

23, 11202
24

I. S. S. S. T. E.



ISSSTE

HOSPITAL REGIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

COMPARACION DE LA SEGURIDAD Y EFICACIA
ANALGESICA DE DOSIS EQUIPOTENTES DE
NALBUFINA Y KETOROLAC EN EL CONTROL DEL
DOLOR POSTOPERATORIO EN CIRUGIA
ORTOPEDICA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN;

A N E S T E S I O L O G I A

P R E S E N T A N

DRA. JARERO GARCIA ROSA X.

DRA. VALENZUELA CASTRO LAURA BERENICE

FALLA DE ORIGEN

MEXICO. D. F.

1990

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas 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 imágenes, 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 donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

INTRODUCCION	1
PROBLEMA E HIPOTESIS	4
OBJETIVOS	5
JUSTIFICACION	6
MATERIAL Y METODOS	7
PROTOCOLO EXPERIMENTAL	8
TABLAS DE FRECUENCIA	11
RESULTADOS	29
DISCUSION	32
CONCLUSIONES	34
BIBLIOGRAFIA	35

INTRODUCCION

La práctica anestésica actual comprende también el alivio del dolor postoperatorio, por lo que es indispensable la participación del anesestesiólogo a este nivel.

La aparición de los analgésicos narcóticos brindó en su tiempo un efecto seguro y eficaz para el alivio del dolor; pero éstos creaban adicción y tolerancia, por lo que sus beneficios se veían mercados por los efectos contralaterales, lo que hace necesaria la utilización de nuevos fármacos no narcóticos pero con la misma potencia que éstos y sin sus efectos colaterales. (7, 11, 16, 20, 21). Con tal fin, se han empleado medicamentos del grupo de las fenilbutazonas, las dimetilpirazolonas, los derivados del ibuprofén, etc., pero todos con efectos limitados y sin la potencia y seguridad requeridos.

El KETOROLAC, analgésico no narcótico de reciente aparición (1, 5, 8, 9, 13), que en estudios animales y clínicos previos se encontró poseedor de un poder analgésico 3:1 comparado con la morfina (7, 16, 20), y sin los efectos de somnolencia, tolerancia y adicción, es un medicamento que requiere ser llevado a la práctica clínica y así emplear el arsenal farmacológico analgésico para el alivio del dolor postquirúrgico.

Al igual que con todos los medicamentos empleados en la práctica clínica, existe la amenaza de los efectos adversos, por lo que está latente el riesgo de algunos síntomas gastrointestinales tales como: pirosis, náuseas, dolor abdominal, constipación, vómito, sangrado, úlceras o diarrea (1, 9, 14, 24), por lo que en presencia de cualquier signo o dato sugestivo de aparición de estos efectos colaterales, deberá discontinuarse la administración del fármaco.

KETOROLAC

El Ketorolac trometamina es la sal 2- amino-(hidroximetil)- 1,3-propanediol del ácido ()-5-(benzoil)-3H-1, 2-dihidropirroló-(1, 2)-pirro-1-carboxílico. Tiene la fórmula molecular siguiente: C₁₉ H₂₄ N₂ O₆; con peso molecular de 376.41. (9).

El Ketorolac es un analgésico sumamente potente por vía oral en pruebas en las que se utiliza un estado inflamatorio subyacente, además posee un efecto antipirético más potente que la aspirina. (8, 9). Igual que otros analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, inhibe la biosíntesis de las prostaglandinas E-2 y F-2 alfa. La potente actividad inhibitoria de las prostaglandinas por el Ketorolac podría ser por lo menos en parte, el mecanismo por medio del cual el compuesto ejerce sus efectos potentes analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos, así como su actividad en inhibir la agregación de las plaquetas inducida por colágena y el ácido araquidónico. (14, 24).

Otros efectos del Ketorolac:

Se han observado alteraciones inconsistentes y variables en la fuerza contráctil del corazón, la frecuencia cardíaca y la presión arterial, en perros anestesiados, con dosis de 1 a 39 mg/kg. Las respuestas cardiovasculares a la epinefrina, 1-norepinefrina, tiramina, fenilefrina y oclusión bilateral de las arterias carótidas fueron inhibidas por el Ketorolac, lo cual sugiere que el compuesto tiene una leve actividad bloqueadora de los receptores alfa-adrenérgicos.

Efectos Gastrointestinales.

El Ketorolac podría estar asociado con daño a la mucosa gástrica y úlcera péptica. Voluntarios sanos que recibieron Ketorolac o aspirina exhibieron un grado de daño a la mucosa

gástrica dependiente de la dosis. Las dosis orales o intramusculares de 10 mgs. de Ketorolac produjeron significativamente menor daño a la mucosa gastrointestinal y menores síntomas que 650 mgs de aspirina. (22, 24).

Farmacocinética

El Ketorolac tiene un alto grado de fijación a las proteínas plasmáticas (después de su absorción) de un 97% a 99.2% y la fijación es independiente de la dosis (2, 14). La vida media en el plasma promedio es de 5.2 hrs, con un volumen de distribución de 0.251/kg y el aclaramiento total del plasma promedio es de 0.55 ml/min/kg después de una dosis I.V (4, 6, 12).

La recuperación de la dosis es principalmente en la orina (91%) con bajos niveles en las heces (6.9%). Los datos de excreción urinaria indicaron absorción completa de la dosis. Es posible que gran parte del Ketorolac detectado en orina sea debido a la formación y la hidrólisis subsecuente de conjugados inestables. Su metabolismo p-hidroxiketorolac es esencialmente inactivo en comparación con el Ketorolac. (2, 6, 8).

