14	
Caso	A	B	A	B	A	B	A	B
1	12	6	7	9	8	5	9	11
2	10	6	6	6	7	7	6	12
3	6	5	11	12	10	9	10	8
4	11	6	6	8	9	11	8	12
5	6	8	9	12	7	10	9	7
6	12	9	10	6	12	6	10	12
7	12	9	9	6	7	6	10	12
Media (años)	9.8	7.0	8.2	8.4	8.5	7.7	8.8	10.5
Mínima/Máxima	6/12	5/9	6/11	6/12	7/12	5/11	6/10	7/12
DE	2.734	1.633	1.976	2.699	1.902	2.289	1.464	2.149
p*	0.182		0.368		0.383		0.202	

*t de student

En la Tabla 3 se muestran los datos sobre el peso de nuestra población de estudio en relación al tipo de cirugía y tratamiento. El peso de nuestra población en estudio se muestra en la Tabla 3, en relación al tipo de cirugía y medicamento administrado, donde los grupos para hernioplastia, criptorquidia y circuncisión, estadísticamente no hubo significancia, para el grupo de amigdalectomia si se observo una diferencia en la distribución de peso, siendo estadísticamente significativa.

Tabla 3. Datos relacionados con el peso por tipo de cirugía y esquema terapéutico.

Peso (kilogramos)								
n = 56								
	Hernioplastía n = 14		Criptorquídea n = 14		Circuncisión n = 14		Amigdalectomía n = 14	
Caso	A	B	A	B	A	B	A	B
1	32	28	28	30	24	17	32	32
2	32	20	18	20	31	22	29	32
3	20	22	26	32	32	30	32	20
4	32	19	27	24	32	32	32	32
5	20	32	32	32	21	32	32	25
6	32	32	32	22	32	21	32	32
7	32	32	13	18	23	32	32	32
Media (kilogramos)	28.5	26.4	25.1	25.4	27.8	26.5	31.5	29.2
Mínimo/Máximo	20/32	19/32	13/32	18/32	21/32	17/32	29/32	20/32
DE	5.855	5.940	7.128	5.855	4.947	6.373	1.134	4.855
p*	0.767		0.794		0.186		0.007	

*t de student

Para evaluar la eficacia del medicamento A y del medicamento B a través del tiempo y del fármaco intergrupos se determinaron las escalas de dolor para cada tipo de cirugía, considerando la primera medición en el postoperatorio inmediato (I), la segunda medición a la hora (II) y la tercera medición a las dos horas (III) como se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 4. Diferencia en las escalas de dolor a través del tiempo, dependiendo del esquema terapéutico para cada tipo de cirugía

Hernioplastía n = 14							
Medicamento A*				Medicamento B**			
Escala de dolor							
Caso	I	II	III	Caso	I	II	III
1	3	2	2	1	2	2	1
2	2	1	1	2	5	1	1
3	2	1	1	3	5	2	2
4	1	1	1	4	1	2	1
5	0	1	1	5	1	1	1
6	1	1	1	6	1	1	0
7	1	1	0	7	2	1	1

Criptorquídea n = 14							
Medicamento A*				Medicamento B**			
Escala de dolor							
Caso	I	II	III	Caso	I	II	III
1	2	1	1	1	5	2	2
2	5	0	0	2	3	0	2
3	4	2	2	3	3	2	0
4	4	0	0	4	1	0	0
5	5	2	0	5***	2	3	2
6	2	2	1	6	3	2	2
7	1	1	0	7	4	1	1

Circuncisión n = 14							
Medicamento A*				Medicamento B**			
Escala de dolor							
Caso	I	II	III	Caso	I	II	III
1	1	0	0	1	5	1	1
2	0	0	0	2	1	1	1
3	1	1	0	3	5	2	2
4	5	1	0	4	3	0	0
5	1	1	0	5	1	1	0
6	3	2	1	6	5	3	1
7	0	0	0	7	2	2	2

Amigdalectomía n = 14							
Medicamento A*				Medicamento B**			
Escala de dolor							
Caso	I	II	III	Caso	I	II	III
1	4	1	1	1	1	1	2
2	3	0	0	2	2	2	2
3	2	1	1	3	4	2	2
4	4	2	1	4	4	2	2
5	2	2	2	5	3	2	2
6	3	1	1	6	4	2	2
7	3	1	0	7	3	2	2

