

UNIVERSIDAD POPULAR AUTÓNOMA DEL ESTADO DE PUEBLA
CENTRO INTERDISCIPLINARIO DE POSGRADOS
INVESTIGACIÓN Y CONSULTORIA



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COORDINACIÓN DE UMAES
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL
GRAL. DE DIV. MANUEL ÁVILA CAMACHO



TÍTULO DE LA TESIS

"ANÁLISIS DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA ASOCIACIÓN DE LIDOCAÍNA Y
SULFATO DE MAGNESIO COMO COADYUVANTE EN EL DOLOR AGUDO DE LOS
PACIENTES ONCOLÓGICOS"

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN

ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA

DR. DIONIGI PIA FIGUEROA

DIRECTORES

DR. HECTOR MAURICIO LÓPEZ SÁNCHEZ
MÉDICO NO FAMILIAR

DRA. IRMA BEATRIZ GONZÁLEZ MERINO
MÉDICO NO FAMILIAR



UPAEP – Secretaría General

Dirección General de Apoyos Académicos

Dirección del Centro de Recursos para el Aprendizaje y la Investigación.

Biblioteca Central - **Karol Wojtyla**

Tesis Digitales Restricciones de uso:

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de textos, imágenes, gráficas, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente de donde la obtuvo mencionando el autor o autores involucrados en el documento.

Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

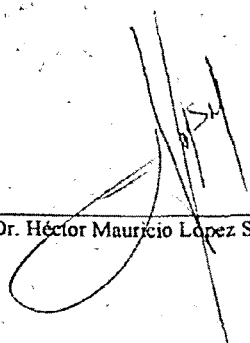
AUTORIZACIÓN DE LA TESIS

El Doctor Héctor Mauricio López Sánchez y la Doctora Irma Beatriz González Merino, directores de la tesis titulada: Análisis de la eficacia y seguridad de la asociación de lidocaína y sulfato de magnesio como coadyuvante en el dolor agudo de los pacientes oncológicos, de el Doctor Dionigi Pia Figueroa, hacemos constar que hemos revisado el contenido científico y la estructura metodológica, por lo que autorizamos su impresión.

ATENTAMENTE

Puebla Pue. a 20 de Noviembre del 2014

DIRECTORES DE LA TESIS



Dr. Héctor Mauricio López Sánchez

Dra. Irma Beatriz González Merino

"ANÁLISIS DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA ASOCIACIÓN DE LIDOCAÍNA Y SULFATO DE MAGNESIO COMO COADYUVANTE EN EL DOLOR AGUDO DE LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS"

Pia Figueroa Dionigi¹, López Sánchez Héctor Mauricio¹, González Merino Irma Beatriz²

¹Hospital de especialidades Centro Médico Nacional "Gral. Div. Manuel Ávila Camacho", IMSS-Puebla; Departamento de Anestesiología. ²Departamento de Pediatría.

OBJETIVO: Analizar la eficacia y seguridad de la lidocaína en combinación con sulfato de magnesio en pacientes oncológicos con dolor agudo moderado a severo.

MATERIAL Y MÉTODOS: Este es un estudio analítico, intervencionista, longitudinal, prospectivo, unicéntrico y homodémico. Se realizó en el Hospital de Especialidades de Puebla, durante el periodo del mes de Septiembre a Noviembre del 2014. Se dividió en 2 grupos al azar que corresponderán al grupo "A" tratados con Lidocaína simple 2mg/Kg más Sulfato de Magnesio 500 mg en infusión intravenosa para una hora, y buprenorfina 1mcg/kg en bolo seguido de buprenorfina en infusión 6mcg/kg/día y grupo "B", se les administró solamente buprenorfina. La medición del dolor se realizó mediante la Escala Visual Análoga.

RESULTADOS: Se incluyeron un total de 30 pacientes para el estudio; 15 se les administró lidocaína y sulfato de magnesio en infusión más buprenorfina (Grupo A), y a otros 15 se les administró solamente la buprenorfina (Grupo B). Se midió el EVA bajo interrogatorio directo a los pacientes, reportando un EVA basal promedio en Grupo A 5.733 y en el Grupo B de 6.533 ($p=0.137$); el EVA una hora después del inicio de infusión en Grupo A fue 3.067 y para el Grupo B 3.733 ($p=0.187$). El EVA a las 6 horas en el Grupo A es de 2 y Grupo B de 3 ($p=0.05$), los valores de EVA promedio a las 12 horas para Grupo A fue 2.133 y para el Grupo B 3.133 ($p=0.05$). A las 24 horas el EVA promedio para el Grupo A fue 1.667 y para el Grupo B 2.667 ($p=0.011$). La diferencia fue estadísticamente significativa solamente para el corte de las 24 horas lo que nos permite establecer que no hay diferencia en la disminución del dolor en promedio entre ambos grupos para las primeras 24 horas, si no hasta la hora 24 posterior infusión.

CONCLUSIÓN. No existe diferencia en la disminución del dolor agudo en los pacientes oncológicos tratados con dosis única de lidocaína y sulfato de magnesio más buprenorfina en las primeras 24 horas posteriores a la infusión del medicamento. Sin embargo si hay diferencia significativa en la disminución del dolor a las 24 horas post infusión en los pacientes tratados con dosis única de lidocaína y sulfato de magnesio más buprenorfina.

INDICE

1. ANTECEDENTES.....	5
1.1 Generales.....	5
1.2 Específicos.....	13
2. JUSTIFICACIÓN.....	16
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
4. PREGUNTA CIENTÍFICA.....	18
5. HIPÓTESIS.....	18
6. OBJETIVOS.....	19
6.1 General.....	19
6.2 Específicos.....	19
7. MATERIAL Y MÉTODO.....	19
7.1 Diseño del estudio.....	19
7.2 Ubicación espacio y tiempo.....	20
7.3 Estrategia de trabajo.....	20
7.4 Marco muestral.....	21
7.4.1 Población fuente.....	21
7.4.2 Población elegida.....	21
7.4.3 Criterios de selección.....	21
7.4.3.1 Criterios de inclusión.....	21
7.4.3.2 Criterios de exclusión.....	21
7.4.3.3 Criterios de eliminación.....	22
7.5 Diseño y tipo de muestreo.....	22
7.6 Tamaño de la muestra.....	22
7.7 Variable y escala de medición.....	23
7.8 Características de la variable.....	26
7.9 Método de recolección de datos.....	26
7.10 Técnica y procedimiento.....	26
7.11 Análisis de datos.....	27
8. LOGÍSTICA.....	27
8.1 Recursos humanos.....	27
8.2 Recursos materiales.....	27
8.3 Recursos financieros.....	27
8.4 Consideraciones éticas.....	28
9. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	29
10. DIAGRAMA DE FLUJO.....	30
11. RESULTADOS.....	31
12. DISCUSIÓN.....	39
13. CONCLUSIONES.....	43
14. ANEXOS.....	
14.1 Carta de consentimiento informado.....	44
14.2 Hoja de recolección de datos.....	45
15. BIGLIOGRAFÍA.....	46

1.- ANTECEDENTES

1.1 ANTECEDENTES GENERALES

El dolor es definido por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor, que es la más aceptada por la comunidad científico médica, así: "Una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con una lesión presente o potencial, o descrita en términos de la misma" (1).

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor define el dolor neuropático como "dolor resultante de daños en el sistema nervioso periférico o central". El dolor neuropático tiene varias características clínicas principales: aparición variable después de la lesión, lancinante y el carácter espontáneo, la asociación con alodinia e hiperestesia, y la suma evocada e hiperpatía (2).

Dolor neuropático: "dolor que surge como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta el sistema somatosensorial". Este tipo de dolor es común, a menudo infradiagnosticado y se asocia con el sufrimiento, la discapacidad, deterioro de la calidad de vida, y el aumento de costos (3).

Los pacientes oncológicos a menudo se presentan con una variedad de síntomas de cáncer, además de dolor, como la fatiga, las náuseas, el insomnio, la caquexia, el estreñimiento, disnea y ansiedad. Estos síntomas pueden agravar el dolor. Por otro lado, el dolor por el cáncer y el dolor del tratamiento pueden afectar a estos síntomas, generando un círculo vicioso.

DOLOR ONCOLÓGICO

El dolor oncológico influye notablemente en la calidad de vida de los pacientes; sin embargo, los avances en el diagnóstico y tratamiento del dolor han aumentado de manera significativa,

al mismo tiempo que los progresos en la detección y tratamiento del cáncer, extendiendo la esperanza de vida en los pacientes oncológicos, que ocupa en la actualidad el 2º lugar de mortalidad en México. Se ha descrito que 1 de cada 5 personas presentará un padecimiento oncológico en alguna etapa de su vida (4).

Cerca del 60% de los pacientes que padecen un cáncer experimenta dolor moderado o intenso durante su enfermedad y esto constituye el principal temor manifestado por ellos y por sus familiares. Si bien el número total de pacientes con dolor por cáncer o síndromes relacionado constituye menos del 5% de la población con dolor agudo o crónico, el dolor canceroso tiene un significado muy especial para los pacientes y sus familias (5).

El dolor ocasionado por cáncer es uno de los más difíciles de tratar debido a su gran complejidad y a todas las estructuras relacionadas, es por ello que es necesario conocer toda la amplitud de tratamientos analgésicos disponibles para paliar adecuadamente el síntoma. Para obtener un porcentaje alto en el alivio del dolor debe manejarse adecuadamente la escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud, la cual consta de tres escalones; algunos autores han sugerido el uso de un cuarto escalón, y en ocasiones, hasta un quinto; en éstos se propone el desarrollo de procedimientos intervencionistas líticos de la cadena simpática, terapias implantables y en el quinto escalón se mencionan procedimientos neuroquirúrgicos para el alivio del dolor, sin dejar de mencionar que el uso adecuado de la combinación de estos conlleva la analgesia multimodal, propiciando un mejor alivio del dolor con mínimos efectos secundarios. El conocimiento adecuado de estos procedimientos mejorará la calidad de vida de nuestros pacientes (4).

