



11202
32
24

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL REGIONAL "1° DE OCTUBRE"
I.S.S.S.T.E.**

**"DETERMINACION DE LA EQUIPOTENCIA ENTRE
KETOROLAC - TROMETAMINA Y EL CLORHIDRATO
DE BUPRENORFINA POR VIA INTRAVENOSA
EN EL DOLOR POSTOPERATORIO"**

TESIS DE POSTGRADO

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICO ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA**

P R E S E N T A:

DRA. CELIA GALINDO AGUILAR

MEXICO, D.F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1998

~~1998~~
258526



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).

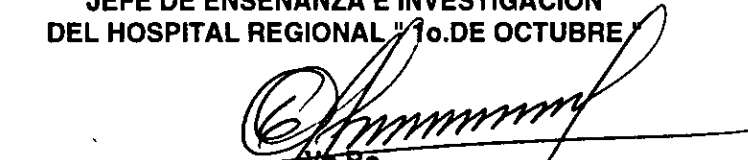
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Galindo y cols.
Equip. Ketorolac/Buprenorfina

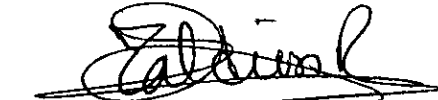
DR. ROLANDO MERAZ SUAREZ
TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE POSTGRADO UNAM
DEL HOSPITAL REGIONAL " 1o. DE OCTUBRE "


Vo.Bo.

DR. HORACIO OLVERA HERNANDEZ
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
DEL HOSPITAL REGIONAL " 1o. DE OCTUBRE "

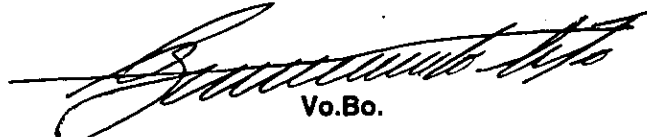

Vo.Bo.

DR. VICTOR ZALDIVAR ROVEGLIA
ASESOR DE TESIS
MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA
DEL HOSPITAL REGIONAL " 1o. DE OCTUBRE "



Vo.Bo.

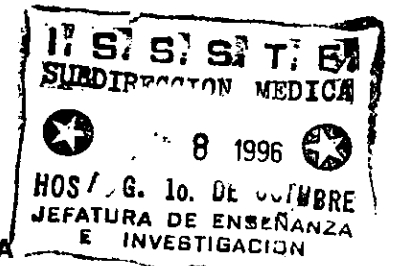


DR. BERNARDO SOTO RIVERA
CO-ASESOR DE TESIS
JEFE DE SECCION DE SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA
DEL HOSPITAL REGIONAL " 1o. DE OCTUBRE "


Vo.Bo.

DR. MIGUEL ANGEL LUCIO LEYVA
CO-ASESOR DE TESIS
MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA
DEL HOSPITAL REGIONAL " 1o. DE OCTUBRE "


Vo.Bo.



RESUMEN

Se investigaron las dosis equipotentes entre Ketorolac Trometamina 10, 20 y 30 mgrs. Vs. Clorhidrato de Buprenorfina, administradas intravenosa; para el control del dolor postoperatorio.

Se estudiaron 4 grupos de 20 pacientes cada uno de ellos, sometidos a cirugía general abdominal 65% y de cirugía abdominal ginecológica 35%. Mediante anestesia regional 46.2% y anestesia general 53.8%; se clasificaron ASA I el 40% y ASA II el 60%, con una edad promedio de 42.1 ± 5.3 , peso promedio de 63.3 ± 4.0 , observándose los siguientes resultados: El grupo que recibió 30 mgrs. De Ketorolac, mostró mayor analgesia y duración de efecto en relación a los grupos que recibieron 10 y 20 mgrs. En cuanto a la comparación con Buprenorfina 0.2 mgrs. encontramos que es más similar a la dosis de 20 mgrs. de Ketorolac, sin los inconvenientes de los efectos colaterales.

No se encontraron diferencias significativas en las constantes hemodinámicas y respiratorias basales, así como a los 20, 60, 120 y 360 minutos.

En cuanto a los efectos colaterales, se presentaron con mayor frecuencia en el grupo de Buprenorfina; se presentó sedación en un 30%, vómito en un 15% y náuseas 25%. En el grupo de Ketorolac 10 mg. Se presentaron náuseas en 20%, en el de 20 mg. Se presentó náuseas en un 15% y vómito en 5%. En el grupo de 30 mgrs. se presentaron náuseas en el 15%.

Con relación a la valoración de la intensidad del dolor, se realizó mediante la escala visual análoga (EVA).

Concluimos que el Ketorolac Trometamina a dosis de 20 y 30 mgrs. proporciona analgesia adecuada y puede ser considerada que es similar a la observada con 0.2 mgrs. de Buprenorfina.

Palabras Clave : Analgesia, Buprenorfina, intravenoso, Ketorolac, Postoperatorio

ABSTRACT

Determine equivalent analgesic effects between intravenous Ketorolac Tromethamine and Buprenorphine Hydrochloride in postoperative pain.