*Acetaminofeno + vitaminas neurotrópicas

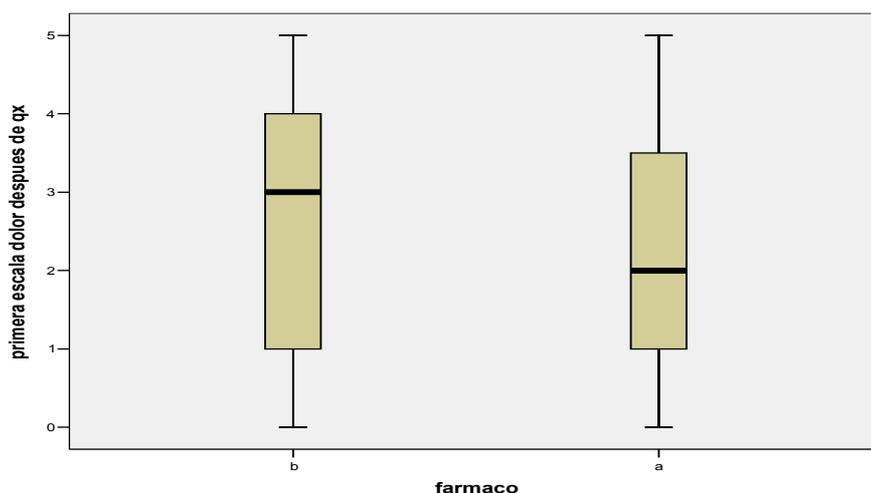
** Acetaminofeno

*** Paciente a quien se dio rescate analgésico

Se realizó estadística inferencial para dos o más muestras con ANOVA por rangos para establecer intra grupos el efecto tiempo el cual fue estadísticamente significativo con una $p=0.001$ y ANOVA por rangos para establecer inter grupos el efecto fármaco encontrando una $p=0.214$.

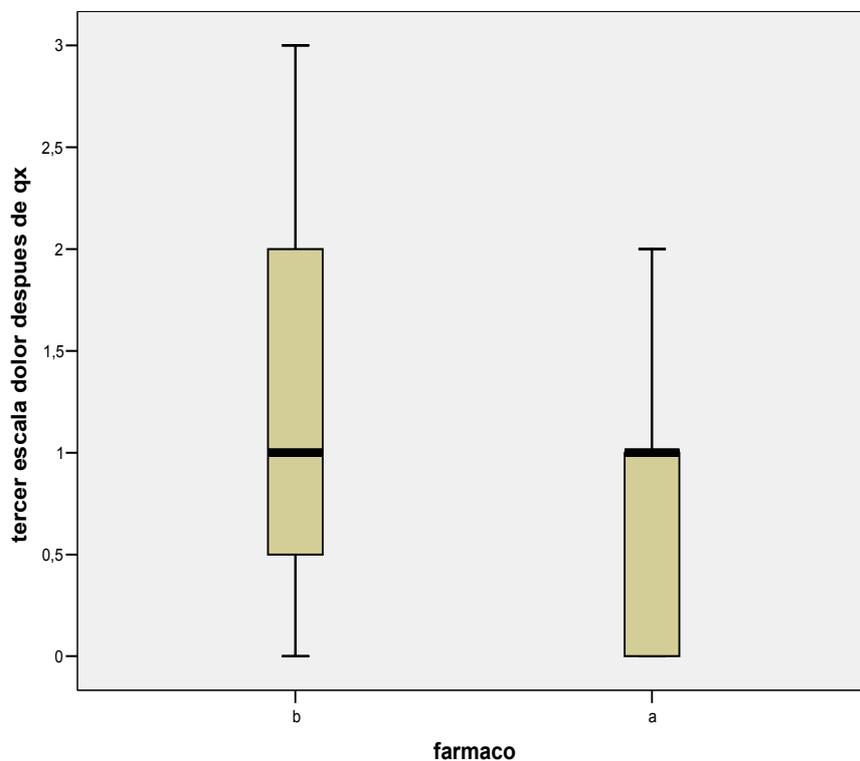
En la evaluación de la primera escala visual de dolor determinada en el postoperatorio inmediato con los diferentes esquemas terapéuticos y para las diferentes tipos de cirugía en la gráfica 1 se observa que de los 28 pacientes que tomaron el medicamento A (acetaminofeno+ complejoB) el 58% tuvieron una escala de dolor de ≤ 2 y de los 28 niños que tomaron el medicamento B (acetaminofeno) el 42% tuvieron una escala de dolor ≤ 2 . La prueba estadística (Ji cuadrada) para evaluar la eficacia de los esquemas terapéuticos aplicados en el preoperatorio fue de $p= 0.224$.

Gráfica 1. Diferencias en la evaluación de la primera escala visual del dolor tomada en el postoperatorio, dependiendo del esquema terapéutico para cada tipo de cirugía.