El dolor en pacientes con cáncer es de origen multifactorial y complejo, puede estar relacionado principalmente por el tumor mismo hasta en un 90%; de este, un 70% se debe a la invasión tumoral en huesos, tejidos blandos, o estructuras neurales; el 20% por el tratamiento, también conocido como el dolor de procedimiento (efectos secundarios de la radioterapia, quimioterapia, cirugía, venopunción, aspiración de medula ósea, biopsia, endoscopia, etc.); y solo un 10% como consecuencia de procesos no relacionados a la enfermedad propia (6,7).

TIPOS DE DOLOR

El dolor por cáncer puede definirse según su relación temporal en agudo, crónico o incidental, o según su mecanismo fisiológico en somático, visceral o neuropático. El dolor incidental es aquél que aparece al hacer un movimiento, generalmente debido a factores mecánicos (5).

El dolor somático ocurre por la activación de nociceptores en tejidos cutáneos y profundos. El dolor de las metástasis óseas es un ejemplo de este tipo de dolor. El dolor visceral resulta de la infiltración, compresión, distensión o elongación de vísceras torácicas o abdominales. El dolor neuropático ocurre por daño al sistema nervioso central o periférico, por el crecimiento del tumor o por el tratamiento (por ejemplo. plexopatía braquial o lumbosacra por invasión tumoral o como secuela de radioterapia). El dolor somático y visceral responden al tratamiento en mayor o menor medida, en tanto que el dolor neuropático tiende a responder poco al tratamiento, haciendo su manejo muy difícil en algunos pacientes, los que requieren procedimientos anestésicos y neuroquirúrgicos, con fines denervativos la mayoría de las veces (5).

En el dolor por cáncer, la connotación que le confiere la etiología de pronóstico incierto y la expectativa de que se seguirá presentando, hace que la percepción y el sufrimiento que desencadena sea cuantitativa y cualitativamente diferente a la de un dolor agudo benigno. El mal pronóstico de sobrevida hace que estos dolores no sean enfocados en su manejo como lo sería un dolor agudo acompañante de una dolencia no terminal. La importancia de su buen manejo radica en el enorme impacto funcional y emocional que tiene sobre la calidad de vida y la muerte del paciente. Las características que rodean el fallecimiento de un paciente permanecerán en la memoria de sus deudos, así como el nombre del médico que fue capaz de aliviar el dolor o que eludió su responsabilidad frente al paciente (5). Los mecanismos causales de dolor son varios y pueden presentarse aisladamente o combinados. Esto implica que más de un tipo de receptor o de vía de conducción puede estar

involucrado, por lo que para su tratamiento puede ser necesario una combinación de medicamentos o procedimientos.

La OMS propone una terapia escalonada en la elección de fármacos, basándose en que los requerimientos de analgesia a lo largo de la evolución son graduales y que el resultado es mejor cuando se emplea la droga adecuada en la dosis e intervalo correcto. El esquema terapéutico se planifica a modo de una "escalera" de analgésicos y una "baranda" constituida por las otras medidas descritas más adelante donde los analgésicos son incrementados en potencia partiendo por drogas no narcóticas y llegando finalmente a narcóticos fuertes, hasta conseguir el alivio del dolor. Nivel 1: Antiinflamatorios No Esteroideos (AINES) con o sin coadyuvante. Nivel 2: Se agrega un narcótico débil. Nivel 3: Se agrega un narcótico potente. Nivel 4: Intervencionismo (4,5).

Enfoque multimodal para el control del dolor implica la administración de la combinación y, a menudo múltiples analgésicos o modalidades en varios puntos de tiempo durante el curso de la cirugía que incluye preoperatorio (8).

LIDOCAINA

Es un anestésico local de tipo amida, bloqueador selectivo de los canales de sodio, con la intención de aliviar el dolor neuropático crónico. En los nervios lesionados hay un desarrollo anormal, con activación espontánea de canales de sodio en el sitio de lesión del nervio y a lo largo de la vía nerviosa.

Estudios experimentales han indicado que la lidocaína produce analgesia por el bloqueo de canales de iones de sodio periféricos y centrales, en particular en el asta dorsal de la médula, y si se les da IV puede aliviar dolor deferente o dolor central. Investigaciones mas recientes han sugerido que la acción antinociceptiva de lidocaína es más compleja y que la inhibición de descargas ectópicas neuronales es sólo uno de varios mecanismos involucrados.

La lidocaína se metaboliza rápidamente en el hígado y los metabolitos son excretados por vía renal. Los ajustes de dosis pueden ser necesarios en el caso de insuficiencia hepática o renal.

La lidocaína también puede tener un efecto inotrópico negativo y debe ser utilizado con precaución cuando hay antecedentes de insuficiencia cardíaca (9,10).

El dolor neuropático puede ser atribuible a entradas aferentes primarias nociceptivas o no nociceptivas, ó a descargas ectópicas espontáneas sin activación de nociceptores periféricos (11,12).

Las membranas celulares de los nervios periféricos dañados expresan canales de sodio con densidad inusual y producir descargas espontáneas persistentes que mantienen un estado de hiperexcitabilidad central (13). Las descargas ectópicas se pueden iniciar a lo largo del nervio lesionado, en el ganglio de la raíz dorsal, y en neuronas periféricas. La lidocaína inhibe estas descargas eléctricas aberrantes en concentraciones muy por debajo de las necesarias para producir bloqueo de la conducción en nervios (10). Estudios han demostrado que la administración sistémica de los anestésicos locales proporciona la analgesia clínica en una amplia gama de estados de dolor neuropático (11,12).

La acción analgésica final de la lidocaína refleja el aspecto multifactorial de su acción, resultante de la interacción con canales de Sodio (Na^+), y una interacción directa o indirecta con diferentes receptores y vías de transmisión nociceptiva:

1. Antagonista muscarínico
2. Inhibidor de la glicina
3. Reducción de la producción de aminoácidos excitatorios
4. Reducción de la producción de tromboxano A₂
5. La liberación de opioides endógenos
6. Reducción de neuroquininas
7. La liberación de trifosfato de adenosina

En cuanto a la sensibilización central, se ha sugerido un efecto periférico antihiperalgésico de lidocaína en el dolor somático, y efecto central en el dolor neuropático, con el consiguiente

bloqueo de la hiperexcitabilidad central. La dosis intravenosa de lidocaína no debe exceder de la concentración plasmática tóxica de 5 mcg/mL, y las dosis por debajo de 5 mg/kg, administrada lentamente (30 minutos), bajo supervisión, se consideran seguras (14).

El uso clínico de agentes anestésicos locales en el manejo de dolor agudo y crónico ha sido reportado desde los años 1940s y 1950s. El alivio de dolor central neuropático después de una infusión de lidocaína se ha reportado con niveles sanguíneos de 1.5 a 2 mcg/mL, mientras que el manejo de dolor nociceptivo requiere niveles sanguíneos al doble de estos. La eficacia de la lidocaína sistémica en manejo a corto plazo de la neuropatía diabética, dolor intratable por cáncer, dolor postoperatorio, dolor experimental, dolor del muñón y neuralgia post herpética ha sido demostrada previamente (15).

Los estudios han observado una duración variable del efecto analgésico que dura desde unas pocas horas, hasta tanto como unas pocas semanas después de una sola infusión. Una larga duración del efecto analgésico, de confirmarse, podría tener un potencial beneficio en términos de dosis menos frecuentes, además de un perfil más favorable de efectos secundarios. Pertinente para su uso como un adyuvante analgésico, es importante tener en cuenta que, a diferencia de analgésicos regulares que necesitan ser dados "con horario" para lograr una analgesia adecuada, lidocaína se administra durante un periodo de tiempo relativamente corto y, sin embargo, el potencial de alivio dura significativamente más allá de ambos, el periodo de administración y su vida media plasmática (16).

SULFATO DE MAGNESIO

El magnesio inhibe la entrada de calcio en la célula a través un bloqueo no competitivo del receptor de N-metil-daspartato (NMDA). El magnesio y el receptor de NMDA se cree que participan en la modulación del dolor. El magnesio es también un antagonista del calcio fisiológico en diversos canales de voltaje, que puede ser importante en los mecanismos de antinocicepción (17).

Se ha demostrado supresión de la respuesta al dolor neuropático en animales y la mejora de migraña y dolor postoperatorio en los seres humanos cuando se administra por vía intravenosa. Un bolo de cloruro de magnesio (0,16mmol / kg) seguido de una infusión (0,16 mmol /kg / hora) mejora el dolor en algunos, pero no todos los pacientes con dolor neuropático crónico de diversas etiologías.

La infusión intravenosa de sulfato de magnesio mostró una reducción de requerimientos de analgésica postoperatoria y un dosis oral diaria de sulfato de magnesio ha demostrado ser eficaz en el dolor neuropático (18,19).

En ensayos clínicos, el tratamiento con magnesio mejoró los síntomas de la dismenorrea primaria (20), y tenía un efecto beneficioso en los pacientes afectados por migraña menstrual (21), o dolor de cabeza (22). Los pacientes sometidos a cirugía mayor sin suplementos de magnesio están en riesgo de desarrollar hipomagnesemia en las primeras 24 horas postoperatorias (23). Esta disminución se debe probablemente a la gran pérdida de líquidos y el movimiento de fluido entre compartimentos corporales. Por lo tanto, la suplementación perioperatoria de magnesio puede prevenir hipomagnesemia postoperatorio y tener un efecto beneficioso sobre el dolor postoperatorio. Sin embargo, los resultados de ensayos clínicos aleatorizados, ensayos controlados que estudiaban los efectos del magnesio sobre la calidad de la analgesia postoperatoria han sido contradictorios (24,25).