The objective was determine equivalent analgesic effects between intravenous Ketorolac Tromethamine and Buprenorphine Hydrochloride in postoperative pain. This study included 80 patients male and female whom were submmited for abdominal general surgery 65% and gynaecological surgery 35%. The average age was 42.1 ± 5.3 and the average weight was 63.3 ± 4.0 . Patients were divided in four groups of 20 patients each one. GI received Ketorolac 10 mgs. IV . GII 20 mgs. IV. GIII 30 mgs.. IV and GIV received Buprenorphine 0.2 mgs. IV. The equivalent analgesic efficacy was assesment using visual analogue pain score (VAS) during postoperative stage.

We found prolonged and more intensive analgesic effect in Ketorolac 30 mgs. IV. group (G III). When it was compared with group I and II.

We found also that Buprenorphine 0.2 mgs. IV. has equivalent analgesic effect to Ketorolac 20 mgs. IV.

Hemodynamic parameters were founded without significative difference during 360 minutes of following. Side effects were present only in Buprenorphine group and they were sedation 66%, nausea 25% and emesis 15%.

We concluded that is a safe and effective analgesic and causes fewer side effects than Buprenorphine.

Key Words : Analgesia, Buprenorphine, Intravenous, Ketorolac, Postoperative.

INTRODUCCION

El dolor postoperatorio es el tipo de dolor agudo al cual suelen enfrentarse con mayor frecuencia los médicos, en especial los anesthesiólogos, cirujanos e intensivistas. El tratamiento incompleto de este tipo de dolor es un fenómeno que suele suceder frecuentemente con el consecuente sufrimiento innecesario de algunos pacientes. (1) . En nuestro medio, lo anterior se debía en parte a que hasta hace poco únicamente se contaba con drogas anti-inflamatorias no esteroideas como la dipirona, las cuales tienen características predominantemente anti-inflamatorias y un poder analgésico relativamente pobre.

Lo anterior plantea la necesidad de buscar un analgésico que reúna los requisitos necesarios para el control del dolor postoperatorio ; estas drogas son algunos opiodes como el Clorhidrato de Buprenorfina, que ofrecen habitualmente un alivio satisfactorio del dolor postoperatorio. (1) (2) ó incluso el dolor resultante del padecimientos oncológicos sin embargo, producen efectos adversos indeseables como pueden ser náuseas, vómito, depresión respiratoria y el riesgo potencial de adicción. (1-3) A mediados de la década de los 70's , se iniciaron las investigaciones acerca de un nuevo analgésico con las siguientes características : acción analgésica potente, inicio rápido de acción, buena tolerancia, sin potencial de adicción y que pudieran formularse para poder ser administradas ya fuera por vía oral o parenteral. (1) . El inicio de esta investigación culminó con la síntesis de Ketorolac Trometamina, el cual es hoy en día el prototipo de una nueva generación de compuestos analgésicos como anti-inflamatorios y sin lugar a dudas es el analgésico más potente del grupo de los anti-inflamatorios no esteroideos cuyo mecanismo de acción es la inhibición de las prostaglandinas. Más específicamente el Ketorolac Trometamina, inhibe al ácido araquidónico ciclooxigenasa ; el cual es el mecanismo primario que condiciona sus actividades. (4).

Los estudios farmacocinéticos de Ketorolac Trometamina en humanos, han mostrado que la droga es completamente disponible y que su cinética es lineal.

Se absorbe rápidamente después de su administración oral (vida media de absorción 3.8 minutos) así como después de su administración parenteral. (5). La droga tiene una alta unión a proteínas en humanos (99%), la vida media de eliminación plasmática es de cinco a seis horas y no se distribuye extensamente fuera del compartimiento vascular. Prácticamente toda la droga circulante en el plasma se encuentra en forma de Ketorolac

Trometamina (96%) y su único metabolito (P-hidróxyketorolac) es inactivo. El humano excreta alrededor del 90% de la dosis administrada a través de la orina. Cerca del 60% del material recobrado en la orina es Ketorolac Trometamina, cerca del 12% es metabolito y 28% son formas polares de glucorónido conjugado con Ketorolac. (1) (6).

El Ketorolac Trometamina por vía intravenosa ha sido utilizado para el control del dolor postoperatorio se le ha comparado con dosis no siempre equipotentes de Meperidina y de Morfina. (7). Los resultados han mostrado que la analgesia ofrecida por el Ketorolac Trometamina suele ser en ocasiones superior a la producida por los opiodes mencionados.

(8) (9). En nuestro medio no es común que se utilice para el control postoperatorio la Morfina o la Meperidina, sino que mas bien nos inclinamos por el uso de analgésicos narcóticos con características de agonistas parciales como el Clorhidrato de Buprenorfina y es por eso que tratamos de encontrar las dosis equipotentes de ambos analgésicos. (6) (10).

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 80 pacientes adultos tanto del sexo masculino como del femenino, que fueron intervenidos quirúrgicamente de cirugía abdominal, ginecológica y general, con edades que comprenden entre los 20 y 60 años de edad. Con un estado físico I-II según la Sociedad Americana de Anestesiólogos, el manejo anestésico fue con anestesia general o anestesia regional. Obteniéndose el consentimiento por escrito para participar en la investigación.