En relación a la evaluación de la tercera escala visual de dolor, con los diferentes esquemas terapéuticos y para las diferentes tipos de cirugía en la gráfica 2 se observa que de los 28 pacientes que tomaron el medicamento A (acetaminofeno+ complejo B) el 89% tuvieron una escala de dolor de ≤ 1 y de los 28 niños que tomaron el medicamento B (acetaminofeno) el 50% tuvieron una escala de dolor ≤ 1 . La prueba estadística (Ji cuadrada) para evaluar la eficacia de los esquemas terapéuticos al momento del alta del paciente fue de $p= 0.060$.

Gráfica 2. Diferencias en la evaluación de la tercer escala visual del dolor, dependiendo del esquema terapéutico para cada tipo de cirugía.



En la evaluación del tiempo de alta para las diferentes cirugías a nivel estadístico no se observó ninguna diferencia entre los tratamientos aplicados como se muestra en la tabla 5.

Tabla 5. Resultados en relación al tiempo de alta en las diferentes cirugías con los diferentes esquemas terapéuticos administrados

Caso	Hernioplastia n = 14		Orquidopexia N = 14		Circuncisión n = 14		Amigdalectomía n = 14	
	A	B	A	B	A	B	A	B
1	195'	170'	160'	205'	115'	175'	250'	180'
2	205'	155'	200'	230'	100'	200'	155'	140'
3	260'	150'	200'	160'	180'	165'	155'	155
4	215'	225'	175'	120'	170'	240'	125	185
5	245'	195'	185'	205'	215'	180'	225	185
6	190'	220'	170'	270'	160'	255'	170	175
7	165'	210'	230'	150'	270'	130	180	185
Media (minutos)	210.7	189.2	188.5	191.4	171.4	198.5	181.4	170.7
DE	32.714	31.015	23.579	59.553	58.361	41.504	43.274	17.182
*p	.232	.233	.489	.496	.336	.338	.554	.560

*t de student

8. DISCUSIÓN

Los ensayos clínicos reportados para controlar el dolor en niños sometidos a cirugía ambulatoria, se han realizado principalmente en amigdalectomías (Tijani 2002, Romsing 2002, Vitonen, 2003) sin embargo, en la actualidad la frecuencia de otro tipo de cirugías se ha incrementado, siendo dentro de las más habituales las circuncisiones, hernioplastias y orquidopexias, en las cuales las lesiones tisulares y el grado de dolor son diferentes entre sí. En este estudio se abarcaron las cuatro cirugías ambulatorias más frecuentemente realizadas en el Hospital “Dr. Manuel Gea González en niños, con el fin de evaluar la eficacia y seguridad de un nuevo esquema terapéutico conformado por acetaminofeno y vitaminas neurotropas.

La administración del esquema terapéutico seleccionado fue la vía oral, siendo en este estudio bien tolerada por todos los pacientes, al ser menos agresiva y molesta que la vía rectal como lo referido en la literatura (Vitonén, 2002; Romsing, 2003).

Otro punto importante tomado en cuenta en este estudio, fue el componente emocional del dolor, basándonos en función del historial de aprendizaje particular en cada individuo, donde se reporta dolor en situaciones que “objetivamente” no deberían producirlo, es un hecho evidente que todas las mediciones existentes hasta el momento, no discriminan objetivamente entre dolor, ansiedad o temor.

El componente emocional como lo refiere Cardona-Duque, 2003 es muy intenso en los niños y podría convertirse en un sesgo en la evaluación de la escala de dolor, por lo cual se incluyó a niños sin antecedentes previos de ningún tipo cirugía

y su vez la permanencia de los padres con su hijo en el área de recuperación para prevenir ansiedad o temor.

La evaluación del dolor a través de la escala visual análoga propuesta por Wong y Backer en 1988, fue ampliamente comprendida por todos los niños incluidos en este estudio independientemente de la edad. La facilidad de su aplicación y la aceptación por parte de los niños en las diferentes edades justifica su empleo como una herramienta rutinaria en nuestra institución.

En la literatura los ensayos clínicos para el control del dolor en la edad pediátrica realizados por Breivik, 1999; Morton, 1999; Matthews, 1984, se basaron en la combinación de acetaminofeno con AINES (ibuprofeno, ketoralaco, diclofenaco) con resultados satisfactorios en el control del dolor, sin embargo la mayor limitante para su implementación como esquema de tratamiento son sus efectos colaterales.