BUPRENORFINA

Buprenorfina se desarrolló originalmente como un analgésico, y es un derivado semisintético de la tebaína, también se clasifica como un derivado de la morfina (26). Es un antagonista de receptor opioide- κ y un agonista potente parcial de receptores opioides- μ .

La tasa de conversión publicada entre morfina oral y buprenorfina SL oscila entre 75:1 a 115:1, es casi tan potente como fentanil (26,27).

El efecto analgésico de la buprenorfina está mediado por su unión y la activación de receptores opioides- μ . La activación de los receptores de opioides- μ también es el principal mecanismo de otros efectos clínicos comunes de la buprenorfina incluyendo, depresión respiratoria, estreñimiento, euforia, y sedación. Aunque la buprenorfina es un agonista parcial en el receptor de opioide- μ , se clasifica como un analgésico fuerte, el cual permite que sea usado para dolor moderado a severo y en el control de analgesia postoperatoria (27).

Debido al gran efecto de primer paso (95%) tras la administración oral, la buprenorfina fue disponible inicialmente como una formulación parenteral o sublingual. El inicio de la analgesia después de la administración sublingual se ha demostrado que se produce dentro de los 15 a 45 minutos, con pico de concentraciones plasmáticas a las dos horas. La vida media de transferencia se estimada en 76 minutos. Su biodisponibilidad media con la dosis sublingual es de 55%. La forma parenteral de buprenorfina tiene una velocidad de inicio de acción en 5 a 15 minutos, ya sea administrada por vía intravenosa (IV) o intramuscular (IM) (28).

La buprenorfina tiene un alta unión a proteínas sobre todo para α -globulina y fracciones β -globulina, dado que la mayoría de los fármacos se unen a la albúmina, no hay riesgo de competencia por las proteínas de unión, lo que resulta en un menor riesgo de interacciones. La buprenorfina se conjuga con ácido glucurónico, lo que explica la baja biodisponibilidad de sólo el 5% en el caso de la administración vía oral. En el hígado, la buprenorfina se metaboliza a norbuprenorfina (N-desalquilbuprenorfina) y buprenorfina glucuronido, esta última tiene ninguna actividad analgésica, norbuprenorfina ejerce una débil acción analgésica. Después de la administración parenteral, las dos terceras partes de la dosis de buprenorfina se excreta sin cambios en las heces y la tercera se metaboliza en el hígado, siendo eliminado en forma de conjugados en la orina o la bilis. En el tratamiento a corto plazo con buprenorfina, no afecta la excreción del fármaco la falla renal terminal (28).

Tanto la sensibilización central y la neuropatía periférica activan la médula rostral ventromedial celular, lo que facilita dolor a través de la lámina dorsal. Existe una estrecha asociación entre neuropatía periférica y la pérdida de acondicionamiento y modulación del dolor conocido como

control inhibitor nocivo difuso (DNIC). Cuando se activan los receptores ORL1, las células y las vías de dolor de facilitación son bloqueadas. En los modelos animales, la buprenorfina es plenamente eficaz en la producción de antinocicepción por dolor neuropático (27).

Buprenorfina transdérmica está indicada para el tratamiento del dolor moderado a grave relacionada con el cáncer y el dolor severo que no responde a los analgésicos no opioides, incluyendo dolor neuropático (28).

La buprenorfina transdérmica es la presentación mas utilizada para el manejo de pacientes con dolor moderado a severo, está disponible en tres diferentes concentraciones con dosis totales de carga de 20 mg, 30mg y 40mg diseñados para liberar la buprenorfina en una velocidad controlada constante de 35 µg/h, 52.5 µg/h, y 70 µg/h, respectivamente. Esto corresponde a una dosis diaria administrada de buprenorfina 0.8 mg/día, 1.2 mg/día y 1,6 mg/día (28).

1.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

La administración sistémica de la lidocaína ha demostrado ampliamente ser eficaz para proporcionar analgesia en dolor neuropático agudo y crónico.

Existen múltiples estudios del uso de lidocaína intravenosa para el manejo de analgesia o como adyuvante en pacientes con dolor neuropático tanto asociado como no asociado al cáncer. Desde el inicio de los años 90 se ha reportado su indicación de terapia adyuvante en pacientes oncológicos tratados con opiáceos para manejo del dolor en los cuales no se ha logrado un adecuado control del mismo. Su mecanismo de acción se ha ido descubriendo a lo largo de los años, conociéndose en la actualidad sus múltiples efectos tanto en sistema nervioso central como periférico.

Sharma et al realizaron un estudio piloto de fase II para evaluar el uso de la lidocaína intravenosa para dolor en pacientes con cáncer refractario a opioides, en la cual se evaluaron

50 pacientes, encontrando que el alivio del dolor fue significativamente mejor ($P < 0,001$) y más pacientes reportaron una disminución en la necesidad de analgésicos ($P = 0,0012$) después de la infusión de lidocaína que después del placebo. El inicio de la analgesia se observó en una media de $40 \pm 16,28$ minutos después del inicio de la infusión IV de lidocaína. La duración media de la analgesia, $9,34 \pm 2,58$ días después de la infusión única, fue significativamente más larga que la del grupo placebo ($p < 0,01$). Los efectos secundarios observados fueron tinnitus, entumecimiento peribucal, sedación, mareos y dolor de cabeza. Todos los efectos secundarios fueron autolimitados y no requieren ninguna intervención excepto la terminación de la infusión de lidocaína en un caso. Estos datos demuestran que una sola infusión de lidocaína proporcionó una significativa disminución y duración del alivio del dolor en pacientes con dolor por cáncer refractario a opioides. Los efectos secundarios fueron tolerables (16,29).

En un estudio realizado por Crosby en el año 2000 en el cual se evaluó la eficacia y seguridad de una dosis única de sulfato de magnesio en pacientes con cáncer y pobre respuesta a opioides se estudiaron 12 pacientes. Seis de ellos recibieron 500mg y los otros seis 1 gr. En los cuales se reportó un tiempo de alivio de 4 horas y se describe la sensación de calor como el único adverso efecto. Ninguno de los 12 pacientes incluidos presentó efectos cardiovasculares. Los participantes tuvieron mediciones de niveles de magnesio sérico, los cuales volvieron a la normalidad después de 24 h de la administración de la droga. Sólo bajo esta hipótesis de eficacia, el uso de magnesio en dosis de 1gr (IV) podría ser sugerido en el caso de una crisis de dolor debido al cáncer. Efectos adversos reportados son teóricamente bradicardia, vasodilatación, náuseas, vómitos y retención urinaria. Se observó reducción del dolor en algún grado utilizando las dos diferentes dosis, aunque el estudio no fue diseñado para observar esto. Sin embargo la muestra fue muy pequeña por lo que los resultados no son muy significativos, y no se descarta que haya sido un efecto placebo (19,30).

No se encontraron estudios acerca del uso de la lidocaína en combinación con sulfato de magnesio específicamente en pacientes con dolor moderado a severo asociado a cáncer. Sin embargo el uso de lidocaína junto con sulfato de magnesio en infusión a pesar de no existir

aún artículo publicados, se está ya utilizando en centros especializados en manejo del dolor y cuidados paliativos en estados como Jalisco y Nuevo León, con resultados favorables en pacientes con dolor neuropático tanto oncológico como no oncológico.

Con fines de ofrecer un mejor manejo y control del dolor agudo, ni de ninguna otra índole, es por eso que este estudio se considera original.

2.- JUSTIFICACIÓN

La lidocaína y el sulfato de magnesio son medicamentos de fácil acceso, bajo costo y manejo, es de suma importancia su utilidad para lograr un control adecuado del dolor por cáncer y *mejorar la calidad de vida de estos pacientes, ya que un hay gran porcentaje de pacientes con* dolor oncológico los cuales presentan dolor de tipo neuropático y se pueden beneficiar con un manejo multimodal de la analgesia, logrando una disminución y mantenimiento de la misma. La combinación de estos dos medicamentos nos ayudará a mejorar el control del dolor, con una mayor duración del mismo y reducción de requerimientos de opioides.

3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes con dolor oncológico presentan en su mayoría dolor de tipo neuropático, un gran porcentaje de estos requieren altas dosis de opioides, en nuestro caso de Buprenorfina, con lo cual aumentan también el número de efectos adversos ocasionados por los mismos, (principalmente náuseas, vómitos, estreñimiento, sedación), además de no ser los medicamentos de primera línea para el manejo del dolor neuropático, repercute en la estancia intrahospitalaria, calidad de vida y apego al tratamiento de estos pacientes.

Por lo que es necesario el uso de terapias coadyuvantes como el uso de lidocaína y sulfato de magnesio como terapia analgésica multimodal, la cual beneficiará a nuestros pacientes logrando un mejor control del dolor y disminución de los requerimientos de opioides.

4.- PREGUNTA CIENTÍFICA

¿Cuál es la eficacia y seguridad de la asociación de lidocaína y sulfato de magnesio en el dolor agudo de pacientes oncológicos?

5.- HIPÓTESIS

- 1.- El tratamiento con lidocaína y sulfato de magnesio es eficaz y seguro para un adecuado manejo del dolor agudo en pacientes oncológicos tratados con analgésicos opioides y no opioides.
- 2.- El tratamiento con lidocaína y sulfato de magnesio es eficaz pero no seguro para un adecuado manejo del dolor agudo en pacientes oncológicos tratados con analgésicos opioides y no opioides.
- 3.- El tratamiento con lidocaína y sulfato de magnesio no es eficaz ni seguro para un adecuado manejo del dolor agudo en pacientes oncológicos tratados con analgésicos opioides y no opioides.