PROBLEMA

¿Es el KETOROLAC tan potente como los analgésicos narcóticos para el control del dolor postquirúrgico sin presentar los efectos indeseables de éstos?

HIPOTESIS

En diversos estudios realizados (3, 10, 11, 17, 18) comparando KETOROLAC con diferentes analgésicos tales como aspirina, acetaminofén, naproxén, dextropropoxifeno, dextropropoxifeno más aspirina, el ketorolac ha resultado presentar eficacia igual o superior a la de éstos medicamentos. Con base en éstos estudios clínicos y de animales previos que se han realizado es de esperarse que la eficacia del Ketorolac sea buena. Tomando en cuenta la relación 3:1 con la Nalbufina, creemos que será suficiente para producir alivio del dolor postquirúrgico. De la misma manera cabe esperar una aceptable seguridad del medicamento, como lo ha demostrado hasta la fecha.

OBJETIVOS

- a) Comparar la eficacia analgésica de Ketorolac 30 mgs, con la de la nalbufina 10 mg, administrados intramuscularmente en pacientes con dolor moderado, severo o muy severo secundario a cirugía ortopédica.
- b) Caracterizar el patrón de dosificación y aceptación de los pacientes a las drogas cuando se administran durante tres días.
- c) Evaluar el perfil de efectos secundarios de ketorolac y compararlos a los observados con nalbufina en los pacientes que presentan dolor moderado, severo o muy severo a la movilidad después de haber sido sometidos a cirugía ortopédica.

JUSTIFICACION

Una de las misiones fundamentales del anestesiólogo es procurar a nuestros pacientes un acto quirúrgico en el que no exista ni el más mínimo grado de dolor, sin minusvalorar la obligación de mantener después de él, en cada momento y tan intensamente como lo requiera cada paciente, una correctísima analgesia. De formas muy diversas, y con drogas de familias químicas de actividades y mecanismos de acción muy diferentes, podemos conseguir esta importante actitud terapéutica. La importancia de la analgesia postoperatoria y el papel que para conseguirla desempeñan los analgésicos narcóticos a través de su acción central y de su potente actividad antálgica, es trascendental en la actualidad; y si bien no supone ningún problema durante el transoperatorio, puede representarlo creando situaciones graves o incluso muy graves durante el postoperatorio debido a la depresión ventilatoria, taquifilaxia y/o adicción de éstos. La presencia de un nuevo analgésico, cuya potencia y eficacia es comparable a la de los narcóticos, con la ventaja de mínimos efectos secundarios indeseables, abre un nuevo panorama al manejo del dolor postoperatorio, ofreciendo más seguridad al paciente, reduciendo además la administración de medicamentos concomitantes; reduciendo así mismo los costos paciente-hospital.

MATERIAL Y METODOS

Pacientes: Se incluyeron 60 pacientes, que experimentaron dolor moderado, severo o muy severo después de una cirugía ortopédica; que fueron sometidos a cualquier tipo de cirugía ortopédica abierta de más de una hora de duración; de cualquier sexo; entre 18 y 75 años de edad; en estado de alerta y con capacidad para comunicarse con el investigador; pacientes en buen estado general y que hubieran proporcionado su consentimiento para participar en el estudio antes de la cirugía y la administración de la anestesia. Se excluyeron a los menores de 18 años y mayores de 75 años; a las mujeres embarazadas o lactando, mujeres que pudieran embarazarse durante el curso del tratamiento; pacientes adictos al alcohol u otras drogas; pacientes con enfermedades gastrointestinales severas como úlceras gástricas o duodenales agudas; pacientes con deterioro importante de la función renal, hepática, endocrina, pulmonar, cardíaca o neurológica; pacientes con diabetes u otras enfermedades metabólicas no controladas; pacientes no cooperadores; aquellos con trastornos psiquiátricos o alguna otra condición que a juicio del investigador incapacitara al paciente para autoevaluarse; pacientes con asma, historia de alergia o de reacción severa a salicilatos o drogas anti-inflamatorias no esteroideas; pacientes que estuvieran participando en otro estudio clínico; pacientes que hubieran recibido cualquier medicación durante las cuatro horas previas a la administración de las drogas en estudio, si tal medicación influyera sobre la respuesta a la analgesia, por ejemplo, medicación analgésica, sedativa o hipnótica; pacientes bajo tratamiento con drogas con un alto grado de unión a proteínas, por ejemplo, hidantoínas, anticoagulantes o sulfonamidas y pacientes con una recuperación incompleta de la anestesia. Se eliminaron a todos aquellos pacientes que presentaban efectos secundarios de una magnitud y frecuencia que requirieron suspender el medicamento, a los pacientes con respuesta terapéutica insatisfactoria; a los que presentaban algún problema en la conducción del estudio (inclusión inapropiada, incumplimiento con la droga o con el protocolo en estudio o necesidad de algún medicamento prohibido en el protocolo), a los pacientes con faltas en el seguimiento del estudio y los casos de fallecimiento.

PROTOCOLO EXPERIMENTAL

El presente fue un estudio controlado, paralelo y de dosis múltiples de ketorolac (30 mg) y nalbufina (10 mg), administrados intramuscularmente a pacientes que experimentaron dolor moderado, severo o muy severo después de una cirugía ortopédica.