Otro tipo de estudios a nivel preclínico se han basado en la combinación de complejo B y diferentes analgésicos, como los realizados por Bartoszyk y Wild, 1989, 1990, Brüggemann y cols., 1990, Lettko y cols., 1990, Reyes-García y cols., 2002, Teran F y cols., 2006, entre otros, reportando aumento en la eficacia analgésica. En 1990 en la literatura se reportan dos estudios multicéntricos aleatorizados, doble ciego, uno por Schwieger y cols., y el otro por Lettko y cols. Comparando el empleo del diclofenaco en forma individual contra diclofenaco + vitaminas neurotropas en problemas de lumbalgias, algias radicales y artritis reumatoide, encontrando una disminución en el dolor y tiempo del tratamiento para la combinación, confirmando una potencialización del efecto analgésico del diclofenaco.

Recientemente otro estudio preclínico realizado por Terán-Rosales y cols., se empleó por vía oral, la combinación de vitaminas B neurotropas con acetaminofeno o metamizol, en dolor provocado por medio de la prueba de formalina en ratas, los resultados mostraron una sinergia en ambas combinaciones, con lo cual proponen su utilidad para el manejo del dolor inflamatorio.

En la revisión de la literatura, no se encontró referencias de estudios clínicos que empleen alguna de estas combinaciones para el manejo del dolor postoperatorio en los niños. Sin embargo la importancia de este trabajo que puede considerarse pionero y la base para otro tipo de ensayos clínicos son los resultados obtenidos.

Los aspectos tomados en cuenta para evaluar si la combinación realizada presenta una mayor eficacia analgésica comprendieron el rescate analgésico, la evaluación de la escala del dolor a través del tiempo y el tiempo de alta.

Rescate analgésico: La administración de otro esquema terapéutico de salvamento (dipirona), fue empleado solo en un caso en el grupo de criptorquidea con el medicamento B (acetaminofeno) concluyendo en este punto que ambos tratamientos fueron eficaces ya que mantuvieron a los niños durante el postoperatorio con escalas de dolor entre 0 y 2 hasta que fueron dados de alta.

Tiempo de alta: Todos los pacientes se fueron de alta antes de las 4 horas y ningún paciente fue hospitalizado, concluyendo que en este punto que ambos tratamientos fueron eficaces.

Evaluación de la escala de dolor a través del tiempo: El tercer punto y el más importante para evaluar la eficacia de los tratamientos empleados fue la medición de las escalas de dolor obtenidas a través del tiempo para los diferentes esquemas terapéuticos y por grupo de cirugías. Se realizaron tres mediciones: la

primera en el postoperatorio inmediato la cual se considera como tiempo cero, la segunda a la hora y la tercera medición a las dos horas, momento en que el paciente es dado de alta. Farrat (2000) menciona que el dolor es subjetivo y la medición del dolor depende del reporte verbal de los pacientes, por lo tanto los resultados en la escala de dolor son difíciles de interpretar y la importancia clínica de los mismos no es obvia, además las medidas en la escala de dolor pueden ser interpretadas en forma diferente por los clínicos o investigadores dependiendo de los criterios que apliquen. En nuestro estudio consideramos como eficacia cuando la escala de dolor se mantiene en ≤ 2 desde la primera administración del medicamento (acetaminofeno + complejo B o acetaminofeno) en el postoperatorio inmediato hasta el alta del paciente. Los resultados mostraron que no hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos esquemas terapéuticos y que podemos interpretar como el que ambos esquemas terapéuticos fueron eficaces para los diferentes tipos de cirugía ya que mantuvieron escores de dolor de ≤ 2 y que el acetaminofeno fue eficaz en forma individual para controlar el dolor agudo en niños sometidos a cirugía ambulatoria en procedimientos como la circuncisión, hernioplastia, criptorquídea y amigdalectomía, debiendo tomar en consideración que se trataba de niños que no tenían experiencias de cirugías previas y por lo tanto no existía el componente emocional del dolor. El efecto adyuvante de las vitaminas del complejo B se pudo observar en la medición de la primera escala de dolor determinada en el postoperatorio inmediato en donde el 58% de los niños que recibieron el esquema terapéutico A (acetaminofeno + vitaminas del complejo B) tuvieron escalas de dolor ≤ 2 en comparación al 42 % que recibieron el esquema terapéutica B (acetaminofeno) y el 89% de los niños que recibieron el

esquema terapéutico A fueron dados de alta con una escala de dolor de ≤ 1 en comparación al 11% con el medicamento B. Aun estadísticamente no fue significativo nuestro valor de p fue muy cercano a propuesto, con lo cual se puede sugerir que el complejo B potencializa el efecto analgésico del acetaminofeno.

En el presente estudio no se presentaron reacciones adversas atribuibles al acetaminofeno o a las vitaminas del complejo B considerando ambos medicamentos como seguros.