6.- OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GENERAL.

Analizar la eficacia y seguridad de la lidocaína en combinación con sulfato de magnesio en pacientes oncológicos con dolor agudo moderado a severo.

6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- 1) Medir el dolor agudo de los pacientes oncológicos mediante la Escala Visual Análoga del dolor.
- 2) Determinar la aparición de los efectos adversos que se presenten en los pacientes a los que se les administre la asociación de lidocaína y sulfato de magnesio.

7.- MATERIAL Y MÉTODO

7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Analítico

Características del estudio

Por la participación del investigador: intervencionista

Por la temporalidad del estudio: longitudinal

Por la direccionalidad: prospectivo

Por la información obtenida: prolectivo.

Por la institucionalidad: unicéntrico

Por el tipo de población: homodémico

7.2 UBICACIÓN ESPACIO Y TIEMPO

En este trabajo se estudiaron los pacientes del servicio de Clínica de Dolor de la UMAE Gral. de división "Manuel Ávila Camacho" IMSS-Puebla, que presentaban alguna patología oncológica con manifestaciones de dolor, y que se requirió el uso de analgesia multimodal, durante el periodo de tiempo comprendido del mes de Septiembre del 2014 a Noviembre de 2014.

7.3 ESTRATEGIA DE TRABAJO

A los pacientes del servicio de Oncología de la UMAE "Manuel Ávila Camacho" en Puebla, en el periodo establecido, A los cuales se solicitó valoración-manejo por el Servicio de Clínica de Dolor y requirieron de tratamiento analgésico multimodal, y además , se les invitó a pertenecer al grupo de estudio. Los pacientes que aceptaron se les solicitó consentimiento informado con la firma del mismo. Se les clasificó en dos grupos denominados A (se les administró Lidocaína 2mg/kg con Sulfato de Magnesio 500mg, más tratamiento convencional del hospital, Buprenorfina 1mcg/kg en bolo seguido de infusión 6mcg/kg/día), y grupo B (aquellos a quienes no se les aplicó el esquema Lidocaína-Sulfato de magnesio, sólo buprenorfina), la asignación de esta maniobra fue abierta y alternada. Al término de la infusión se les realizó la evaluación del dolor con la Escala Visual Análoga (EVA).

- Se analizaron los resultados mediante estadística descriptiva para las variables cualitativas y cuantitativas.

- Para comparar los grupos se aplicó estadística inferencial paramétrica o no paramétrica dependiendo de los valores de la desviación estándar (DE).

7.4.- MARCO MUESTRAL

7.4.1. POBLACIÓN FUENTE

Pacientes del Hospital de Especialidades Puebla Centro Médico Nacional "Manuel Ávila Camacho".

7.4.2. POBLACIÓN ELEGIDA

En este trabajo se estudiaron los pacientes del servicio de Oncología o diagnóstico de cáncer, y Clínica del Dolor del IMSS Puebla que se solicitó ser valorados y manejados por dolor moderado y severo que requirieron el uso de analgesia multimodal periodo de Septiembre del 2014 a Noviembre del 2014.

7.4.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN

7.4.3.1. CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes de ambos sexos, entre 18 y 80 años de edad que tuvieron alguna patología oncológica, los cuales presentaron dolor moderado y/o severo, no controlados con opiáceos y AINE's adecuadamente y firmaron el consentimiento para pertenecer a este estudio.

7.4.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que tenían patología cardíaca.
- Pacientes con cualquier grado de bloqueo cardíaco.
- Pacientes con insuficiencia renal (Creatinina >1.7 mg/dl)

-Pacientes que se conocían sensibles o alérgicos a los medicamentos utilizados.

7.4.3.3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

-Que la hoja de recolección de datos estuviera incompleta o faltaran datos.

-Defunción del paciente durante el tiempo de infusión no relacionado con esquema de manejo del dolor.

7.5. DISEÑO Y TIPO DE MUESTREO

- Conveniente al investigador / Consecutivo

7.6. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Conveniente al investigador, para término del trabajo en el periodo de tiempo establecido de Septiembre 2014 a Noviembre de 2014. No se realizó cálculo de muestra.

7.7 VARIABLES Y ESCALA DE MEDICION

VARIABLES DE POBLACIÓN

	VARIABLE	TIPO	ESCALA	UNIDAD DE MEDICIÓN
	Edad	Cuantitativa	Discreta	Años
	Género	Cualitativa	Nominal Binaria	Hombre Mujer

VARIABLES DE ESTUDIO

	VARIABLE	TIPO	ESCALA	UNIDAD DE MEDICIÓN
EFICACIA	DOLOR (EVA)	Cuantitativa	Discreta	Puntaje del 0 al 10
	DOSIS DE RESCATE	Cuantitativa	Discreta	Número de dosis
SEGURIDAD (Efectos Adversos)	Náusea	Cualitativa	Nominal Binaria	Si / No
	Vómito	Cualitativa	Nominal Binaria	Si / No
	Hipotensión	Cualitativa	Nominal Binaria	Si / No
	Arritmias	Cualitativa	Nominal Binaria	Si / No
	Choque	Cualitativa	Nominal Binaria	Si / No

VARIABLES CONFUSORAS

DETERMINANTES	VARIABLE	TIPO	ESCALA	UNIDAD DE MEDICIÓN
CONFUSORA	Patología	Cualitativa	Nominal Binaria	No Diagnóstico

DOLOR

Definición conceptual: una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con una lesión presente o potencial o descrita en términos de la misma.

Es posible comprender la dificultad para medirlo, debido a su naturaleza subjetiva y por su carácter multidimensional. Se trata de objetivar un fenómeno fundamentalmente subjetivo, sujeto a una gran variabilidad individual, y en el cual el propio paciente es el mejor juez evaluador. Los métodos más útiles usan la información proporcionada por el enfermo como forma de expresión de la intensidad o calidad del dolor.

A diferencia de otras variables fisiológicas (pulsos, presión arterial, glicemia) no existe un método objetivo y directo que permita medir el dolor. Los métodos más utilizados son de tres categorías:

1. Informes subjetivos de dolor.
2. Mediciones y observaciones de conducta dolorosa.
3. Correlaciones fisiológicas.

Entre los informes subjetivos tenemos la Escala Visual Análoga, que será el método utilizado para este trabajo, ya que es hoy en día la forma más utilizada universalmente.

Definición operacional. Es la sensación de malestar que aqueja al paciente debida a un estado físico o emocional. La cual es medida con una Escala numérica del 0 al 10, llamada escala visual análoga.

ESCALA VISUAL ANALOGA

Definición conceptual: La Escala Visual Analógica (EVA) permite medir la intensidad del dolor que describe el paciente con la máxima reproducibilidad entre los observadores. Consiste en una línea horizontal de 10 centímetros, en cuyos extremos se encuentran las expresiones extremas de un síntoma. En el izquierdo se ubica la ausencia o menor intensidad y en el derecho la mayor intensidad. Se pide al paciente que marque en la línea el punto que indique

la intensidad y se mide con una regla milimetrada. La intensidad se expresa en centímetros o milímetros.

Definición operacional: Se pidió al paciente indicar la cantidad de dolor mediante el EVA, escala de 0 al 10. A la cual se le dio el siguiente valor: Leve 2-4, Moderado 4-6 Moderado, Severo 6-10 Severo - Insoportable.

DOSIS DE RESCATE

Definición conceptual: son las aplicaciones de medicamento extras, requeridas para lograr una analgesia suficiente, en caso de no lograrlo con el manejo de base. En este caso se realizarán con un opiáceo (Buprenorfina 1mcg/kg IV).

Definición operacional: Son las dosis extras de buprenorfina IV en bolo, necesarias para manejar el dolor de nuestro paciente en caso de referir dolor severo, en 24 horas. Medidas en número.

REACCIÓN ADVERSA

Definición conceptual: Es cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas. Entre los cuales se vigilarán principalmente para este protocolo, la estabilidad hemodinámica mediante la toma de tensión arterial y frecuencia cardiaca del paciente durante su intervención para manejo del dolor. Efectos alérgicos, desde exantema cutáneo, prurito hasta choque anafiláctico. Y otras reacciones que puedan llegar a presentarse durante la intervención.

Definición operacional: Es el evento causado por el o los medicamentos, la cual no es deseada como efecto en su administración. En los cuales se indica el síntoma que se refirió el paciente.

7.8 CARACTERISTICAS DE LAS VARIABLES

Variable independiente:

Pacientes con dolor agudo moderado-severo de origen oncológico que manejo del dolor.

Variable dependiente:

De eficacia: variaciones de la puntuación del dolor en la Escala Visual Análoga dolor.

De seguridad: efectos adversos presentados por el paciente debido a la infusión.

7.9 MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se llenó hoja de recolección de datos previo y después de la infusión de los medicamentos.

7.10 TÉCNICA Y PROCEDIMIENTO

Cuando se solicitó la interconsulta al servicio de Clínica de Dolor, se valoró al paciente y se aplicó la Escala Visual Análoga de dolor.

Una vez que el paciente expresó por medio de la EVA, si esta fue mayor o igual a 5, se llevó a cabo la asignación de la maniobra de manera intermitente asignando a los pacientes en grupo "A", aquellos que se les administró la medicación con Lidocaína simple 2mg/Kg más Sulfato de Magnesio 500 mg para una hora, y buprenorfina 1mcg/kg en bolo seguido de buprenorfina en infusión 6mcg/kg/24hrs y grupo "B", aquellos que se les administró solamente buprenorfina 1mcg/kg en bolo seguido de buprenorfina en infusión 6mcg/kg/24hrs. Una vez pasado la 1ra hora de la infusión de lidocaína con sulfato de magnesio se aplicó nuevamente el EVA, así como a las 6, 12 y 24 horas.