Se admitieron en el estudio a 60 pacientes hospitalizados, así que por lo menos 40 pacientes (20 pacientes en cada grupo), completaron el estudio. El estudio tuvo una duración de tres días y los medicamentos fueron administrados prn. Se permitirá un máximo de cuatro dosis por medicamento y por 24 hrs.

El estudio se llevó a cabo en dos fases:

- a) Una comparación de una sola dosis de ketorolac (30 mg) y nalbufina (10 mg), administrados intramuscularmente, con un período de observación de 6 hrs, seguida por b)
- Una comparación de dosis múltiples de las dos drogas en estudio administradas prn hasta cuatro dosis al día por un período de tres días.

La severidad del dolor fue investigado por el mismo observador antes de la inyección y a los 30 min., 1, 2, 3, 4, 5 y 6 hrs. después de la inyección inicial. A los pacientes se les interrogó para valorar la severidad del dolor utilizando la siguiente escala verbal de 5 puntos: ausente (0), ligero (1), moderado (2), severo (3), o muy severo (4). Además se investigó el grado de alivio del dolor en cada observación después de la primera inyección del tratamiento utilizando la siguiente escala verbal de 5 puntos: ningún (0), pequeño (1), mediano (2), gran (3) y completo alivio (4).

Las evaluaciones subsiguientes (día uno a día tres), caracterizaron los patrones de dosificación, duración de la eficacia, seguridad y aceptación del paciente de las drogas en estudio. Las evaluaciones de seguridad durante el curso del estudio se enfocaron a los efectos secundarios evocados.

Consentimiento del paciente.—Los pacientes fueron ampliamente informados acerca de la naturaleza del estudio, así como de su libertad para retirarse del estudio en cualquier momento y por cualquier motivo. Se obtuvo el consentimiento por escrito de cada paciente. Se obtuvo la aprobación del comité ético de investigación de la Institución antes de administrar cualquier medicamento.

Las ampollitas para cada pacientes se empaclaron en cajas individuales que se marcaron con el número del paciente y fueron proporcionadas con su identificación respectiva sellada. En caso de haber presentado un efecto secundario indeseable que requiera el conocimiento de la droga administrada, se reveló la identificación.

Los medicamentos en estudio fueron administrados en la región lateral del muslo. Si esto técnicamente no fué posible, se utilizaron otros sitios para la inyección, tales como el deltoides, la región anterior del muslo o el glúteo mayor. El sitio de la aplicación se alternará con cada inyección subsecuente.

Todos los datos pertinentes de los pacientes se anotaron en las hojas de registro proporcionadas (cédula de recolección de datos). El investigador deberá anotar la fecha en que el paciente entra al estudio, el número del paciente en el estudio, una descripción breve del estado del paciente, los resultados y efectos secundarios así como el consentimiento por escrito del paciente.

Se llevará además un registro preciso de los medicamentos utilizados por cada paciente así como la fecha y la dosis recibida. No se permitirá el uso de otros analgésicos durante el curso del estudio. Si después de una hora de haberse administrado una de las drogas en estudio, el paciente todavía experimenta dolor y requiere el uso de otro analgésico, el paciente será retirado del estudio.

En este caso, un analgésico alternativo puede ser administrado. El uso de esta medicación complementaria, la dosis, vía de administración y hora de la misma se anotarán en las hojas de registro. El empleo de otros medicamentos que se consideren necesarios para el bienestar del paciente, pueden ser administrados según el criterio del investigador. La administración de estas drogas deberá reportarse en las hojas de registro.

El registro horario de la severidad y alivio del dolor se suspenderá si el paciente recibe una segunda dosis antes de que hayan pasado 6 hrs. de observación. El paciente continúa en el estudio ya que las drogas pueden administrarse cada dos horas. Tanto el paciente como el investigador evaluarán la respuesta global a la primera dosis utilizando la siguiente escala: excelente (5), muy buena (4), buena (3), regular (2) y pobre (1).

Las evaluaciones de la severidad del dolor, alivio del dolor y eficacia del medicamento serán evaluadas al término de las seis primeras horas posterior a la primera dosis, y del primero, segundo y tercer día.

Todos los efectos secundarios deberán reportarse en la hoja de registro, deberán describir el evento, la fecha de inicio, la frecuencia, la duración, la severidad y la opinión del investigador de la relación con el medicamento en estudio, además deberá registrarse el efecto del evento secundario sobre el estudio y el resultado del efecto secundario. Se interrumpirá el estudio en caso de que los efectos secundarios sean importantes.

**EVALUACION DE LA SEVERIDAD DEL DOLOR DURANTE EL PERIODO
COMPRENDIDO EN LAS PRIMERAS 6 HORAS**

KETOROLAK*

ANTES DE APLICAR EL MEDICAMENTO			4 (13.3%)	19 (63.3%)	7 (23.3%)
DESPUES DE 30 MINUTOS	7 (23.3%)	5 (16.6%)	9 (30%)	5 (16.6%)	4 (13.3%)
DESPUES DE 1 HORA	13 (43.3%)	4 (13.3%)	9 (30%)		
DESPUES DE 2 HORAS	13 (43.3%)	9 (30%)	3 (10%)		
DESPUES DE 3 HORAS	14 (46.6%)	8 (26.6%)		3 (10%)	
DESPUES DE 4 HORAS	12 (40%)	9 (30%)			
DESPUES DE 5 HORAS	12 (40%)	9 (30%)			
DESPUES DE 6 HORAS	5 (16.6%)	9 (30%)	7 (23.3%)		
	AUSENTE	LIGERO	MODERADO	SEVERO	MUY SEVERO

TABLA No. 1

EVALUACION DE LA SEVERIDAD DEL DOLOR DURANTE EL PERIODO
COMPRENDIDO EN LAS PRIMERAS 6 HORAS

NUBAIN*

ANTES DE APLICAR EL MEDICAMENTO			5 (18%)	16 (53.3%)	9 (30%)
DESPUES DE 30 MINUTOS	8 (26.6%)	5 (18%)	7 (23.3%)	4 (13.3%)	6 (20%)
DESPUES DE 1 HORA	12 (40%)	3 (10%)	10 (33.3%)		
DESPUES DE 2 HORAS	12 (40%)	8 (26.6%)	5 (18%)		
DESPUES DE 3 HORAS	12 (40%)	8 (26.6%)		4 (13.3%)	
DESPUES DE 4 HORAS	13 (43.4%)	8 (26.6%)			
DESPUES DE 5 HORAS	13 (43.3%)	8 (26.6%)			
DESPUES DE 6 HORAS	4 (13.3%)	9 (30%)	8 (26.6%)		
	AUSENTE	LIGERO	MODERADO	SEVERO	MUY SEVERO

TABLA No. 2

EVALUACION DEL ALIVIO DEL DOLOR TRAS LA APLICACION DE...
KETOROLAK*

ANTES DE APLICAR EL MEDICAMENTO					
DESPUES DE 30 MINUTOS	8 (26.6%)		13 (43.3%)		9 (30%)
DESPUES DE 1 HORA		8 (26.6%)		4 (13.3%)	9 (30%)
DESPUES DE 2 HORAS			3 (10%)	7 (23.3%)	7 (23.3%)
DESPUES DE 3 HORAS	4 (13.3%)			9 (30%)	9 (30%)
DESPUES DE 4 HORAS				8 (26%)	10 (33%)
DESPUES DE 5 HORAS				8 (26%)	10 (33%)
DESPUES DE 6 HORAS	3 (10%)		4 (13.3%)	4 (13.3%)	5 (18%)
	NINGUN ALIVIO	PEQUERO ALIVIO	ALIVIO MEDIANO	GRAN ALIVIO	ALIVIO COMPLETO

TABLA No. 3

EVALUACION DEL ALIVIO DEL DOLOR TRAS LA APLICACION DE...

NUBAIN®

ANTES DE APLICAR EL MEDICAMENTO					
DESPUES DE 30 MINUTOS	5 (18%)		15 (50%)		10 (33.3%)
DESPUES DE 1 HORA		7 (23.3%)		5 (12%)	10 (33.3%)
DESPUES DE 2 HORAS			4 (13.3%)	11 (36.6%)	10 (33.3%)
DESPUES DE 3 HORAS	4 (13.3%)			7 (23.3%)	9 (30%)
DESPUES DE 4 HORAS				7 (23.3%)	9 (30%)
DESPUES DE 5 HORAS				8 (26.6%)	8 (26.6%)
DESPUES DE 6 HORAS	4 (13.3%)		4 (13.3%)	6 (20%)	2 (6.6%)
	NINGUN ALIVIO	PEQUERO ALIVIO	ALIVIO MEDIANO	GRAN ALIVIO	ALIVIO COMPLETO

TABLA No. 4

**EVALUACION GLOBAL DE LAS OPINIONES MEDICO-PACIENTE
SOBRE LA EFICACIA DEL MEDICAMENTO DESPUES DE
LAS 6 HORAS DE ESTUDIO**

KETOROLAK*

EXCELENTE	5 (18%)	5 (18%)
MUY BUENO	13 (43.3%)	17 (56.6%)
BUENO	4 (13.3%)	
REGULAR		4 (13.3%)
POBRE	8 (26.6%)	4 (13.3%)
	PACIENTE	MEDICO

TABLA No. 5

**EVALUACION GLOBAL DE LAS OPINIONES MEDICO-PACIENTE
SOBRE LA EFICACIA DEL MEDICAMENTO DESPUES DE
LAS 6 HORAS DE ESTUDIO**

NUBAIN*

EXCELENTE	5 (18%)	5 (18%)
MUY BUENO	14 (46.6%)	16 (53.3%)
BUENO	3 (10%)	
REGULAR		5 (18%)
POBRE	8 (26.6%)	4 (13.3%)
	PACIENTE	MEDICO

TABLA No. 6

NUMERO TOTAL DE DOSIS QUE REQUIERON
SER APLICADAS POR DIA

KETOROLAK*

NUM. DE PACIENTES	NUM. DE DOSIS	NUM. DE PACIENTES	NUM. DE DOSIS	NUM. DE PACIENTES	NUM. DE DOSIS
15	3	3	1	5	3
8	2	9	2	-	-
4	4	-	-	-	-
3	1	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-
1er. DIA		2o. DIA		3er. DIA	

TABLA No. 7

NUMERO TOTAL DE DOSIS QUE REQUIRIERON
SER APLICADAS POR DIA

NUBAIN®

NUM. DE PACIENTES	NUM. DE DOSIS	NUM. DE PACIENTES	NUM. DE DOSIS	NUM. DE PACIENTES	NUM. DE DOSIS
14	3	3	1	4	3
7	2	10	2	-	-
5 ₁	4	-	-	-	-
4	1	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-
1er. DIA		2o. DIA		3er. DIA	

TABLA No. 8

EVALUACION GENERAL DE LA SEVERIDAD DEL DOLOR
EXPERIMENTADOS POR DIA

KETOROLAK*

AUSENTE	-	9 (30%)	16 (53.3%)
LIGERO	11 (36.6%)	7 (23.3%)	-
MODERADO	4 (13.3%)	5 (16.6%)	5 (16.6%)
SEVERO	11 (36.6%)	3 (10%)	-
MUY SEVERO	4 (13.3%)	-	-
	1er. DIA	2o. DIA	3er. DIA

TABLA No. 9

**EVALUACION GENERAL DE LA SEVERIDAD DEL DOLOR
EXPERIMENTADOS POR DIA**

NUBAIN*

AUSENTE	-	7 (23.3%)	17 (56.6%)
LIGERO	7 (23.3%)	11 (36.3%)	-
MODERADO	6 (20%)	5 (16.6%)	4 (13.3%)
SEVERO	9 (30%)	4 (13.3%)	-
MUY SEVERO	5 (16.6%)	-	-
	1er. DIA	2o. DIA	3er. DIA

TABLA No. 10

EVALUACION GENERAL DEL ALIVIO AL DOLOR
EXPERIMENTADOS POR DIA

KETOROLAK*

NINGUN ALIVIO	5 (16.6%)	-	-
ALIVIO PEQUENO	-	-	-
GRAN ALIVIO	20 (66.6%)	4 (13.3%)	4 (13.3%)
ALIVIO COMPLETO	5 (16.6%)	11 (36.6%)	-
	1er. DIA	2o. DIA	3er. DIA

TABLA No. 11

EVALUACION GENERAL DEL ALIVIO AL DOLOR
EXPERIMENTADOS POR DIA

NUBAIN*

NINGUN ALIVIO	3 (10%)	—	—
ALIVIO PEQUERO	—	—	—
ALIVIO MEDIANO	—	—	—
GRAN ALIVIO	23 (76.6%)	3 (10%)	5 (16.6%)
ALIVIO COMPLETO	4 (13.3%)	12 (40%)	—
	1er. DIA	2o. DIA	3er. DIA

TABLA No. 12

**TABLA COMPARATIVA DE LAS OPINIONES MEDICO-PACIENTE
SOBRE EL MEDICAMENTO EN ESTUDIO EN CUANTO SU EFICACIA
COMO ANALGESICO DURANTE LOS 3 DIAS DE ESTUDIO**

KETOROLAK*

EXCELENTE	—	9	—	9	—	—
MUY BUENA	23	13	14	—	3	3
BUENA	3	4	—	—	4	—
REGULAR	—	—	—	—	—	—
POBRE	4	4	—	—	—	—
	MEDICO PACIENTE 1er. DIA		MEDICO PACIENTE 2o. DIA		MEDICO PACIENTE 3er. DIA	

TABLA No. 13

**TABLA COMPARATIVA DE LAS OPINIONES MEDICO-PACIENTE
SOBRE EL MEDICAMENTO EN ESTUDIO EN CUANTO A SU EFICACIA
COMO ANALGESICO DURANTE LOS 3 DIAS DE ESTUDIO**

NUBAIN*

EXCELENTE	-	8	-	9	-	-
MUY BUENA	20	13	11	-	4	5
BUENA	6	5	-	3	-	-
REGULAR	-	-	-	-	-	-
POBRE	4	4	-	-	-	-
	MEDICO	PACIENTE	MEDICO	PACIENTE	MEDICO	PACIENTE
	1er. DIA		2o. DIA		3er. DIA	

TABLA No. 14

**EFFECTOS SECUNDARIOS PARA CADA
MEDICAMENTO POR DIA DE ESTUDIO**

SOMNOLENCIA	27 (90%)	-	13 (43.3%)	-	4 (13.3%)	-
DOLOR A LA	25 (83%)	16 (53.3%)	13 (43.3%)	19 (63.3%)	4 (13.3%)	-
NAUSEAS	10 (33%)	-	4 (13.3%)	-	-	-
VOMITO	3 (10%)	-	1 (3.3%)	-	-	-
	NUBAIN KETOROLAK 1er. DIA	NUBAIN KETOROLAK 2o. DIA	NUBAIN KETOROLAK 3er. DIA			

TABLA No. 15

EVALUACION GLOBAL DEL MEDICAMENTO COMO ANALGESICO
OPINION MEDICO-PACIENTE

KETOROLAK*

EXCELENTE	4 (13.3%)	12 (40%)
MUY BUENO	23 (74.6%)	15 (50%)
BUENO	-	-
REGULAR	-	-
POBRE	3 (10%)	3 (10%)
	MEDICO	PACIENTE

TABLA No. 16

EVALUACION GLOBAL DEL MEDICAMENTO COMO ANAGLESICO
OPINION MEDICO-PACIENTE

NUBAIN*

EXCELENTE	5 (16.6%)	11 (36.3%)
MUY BUENO	20 (83.3%)	15 (50%)
BUENO	-	-
REGULAR	-	-
POBRE	3 (10%)	3 (10%)
	MEDICO	PACIENTE

TABLA No. 17

**EVALUACION GLOBAL DE LA SEVERIDAD DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS
DE LOS MEDICAMENTOS SOBRE LOS PACIENTES**

NINGUNO	3 (10%)	15 (50%)
LIGERO	22 (73.3%)	14 (46.6%)
MODERADO	5 (16.6%)	1 (3.3%)
SEVERO		
	NUBAIN	KETOROLAK

TABLA No. 18

RESULTADOS

El estudio se llevó a cabo en un total de 60 pacientes, los cuales se dividieron al azar en dos grupos: El grupo No. 1 estaba formado por 30 pacientes, a los cuales se les administró nalbufina (10 mg) IV. PRN. El segundo grupo constaba igualmente de 30 pacientes, en quienes se usó ketorolak (30 mg I.V.) PRN. como analgésico.

Se valoró la eficacia de cada uno de los analgésicos empleados en dos etapas: la primera durante las 6 hrs. del postoperatorio inmediato y la segunda en un período de 3 días posteriores a la cirugía. Todos los participantes cumplieron con los criterios de inclusión y de exclusión establecidos, obteniéndose en cada caso la autorización del paciente por escrito.

De los 60 pacientes en estudio, 51 (85% eran del sexo femenino y 9 (15%) del sexo masculino. Las edades fluctuaban entre 24 y 70 años, encontrándose una talla promedio de 155 cms. y un peso promedio de 66 kg. Las cirugías efectuadas fueron todas pertenecientes al servicio de Traumatología y Ortopedia (osteosíntesis de miembros, reemplazo de cadera, osteotomías valgizantes, etc.) en aquellos casos en los que el procedimiento tuvo una duración aproximada mínima de 1 hr. con 30 min. y que se acompañara de dolor moderado a severo en el postoperatorio.

Ocho de los pacientes en estudio (13.3%) presentaban una o más enfermedades coexistentes (5 con HTA controlada, 4 con D.M. tipo II y 4 sufrían de poliartralgias de tipo reumático). Dieciséis pacientes (26.6%) se encontraban tomando medicamentos durante el mes previo a la cirugía. El 50% de los medicamentos eran el tratamiento de fondo de las enfermedades mencionadas y el 50% eran medicamentos relacionados con la condición responsable de la intervención quirúrgica (dipiridamol, ac. acetilsalicílico y acetaminofén). Los primeros se continuaron durante toda la estancia hospitalaria y los últimos se suspendieron el día anterior a la cirugía. Siete pacientes (11.6%) tenían historia de alergia a la

penicilina, no encontrándose durante el estudio problemas de hipersensibilidad a los medicamentos empleados.

Durante la primera fase (6 hrs. del postoperatorio inmediato) se evaluó el dolor antes de la aplicación del medicamento, siendo descrito como moderado en 9 pacientes, 34 pacientes tuvieron dolor severo y 17 presentaron dolor muy severo. (Los resultados se encuentran desglosados de acuerdo al medicamento empleado en las tablas No. 1 y 2). La evolución del comportamiento del dolor a los 30 min. y a la 1, 2, 3, 4, 5 y 6 hrs. posteriores a la administración del medicamento se muestran en las tablas ya referidas.

El alivio del dolor secundario a la aplicación de los medicamentos, se evaluó de acuerdo a una escala verbal como completo, gran mediano, pequeño y ningún alivio en los intervalos de tiempo ya comentados (30 min, 1, 2, 3, 4, 5 y 6 hrs), encontrándose los resultados en detalle en las tablas No. 3 y 4.

Cuarenta y tres pacientes (71.6%) completaron las 6 hrs. de estudio sin necesidad de analgesia adicional, 21 pacientes (48.8%) en el grupo de ketorolak y 22 pacientes (51.1%) en el grupo de nubain. Los 17 pacientes restantes (28.3%) requirieron una segunda dosis del medicamento antes de concluir la etapa de 6 hrs. (9 en el gpo. de ketorolak y 8 en el de nalbufina). Esta etapa fue evaluada al llegar a su término, tanto por pacientes como por investigadores, siendo calificada la eficacia de cada medicamento como excelente, muy buena, buena, regular y pobre (los resultados se encuentran en las tablas Nos. 5 y 6).

La segunda etapa del estudio evaluó los tres días posteriores a la cirugía. Primeramente se presenta en las tablas No. 7 y 8, el número de dosis que requirió cada paciente por día. Así mismo se evaluaron la severidad y el alivio general del dolor por día para cada uno de los analgésicos (resultados expresados en las tablas 9 a 12). En esta fase del estudio 7 pacientes tuvieron que ser excluidos del mismo por la necesidad de aplicar medicamentos prohibidos en el protocolo (en todos los casos se trató de antitérmicos con propiedades

analgésicas para el control de hipertermias no controlables por medios físicos). Del grupo de nalbufina se excluyeron 2 y 5 del gpo. de ketorolak por dicha razón. Se eliminaron 10 pacientes más por no lograrse un adecuado alivio del dolor con los analgésicos empleados (6 pacientes en el gpo. de nalbufina y 4 en el grupo de ketorolak), utilizándose en estos casos 1 gr. de dipirona IV. como analgésico alternativo.

Al finalizar el período de los tres días se registró la opinión tanto de los investigadores como de los pacientes acerca de la valoración general de los medicamentos en cuanto a su eficacia como analgésicos durante esos tres días, obteniéndose los resultados recogidos en las tablas 13 y 14. En esta etapa se realizó también un registro de los efectos secundarios a la aplicación de cada uno de los medicamentos en estudio, encontrándose entre los más frecuentes la somnolencia, el dolor a la inyección, las náuseas y los vómitos en la distribución que se señala en la tabla No. 15.

Todos los pacientes recibieron en los tres días posteriores a la cirugía, tratamiento profiláctico con antibióticos y anticoagulantes por parte de su servicio tratante (penicilina sódica cristalina, dicloxacilina, eritromicina o gentamicina así como dipiridamol o heparina).

Al finalizar las dos etapas de que consta el estudio, volvió a evaluarse cada uno de los medicamentos, en esta ocasión tomando las dos etapas del estudio para ser evaluadas conjuntamente. De la misma manera que en las ocasiones anteriores, las evaluaciones fueron tomadas tanto del paciente como del investigador y utilizando la escala verbal de excelente, muy bueno, bueno, regular y pobre. Estos datos se presentan en las tablas 16 y 17.

De la misma manera, los efectos secundarios fueron evaluados en forma global, encontrando los resultados presentados en la tabla No. 18.

DISCUSION

Actualmente disponemos en nuestro país de una reducida variedad de medicamentos para el control del dolor postoperatorio, siendo el más potente de ellos la nalbufina. Sin embargo, es bien sabido que este medicamento se acompaña de efectos indeseables que limitan su uso en ciertos pacientes, revistiendo especial importancia —por la frecuencia en que se presentan— la somnolencia, la náusea y el vómito, sin olvidar la tolerancia y dependencia latentes. Es por estos inconvenientes en su uso, que se trata de encontrar un medicamento que teniendo la misma potencia como analgésico, carezca en lo posible de tales efectos secundarios.

Nosotros hacemos una evaluación comparativa entre la nalbufina y el ketorolak, un nuevo agente no narcótico que ha demostrado su eficacia como analgésico seguro. El dolor en estudio pretende tener una magnitud estándar, por lo que se seleccionaron cirugías de un mismo tipo (ortopédicas), con una duración mínima de 1 hr. con 30 min., en las que todos los pacientes refirieron dolor inicial de moderado a muy intenso, no encontrando diferencias significativas en cuanto a la severidad del dolor presentado por los pacientes en ambos grupos durante las primeras 6 hrs., encontrando así mismo un adecuado alivio del dolor en ambos grupos tras la administración de la primera dosis, requiriendo la aplicación de una segunda dosis antes de concluir esta etapa en 9 pacientes del grupo de ketorolak y 8 en el de nalbufina (comportamiento prácticamente sin cambio). Estos resultados se reflejan en las opiniones tanto de médicos como de pacientes, al finalizar la etapa de 6 hrs., en donde vemos que no existe la posibilidad de establecer que alguno de ellos sea superior en cuanto a eficacia analgésica.

En los resultados obtenidos durante la segunda fase observamos que durante el primer día fue necesario un mayor número de dosis para el control del dolor en ambos grupos, siendo necesario llegar a las dosis máximas en cuatro pacientes manejados con ketorolak y en

cinco de los tratados con nalbufina, requiriéndose sólo en 13 pacientes nuevas dosis en el grupo de pacientes tratados con nalbufina durante el segundo día y en 12 pacientes del grupo de ketorolak. Por otra parte, se administraron esporádicamente en ambos grupos durante el tercer día, ya que la severidad del dolor fue haciéndose menor del primero al tercer día, como se aprecia en las gráficas correspondientes.

En cuanto al alivio del dolor en los días consecutivos, encontramos un mayor número de pacientes refiriendo un gran y completo alivio durante los primeros días y esto es debido a que no hubo necesidad de aplicar muchas nuevas dosis de analgésico durante el segundo y menos aún durante el tercer día de estudio. Por lo que respecta a las evaluaciones de estos días, encontramos igualmente difícil hacer una diferenciación clara en cuanto a potencia analgésica o a las dosis requeridas por cada medicamento. Sin embargo, lo que sí es claramente notorio, es la diferencia en cuanto a efectos colaterales, con una marcada o total ausencia de somnolencia, náuseas y vómito en el grupo manejado con ketorolak. La presencia de dolor a la inyección también fue mayor en el grupo de pacientes con nalbufina. A este respecto encontramos un ligero aumento en ambos grupos en el segundo día con respecto al primero. Al parecer el hecho de que el dolor quirúrgico vaya siendo de menor intensidad influye en la percepción del estímulo doloroso ante la inyección. En el tercer día ya no encontramos los efectos secundarios, pero no es debido a que los medicamentos no los provoquen, sino al hecho de que durante ese día fueron necesarias pocas dosis de analgésicos. Todos los pacientes recibieron tratamiento concomitante a base de antibióticos y antiagregantes plaquetarios durante los tres días de estudio, no siendo aparente ninguna interacción entre ellos y los agentes en estudio.

Finalmente la evaluación global de la eficacia de la nalbufina y el ketorolak como analgésicos es similar en ambos grupos, mostrando una superioridad del ketorolak en cuanto a sus mínimos efectos indeseables.

CONCLUSIONES

La eficacia analgésica de la nalbufina es bien conocida, así como se reconocen sus desventajas, que nos hacen en muchas ocasiones limitarnos en su uso. Además del inconveniente de que por ser un fármaco que provoca tolerancia y dependencia, requiere un control sanitario estrecho. Creemos que el ketorolac es una buena opción como analgésico de la misma potencia que la nalbufina, que realmente posee mínimos efectos secundarios y que por ser un fármaco no narcótico carece también de los riesgos propios de los opioides, por lo que nos permite un manejo más libre.

BIBLIOGRAFIA

1. Roe R.L., Bruno J. J.
Effects of a new nonsteroidal anti-inflammatory agent on platelet function in male and female subjects.
Clin Pharmacol Ther
1985; 29:277
2. Sarnquist F.H., Mroszczack E.J.
Absorption and metabolism of a new anti-inflammatory analgesic agent.
Clin Pharmacol Ther
1985; 29:280
3. Bloomfield S.S., Cissel G., Mitchell J., Barden T.P.
RS-37619 and aspirin analgesia for postpartum uterine cramps.
Clin Pharmacol Ther
1986; 35:32
4. Van Haering N.J., Osterhuis J.A., Glasius E., Van Delft J.L.
Drug prevention of blood-aqueous barrier disruption
Clin Pharmacol Ther
1986; 15: 180-184
5. Yee J., Brown C.R., Wildv V., Sevelius H.
The analgesic efficacy of benzoil-1, 2-dihydro-pyrrolo carboxylic acid, tromethamine salt in postoperative pain.
J. Med Chem
1986; 35:285-86

6. Yee J., Phill D., Ling T.M., Massey I.J., Savelius H.
Ketorolac tromethamine (KT) absorption and pharmacokinetics in humans.
Clin Pharmacol Ther
1987; 35: 215-18
7. Yee J., Brown C., Allison C., Wildman K.
Analgesia from intramuscular ketorolac tromethamine compared to morphine (MS)
in "severe" pain following "major" surgery.
Clin Pharmacol Ther
1987; 35: 239-41
8. Muchowsky J.M. and Cols.
Synthesis and antiinflammatory and analgesic activity of 5-Acyl-1, 2-Dihydro-3H-
Pyrrolo-(1,2A)-Pyrrole-1-Carboxylic acids and related compounds.
J. Med Chem
1987; 28: 1037-49
9. Chowhan Z.T., Chi L.H.
Ketorolac
Pharma Technol
1985: 10: 866-7
10. Mcquay H.J., Carroll D., Bullingham Res., Poppleton P., Summerfield R.J., Moore
R.A.
Ketorolac and acetaminophen for orthopedic postoperative pain.
Clin Pharmacol Ther
1988; 39: 89-93.

11. Yee J., Stansky D., Bradley R., Cherry C.P.
A comparison of analgesic efficacy of intramuscular ketorolac tromethamine and meperidine in postoperative pain.
Clin Pharmacol Ther.
1987;39:237
12. Lee F., Fass M., Mrosczak E., Huang B.M.
Ketorolac tromethamine (K.T.) Absorption, metabolism and pharmacokinetics in animals and men.
J. Med Chem
1987;44: 1118
13. Gusman A., Toscano R.A., Van Horn A.R., Yuste F., Young J.M.
Absolute configuration of benzoil/dihydro/pyrolo/Carboxylic acid, the active enantiomer of ketorolac
J. Med Chem
1987;29:598-91
14. Rooks W.H., Shott L.D., Sevelius H., Tanenbaum L., Wallach M.B. Yee J.P., Malonet P.J., Schuller M.E., Watwerbury D.
The analgesic and anti-inflammatory profile of ketorolac and its tromethamine salt.
Drugs exp. clin. res
1985;11:479-92.
15. Montoya— Iraheta C., Jallad N.S., Yee J.P., Weidler D.J., Gard D.C., Mrosczak E.S., Renneke G.A.
Pharmacokinetics of single dose oral and intramuscular ketorolac tromethamine in elderly VS young healthy subjects.
J. Clin Pharmacol
1986; 26:545

16. O'Hara D.A., Kinzer M., Fragen R.J., Pemberton D.J.
Intramuscular ketorolac tromethamine as compared to morphine sulfate in postoperative pain
Anesthesiology
1986; 65:A187
17. Bullingham L.J., Gough K.J.
A comparison of withdrawal rates following the administration of ketorolac or paracetamol to relieve post-Operative pain.
Acta Pharmacol Toxicol
1986; 59:197
18. McQuay H.J., Moore R.A., Bullingham R.E.
Comparison of ketorolac and acetaminophen in postoperative pain.
Acta Pharmacol Toxicol
1986; 59:324
19. Gillies G.W., Kenny G.N., Mcardle C.S., Bullingham R.E., Lloyd J.
Double blind evaluation of im ketorolac tromethamine using a patient controlled analgesia system.
Acta Pharmacol Toxicol
1987; 59:325
20. Brandon Bravo L.J.C., Spierdijk J., Mattie H.
A study of the comparative effects on respiration of ketorolac tromethamine and morphine
Acta Pharmacol Toxicol
1987; 59: 117-8.

21. Yee J.P., Allbon C., Koshiver J.E., Brown C.R.
Comparison of intramuscular ketorolac tromethamine and morphine sulfate for analgesia of pain after major surgery.
Pharmacotherapy
1987; 6: 253-61

22. Bloomfield S.S., Gissell G.B., Yee J.P., Mitchell J., Barden T.P.
Ketorolac versus aspirin for postpartum uterine pain.
Pharmacotherapy
1987; 6: 247-52

23. Honing W.J., Van Ochten J.
A multiple-dose comparison of ketorolac tromethamine with diflunisal and placebo in postmeniscectomy pain.
J. Clin Pharmacol
1987; 26: 700-5

24. Rubin P., Yee J., Murthy vs.
Long-term safety and efficacy study of ketorolac tromethamine (KT) and aspirin (ASA) in the treatment of chronic pain.
Clin Pharmacol Ther
1988; 41:229