9. CONCLUSIONES

- El acetaminofeno es un medicamento eficaz en niños sometidos a cirugía ambulatoria en procedimientos como circuncisión, amigdalectomía, orquidopexia y hernioplastia, sin antecedentes de cirugía previa.
- La administración por vía oral de ambos esquemas terapéuticos resultó segura y bien tolerada por los niños.
- Los niños que recibieron las vitaminas del complejo B (B1, B2 y B6) tuvieron mejores escores de dolor en el postoperatorio inmediato y al ser dados de alta.
- Ambos medicamentos fueron seguros ya que no se reportaron eventos adversos.

10. PERSPECTIVAS

- El presente estudio permitirá continuar realizando otros ensayos clínicos para el manejo del dolor postoperatorio en los niños sometidos a cirugía ambulatoria, evaluando otro tipo de cirugías, el factor emocional del dolor y otro grupo de edades.
- Efectuar estudios de fármaco-economía que ayudaran a un mejor manejo del presupuesto en los hospitales públicos y proporcionar el mejor medicamento al menor costo.
- Es probable que el efecto analgésico adyuvante de las vitaminas del complejo B pueda ser demostrado con otro tipo de cirugías o en niños con antecedentes de cirugías previas.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Anand KJ, Hickey PT. Halothane-morphine compared with high-dose sufentanil for anesthesia and postoperative analgesia in neonatal cardiac surgery. *N Engl J Med* 326:1-9, 1992.

Anand KS, Grunau RE. Developmental character and long-term consequences of pain in infants and children. *Child Adolesc Psych Clin North Amer* 6:703-24, 1997.

Anderson B, Kanagasundaram S, Woolard G. Analgesic efficacy of paracetamol in children using tonsillectomy as a pain model. *Anaesth Intens Care* 24:669-73, 1996.

Anderson BJ, Haynes T, Holford NH. Perioperative pharmacodynamics of acetaminophen analgesia in children. *Anesthesiology* 90:411-21, 1999.

Anderson BJ, Woolard GA, Holford HG. Model for size and age changes in the pharmacokinetics of paracetamol in neonates, infants and children. *Br J Clin Pharmacol* 50:125-34, 2000.

Bartoszyk GD, Wild A. B-vitamins potentiate the antinociceptive effect of diclofenac in carrageenin-induced hyperalgesia in the rat tail pressure test. *Neurosci Lett* 101:95-100, 1989.

Bartoszyk GD. Interaction of vitamins B1, B6 y B12 with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and analgesics: animal experiments. *Klin Wochr* 68:121-124, 1990.

Beyer JE, Aradine CR. Patterns of pediatric pain intensity: a methodological investigation of a self-report scale. *Clin J Pain* 3:130-41, 1987.

Beyer JE, Knott CB. Construct validity for a pain assessment tool for African:American and Hispanic children. *J Pediatr Nurs* 13:20-31, 1998.

Beyer JE, Wells N. The assessment of pain in children. *Pediatr Clin North Am* 36:837-854, 1989.

Birmingham PK, Tobin MJ, Fisher DM, Craide TS. Initial and subsequent dosing of rectal acetaminophen in children: a 24-hour pharmacokinetic study of new dose recommendations. *Anesthesiology* 94:385-9, 2001.

Bjorkman R, Hallman KM, Hedner J, Walker PJ. Acetaminophen blocks spinal hyperalgesia induced by NMDA and substance P. *Pain* 57:259-264, 1994.

Breivik EK, Barkvoll P, Skovlund E. Combining diclofenac with acetaminophen or acetaminophen-codeine after oral surgery: a randomized, double-blind single-dose study. *Clin Pharmacol Ther* 66:625-35, 1999.

Brüggemann G, Koehler CO, Koch EMW. Results of a double-blind study: diclofenac + vitamins B1, B6, B12 versus diclofenac in patients with acute symptoms in the lumbar spinal region: a multi-center-study. *Klin Wochenschrift* 68:116-120, 1990.

Cardona-Duque, Castaño-Gaviria. Manejo del dolor posquirúrgico en el Hospital Universitario San Vicente de Paul de Medellín. *Rev Col Anest* 31:111-117, 2003.

Clements JA, Heading RC, Nimmo WS. Kinetics of acetaminophen absorption and gastric emptying in man. *Clin Pharmacol Ther* 24:420-431, 1978.

Cullen S, Kenny D, Ward OC, Sabra K. Paracetamol suppositories: a comparative study. Arch Dis Child 64:1504-5, 1989.

Cummings EA, Reid GJ, Hinley SR, Hatcher JW. Prevalence source of pain in pediatric inpatients. Pain 68:25-31, 1996.