7.11 ANÁLISIS DE DATOS

Se utilizó estadística descriptiva para los datos generales de la población en estudio. Para las variables cuantitativas se utilizó la media como la medida de tendencia central y desviación estándar como medida de dispersión y rangos.

Se aplicó estadística inferencial paramétrica o no paramétrica dependiendo de los valores de la DE para comparar los grupos.

8.- LOGÍSTICA

8.1 Recursos Humanos

- Investigador principal
- Asesores expertos

8.2 Recursos Materiales

- Expedientes clínicos
- Material bibliográfico recopilado
- Hojas de recolección de datos
- Papelería, computadora, impresora, Paquete para análisis estadístico
- Insumos del área de enfermería

8.3 Recursos Financieros

- Recursos propios del investigador principal
- Recursos del Hospital de Especialidades Puebla.

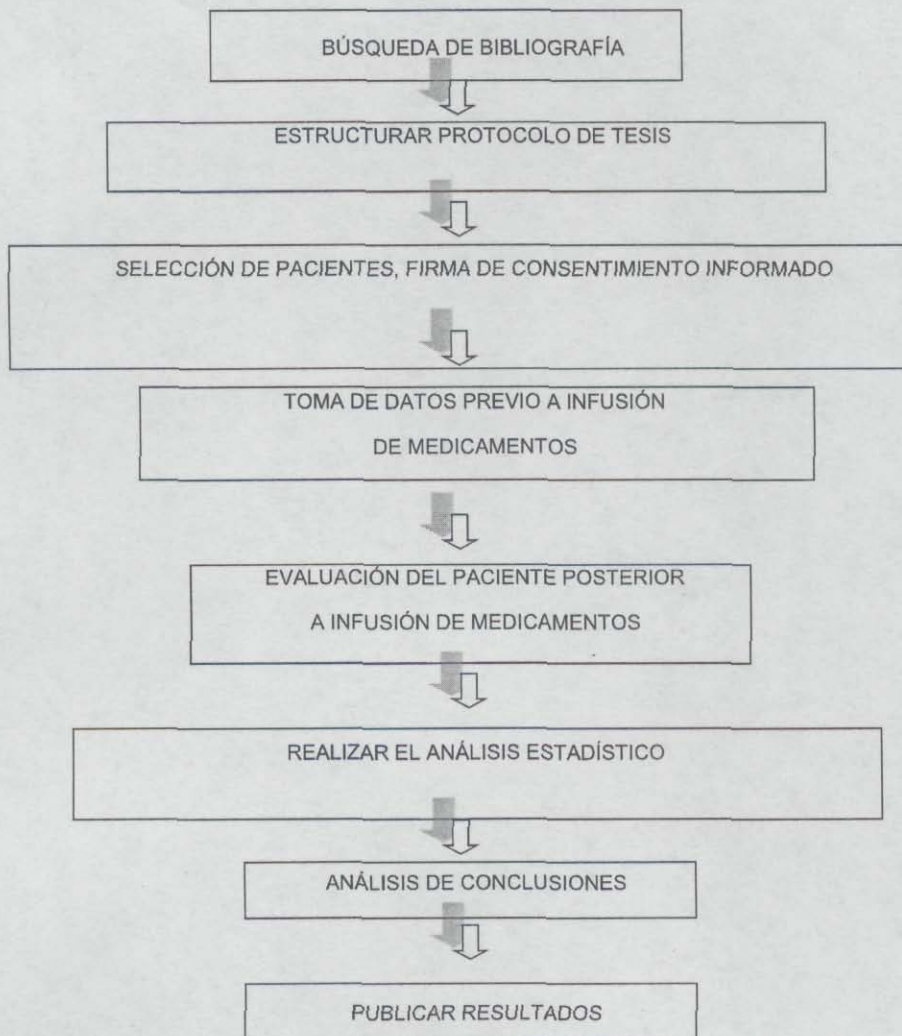
8.4 Consideraciones éticas

El presente protocolo se ajusta a los lineamientos de la ley general de salud de México promulgada en 1986 y al código de Helsinki de 1975 y modificado en 1989, respecto a la confidencialidad de los participantes en el estudio, por lo que se solicitará consentimiento informado por escrito y firmado.

9. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	JUL 2013	AGO 2013	SEP 2013	OCT 2013	NOV 2013	DIC 2013	ENE 2014	FEB 2014	AGO 2014	SEP 2014	OCT 2014	NOV 2014
Recopilación Bibliográfica	X	X	X	X	X	X						
Elaboración del proyecto			X	X	X	X	X					
Desarrollo de la Investigación								X	X	X	X	
Captura de la información										X	X	
Análisis de datos											X	
Redacción de resultados											X	
Escritura de la tesis											X	X

10.- DIAGRAMA DE FLUJO



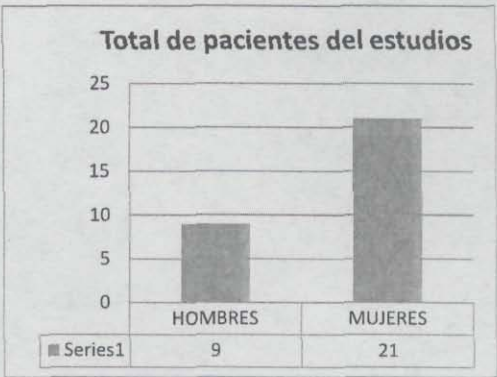
11.- RESULTADOS

Se realizó el análisis de la eficacia y seguridad de la asociación de lidocaina y sulfato de magnesio como coadyuvante en el manejo del dolor agudo de los pacientes oncológicos, del mes de Septiembre del 2014 al mes de Octubre del 2014, este es un estudio estadístico comparativo con un margen de error del 5% con una p estadísticamente significativa menor a 0.05 en el que se incluyeron 30 pacientes con patología oncológica que ameritaron manejo del dolor en el servicio de Clínica del Dolor del Centro Médico Nacional Manuel Ávila Camacho UMAE Puebla. Se incluyeron 15 pacientes en el grupo A y 15 en el grupo B (control).

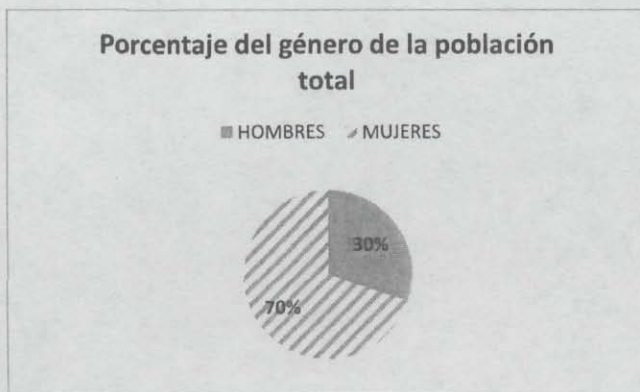
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS

Género del total de pacientes oncológicos incluidos en el estudio

En cuanto al género se obtuvo un total de 9 hombres y 21 mujeres (ver gráfica 1), que en porcentaje sería del 30% del género masculino y un 70% para el género femenino, con una razón de 1:2.3. Ver gráfica 2, Tabla 1.



Gráfica 1. Numero de pacientes por género incluidos en el estudio.



Gráfica 2. Porcentaje de la población total incluida en el estudio para el manejo del dolor agudo de origen oncológico

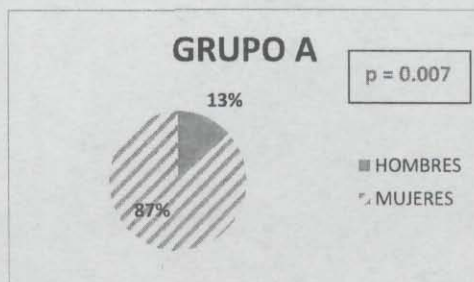
GENERO	Proporción	%	R/I	Tasa	EEp	IC
HOMBRES	0.3	30	0.42	42:100	8,36	46.38 >30>13.62
MUJERES	0.7	70	2.33	233:100	8,36	86.38 >70>53.62

Tabla 1. Estadística descriptiva de género del total de pacientes que se incluyeron en el estudio

Distribución del género de los pacientes oncológicos incluidos en el estudio por grupos de tratamiento. Grupo A.

Se obtuvo un total de 30 pacientes los cuales se dividieron en dos grupos de 15 pacientes cada grupo.

En el grupo A se obtuvo un total de 2 hombres y 13 mujeres, con un porcentaje del 13.3% para el género masculino y 86.7% para el género femenino, con una razón de 1:6.5. Se realizó prueba de chi cuadrada obteniendo una $p = 0.007$. Ver gráfica 3, tabla 2.



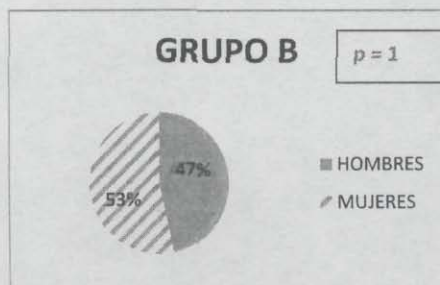
Gráfica 3. Porcentaje del género de la población del grupo A.

GENERO	Proporción	%	R/I	Tasa	EEp	IC
HOMBRES	0.13	13	0.15	15:100	8,68	30.01>13>-4.01
MUJERES	0.87	87	6.5	650:100	8.68	104.01>87>69.99

Tabla 2. Estadística descriptiva de género del total de pacientes que se incluyeron en el estudio

Distribución del género de los pacientes oncológicos incluidos en el estudio por grupos de tratamiento. Grupo B.