Al terminar la intervención quirúrgica se registró la calificación de Aldrete en el quirófano, la cual se repitió al llegar el paciente a la sala de recuperación postquirúrgica una vez en esta área, se espero a que los pacientes estuvieran conscientes, orientados y libres de efectos anestésicos o analgésicos residuales y por lo tanto que fueran capaces de percibir y expresar la intensidad del dolor postoperatorio. En estos momentos se registraron las presiones arteriales sistólicas y diastólicas así como las frecuencias cardiacas y respiratoria ; para medir y registrar la intensidad del dolor postoperatorio. Se emplea la Escala Visual Análoga (EVA). La cual va de 0 a 10 donde : 0 = ausencia de dolor ; 1 a 3 = dolor leve ; 4 a 7 = dolor moderado ; de 8 a 10 = dolor severo.

Una vez registrada la intensidad del dolor postoperatorio y los signos vitales. Los pacientes se dividieron aleatoriamente en 4 grupos de 20 cada uno, tres de estos grupos se manejaron con diferentes dosis de Ketorolac Trometamina por vía intravenosa y el otro grupo fue considerado como grupo control utilizando dosis de clorhidrato de Buprenorfina también por vía intravenosa.

Las diferentes dosis de analgésicos que se emplearon son las siguientes :

GRUPO	ANALGESICO	TAMAÑO DE LA MUESTRA	DOSIS
K ₁	Ketorolac	N = 20	10 mgrs.
K ₂	Ketorolac	N = 20	20 mgrs.
K ₃	Ketorolac	N = 20	30 mgrs.
B ₁	Buprenorfina	N = 20	0.2 mgrs.

Las modificaciones de la intensidad del dolor fueron registradas durante las primeras 6 horas posteriores a la administración de los analgésicos y se hizo mediante la

Escala Visual Análoga (EVA). Con la siguiente frecuencia a los 20', 60', 120' , 360'. Con la misma frecuencia anterior se registraron los signos vitales : presión arterial, frecuencias cardiaca y respiratoria ; al mismo tiempo se registraron la frecuencia y severidad de efectos adversos que se presentaron durante el periodo de observación.

RESULTADOS

Se estudiaron 80 pacientes, 50 mujeres y 30 hombres quienes fueron intervenidos quirúrgicamente en el periodo comprendido del Julio de 1996 a Septiembre del mismo. En el Hospital Regional "1° de Octubre" del I.S.S.S.T.E. El promedio de edad fue de 42.11 ± 5.03 con un rango de 20 - 60. El peso promedio fue de 63.3 ± 4.01 kg. Con un rango de 50 - 84. El estado físico de ASA I (40%) - ASAII (60%).

Los pacientes fueron divididos al azar en cuatro grupos, de 20 cada uno de ellos : Al grupo I se le aplicó 0.2 mgrs. de Buprenorfina. Al grupo II se le aplicó 10 mgrs. de Ketorolac. Al grupo III se le aplicó 20 mgrs. de Ketorolac y al grupo IV se le aplicó 30 mgrs. de Ketorolac. Del total de pacientes 52 (65%) fueron intervenidos de cirugía general abdominal y 38 (35%) por cirugía abdominal ginecológica, recibiendo 37 (46.2%) de ellos anestesia regional y 43 (53.8%) anestesia general.

No se encontraron diferencias significativas ente los pacientes de cada grupo en cuanto a edad, peso, ASA, lo que los hace comparativos.

En las cifras estadísticas podemos apreciar que existen características similares en los grupos I, III y IV, no así en el grupo II.

No se encontraron diferencias significativas en los signos vitales cuando se compararon los 4 grupos, existiendo solo un descenso de la tensión arterial sistólica en 2 pacientes del grupo I, presentándose a los 20 y 60 minutos, con una disminución del 15% de las cifras basales. La tensión arterial diastólica y la frecuencia cardiaca, así como la frecuencia respiratoria se mantuvieron constantes en los 4 grupos durante todo el estudio, en base a las cifras basales. (Figura 1, 2, 3, 4)

Se valoró la intensidad del dolor mediante la Escala Visual Análoga (EVA), la cual mostró disminución significativa del dolor en todos los grupos, siendo menos marcado en el grupo II y más duradera en los grupos I, II y IV. Se puede apreciar el inicio de una analgesia satisfactoria a partir de los 20 minutos con una duración de hasta 360 minutos. (Cuadro 1,2,3,4)

La presencia de efectos adversos como son : náusea, vómito y sedación fueron mayores en el grupo de Buprenorfina presentándose vómito en 3 pacientes (15%), náuseas en 5 pacientes (25%) y sedación en 6 pacientes (30%).

En el grupo de Ketorolac 10 mgrs. se presentaron náuseas en 4 pacientes (20%). En el grupo de Ketorolac 20 mgrs. se presentó náuseas en 3 pacientes (15%) y vómito en un paciente (5%), en el grupo de Ketorolac 30 mgrs. se presentaron náuseas en 3 pacientes (15%). (Figura 5).