Chung F. Recovery pattern and home-readiness after ambulatory surgery. Anesth Analg 62:808-816, 1995.

Farrat JT, Portenov RK, Berlin JA, Kinman JL, Strom BL. Defining the clinically important difference in pain outcome measures. Pain 88:287-294, 2000.

Fu QG, Carstens E, Stelzer B, Zimmermann M. B vitamins suppress spinal dorsal horn nociceptive neurons in the cat. Neurosci Lett 95:142-147, 1988.

Fu QG, Sandkuhler J, Zimmermann M. B-vitamins enhance afferent inhibitory controls of nociceptive neurons in the rat spinal cord. Klin Wochenschr 68:125-128, 1990.

Guyton AC. Dolor, dolor referido, dolor visceral y cefalea: Tratado de Fisiología Médica. Editado por Guyton 608-620, 2000.

Guzmán J, Reyna M. Cirugía mayor de corta estancia. Rev Med IMSS 33:153-156, 1995.

Hanck A, Weiser H. Analgesic and anti-inflammatory properties of vitamins. Int J Vitam Nutr Res Suppl 27:189-206, 1985.

Heubi JE, Bien JP. Acetaminophen use in children: more is not better. J Pediatr 130:175-177, 1997.

Ivery KJ. Mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric damage. *Am J Med* 84 (suppl 2A):41-49, 1988.

Jarde O, Boccard E. Parenteral versus oral route increases paracetamol efficacy. *Clin Drug Invest* 14:478-81, 1997.

Jackson LR, Morrow JD. Analgésicos-antipiréticos y antiinflamatorios, y fármacos antigotosos: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Editado por Goodman & Gilman 697-730, 2003.

Jurna I, Bonke D. Depression of nociceptive activity evoked in the rat thalamus by vitamin B complex and vitamin B. *Soc Neurosci Abstr* 14:324-328, 1988.

Jurna I, Carlson KH. Suppression of thalamic and spinal nociceptive neuronal response by pyridoxine, thiamine, and cyanocobalamin *Ann NY Acad Sci* 515:492-495, 1990.

Lettko M, Schwieger G, Pudiel V. Resultados en un estudio doble ciego, con neurofenac frente a diclofenaco realizado para demostrar la eficacia aditiva de las vitaminas del grupo B. *Reuma Schmerz Entzündung* 6:22-30, 1986.

Lettko M, Bartoszyk G. Reduced need for diclofenac with concomitant administration of pyridoxine and other B vitamins. *Clinical and experimental studies Ann NY Acad Sci* 585:510-522, 1990.

Manjushree R, Basu SM. Postoperative analgesia in pediatric day case surgery. *Indian Jour Anaesth* 9:123-131, 2000.

Marcus R. Coulston AM. Las Vitaminas: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Editado por Goodman & Gilman 1773-1791, 2003.

Matthews RW, Scully CM, Levers BGH. The efficacy of diclofenac sodium with and without paracetamol in the control of post-surgical dental pain. *Br Dent J* 157:357-9, 1984.

Mathews B. Arco reflejo, órganos receptores, sensaciones cutáneas y cinestésicas: Bases Fisiológicas de la Práctica Médica. Editado por Best & Taylor 1141-53, 1999.

Morton NS, O'Brien K. Analgesic efficacy of paracetamol and diclofenac in children receiving PCA morphine. *Br J Anaesth* 82:715-7, 1999.

Pavlin DJ, Rapp SE, Polissar NL. Factors affecting discharge time in adult outpatients. *Anesth Analg.* 87:816-26, 1998.

Raja SN, Meyer RA, Campbell JN. Peripheral mechanisms of somatic pain. *Anesthesiology* 68:571-590, 1988.

Rawal N. Analgesia en cirugía mayor ambulatoria. *Br J Anaesth* 87:73-87, 2001.

Reyes-Garcia G, Medina-Santillán R, Terán-Rosales F, Castillo-Henkel C, Rodríguez Silverio J, Torres-López JE, Ochoa-Cetina L, Medina-Tato DA, Granados-Soto V. Analgesic effect of B-vitamins in formalin-induced inflammatory pain. *Proc West Pharmacol Soc* 44:139-140, 2001.

Reyes-Garcia G, Medina-Santillán R, Terán-Rosales F, Castillo-Henkel C, Vidal-Cantú GC, Caram-Salas NL, Granados-Soto V. B vitamins increase the anti-hyperalgesic effect of diclofenac in the rat. *Proc West Pharmacol Soc* 45:147-149, 2002.

Reyes-Garcia G, Castillo-Henkel C, Medina-Santillán R, Terán-Rosales F, Granados-Soto V. Mechanisms of analgesic action of B vitamins in formalin-induced inflammatory pain. *Proc West Pharmacol Soc* 45 144-146, 2002.

Romsing J, Moiniche S, Dahal JB. Rectal and parenteral paracetamol, and paracetamol in combination with NSAIDs, for postoperative analgesia. *Br J Anaesth* 88:215-26, 2002.

Rusy LM, Houck CS, Sullivan LJ. A double-blind evaluation of ketorolac tromethamine versus acetaminophen in pediatric tonsillectomy: analgesia and bleeding. *Anesth Analg* 80:226-9, 1995.

Sharma SK, Bolster B, Dakshinamurti K. Effects of pyridoxine on nociceptive thalamic unit activity. *Ann New York Acad Sci* 585:549-554, 1990.

Schechter NL. The undertreatment of pain in children: an overview. *Pediatr ClinNorth Am* 781-94, 1989.

Schug SA, Zech D, Dorr U. Cancer pain management according to WHO analgesic guidelines. *J Pain* 5:27-32, 1990.

Schwieger G, Karl H, Schonhaber E. Relapse prevention of painful vertebral syndromes in follow-up treatment with a combination of vitamins B1, B6 and B12. *Ann NY Acad Sci* 585:540-542, 1990.

Sorkin LS, Wallace MS. Acute pain mechanisms. *Surgical Clinics of North America* 79:213-229, 1999.

Splinter WM, Rhine EJ, Stevens B. Preoperative ketorolac increases bleeding after tonsillectomy in children. *Can J Anaesth* 43:560-3, 1966.

Takemoto CK, Hodding JH. Pediatric Dosage hand Book, editado por Takemoto CK, Hodding JH. 29-32, 2001.

Teran F, Medina R, Reyes Granados V. Synergistic antinociceptive interaction between acetaminophen or metamizol and B vitamins in the formalin test. Drug Development Research 66: 286-294, 2006.

Tijani I, Kevin WK, Rosmus CL. The efficacy of premedication with celecoxib and acetaminophen in preventing pain after otolaryngologic surgery. Anesth Analg 94:1188-93, 2002.

Ting PH, Baroudi D. Post operative pain relief in children. Anesthesiology 91:170-7, 1999.

Valdivieso-Serna. Dolor agudo, analgesia y sedación en el niño (II): farmacocinética y farmacodinamia de los analgésicos no opioides. An Esp Pediatr 48:183-194, 1998.

Valdivieso A. Dolor pediátrico: tratamiento con opioides. Rev. Soc. Esp. Dolor 6: supl. LV.6-81, 1999.

Vitanen H, Tuominen N. Analgesic efficacy of rectal acetaminophen and ibuprofeno alone or in combination for paediatric day case adenoidectomy. Br J Anaesth 91:363-7, 2003.

Voigt J, Kaesberger W, Grün M. Adverse effects of non opioid analgesics in antireumatic therapy. Rheumatol 46 Suppl 1:76-82, 1987.

Wong D, Baker C. Pain in children: comparison of assessment scales. Pediatr Nurs 2:139-150, 1988.

Yaster M. Pain relief. *Pediatrics* 95:427-8, 1995.

Zacharias M. Pain relief in children. *BMJ* 316:1552-1560, 1998.

Zimmermann M, Bartoszyk GD, Bonke D, Jurna I, Wild A. Antinociceptive properties of pyridoxine. Neurophysiological and behavioural findings. *Annals NY Acad Sci* 585: 219-228, 1990.

Anexo 1

Formato para la captura de datos

HOSPITAL GENERAL

DR. MANUEL GEA GONZALEZ

SUBDIRECCIÓN DE CIRUGÍA

HOJA DE CAPTURA DE DATOS

Nombre _____ Edad _____ Sexo _____

Registro _____

Diagnóstico _____

Fecha _____

Cirugía _____

FÁRMACO A Ó B	CALIFICACIÓNÇ ESCALA DE DOLOR ANTES DE CIRUGÍA	HORA DE APLICACIÓN	INICIO ANESTESIA	INICIO CIRUGÍA	TÉRMINO CIRUGÍA	INGRESO RECUPER ACIÓN			
HORA	CALIFICACIÓNÇ ESCALA DE DOLOR	TIEMPO DE RECUPERACIÓN	RESCATE ANALGÉSICO	NAUSEA Y/O VÓMITO	INICIO DE VÍA ORAL	MICCIÓN	DEAMBULA CIÓN	2º DOSIS DE ANALGÉSI CO	ALTA
DOMICILIO	TELEFONO	COMPLICACION							

Anexo 2

Formato de Consentimiento bajo información

HOSPITAL GENERAL
DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ
SUBDIRECCIÓN DE CIRUGÍA

CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN

NOMBRE DEL NIÑO _____ REGISTRO

EDAD _____ SEXO _____ FECHA

DIAGNOSTICO _____
CIRUGÍA _____

La Subdirección de Cirugía realizará una investigación en niños entre 4 y 12 años que requieren de cirugía ambulatoria como: corrección de una hernia inguinal, fimosis, amigdalectomía o criptorquidia. A la mitad de los niños se les dará una hora antes de iniciar el procedimiento quirúrgico, acetaminofeno por vía oral como analgésico

(Medicamentos que alivian el dolor) y a la otra mitad de los niños acetaminofeno + vitaminas del complejo B (B1 tiamina, B6 piridoxina, B12 cianocobalamina) ya que las vitaminas del complejo B pueden aumentar el efecto analgésico del acetaminofeno y por lo tanto el niño tendrá menos dolor después de la cirugía.

TITULO DE LA INVESTIGACIÓN ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICACIA ANALGÉSICA DEL ACETAMINOFENO + COMPLEJO B vs ACETAMINOFENO EN CIRUGÍA PEDIÁTRICA AMBULATORIA.

RESPONSABLE DEL ESTUDIO Dr. Alfonso Galván Montaña Cirujano
Pediatra de este Hospital quien realizará la intervención quirúrgica y será responsable del procedimiento y del estudio.

ANTECEDES Y OBJETIVO

En los últimos años se esta investigando sobre las causas que ocasionan el dolor y como evitarlo. En los niños que son sometidos a cirugía es muy importante controlar el dolor para que tengan una recuperación más rápida y sin molestias. El objetivo principal del estudio será determinar si la asociación de acetaminofeno

+ vitaminas del complejo B (tiamina, piridoxina y cianocobalamina) produce una analgesia postoperatoria más eficaz que el uso individual de acetaminofeno.

Si acepto participar en el estudio tendrá que realizar los siguientes trámites:

- 1.- Acudir para la elaboración de la Historia Clínica y los exámenes de laboratorio
- 2.- Acudir con el Investigador para revisión de los exámenes y fijar la fecha de la cirugía así como entrenar al niño en la escala de dolor que se utilizará en el post-operatorio.
- 3.- Acudir a la valoración anestésica.
- 4.- Acudir puntualmente a la hora indicada para llevar a cabo la cirugía
- 5.- La cirugía y la anestesia se llevará a cabo por especialistas en la forma acostumbrada.
- 6.- Antes de iniciar la cirugía, al azar se dará una hora antes por vía oral 10 ml. De frasco marcado como A o B. Uno de los cuales contiene acetaminofeno y otro contiene acetaminofen + vitaminas del complejo B. El investigador desconoce lo que contiene cada frasco.
- 7.- El niño pasará a recuperación en donde permanecerá bajo vigilancia médica, de enfermería y del padre o la madre, revisando cada hora su frecuencia cardiaca, tensión arterial y temperatura. Se aplicará la escala de dolor que le fue mostrada y enseñada previamente al niño, esta ayudará a decidir el momento en que es necesario aplicar analgésico para controlar el dolor y que el niño se sienta cómodo.
- 8.- El niño será dado de alta cuando haya aceptado dado de alta cuando haya aceptado la vía oral, deambule por si mismo, dándose indicaciones a los padres para el manejo en su domicilio.
- 9.- Se establecerá contacto por vía telefónica al día siguiente de la cirugía para conocer las condiciones generales del niño.

BENEFICIOS: Al participar en el estudio el niño obtendrá como beneficio el tratamiento de su enfermedad por cirujanos y anesthesiólogos certificados y estará bajo el cuidado de enfermeras capacitadas que atenderán cualquier eventualidad, procurando que el niño se encuentre lo más confortable posible.

RIESGOS. Los riesgos son mínimos y estarán relacionadas a una intolerancia o alegría a los medicamentos utilizados y que serán atendidos inmediatamente por el personal médico.

La participación en el estudio es completamente voluntaria, y tengo la libertad de negarme a participar en el mismo sin afectar la atención a la que tengo derecho.

Consiento en participar libremente en el estudio después de haber leído cuidadosamente esta escrito y de haber aclarado todas mis dudas.

Nombre y firma de la madre o padre

Testigos: nombre, dirección, y relación que guarda con el paciente

Nombre y firma del investigador

Ccp Padre o madre.

En caso de queja o comentarios, comunicarse al 56-66-60-21 con el Dr. Simón Kawa K Subdirector de Investigación Biomédica