En el grupo B (control) se obtuvo un total de 7 hombres y 8 mujeres, con un porcentaje del 46.7% para el género masculino y 53.3% para el género femenino, con una razón de 1:1.1. Se realizó prueba de chi cuadrada obteniendo una $p = 1$. Ver gráfica 4, tabla 3.



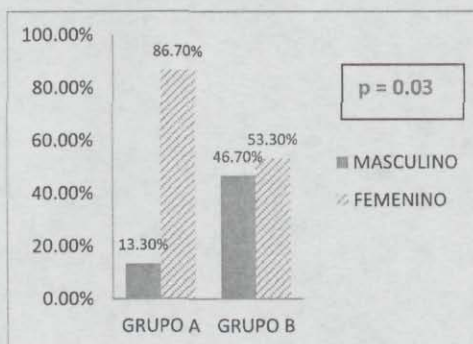
Gráfica 4. Porcentaje del género de la población del grupo B.

GENERO	Proporción	%	R/I	Tasa	EEp	IC
HOMBRES	0.47	47	0.87	87:100	3.32	53.5>47>40.5
MUJERES	0.52	53	1.14	114:100	3.32	59.5>53>46.5

Tabla 3. Estadística descriptiva de género del total de pacientes que se incluyeron en el estudio

Comparación del género entre ambos grupos de tratamiento

Comparando el porcentaje del género en las poblaciones de los dos grupos de tratamiento A vs B encontrando un valor $p = 0.03$. Ver gráfica 5.

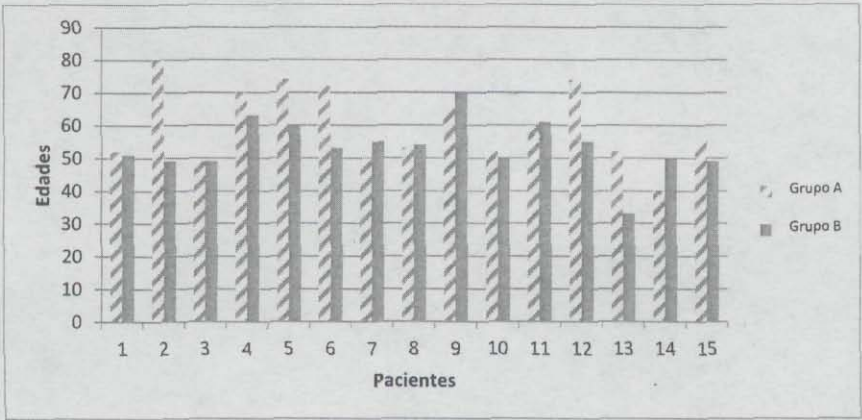


Gráfica 5. Distribución de porcentajes de género por grupos de tratamiento.

Edades de los pacientes oncológicos del estudio por grupo de tratamiento

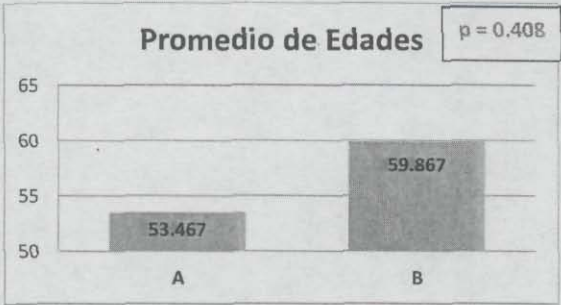
Para la variable poblacional de edad se obtuvo en el grupo A un rango de edad de 33 a 70 años, una mediana de 53 y promedio de 53.467 con una desviación estándar de 8.3569.

Para el grupo B un rango de edad de 40 a 80 años, una mediana de 55 y promedio de 59.867 con una desviación estándar de 11.7951. Ver gráfico 6.



Gráfica 6: Pacientes y edades de ambos grupos de tratamiento

Comparando los dos grupos A vs B se realizó prueba de chi cuadrada para variables cuantitativas, obteniendo un valor de $p = 0.408$. Ver gráfico 7.



Gráfica 7: Promedio de edades por grupos de tratamiento

Valores de la Escala Visual Análoga del dolor por grupos de tratamiento

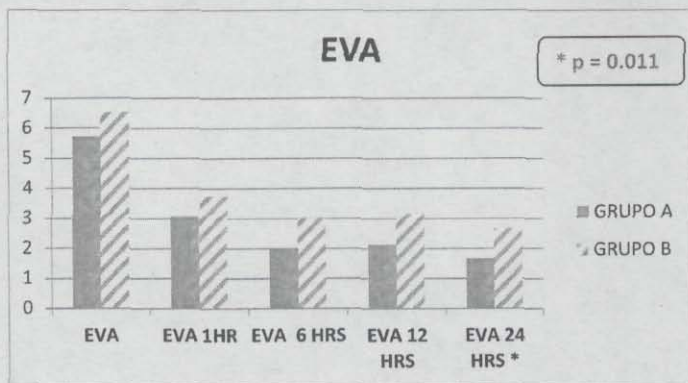
De manera basal se reportó un valor de EVA para el grupo A obtuvimos un rango de 5 a 8 con una media de 5.733 y desviación estándar de 0.9612. Para nuestro grupo B encontramos un rango de 5 a 10 con una media de 6.533 y desviación estándar de 1.4573, se aplicó la prueba de U de Mann-Whitney para muestras dependientes, obteniendo una $p = 0.137$.

A la 1 hora de infusión encontramos un valor EVA para el grupo A de 2-6 con una media de 3.067 y desviación estándar de 1.3345; en el grupo B el rango fue de 2-6 con una media de 3.733 y una desviación estándar de 1.3345, con una $p = 0.187$.

A la hora 6 post infusión se reportó en nuestro grupo A un valor de EVA con rango de 0 a 5 con una media de 2 y desviación estándar de 1.5584; para nuestro grupo B encontramos un rango de 1 a 4 con una media de 3 y desviación estándar de 0.9258, con una $p = 0.05$.

A las 12 horas posterior infusión encontramos en grupo A un EVA con rango 0 a 6 y media 2.133 con una desviación estándar de 1.6417; para el grupo B un rango de 1 a 5 con media de 3.133 y desviación estándar de 1.1872, encontrando una $p = 0.05$.

En la hora 24 pos infusión para el grupo A se reporta un EVA con rango de 1 a 3 con media de 1.667 y desviación estándar de 0.7237; para el grupo B un rango de EVA de 1 a 4 con media de 2.667 y desviación estándar de 1.0465, con un valor de $p = 0.011$. Ver gráfico 8.



Gráfica 8: Promedio de EVA a los diferentes cortes en ambos grupos de tratamiento

Evaluación de eficacia mediante número de dosis de rescate requeridas por los pacientes oncológicos sometidos al manejo del dolor

En el grupo A no se requirió dosis de rescate en los pacientes, para el grupo B dos pacientes requirieron una dosis de rescate, lo cual nos da un porcentaje del 13.3%. Lo que nos da un valor de $p = 0.128$. Ver gráfico 9.

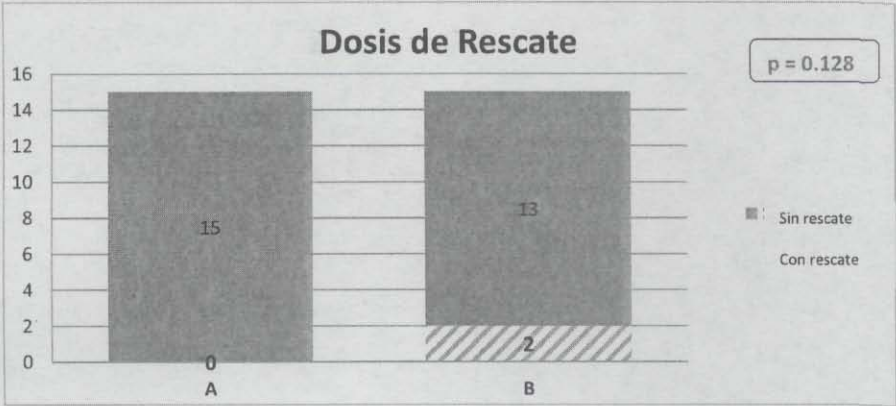


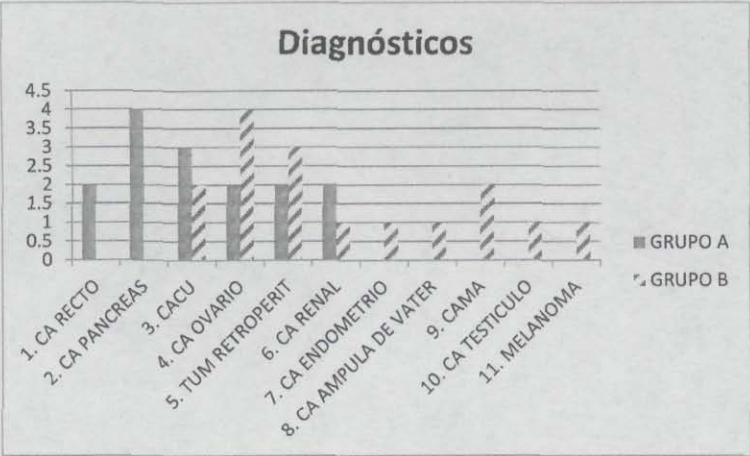
Gráfico 9: Número de pacientes que requirieron dosis de rescate por grupos de tratamiento

Medición de la seguridad del manejo de los pacientes oncológicos mediante el reporte de efectos adversos durante y posterior a la infusión.

No encontramos ningún reporte de efecto adverso ya sea para el grupo A, tanto como el grupo B. Para las variables de seguridad se encontraron constantes de 0 por lo que la prueba de chi-cuadrada no se puede realizar.