VALORACION DE INTENSIDAD DEL DOLOR

Escala Visual Análoga (EVA)

Cuadro 1

BUPRENORFINA 0.2 mgrs.					
EVA	BASAL	20'	60'	120'	360'
8-10 SEVERO	9 (45 %)				
4 - 7 MODERADO	11 (55 %)	10 (50 %)	2 (10 %)		
1 - 3 LEVE		10 (50 %)			
0 SIN DOLOR			7 (35%)		

VALORACION DE INTENSIDAD DEL DOLOR

Escala Visual Análoga (EVA)

Cuadro 2

KETOROLAC 10 mgrs.					
EVA	BASAL	20'	60'	120'	360'
8 - 10 SEVERO	2 (10%)				
4 - 7 MODERADO	18 (90%)	20 (100%)	3 (15%)	3 (15%)	19 (95%)
1 - 3 LEVE			17 (85%)	15 (75%)	1 (5%)
0 SIN DOLOR				2 (10%)	

VALORACION DE INTENSIDAD DEL DOLOR

Escala Visual Análoga (EVA)

Cuadro 3

KETOROLAC 20 mgrs.					
EVA	BASAL	20'	60'	120'	360'
8 - 10 SEVERO	4 (20%)				
4 - 7 MODERADO	16 (80%)	6 (30%)	1 (5%)	3 (15%)	
1 - 3 LEVE		14 (70%)	11 (55%)	5 (25%)	10 (50%)
0 SIN DOLOR			8 (40%)	15 (75%)	7 (35%)

VALORACION DE INTENSIDAD DEL DOLOR

Escala Visual Análoga (EVA)

Cuadro 4

KETOROLAC 30 mgrs.					
EVA	BASAL	20'	60'	120'	360'
8 - 10 SEVERO	11 (55%)				
4 - 7 MODERADO	8 (40%)	3 (15%)			
1 - 3 LEVE	1 (5%)	16 (80%)	4 (20%)	4 (20%)	6 (30%)
0 SIN DOLOR		1 (5%)	16 (80%)	16 (80%)	14 (70%)

EFFECTOS HEMODINAMICOS TENSION ARTERIAL SISTOLICA

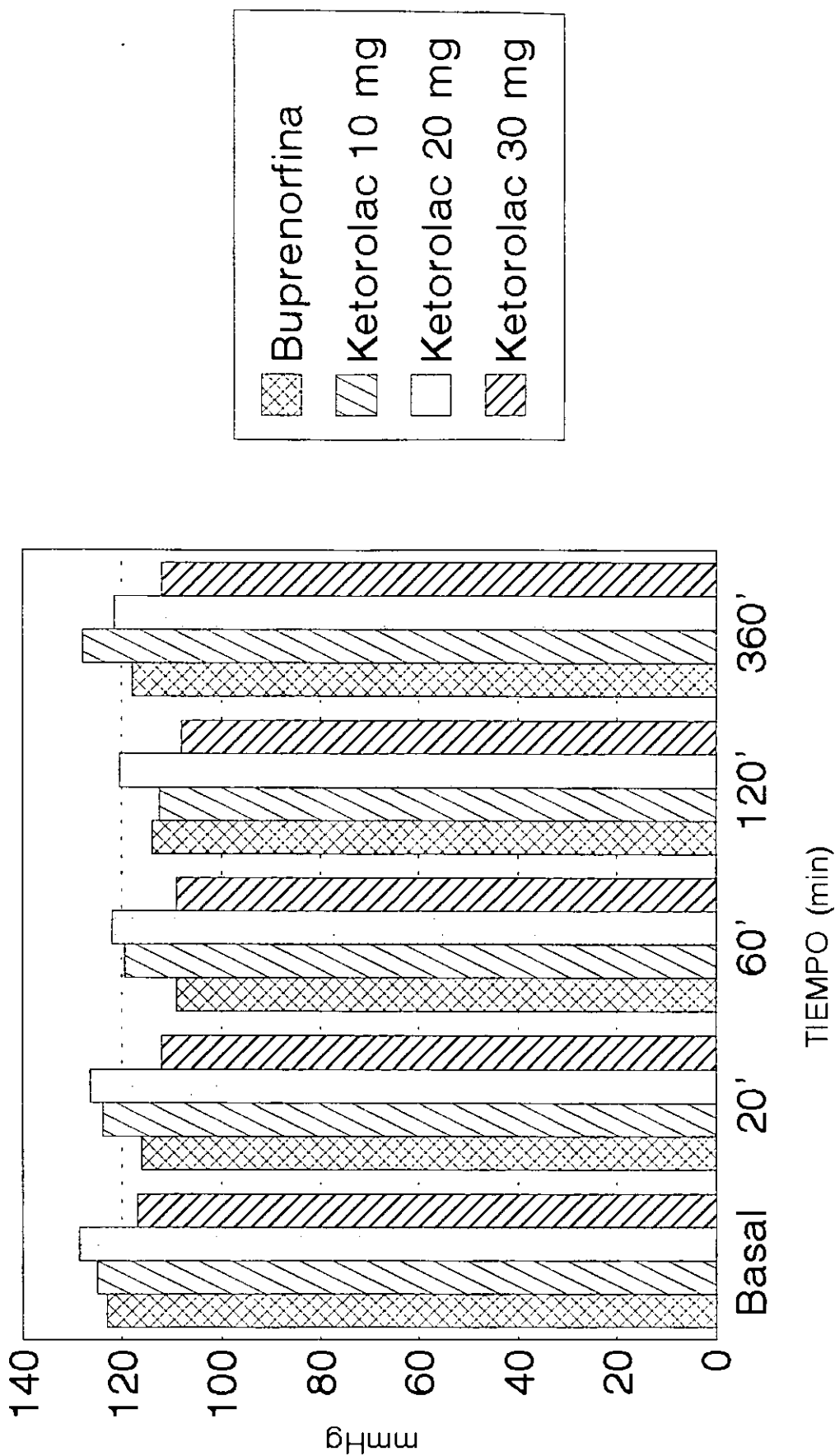
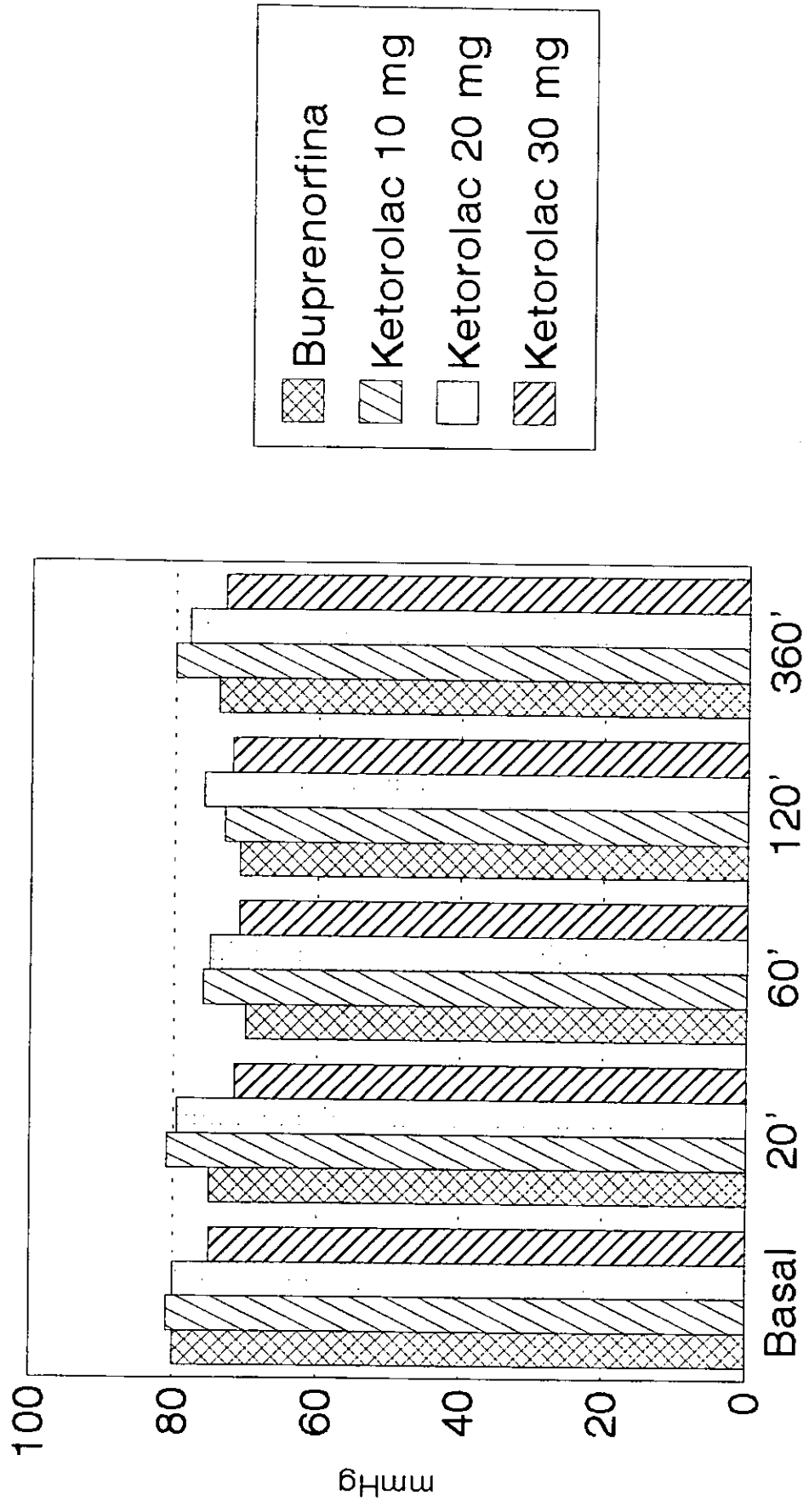


FIGURA 1

EFFECTOS HEMODINAMICOS TENSION ARTERIAL DIASTOLICA



TIEMPO (min)

FIGURA 2

FRECUENCIA CARDIACA

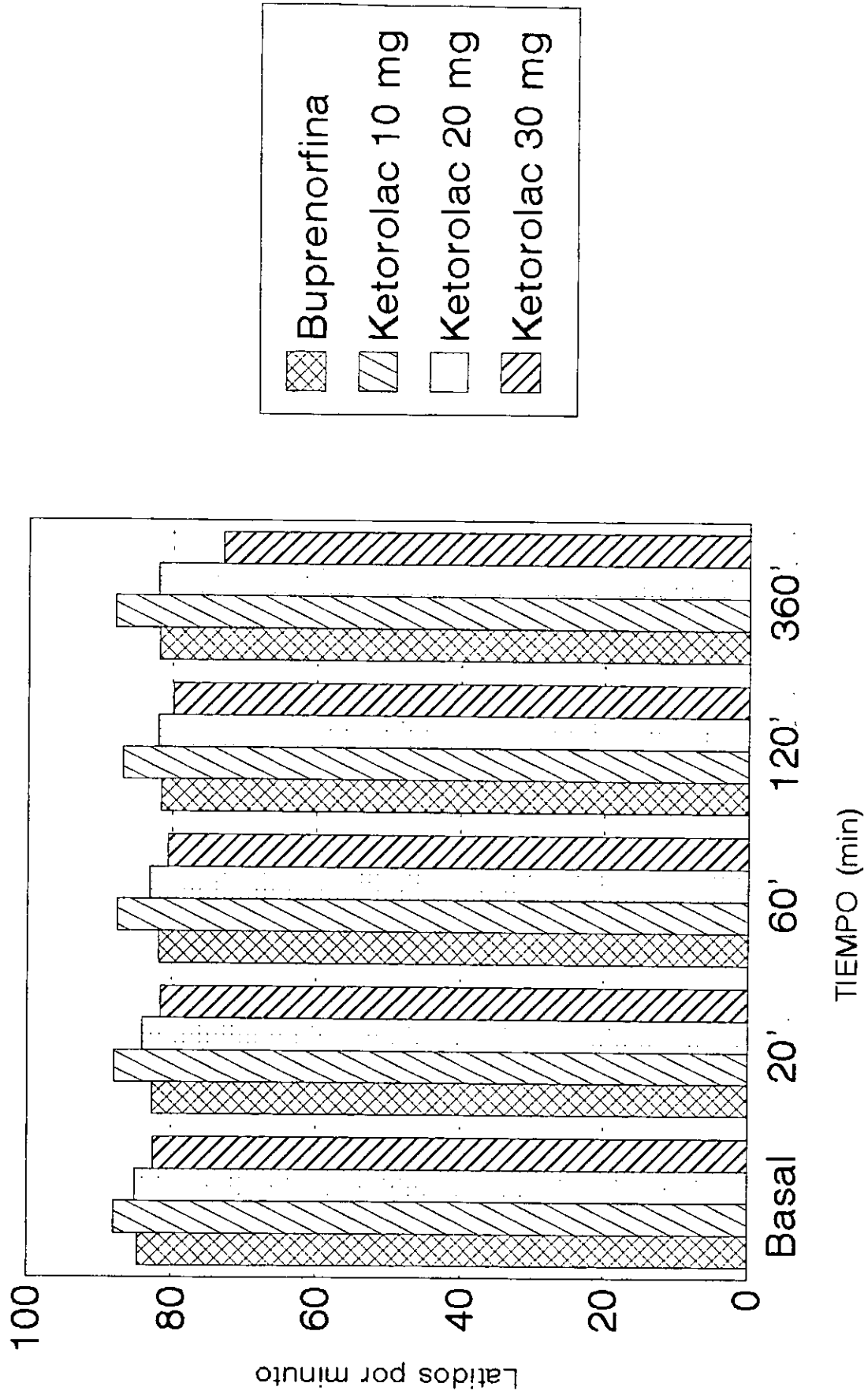


FIGURA 3

FRECUENCIA RESPIRATORIA

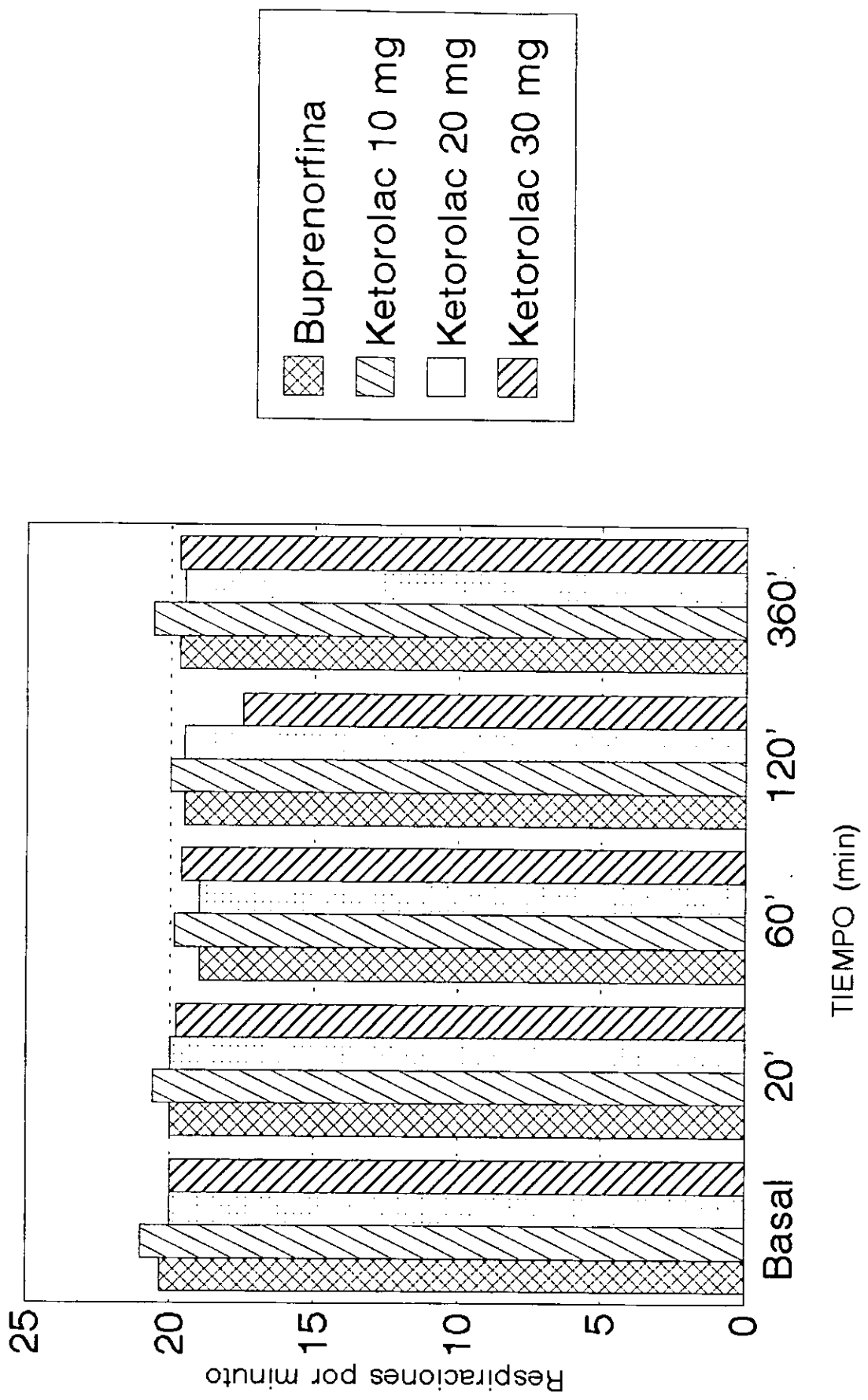


FIGURA 4

EVENTOS ADVERSOS

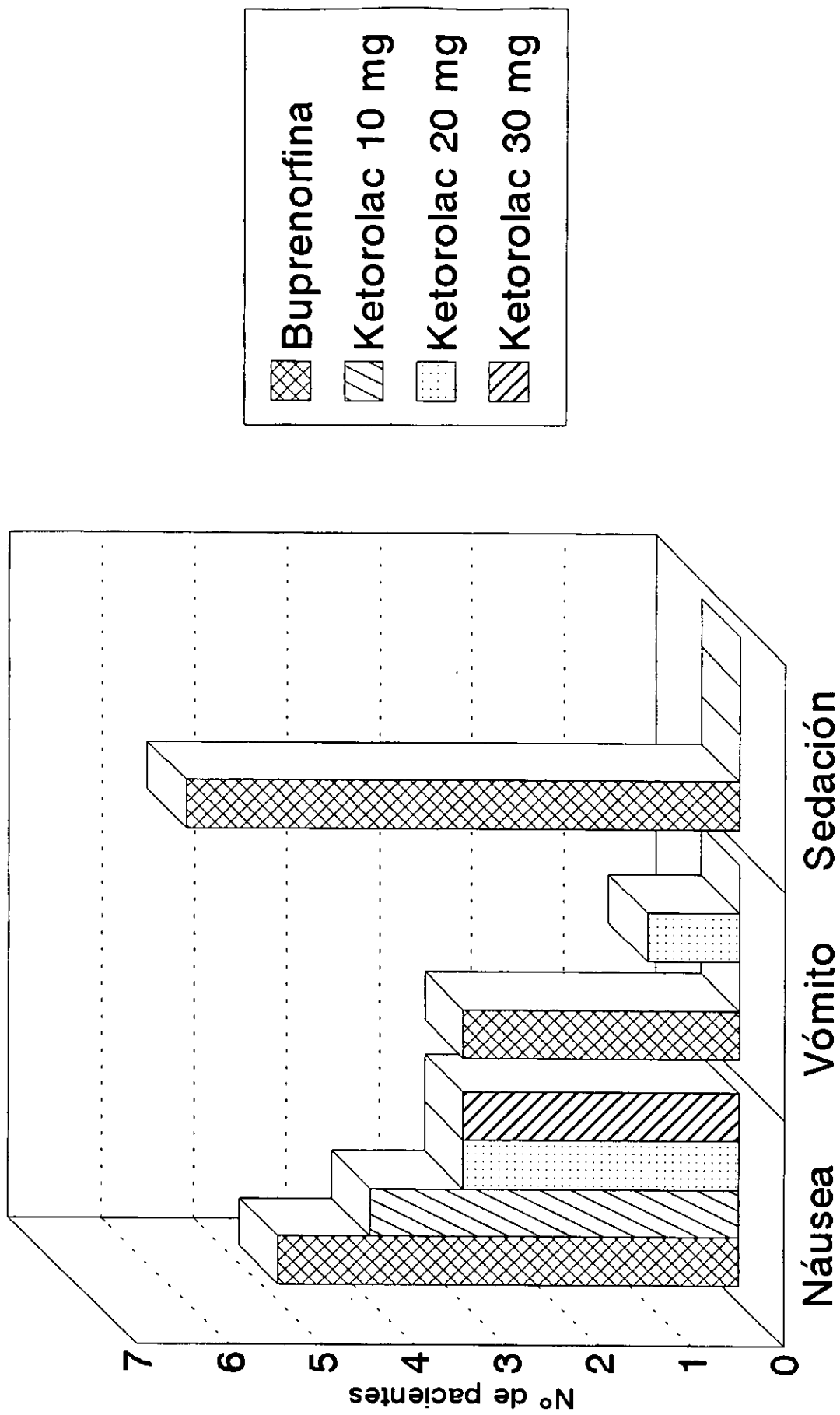


FIGURA 5

DISCUSION

El objetivo del estudio fue encontrar las dosis analgésicas equipotentes de Ketorolac Trometamina Vs. Clorhidrato de Buprenorfina intravenoso para proporcionar una analgesia efectiva para el control del dolor postoperatorio.

El Ketorolac Trometamina el cual podemos considerar como el prototipo de una nueva generación de analgésicos anti-inflamatorios no esteroideos, se había comparado su potencia con la de algunos narcóticos como Meperidina y Morfina.

Nuestros resultados coinciden con los de Finlay IG : Scott R. Mc. Radle CS. Al comparar Ketorolac con Buprenorfina y en ellos encontramos que la analgesia producida por Buprenorfina es mas parecida a la dosis de 20 mgrs. de Ketorolac sin los inconvenientes de los efectos adversos de la primera y con poca o ninguna repercusión hemodinámica ni ventilatoria importante. Y al aumentar las dosis de Ketorolac (30 mgrs.) Lo que destaca es el tiempo más corto para obtener una analgesia adecuada, pero su duración de acción se parece mucho a la producida por las dosis de 20 mgrs. (2).

No se encontraron diferencias significativas en las cifras de tensión arterial sistólica y diastólica, frecuencia cardiaca y frecuencia respiratoria, de forma similar a lo reportado por Rook Whill y Scott R. (1).

La presencia de efectos adversos, fue diferente en los grupos estudiados, con lo cual se puede demostrar que el Ketorolac ofrece una analgesia igual a la proporcionada por la Buprenorfina, pero con menos efectos adversos. Debido a que actúan en diferentes receptores y por diferentes mecanismos de acción.

CONCLUSIONES

Concluimos que el Ketorolac Trometamina es un potente analgésico anti-inflamatorio. (AINE'S). Que a dosis de 20 mgrs. y 30 mgrs. nos proporciona una analgesia satisfactoria, la puede ser considerada a la obtenida con 0.2 mgrs. de Clorhidrato de Buprenorfina.

La ventaja del Ketorolac Trometamina es que no produce ningún grado de sedación y es menor la incidencia en cuanto a náusea y vómito.

Observamos que al utilizar 10 mgrs. de Ketorolac Trometamina no se obtiene una analgesia satisfactoria.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Ropks Whill : The pharmacologic activity of Ketorolac Trometamina ; pharmacotherapy 1990 : vol. 25, 335 - 395.
- 2.- Finlay IG : Scott R. Mc. Radle CS : Prospective double - blind comparison of Buprenorphine. Br. Med. J. 1992 : vol 15 1830 - 1832.
- 3.- Cathelin M. R. Viars P : La buprenorphine et la morphine administrees chez. l'homme concient. Comparaison de l' activate analgesique anesth analg reanim 1990 ; 37 283 - 292.
- 4.- Mroszczak EJ. Lee FW, Combs D ; Ketorolac Tromethamine absorption, distribution, metabolism, excretion and pharmacokinetics in animals and humans, Drug Metab. Dispos 1987 15, 618 - 626.
- 5.- Jung D. Mroszczak EJ. Bynun I. pharmacokinetics of Ketorolac tromethamine in humans after intravenous, intramuscular and oral administration. Eur J. Clin Pharmacol. 1992 : Vol 35 ; 423 - 425.
- 6.- Mroszczak EJ. Jung D, Yee J, Bynum I. Sevelius H, Massey L ; Ketorolac tromethamine pharmacokinetics and metabolism after intravenous, intramuscular and oral administration in humans and animals. Pharmaco-terapy 1990 ; 10 : 335 - 395.
- 7.- Stonskin Dr. Cherry C. Bradley R. Sarcuist FH, vee Jp ; Efficacy and Safety of Single doses of I.V. Ketorolac Tromethamine compared with Meperidine for postoperative pain. Pharmacoterapy 1990 : vol 10 ; 40 - 44.
- 8.- Brown OR. Mazulla JP. Mock MS Nuss dort RT. Rubin PD. Schewesinger WH : Comparison of repeat doses of intravenous Ketorolac Tromethamine and Morphine Sulfate for anesthesia mayor surgery. Pharmacoterapy 1993 : Vol 10 ; 45 -50.
- 9.- Peirce RJ. Fragen RJ. & Pemberton : Ketorolac Tromethamine intravenous compared with morphine sulfate in the treatment of postoperative pain. 1990 ; 10 : 111- 115.
- 10.- Dobkin AB : Buprenorphine hydrochloride, determination of analgesic potency. Can Anaesth Soc. J 1990 ; 24 : 186 - 194.