Diagnósticos de los pacientes oncológicos incluidos en nuestro estudio

Se reportaron un total de once diagnósticos distintos en los pacientes las cuales se observan en la gráfica 10.



Gráfica 10: Diagnósticos y frecuencia para ambos grupos de tratamientos

12.- DISCUSIÓN

En los últimos tiempos se han publicado un gran número de estudios de diferentes instituciones en los cuales se ha revisado la eficacia y seguridad de la lidocaína intravenosa para el manejo del dolor en diferentes tipos de pacientes y etiologías del mismo (9, 11), no siendo la excepción el dolor oncológico, mostrando una reducción del mismo, así como de la utilización de dosis menores de medicamentos opiáceos. También el sulfato de magnesio por su parte ha mostrado una gran eficacia en la disminución del dolor ya sea en el perioperatorio como en distintos tipos de dolor como el neuropático (18, 25). A pesar de que el mecanismo de acción por el cual reducen el dolor estos dos medicamentos es distinto, no se han realizado estudios en los cuales se verifique su eficacia y seguridad, sin embargo, se han utilizado y se utilizan en nuestro país donde se cuenta con centros de clínica del dolor y cuidados paliativos, refiriendo adecuada eficacia con su combinación.

En nuestro protocolo se recabó un total de 30 pacientes, los cuales se dividieron en dos grupos, administrándose al grupo A lidocaína en combinación con sulfato de magnesio en infusión como dosis única, además del manejo convencional de buprenorfina; y para el grupo B solamente buprenorfina a las mismas dosis que el grupo A.

Para nuestras variables poblacionales encontramos que había más mujeres en el grupo A, resultando en género una diferencia estadísticamente significativa con una $p = 0.03$, sin embargo creemos esto no afecta los resultados finales del estudio, debido a que el dolor es una experiencia sensorial y emocional personal, el cual se mide con la Escala Visual Análoga, con la cual se da un valor numérico que puede ser comparable entre los sujetos sin importar el género, edad, o diagnóstico del mismo.

En cuanto a la edad de nuestros pacientes no hubo diferencia estadísticamente significativa con una $p = 0.408$, esto debido a que en nuestro hospital la gran mayoría de pacientes atendidos son adultos y la edad de la aparición de enfermedades oncológicas es entre los 40 y

60 años de edad, que es en rango en que se encuentran casi todos nuestros pacientes del estudio.

Nuestra variable de eficacia más importante para este estudio es el EVA, se observó en ambos grupos una disminución del dolor a la hora, las 6 horas y a las 24 horas posterior a la infusión, no siendo así a las 12 horas de la administración de nuestro manejo. En los dos grupos a las 12 horas se observa una elevación del dolor que por EVA es de 0.133 lo cual no es un aumento que pueda causar deterioro en la calidad de analgesia de nuestros pacientes. En cuando a la disminución del EVA a la primera hora se reporta una diferencia no significativa entre los grupos con una $p = 0.187$, debido probablemente a la latencia para el inicio de acción de los medicamentos (lidocaína, sulfato de magnesio). A las 6 horas en ambos grupos hubo reducción del dolor, observando en el grupo A disminución en promedio de 1.067 y para el grupo B de 0.733, sin embargo la diferencia aparentemente no es significativa con un valor de $p = 0.05$. En el único corte en el cual se observó una diferencia significativa en la disminución del dolor fue a las 24 horas, con un valor de $p = 0.011$, donde el grupo A tuvo menor dolor. Se observó una disminución gradual del dolor posterior a la infusión de lidocaína y sulfato de magnesio, llegando a un efecto analgésico máximo a las 24 horas.

Como ya se mencionó previamente los pacientes con cáncer tienen un alto porcentaje padecer dolor de tipo neuropático. Se ha sugerido que dicho dolor es debido a la actividad espontánea en regeneración, primaria y nociceptiva de fibras aferentes mielinizadas (31). La hiperexcitabilidad de las fibras aferentes es caracterizada por impulsos espontáneos y descarga repetitiva. La electrofisiología y biología molecular revelan cambios en los canales de sodio de ganglios de la raíz dorsal en condiciones de dolor neuropático (31). Otros estudios indican que el dolor neuropático periférico se genera a través de un proceso inflamatorio focal en lugar de la destrucción axonal. Este proceso también parece implicar la regulación de RNAm de los canales rápidos de sodio, que producen descargas ectópicas y son presumiblemente responsables de la generación del dolor. La lidocaína tiene efecto de

bloqueo de los canales de sodio, sin embargo, la vida media de la lidocaína ($t_{1/2}$) es 90 a 120 minutos y su efecto farmacológico dura más tiempo (31).

Explicado lo anterior, encontramos una similitud en nuestro estudio con la continua disminución del dolor de nuestros pacientes alcanzando un efecto máximo a las 24 horas a pesar de la vida media de la lidocaína, el cual probablemente se haya alargado más allá de este tiempo, pero no contamos con reportes del mismo ya que para efectos de nuestro estudio solo se monitorizó la EVA las primeras 24 horas posterior a la infusión.

Ferrante et al. informaron la relación dosis-respuesta de la lidocaína IV y señaló que la concentración libre de lidocaína no tuvo mejor correlación con el inicio de la analgesia o el logro de la analgesia que la concentración plasmática de la lidocaína. Encontraron un gran aumento en el alivio del dolor concomitante con un aumento mínimo de la dosis y una disminución en la escala de dolor cuando las concentraciones en suero se elevaron por encima de 0.62 mcg / mL. (32). Se ha demostrado que la inyección de lidocaína en dosis de 2-3mg/kg en infusión produciría inicialmente una concentración plasmática en sangre de 2 a 4 mcg/mL, seguido de una disminución a un nivel de 1 a 2 mcg/mL a los 40 minutos (33). Mencionado lo anterior podemos suponer que la dosis empleada en nuestro estudio alcanzó los niveles plasmáticos necesarios por lo que se observó una disminución del dolor en nuestros pacientes la cual fue gradual. Lo cual explica los resultados encontrados a pesar del número de pacientes que logramos ingresar a nuestro estudio.

Sulfato de magnesio tiene propiedades de antagonismo del receptor NMDA además de inhibir los canales de calcio. Los antagonistas del calcio han revelado efectos antinociceptivos y potenciar el efecto analgésico de los opioides en pacientes con dolor.

Tramer Glynn utilizó magnesio para el tratamiento de dolor crónico de las extremidades en anestesia regional intravenosa y mostró que la adición de de magnesio a la lidocaína aumenta la calidad del bloqueo, alarga la analgesia, y disminuye la tasa de total fracaso (34).

El magnesio se puede utilizar para modular el dolor neuropático mediante el bloqueo de los canales de calcio del receptor de NMDA. Este mecanismo puede prevenir la nocicepción asociada a sensibilización central y disminuir el aumento de la actividad de neuronas del asta dorsal después de activación prolongada.

Asumiendo la concentración extracelular de magnesio, las concentraciones plasmáticas en nuestros pacientes tendrían un aumento en aproximadamente un tercio durante la infusión, causando un bloqueo del receptor NMDA con el alivio del dolor posterior (35).

Comparando los grupos se observó que en el grupo B dos paciente requirieron dosis de rescate y en nuestro grupo A ninguno por lo que el resultado es comparable con estudios previos en los cuales se ha disminuido las dosis de requerimiento de opiáceo, como mencionamos previamente, sin embargo, no es un dato estadísticamente significativo en nuestro estudio, donde obtuvimos una $p = 0.128$, esto debido probablemente al número pequeño de la muestra de paciente en nuestro estudio, lo cual nos indica a pensar en que se necesita un número de muestra mayor para llegar a una conclusión más certera.

Para nuestras variables de seguridad no se reportaron efectos adversos en ningún grupo por lo que en comparación con otros estudios en los cuales se reportan efectos adversos como tinnitus, sedación, cefalea, ardor en brazo; nuestras dosis utilizada tienen mayor rango de seguridad que en estudios previos con la utilización de dosis mayores y sola de cada medicamento.

Debido a que no existen estudios previos en los cuales se utilice la combinación de lidocaína con sulfato de magnesio en infusión no tenemos un punto de comparación de nuestro estudio con resultados descritos previamente.

La diferencia no significativa obtenida en las primeras horas de la infusión probablemente es debida a la dosis alta de opiáceo utilizada en ambos grupos desde el inicio y podría ser sesgada en los casos en los que el servicio tratante ya tenía establecido un manejo con buprenorfina o en pacientes en los que pudieron ser vírgenes a opiáceos al momento del inicio de nuestro tratamiento, valores que no se tomaron en cuenta para el estudio. Sin embargo en

los cortes de 6 y 12 horas el resultado del EVA esta en el límite para considerarse estadísticamente significativo, se deberían estudiar más paciente, obtener una muestra más grande para establecer de manera certera si existe beneficio o no con la infusión de lidocaína más sulfato de magnesio en dosis única.

13.- CONCLUSIÓN

1.- La asociación de la lidocaína y sulfato de magnesio como coadyuvante en el dolor agudo de los pacientes oncológicos es eficaz y seguro a las 24 horas de administrados los medicamentos, así como una disminución de requerimiento de dosis de rescate de opiáceo.

2.- La asociación de la lidocaína y sulfato de magnesio como coadyuvante en el dolor agudo de los pacientes oncológicos no presentó ningún efecto adverso durante o posterior a la administración en nuestros pacientes.

3.- El presente estudio queda como base para realizar un estudio y seguimiento con una muestra de pacientes mayor para corroborar estos resultados.



14.- ANEXOS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN
Nombre del estudio: "ANÁLISIS DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA ASOCIACIÓN DE LIDOCAÍNA Y SULFATO DE MAGNESIO COMO COADYUVANTE EN EL DOLOR AGUDO DE LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS"

Patrocinador externo (si aplica):
Lugar y fecha: HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "CMN MAC", PUEBLA.
Número de registro:
Justificación y objetivo del estudio: APLICAR ANALGESIA MULTIMODAL PARA MEJOR CONTROL DEL DOLOR Y DURACIÓN DE LA ANALGESIA.

Procedimientos: ADMINISTRACIÓN INFUSION DE LIDOCAINA Y SULFATO DE MAGNESIO
Posibles riesgos y molestias: NAUSEA, VOMITO, ALERGIAS, ARRITMIAS, SHOCK, MUERTE
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: DISMINUCION Y MEJOR CONTROL DEL DOLOR

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:

Participación o retiro:

Privacidad y confidencialidad:

En caso de colección de material biológico (si aplica):

☐
☐
☐

No autoriza que se tome la muestra.
Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.
Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):

Beneficios al término del estudio:

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable: DR. HÉCTOR MAURICIO LÓPEZ SÁNCHEZ

Colaboradores: DIONIGI PIA FIGUEROA

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto
Testigo 1

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento
Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

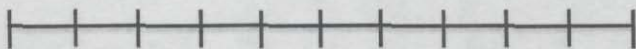
Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

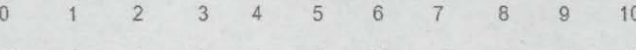
Clave: 2810-009-013

14.2 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

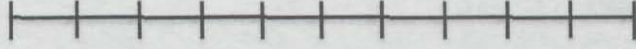
NOMBRE:		No. EXP:
FECHA:		NSS:
Dx:		GÉNERO:
Tx: (A) (B)		EDAD:

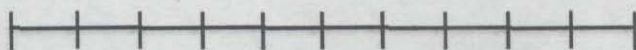
EVA: Sin Dolor Dolor Máximo

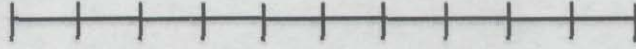
Previo 

A la Infusión 

1ra hora 

6ª hora 

12ª hora 

24 horas 

DOSIS DE
RESCATE EN 24 HRS:

EFFECTOS ADVERSOS	NAUSEA	VÓMITO	HIPOTENSION	ARRITMIA	SHOCK	RASH
TRANS INFUSIÓN						
POST INFUSIÓN						

OTROS EFECTOS ADVERSOS:

15.- BIBLIOGRAFÍA:

1. Ibarra Eduardo. Una Nueva Definición de "Dolor": Un Imperativo de Nuestros Días. *Rev Soc Esp Dolor*. 2006;13(2):65-72.
2. Wall PD. Neuropathic pain and injured nerve: central mechanisms. *Br Med Bull* 1991;47:631-47.
3. Maija Haanpää, Rolf-Detlef Treede. Diagnosis and Classification of Neuropathic Pain. *IASP*. 2010;18:7-12.
4. Plancarte Sánchez R., Guajardo Rosas J., Guillen Núñez R. Manejo Integral del Dolor. *Cancerología*. 2006;1:273-281
5. Guerrero-Lira M, León-Ramírez A., Dagnino-Sepúlveda J. Dolor en Cáncer. *Boletín Esc de Medicina, P Universidad Católica de Chile* 1994;23:184-186.
6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: Adult Cancer Pain. 2007.
7. Cleary JF. Cancer pain manage. *Cancer Control*. 2000;7:120-131.
8. Kishor Gandhi, Eugene Viscusi. Multimodal pain management techniques in hip and knee arthroplasty. *Journal of New York School of Regional Anesthesia*. 2009;13:1-9.
9. Boas RA, Covino BG, Shahnarian A. Analgesic response to i.v. lignocaine. *Br J Anaesth*. 1982;54:501-5.
10. Ivo W. Tremont-Lukats MD, Vidya Challapalli, Ewan D. McNicol, Joseph Lau, and Daniel B. Carr. Systemic Administration of Local Anesthetics to Relieve Neuropathic Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Anesth Analg* 2005;101:1738-49.
11. Mao J, Chen LL. Systemic lidocaine for neuropathic pain relief. *Pain* 2000;87:7-17.
12. Devor M. Neuropathic pain and injured nerve: peripheral mechanisms. *Br Med Bull*. 1991;47:619-30.
13. Cepeda MS, Lau J, Carr DB. Defining the therapeutic role of local anesthetic sympathetic blockade in complex regional pain syndrome: a narrative and systematic review. *Clin J Pain* 2002;18:216-33.
14. Gabriela Rocha Lauretti. Mechanisms of Analgesia of Intravenous Lidocaine. *Rev Bras Anesthesiol*. 2008;58(3):208-6.

15. David A. O'Gorman, Srinivasa N. Raja. Drug infusions for the diagnosis and treatment of chronic pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2002;6:452-453.
16. Sharma S, Rajagopal MR, Palat G, Singh C, Haji AG, Jain D. A Phase II Pilot Study to Evaluate Use of Intravenous Lidocaine for Opioid-Refractory Pain in Cancer Patients. *J Pain Symptom Manag.* 2009;37,(1):85-93.
17. Christopher Lysakowski, Lionel Dumont, Christoph Czarnetzki, Martin R. Tramer. Magnesium as an Adjuvant to Postoperative Analgesia: A Systematic Review of Randomized Trials. *Anesth Analg.* 2007;104(6):1532-9.
18. S. Brill, P. M Sedgwick, W. Hamann and P. P. di Vadi. Efficacy of intravenous magnesium in neuropathic pain. *Br J Anaesth.* 2002;89(5):711-14.
19. Vincent Crosby, Andrew Wilcock, Ray Corcoran. The Safety and Efficacy of a Single Dose (500 mg or 1 g) of Intravenous Magnesium Sulfate in Neuropathic Pain Poorly Responsive to Strong Opioid Analgesics in Patients with Cancer. *J Pain Symptom Manag.* 2000;19(1):35-39.
20. Fontana-Klaiber H, Hogg B. Therapeutic effects of magnesium in dysmenorrhea. *Schweiz Rundsch Med Prax.* 1990;79:491-4.
21. Facchinetti F, Borella P, Sances G, Fioroni L, Nappi RE, Genazzani AR. Oral magnesium successfully relieves premenstrual mood changes. *Obstet Gynecol.* 1991;78:177-81.
22. Peikert A, Wilimzig C, Kohne-Volland R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multicenter, placebo-controlled and double-blind randomized study. *Cephalalgia.* 1996;16:257-63.
23. Sanchez-Capuchino A, McConachie I. Peri-operative effect of major gastrointestinal surgery on serum magnesium. *Anaesthesia.* 1994;49:912-14.
24. Tramer MR, Schneider J, Marti RA, Rifat K. Role of magnesium sulfate in postoperative analgesia. *Anesthesiology.* 1996;84:340-7.
25. Tramer MR, Glynn CJ. An evaluation of a single dose of magnesium to supplement analgesia following ambulatory surgery: randomized controlled trial. *Anesth Analg.* 2007;104:1374-9.
26. Mellar P. Davis, MD, FCCP, FAAHPM. Twelve reasons for Considering Buprenorphine as a Frontline Analgesic in the Management of Pain. *J Support Oncol.* 2012;10(5):428-450.

27. Shipeng Yu, Xiaofeng Zhang, Yichun Sun, Yingxu Peng, James Johnson, Tim Mandrell et al. Pharmacokinetics of Buprenorphine after Intravenous Administration in the Mouse. *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2006;45(3):12-6.
28. Rudolf Likar. Transdermal buprenorphine in the management of persistent pain – safety aspects. *Ther Clin Risk Manag.* 2006;2(1):115–125.
29. Cahana A, Shvelzon V, Dolberg O, Magora F, Shir Y. Intravenous lignocaine for chronic pain: an 18-month experience. *Harefuah.* 1998;134(9):692-4.
30. Chaparro-Gómez, Calvache-España, Arbeláez-León. Coadjuvant analgesics for cancer pain: using the clinical queries PubMed tool. *Cir Cir* 2010;78:185-190.
31. Anjum S. Khan Joad, Jyoti Burad, Charu Mehta. Intravenous lignocaine infusion for neuropathic pain in cancer patients – a preliminary study. *Indian J. Anaesth.* 2002;46(5):360-364
32. Ferrante FM, Paggioli J, Cherukuri S, Arthur GR. The analgesic response to intravenous lidocaine in the treatment of neuropathic pain. *Anesth Analg* 1996;82(1):91-97.
33. Ken A. Collinsworth, Sumner M. Kalman, Donald C. Harrison. The clinical pharmacology of lidocaine as an antiarrhythmic drug. *Circulation* 1974;50:1217-1230.
34. Parviz Kashefi, Kamran Montazeri, Azim Honarmand, Abdolah Moradi, Seyed Gholamreza Masoomi. Adding magnesium to lidocaine for intravenous regional anesthesia. *JRMS* 2008; 13(3): 108-114.
35. S. Brill, P. M. Sedgwick, W. Hamann, P. P. di Vadi. Efficacy of intravenous magnesium in neuropathic pain. *BJA* 2002;89(5):711-714.

MÉXICO

Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2014, Año de Octava Paz".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 2101
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL AVILA CAMACHO, PUEBLA

FECHA 28/05/2014

DR. HÉCTOR MAURICIO LÓPEZ SÁNCHEZ

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

ANÁLISIS DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA ASOCIACIÓN DE LIDOCAÍNA
(010.000.0262.00) Y SULFATO DE MAGNESIO (010.000.3629.00) COMO COADYUVANTE
EN EL DOLOR AGUDO DE LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en
Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la
calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es
AUTORIZADO, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2014-2101-37

ATENTAMENTE

DR. (A). EDUARDO RAMÓN MORALES HERNÁNDEZ
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 2101

IMSS

SISTEMA INSTITUCIONAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD