

11249
38



Universidad Nacional Autónoma de México

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE PEDIATRIA
NOENATOLOGIA

EXPERIENCIA DEL USO DE KETOROLACO EN
ANALGESIA NEONATAL

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN NEONATOLOGIA
QUE PRESENTA:
DRA. ALMA ROSA SANCHEZ DE LA VEGA

TUTOR DR. RAUL VILLEGAS SILVA

COLABORADORES:

DRA. MARIA TERESA ISLAS RODRIGUEZ

DRA. ELADIA JOSEFA GARCIA

DR. AGUSTIN MERCADO ARELLANO



I. M. S. S. C. M. N.
HOSPITAL DE PEDIATRIA
AGO. 31 2001
MEXICO, D.F.
D. T. O. DE ENSEÑ
E IN. ESTI

2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

AGRADECIMIENTOS.

A mi **esposo**, por su gran amor y comprensión que me ha permitido seguir adelante en mi carrera.

A mis hijos, **Oscar y Sara**, por ser el estímulo más grande en mi vida.

A la **Dra. María Teresa Islas Rodríguez**, por brindarme su amistad y apoyo incondicional, pero en especial por ese gran cariño que siempre me ha demostrado, ganándose un lugar muy especial en mi corazón y en el de toda mi familia.

Al **Dr. Raúl Villegas Silva**, por haberme brindado la gran oportunidad de pertenecer a su equipo, por sus enseñanzas y experiencias que contribuyeron a mi formación como Neonatóloga, pero sobre todo por el apoyo y cariño que muestra a sus alumnos, haciéndonos sentir confianza y deseo de seguir adelante.

A todos ellos mil gracias.

INDICE.

Resumen	4
Antecedentes científicos	6
Justificación	11
Planteamiento del problema	12
Objetivos	13
Hipótesis	14
Pacientes y métodos	15
Resultados	21
Discusión	22
Bibliografía	24
Anexos y tablas	29
Gráficas	37

RESUMEN.

Objetivo. Demostrar la efectividad analgésica del ketorolaco en recién nacidos e identificar efectos adversos del medicamento en este grupo de edad.

Tipo de estudio. Serie de casos, prospectivo, descriptivo.

Material y métodos. Se incluyeron a recién nacidos hospitalizados en la UCIN del HP CMN Siglo XXI a los cuales como parte de su tratamiento fue necesario realizar cirugía torácica o abdominal para resolución de su patología principal y a los cuales su médico tratante indicó como manejo de analgesia ketorolaco durante las primeras 4 horas posquirúrgicas. A los pacientes ingresados al estudio se administraba ketorolaco intravenoso a dosis de 0,5mg/kg/dosis cada 8 horas, por un período de 48 horas. Se colectaban en hoja específica, los datos clínicos del paciente, antes del procedimiento quirúrgico y después de este, se trato de identificar datos clínicos agregados al problema de base. Además se tomaron los exámenes de laboratorio realizados durante las 48 horas antes del inicio del analgésico que se consideraron como basales, y que se repitían por lo menos 48 horas después, dichos estudios incluían: biometría hemática, plaquetas, glucosa, BUN, urea, creatinina, electrolitos séricos. En 6 de los pacientes se realizó además evaluaciones con dos escalas de dolor (Escala análoga visual y escala de dolor postoperatorio) a los 30 minutos, 4 horas y 6 horas, después de la primera aplicación del ketorolaco y posteriormente cada 12 h, completándose 48 horas. Así como los posibles efectos indeseables dividiéndose en: 1) Discretos, cuando sólo sean bioquímicos y no afecten la evolución del paciente, 2) Moderados: cuando sean clínicos o bioquímicos, pero que requieran de tratamiento específico y puedan modificar la evolución del paciente, y 3) Graves cuando sean clínicos o bioquímicos y que pongan en riesgo la vida del paciente o una de sus funciones orgánicas. En caso de efectos adversos 2 o 3 el paciente se retirará del protocolo de estudio y será considerado como falla en caso de que se encuentre en el grupo problema. Se realizó análisis estadístico a través de prueba de Wilcoxon y prueba de Friedman considerándose como significativa una $p < 0.05$.

Resultados. Se ingresaron al estudio 14 pacientes, con edades comprendidas entre un día de vida extrauterina y 150 días (mediana 7), la edad gestacional con un rango entre 32 y 55 semanas de edad gestacional corregida (media 38 SDG). Los principales diagnósticos fueron persistencia de conducto arterioso 4 casos (29%) y atresia esófago 3 casos (21%), el resto de pacientes con diagnósticos de onfalocelo, gastrosquisis, perforación vejiga, hernia diafragmática, oclusión intestinal, uraco permeable, y ventrículo derecho hipoplásico (7% cada uno respectivamente). Las variables analizadas antes y después del ketorolaco, se encontró diferencia significativa en sodio, cloro y hematocrito, pero sin tener relevancia clínica. El balance hídrico y la uresis horaria se evaluó en 3 momentos y al realizar análisis de varianza de Friedman resultó estadísticamente significativo la uresis horaria, esto debido a que en las últimas mediciones la uresis fue mayor, pero quedando en límites normales para niños de esta edad. No se evidenció presencia de dolor en ningún momento de los estudiados a través de las escalas de dolor, reportándose para la escala análoga visual un rango mínimo de 4 y máximo de 7 puntos con una media de 5.27 y para la de dolor postoperatorio un rango mínimo de 0 y máximo de 9 con una media de 2.9.

Conclusiones. El trabajo puede demostrar claramente que el ketorolaco es útil para disminuir el dolor en recién nacidos sometidos a cirugía. Con respecto a la seguridad del fármaco, se demostró que no existe variabilidad importante en las pruebas bioquímicas y hematológicas realizadas, por la evaluación clínica tampoco se encontró algún dato que sugiera toxicidad. Es claro que la muestra es pequeña y que por ahora no se puede comparar con otro analgésico similar y que tanto la toxicidad digestiva y nefrotoxicidad pudieran presentarse en una baja frecuencia por el tamaño de la muestra y que podría evidenciarse en un estudio con mayor cantidad de pacientes.

Objective. To demonstrate the analgesic effectiveness of the ketorolaco in newborn and to identify adverse effects of the medication in this age group.

Study type. Series of cases, prospective, descriptive.

Material and methods. They were included to newborn hospitalized in the UCIN of the HP CMN XXI Century to those which like part of its treatment was necessary to carry out thoracic or abdominal surgery for resolution of its main pathology and to which its medical dealer indicated like handling of analgesia ketorolaco during the first 4 hours posquirúrgicas. To the patients entered to the study intravenous ketorolaco it was administered to dose of 0.5mg/kg/dosis every 8 hours, for a period of 48 hours. They were collected in specific leaf, the patient's clinical data, before the surgical procedure and after this, you treatment of identifying data clinical attached to the base problem. They also took the laboratory exams carried out during the 48 hours before the beginning of the analgesic one that you/they were considered as basal, and that they repeated at least 48 hours later, this studies included: leukocyte count and differential, platelet counts, glucose, BUN, urea, creatinine, electrolytes séricos. In 6 of the patients she/he was also carried out evaluations with two pain scales (it Climbs similar visual and scale of postoperative pain) at the 30 minutes, 4 hours and 6 hours, after the first application of the ketorolaco and later on each 12 h, being completed 48 hours. As well as the possible undesirable effects being divided in: 1) Discreet, when they are only biochemical and don't affect the patient's evolution, 2) Moderate: when they are clinical or biochemical, but that they require of specific treatment and they can modify the patient's evolution, and 3) Serious when they are clinical or biochemical and that they put in risk the patient's life or one of their organic functions. In the event of effects adverse 2 or 3 the patient will retire of the study protocol and you/he/she will be considered as flaw in case l/you/he/she is in the group problem. She/he was carried out statistical analysis through test of Wilcoxon and test of Friedman considering you as significant a $p < 0.05$.

Results. They were entered to the study 14 patients, with ages understood between a day of life extrauterina and 150 days (medium 7), the age gestacional with a range between 32 and 55 weeks of age corrected gestacional (38 SDG meditates). The main diagnoses were persistence of conduit arterioso 4 cases (29%) and atresia esophagus 3 cases (21%), the rest of patient with omphalocele diagnoses, gastroschisis, perforation bladder, diaphragmatic hernia, intestinal occlusion, patent urachus, and ventricle right hipoplásico (7% each one respectively). The variables analyzed before and after the ketorolaco, she/he was significant difference in sodium, chlorine and hematocrit, but without having clinical relevance. The fluid intake and the urine output were evaluated in 3 moments and when carrying out analysis of variance of Friedman it was statistically significant the urine output, this because in you finish them mensurations the urine it was bigger, but being in normal limits for children of this age. Pain presence was not evidenced in any moment of those studied through the pain scales, reporting stops the visual similar scale a minimum range of 4 and maximum of 7 points with a stocking of 5.27 and for that of postoperative pain a minimum range of 0 and maximum of 9 with a stocking of 2.9.

Conclusions. The work can demonstrate clearly that the ketorolaco is useful to diminish the pain in recently born subjected to surgery. With regard to the security of the fármaco, it was demonstrated that important variability doesn't exist in the biochemical tests and carried out hematológicas, for the clinical evaluation neither was some fact that she/he suggests toxicity. It is clear that the sample is small and that for the time being you can not compare with other analgesic similar and that so much the digestive toxicity and nefrototoxicidad could be presented in a low frequency by the size of the sample and that it could be evidenced in a study with more quantity of patient.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.

En décadas anteriores se consideraba que el recién nacido no experimentaba dolor, por lo que no se proporcionaba analgésico para los diferentes procedimientos realizados en neonatos en salas de cuidados intensivos. La explicación "científica" incluía una mielinización inadecuada, receptores inmaduros, transmisión modificada en tejido nervioso inmaduro, altas concentraciones de β endorfinas en plasma, y un incremento en la permeabilidad de la barrera hemato-encefálica. Sin embargo hay evidencia embriológica, anatómica, conductual de que la vía nociceptiva esta presente incluso en neonatos pretérmino, y que la estimulación de esta vía resulta en desarrollo y cambios hormonales consistentes en dolor¹⁻⁴.

Anteriormente se proponía que la falta de mielinización indicaba inmadurez del sistema nervioso del neonato y se utilizaba como argumento para sostener que el recién nacido no experimentaba dolor, sin embargo en los adultos, un tipo de impulsos nociceptivos es llevado a través de fibras no mielinizadas llamadas fibras polimodales C y fibras con escasa mielina como la delta -A. La mielinización incompleta implica que la velocidad de conducción es más lenta; esto se compensa en el neonato por las distancias interneurales y neuromusculares más cortas por las que viajan los impulsos nerviosos⁵⁻⁷.

En lo que respecta a neurotransmisores y receptores, se ha demostrado, en especial de sustancia P, que muestra un papel en la transmisión y control de impulsos dolorosos y aparece entre las semanas 12 y 16 de la gestación⁸⁻¹⁴. Por otro lado, el sistema opioide endógeno que regula la transmisión de dolor a nivel espinal y supraespinal se encuentra presente a partir de la semana 15, demostrándose a partir de esta semana receptores mu, delta y capa, y a partir de la semana 20, beta-endorfinas y beta-lipoproteínas que son secretadas por la glándula hipófisis. Los valores plasmáticos de estas sustancias en recién nacidos prematuros y de término sometidos a estrés llegan a superar 3 a 5 veces las cifras encontradas en adultos en situaciones similares. Los altos niveles de beta-endorfinas en sangre del cordón disminuyen substancialmente después de 24h posteriores al nacimiento¹⁵⁻¹⁹.

El dolor es una apreciación completamente subjetiva, en ninguna edad de la vida se puede evaluar objetivamente, en la etapa de recién nacido existen también serias complicaciones para su evaluación. Se han intentado en base a cambios en: A) la conducta, B) en sus signos vitales y saturación de pulso y C) en niveles plasmáticos de algunas hormonas.

El aspecto conductual evalúa: movimientos del cuerpo, llanto, tono muscular, postura y expresión facial. Los movimientos del cuerpo en respuesta a dolor fueron descritos hace 40 años en un estudio longitudinal en recién nacidos. Estos movimientos seguidos a un estímulo doloroso ahora han sido video grabados y estudiados en detalle. El retiro inmediato es seguido por un movimiento vigoroso

grueso. Sin embargo los movimientos corporales en respuesta a un dolor no agudo son restringidos ^{20,21}.

En relación al llanto, se analiza tono, intensidad, latencia ²² La expresión facial de recién nacidos en respuesta a dolor fue descrita desde 1965 y ha demostrado utilidad en una escala análogo visual (EAV) de 10 posibilidades en la expresión facial, que son evaluadas por un observador, similar a la escala usada en adultos pero que expresa el mismo paciente ^{23,24}.

Otras condiciones que se evalúan: cambios en la conducta, en el llanto, en su tono muscular, facies, postura, Desde una forma conductual los neonatos muestran respuestas motoras, cambios en la expresión facial y llanto característico asociado a dolor en procedimientos dolorosos.

B) Las respuestas fisiológicas incluyen incrementos de frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, presión intracraneana y sudoración palmar así como disminución en la saturación de oxígeno y tono vago! ^{25,26}.

C) se han demostrado respuesta bioquímica a procedimientos quirúrgicos que incluyen incremento de cortisol, epinefrina, norepinefrina, hormona de crecimiento y endorfinas así como supresión de insulina, cifras que retorna a valores preoperatorios en lapsos de 6 h posterior a la cirugía ²⁷⁻³⁵.

Otras escalas de evaluación de dolor incluyen, la escala conductual de dolor (BPS) y la escala objetiva de dolor (OPS). La BPS usa variables categóricas de respuestas conductuales, incluyendo vocalización, movimientos, rigidez de extremidades, de tronco y extremidades, respuesta a estímulos, irritabilidad y cambios en frecuencia cardiaca, la OPS es también categórica y emplea puntos observados de respuestas a dolor, estas dos de utilidad limitada en recién nacidos.

Estas se han modificado y evaluado en un estudio reciente evalúa características como el tono, la postura, el sueño, succión, excitabilidad, consolabilidad y llanto al contacto social, expresión facial y movimientos agregando variables fisiológicas que incluían frecuencia cardiaca, saturación de oxígeno, tensión arterial y frecuencia respiratoria. Se incluyen en forma de anexos 1 y 2 ³⁶⁻³⁸.

La necesidad de evaluar el dolor es para llevar a cabo una de las principales funciones del médico que es el aliviar el dolor, que puede disminuirse con medidas generales, fármacos muy potentes o menos potentes y otras medidas de atención local de la sensibilidad, en toda esta gama de tratamientos debe seleccionarse la más apropiada según el paciente y su problema. Dentro de las medidas generales para la disminución y prevención de dolor podemos mencionar: reducción de estímulos externos, establecer ciclos de día-noche, limitar procedimientos dolorosos, aproximación con familiares, estímulos no dolorosos (música, masajes, caricias) y el uso de chupones son también comúnmente usados ³⁹⁻⁴⁴.

De los fármacos sistémicos para disminuir dolor podemos usar desde el paracetamol con efecto analgésico en dolor agudo, no muy potente pero con poca toxicidad, otros como el metimazol con efecto analgésico probado, pero con posibilidades de toxicidad grave, que han llevado a prohibirlo en algunos países. Otras drogas cada vez más usadas son los opiáceos como la morfina, nalbuprina, y el fentanyl. Que son muy potentes analgésicos, con efectos adversos importantes, principalmente de depresión del SNC, que en cualquier edad y más

en recién nacidos pretérmino causan apnea y se requiere de apoyo ventilatorio ⁴⁵⁻⁵².

De los analgésicos opiodes más usados en nuestra unidad esta el fentanyl cuya farmacología se resume en:

- 1) La dosis del fentanyl en el neonato es menor a la del adulto
- 2) La dosis varía de acuerdo a lo necesario desde sedación a anestesia.
- 3) La farmacocinética del fentanyl en neonatos es variable con depuración baja.
- 4) Existe un rebote tardío en los niveles plasmáticos en una gran proporción de neonatos, probablemente debido a al almacenamiento en tejido adiposo ⁵³⁻⁵⁵.
- 5) Dentro de sus efectos colaterales, al igual que la morfina se le ha asociado a la presencia de crisis convulsivas, depresión respiratoria, aumento de presión intraabdominal además de que administrando en forma rápida puede producir rigidez torácica.
- 6) El uso por tiempo mayor a los 5 a 7 días puede provocar dependencia al fármaco ⁵⁶.

El otro grupo importante de medicamentos que es usado como analgésico corresponde a los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) generalmente usados para tratar el dolor de menor intensidad o adjunto para reducir la dosis total de analgésicos más potentes como los opiodes ⁵⁷⁻⁵⁹. Dentro de este grupo, un medicamento de reciente introducción en el uso de analgesia en niños corresponde al Ketorolaco, considerándose un potente analgésico con actividad antiinflamatoria y antipirética, cuya administración esta disponible tanto vía oral como parenteral. Estudios clínicos han establecido la eficacia del Ketorolaco, administrado solo o en combinación con otros analgésicos opiáceos, en el tratamiento del dolor postoperatorio ⁶⁰⁻⁶².

Como todos los AINES, el sitio primario de acción es inhibir la enzima ciclooxigenasa, enzima pivote en la síntesis de prostaglandinas, pero a diferencia de otros AINES, el Ketorolaco varía en su grado de inhibición además que también inhibe la enzima hidroperóxido lipooxigenasa ⁶³⁻⁶⁶.

Recientemente se han encontrado que existen dos isoformas de la enzima ciclooxigenasa, la isoenzima COX-2, a cuya inhibición se atribuyen los efectos terapéuticos de los AINES, y la isoenzima COX-1, a los que su inhibición se relaciona con efectos adversos. Esto sugiere que los AINES con baja afinidad por COX-2 deben ser pobre analgésicos y aquellos con alta afinidad por esta isoenzima deben ser mejores analgésicos ^{67,68}. En estudios in vitro se ha reportado que el Ketorolaco exhibe inhibición de COX-2 y baja afinidad por COX-1, lo que apoyaría su efectividad como analgésico y la menor frecuencia de efectos adversos ^{69,70}.

En común con todos los AINES excepto aspirina, el Ketorolaco inhibe reversiblemente la síntesis de tromboxano, y puede lesionar la agregación plaquetaria ^{71,72}.

Las ventajas reportadas en estudios clínicos sobre el uso de Ketorolaco, son que no tiene efectos depresores sobre el sistema nervioso central (SNC) y no altera el control ventilatorio, además en estudios de experimentación en animales se ha

demostrado un potente efecto antinocioceptivo en neuronas periféricas e inhibición de la acción nociocéptica de aminoácidos excitatorios espinales y supraespinales, (por ejemplo: glutamato, N-metil-D-aspartato y sustancia P) seguido de un daño mecánico o térmico^{73,76}.

Los datos de seguridad del Ketorolaco en niños son principalmente derivados de pruebas clínicas y reportes de vigilancia del fármaco, demostrándose que los efectos adversos relacionados con este medicamento son menores al 2% de los casos, semejante al encontrado con otros antiinflamatorios no esteroideos. Sin embargo, muchos de los efectos adversos derivados del Ketorolaco se han asociado a factores de riesgo, en niños, los principales factores de riesgo incluyen: alteraciones de la coagulación previas, reacciones respiratorias o alérgicas previas a AINES, deshidratación, daño renal o falla cardíaca. Dentro de los efectos adversos mayores relacionados con el uso de Ketorolaco previo cirugía son: 1) sangrado quirúrgico excesivo, 2) lesiones de tubo digestivo alto y sangrado; 3) falla renal aguda; 3) reacciones alérgicas agudas^{77,78}.

La farmacocinética del Ketorolaco esta basada en estudios clínicos en adultos y niños pequeños encontrándose diferencias importantes entre estos dos grupos. El aclaramiento plasmático (CL) y el volumen de distribución (Vd) del Ketorolaco disminuye con la edad y puede ser 2 a 3 veces mayor en niños comparado con adultos. El Ketorolaco se absorbe después de administración oral e intramuscular. El tiempo máximo de concentración en plasma es 20 a 35 minutos después de una dosis oral de 10mg, y 45 minutos después de una dosis intramuscular de 30mg. La biodisponibilidad del Ketorolaco en estos estudios en pacientes adultos jóvenes fue muy alta (90 a 100%). La concentración plasmática pico (Cmax) fue 0.81 a 0.86 mg/L después de 10mg oral y de 2.24 a 2.09 mg/L después de 30mg intramuscular. Utilizando estos datos es posible calcular la concentración máxima (Cmax) en función al peso corporal. La concentración máxima /Kg después de la administración oral usando 10mg es de 0.011mg/L/Kg y de 0.40mg/L/kg después de administración intramuscular usando 30mg.^{61,79}

El aclaramiento plasmático, el volumen de distribución estable (Vss) y la vida media $t_{1/2\beta}$ en niños con edades de 4.6 a 8 años y en adultos de 22 a 40 años después de la administración intravenosa de Ketorolaco. Hay un doble incremento en CL y Vss en niños comparado con adultos, pero la vida media es ligeramente más alta en niños y fue similar al valor reportado dentro de 5 a 6 horas después de cirugía en adultos. La vida media es directamente proporcional a Vss e inversamente proporcional a CL, así que hay un mínimo efecto neto en la $t_{1/2}$ en niños.

Una dosis final estudiada de Ketorolaco en niños, usando dosis de 0.5, 1.0, y 1.5mg/kg, se reporta eficacia con una dosis de 1mg/kg. Dado que la Vss del Ketorolaco es dos veces mayor en niños que en adultos, la dosis equivalente intravenosa o intramuscular debería ser de 0.66mg/Kg. Sin embargo, el permitido para un valor de CL que es 2 a 4 veces el valor del adulto, una dosis equivalente debería ser 0.7 a 1.4mg/kg. La dosis usada en el postoperatorio en pruebas clínicas el rango va de 0.5mg/kg a 1.5mg/kg. Kerr y col. sugieren que una infusión intravenosa de 0.21mg/kg/h, o inyecciones intermitentes de 1.2mg/k cada 6h, debe proveer una adecuada analgesia en niños. Chez y Sogglin reportaron que el

Ketorolaco a dosis de 15mg intramuscular (peso < 40kg) o 30mg a 60mg IM (peso > 40kg) fue efectivo para liberar de dolor de migraña severa en niños. A pesar de lo reportado en ensayos clínicos y estudios de experimentación sobre el uso de Ketorolaco en niños, hasta el momento no se ha reportado un estudio de su uso en período neonatal, por lo que se ha limitado su uso en esta etapa de la vida. Sin embargo existe como recomendación de su uso en Neonatología en una revisión reciente, seguramente por los alcances de este fármaco⁸⁰.

JUSTIFICACIÓN.

En unidades de cuidados intensivos neonatales, los pacientes están expuesto a procedimientos que condicionan dolor, dichos procedimientos son parte de su manejo habitual, y aumentan con relación a la gravedad del paciente, ya que requiere de más vigilancia y se presentan más complicaciones. Parece ser que los neonatos pretérmino tienen mayor sensibilidad a estímulos dolorosos y que la respuesta sucesiva a estos estímulos es mayor. Esta plenamente demostrado que el dolor no tratado en estos neonatos incrementa el riesgo de morbilidad y mortalidad, de ahí la importancia de la intervención farmacológica en el manejo del dolor tratando de mejorar su estabilidad fisiológica con los menores efectos adversos posibles²⁻⁵.

La tendencia en todas las unidades de terapia intensiva de adultos y niños es de mantener un adecuado confort en los pacientes, para lo cual el tratamiento farmacológico del dolor es necesario, el uso de fármacos analgésicos potentes en el recién nacido aumenta el tiempo de asistencia ventilatoria y por tanto estancia hospitalaria y posibilidades de complicaciones. Por lo que es deseable demostrar la eficacia y seguridad del Ketorolaco en el tratamiento del dolor en pacientes en sus primeras horas después de cirugía.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Considerando a los analgésicos opioides como los medicamentos más ampliamente usados en el tratamiento de dolor en recién nacidos, se planteó la siguiente interrogante:

¿Es el Ketorolaco trometamina un fármaco que puede disminuir el dolor postoperatorio en el recién nacido?

¿Es segura la administración del Ketorolaco en la etapa de recién nacido?

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Demostrar la efectividad analgésica del Ketorolaco en recién nacidos.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Identificar los efectos adversos con el uso del Ketorolaco en neonatos críticamente enfermos.

HIPÓTESIS

El Ketorolaco es efectivo como analgésico en recién nacidos.

Los efectos colaterales del Ketorolaco son poco frecuentes, menos del 10% de los casos y no llegan a poner en peligro la vida del paciente.

PACIENTES Y MÉTODOS.

UNIVERSO DE TRABAJO. Recién nacidos hospitalizados en el área de cuidados intensivos neonatales, en el Hospital de Pediatría CMN SXXI, en quienes se había realizado cualquier tipo de cirugía como parte de su tratamiento de su patología principal, motivo de su ingreso.

TIPO DE DISEÑO: Descriptivo, serie de casos.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes que fueron sometidos a cirugía torácica o abdominal para resolución de su patología principal, motivo de su ingreso.

Pacientes a los cuales su médico tratante indicó el uso de Ketorolaco trometamina como parte de su tratamiento analgésico.

Pacientes captados para los fines del estudio durante las primeras 4 horas después de su cirugía.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes con alteraciones demostradas por clínica o pruebas de laboratorio, antes de la administración del ketorolaco-trometamina en los siguientes sistemas:
2. Coagulación o plaquetopenia .
3. Daño renal.
4. Evidencia de sangrado activo a cualquier nivel.
5. Descompensación hemodinámica.
6. Uso concomitante al ketorolaco de otro analgésico
7. Administración de otros fármacos con efecto de sedación o relajación muscular.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.

- 1) Ingresaban al estudio pacientes que requirieron de cirugía para resolución de su patología principal, motivo de su ingreso.
- 2) Todos los pacientes ingresados al estudio se administraba Ketorolaco intravenoso a dosis de 0.5mg/Kg/dosis cada 8 horas, por un período de 48 horas. La administración del ketorolaco era posterior a 2 horas del evento quirúrgico, tomando en cuenta el efecto de anestesia administrada.

- 3) Previo a la administración de ketorolaco se toma una muestra de sangre para determinación de biometría hemática, plaquetas, glucosa, urea, creatinina, BUN, electrólitos séricos (punto 0). En el caso de pacientes que contaban con estos exámenes previos a su regreso de quirófano, se daban por válidos, si el tiempo no era mayor de 24 horas.
- 4) Las evaluaciones bioquímicas se llevaban a cabo a las 48 horas (punto 1), y se continuaron en vigilancia por más días si se encontraban alteraciones en estas variables, esto a juicio del médico tratante.
- 5) Durante el tiempo de estudio, se realizaba registro de volúmenes urinarios (ml/kg/hora) y balance hídrico, antes de la aplicación, a las 24 horas y 48 horas de la misma.
- 6) En los casos en que se presentará alguna alteración que no estaba justificada por las condiciones del niño y su patología y que pudiera ser atribuida a efecto del analgésico que se estaba probando se consignaba en la hoja de captura.
- 7) Estos efectos indeseables se dividieron en: 1) discretos, cuando solo eran bioquímicos y no afectaban la evolución del paciente, de acuerdo con su médico tratante. 2) Moderados: cuando eran clínicos o bioquímicos, pero que requieran de tratamientos específico y podían modificar la evolución del paciente. 3) Graves: cuando eran clínicos o bioquímicos y que ponían en riesgo la vida del paciente o una de sus funciones orgánicas.
- 8) En el caso de los efectos adversos 2 o 3 el paciente se retiraba del protocolo de estudio y era considerado como falla del medicamento.
- 9) En el caso, de que durante el estudio se consideraba por el médico tratante de que el paciente cursaba con dolor, se administraba en forma independiente dosis de analgésico que se consideraba necesario por el tratante. Estos casos se consignaban en la hoja de captura y se cuantificaron las dosis extras que fueron necesarias.
- 10) En 6 de los pacientes del grupo de estudio se evaluaron además con escalas de medición de dolor, con la escala análoga visual y escala de dolor postoperatorio.
- 11) Previo a la administración del analgésico se realizó una evaluación con las 2 escalas para medición de dolor, realizadas por el investigador principal (punto 0).
- 12) Posteriormente a la administración del analgésico se evaluaron con escalas de medición de dolor a los 30 minutos (punto 1), 4 horas (punto 2) y 6 horas (punto 3) de la primera aplicación y posteriormente cada 12 horas (puntos 4,5,6 y 7 respectivamente), completándose 48 horas de manejo.
- 13) Se solicitó autorización a través de una carta de consentimiento informado a los padres para la administración del analgésico estudiado (anexo 4).
- 14) El análisis de los casos se realizó por uno de los investigadores principales

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.

INDEPENDIENTES.

Fisiológicas

FRECUENCIA CARDIACA. Se tomará la frecuencia cardíaca en un minuto, tomando como normalidad rango de 140 a 160x'.

FRECUENCIA RESPIRATORIA. Se tomará la frecuencia respiratoria evaluada en un minuto tomando como rango de normalidad de 40 a 60x'.

TENSIÓN ARTERIAL. Se medirá la tensión arterial mediante técnica no invasiva a través de un manguito alrededor de la extremidad superior conectado al monitor de tensión arterial electrónico, se tomará rangos de normalidad de acuerdo a peso y edad postnatal ⁸¹.

SATURACIÓN DE OXÍGENO TRANSCUTÁNEO. Se tomará a través de oximetría de pulso registrado en monitor electrónico, tomándose como rangos de normalidad de acuerdo a patología de base.

Escala de medición: continua

Bioquímicas

BIOMETRÍA HEMÁTICA COMPLETA. Se realizará a través de una muestra de sangre para análisis de fórmula blanca y plaquetas, se tomará como rangos de normalidad de acuerdo a edad postnatal ⁸².

QUÍMICA SANGUÍNEA. Se realizará a través de una muestra de sangre para determinación de cifra de glucosa, urea, creatinina, BUN se tomará como valor normal de acuerdo a la edad gestacional y postnatal del paciente ⁸².

ELECTRÓLITOS SÉRICOS. Se realizará a través de una misma muestra de sangre para determinación de sodio, potasio, cloro, tomándose como rango de normalidad de acuerdo a la edad gestacional y postnatal del paciente ⁸².

Escala de medición: continua

Dosis extra de analgésico.

Se anotará la necesidad de dosis extra de analgésico, ya sea por el mismo medicamento u otro analgésico, evaluándose con este dato efectividad.

Escala de medición: continua

DEPENDIENTES.

Presencia de dolor:

Se evaluó la presencia de dolor por medio de dos escalas, una la análoga visual y otra es de dolor postoperatorio, en la que se incluyen signos vitales. Se consideró como ausencia de dolor o la mejor condición de analgesia calificaciones menores a 6 por la escala análoga visual y menores a 10 por la escala de dolor postoperatorio.

Escala de medición: ordinal

Complicaciones:

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA: Se considerará con datos de falla renal, cuando presente datos clínicos (oliguria, poliuria, anuria) o datos bioquímicos (elevación de azoados), tomando en cuenta el rango previo a inicio de medicamento.

HEMORRAGIA ANORMAL: Se considerará a la presencia de sangrado no explicable por el tipo de cirugía realizada o padecimiento de base.

Escala de medición: nominal

VARIABLES GENERALES.

PESO AL NACIMIENTO. Cantidad de gramos del peso del recién nacido registrado al momento del nacimiento, se tomará el dato de lo registrado en nota de envío y/o datos referidos por familiar.

Escala de medición: continua

PESO A SU INGRESO. Cantidad de gramos del peso del paciente registrado al momento de su ingreso.

Escala de medición: continua

EDAD. La edad en días tomando como fecha de nacimiento la registrada en nota de envío verificada por familiar.

Escala de medición: continua

EDAD GESTACIONAL. La registrada a su ingreso, se considera para ello la evaluación de Ballard.

Escala de medición: continua

SEXO. Registrado a su ingreso al realizar examen físico y de acuerdo a las características de genitales externos.

Escala de medición: nominal

PATOLOGÍAS MOTIVO DE INGRESO:

ATRESIA DE ESÓFAGO. Ausencia completa o parcial de una porción del esófago que ocasiona un obstáculo al paso de alimentos y secreciones salivales, puede o no acompañarse de fístula traqueoesofágica.

CONDUCTO ARTERIOSO PERMEABLE. La presencia de un conducto entre arteria pulmonar izquierda y la aorta dorsal insertándose en el istmo aórtico. La sintomatología de este conducto se caracteriza por soplo sistólico o continuo, pulso amplios, taquicardia, por radiología cardiomegalia y flujo pulmonar aumentado. Cuando presenta repercusión hemodinámica se refiere a que ocasiona falla cardíaca y por secuestro puede causar hipoxia a otros niveles como renal, intestinal, hepático, etc.

GASTROSQUISIS: Defecto de pared abdominal, de 2 a 4cm, sin saco y a través del cual se hernian los órganos abdominales.

ONFALOCELE: Defecto de pared abdominal a través del cual se hernia el contenido abdominal, el cual esta cubierto de una membrana o saco, a partir de la cual surge el cordón umbilical.

OTRAS: Ano imperforado, hernia diafragmática, oclusión intestinal, etc.

Escala de medición: nominal

TIPO DE CIRUGÍA:

TORACOTOMÍA. Incisión quirúrgica realizada en tórax como vía de entrada para la exploración de mediastino y órganos torácicos. Es el tipo de incisión realizado en cirugías del tipo de plastia de esófago, cierre de conducto arterioso y fístulas sistémico pulmonar.

FÍSTULA SISTÉMICO PULMONAR. Cirugía realizada en cardiopatías de flujo pulmonar disminuidos, en donde se realiza un puente cavo pulmonar con injerto generalmente de subclavia aunque de acuerdo a la malformación vascular encontrada se puede utilizar otra rama arterial.

LAPARATOMIA EXPLORADORA. Cirugía realizada que implica abrir la cavidad abdominal para diferentes condiciones de patología intestinal o de la pared abdominal misma.

RECURSOS FINANCIEROS.

Se proporcionará el medicamento a través del laboratorio fabricante, para el resto de los estudios solicitados no se requiere financiamiento específico, ya que forman parte de la rutina de manejo en los pacientes críticamente enfermos sometidos a cirugía.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizó estadística descriptiva presentando los datos en promedios con desviaciones estándar y frecuencias, en donde procedió se realizó pruebas no paramétricas (Prueba de Wilcoxon) y análisis de varianza de Friedman, tomándose como significativa una $p < 0.05$.

RESULTADOS.

Se ingresaron al estudio 14 pacientes, con edades comprendidas entre un día de vida extrauterina y 150 días (mediana 7), la edad gestacional con un rango entre 32 y 55 semanas de edad gestacional corregida (media 38 SDG). Los principales diagnósticos fueron persistencia de conducto arterioso 4 casos (29%) y atresia esófago 3 casos (21%), el resto de pacientes con diagnósticos de onfalocelo, gastrosquisis, perforación vejiga, hernia diafragmática, oclusión intestinal, uraco permeable, y ventrículo derecho hipoplásico (7% cada uno).

Las variables analizadas antes de la administración del ketorolaco y 48 horas después fueron: hemoglobina, hematocrito, leucocitos, linfocitos, segmentados, plaquetas, creatinina, urea, BUN, glucosa, sodio, potasio, cloro, balance hídrico, y uresis horaria. Se utilizó para su comparación prueba de Wilcoxon, considerando diferencia significativa con una $p < .05$. Se encontró diferencia estadísticamente significativa en: hematocrito, sodio, y cloro. Sin representar en la práctica clínica importancia esta diferencia. En relación a sodio y cloro, los valores previos a la administración del ketorolaco se encontraban por debajo del rango normal y quedó en niveles normales en su corrección en el control a las 48 horas. El resto de las variables mencionadas no mostraron diferencias significativas en su análisis. En tres pacientes disminuyó la cuenta de plaquetas en la medición de control, sin embargo esto no fue estadísticamente significativo. El balance hídrico y volumen urinario, se evaluó en 3 momentos: antes de la administración de ketorolaco, durante el tratamiento y a las 48 horas del medicamento, realizándose análisis de varianza de Friedman, resultando estadísticamente significativo los cambios de volumen urinario entre estas mediciones, con una $p 0.046$. Estos volúmenes urinarios fueron mayores en las dos últimas mediciones y sin embargo quedan en límites de normalidad para la edad de los pacientes.

En 6 de los 14 pacientes, se estudió manifestaciones clínicas de dolor a través de monitorización de signos vitales como frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, tensión arterial y saturación, además de que se evaluó dolor con dos escalas de medición validadas ya en la literatura internacional y usadas en neonatos (Escala análoga visual y escala de dolor postoperatorio) evaluándose en 8 puntos diferentes, realizándose con los resultados análisis de varianza de Friedman sin presentar diferencias significativas entre estas mediciones.

No se evidenció presencia de dolor en ninguno de los momentos estudiados a través de la monitorización de signos vitales y escalas de dolor, reportándose para la escala análoga visual calificaciones con un rango mínimo de 4 y máximo de 7 puntos con una media de 5.27 y para la escala de dolor postoperatorio un rango mínimo de 0 y máximo de 9 con una media de 2.9. En ninguno de los casos la escala llegó al puntaje de considerar que el paciente cursa con dolor. De la misma manera, durante el estudio, no se requirió de dosis extra del medicamento, ni de otros medicamentos analgésicos, considerándose al paciente libre de dolor.

DISCUSIÓN.

Existe en la literatura internacional desde hace muchos años experiencias descritas del uso de otros antiinflamatorios no esteroideos en recién nacidos con otros fines que no son de analgesia, como es el cierre de conducto arterioso con indometacina que se usa desde hace más de 20 años con buenos resultados, conociéndose adecuadamente su toxicidad y efectos indeseables⁽⁶³⁾, contraindicaciones de uso y limitaciones. Recientemente se incorporo en el tratamiento de cierre de conducto arterioso otro de los inhibidores de las prostaglandinas, el ibuprofeno, con buenos resultados y sin más efectos indeseables que la indometacina⁽⁶⁴⁾, por lo que asociando los grupos de tratamiento, aunque con diferente indicación, nos parece que puede considerarse éticamente adecuado la experiencia de uso de un analgésico como el ketorolaco, que permitiera mantener sin dolor a los pacientes después de un procedimiento quirúrgico sin necesidad de sedación como efecto indeseable de los opioides las alternativas de tratamiento sin efectos indeseables son prácticamente nulas y el incrementar el arsenal para los clínicos que requieren de tratamiento del dolor es de gran importancia.

Las variaciones en las diferentes escalas de evaluación del dolor tuvieron una variabilidad que puede considerarse como dentro de los límites frecuentes en pacientes que han sido sometidos a cirugía. El hecho de que nuestros pacientes no requirieron de dosis extra de analgésico, lo consideramos de gran valor, ya que el personal en nuestra Terapia Intensiva Neonatal, esta ampliamente sensibilizado a la identificación y pronto manejo en caso de que se sospeche dolor en los niños que tienen a su cuidado, ya que es tanto las enfermeras, como médicos adscritos o residentes que llevaron a cabo la atención de este grupo de pacientes quienes prescriben los analgésicos y que no tenían relación alguna con el protocolo establecido, además de que eran diferentes personas que atendieron a estos niños durante las 48 horas que consideramos como vigilancia.

La presente experiencia permite demostrar que el ketorolaco usado fue un buen analgésico, ya que en ningún caso, las escalas de dolor usadas en la medición del efecto, demostraron que existiera dolor. Como siempre que se estudia un síntoma tan subjetivo como es el dolor en cualquier paciente y más aún en recién nacidos, no podríamos asegurar que este ausente el dolor, pero con los resultados obtenidos, podemos considerar que este grupo de pacientes se mantiene en suficiente confort y no demostraron alteraciones que sugieren dolor de importante magnitud.

Con respecto a la seguridad del fármaco, se demostró que no existió variabilidad importante en las pruebas bioquímicas y hematológicas realizadas, por la evaluación clínica tampoco se encontró algún dato que sugiera la toxicidad. La más frecuente en otros estudios y con más tiempo de uso que sería la nefrotoxicidad y digestiva, sin embargo es claro que por lo pequeño de

la muestra existe posibilidad de que los efectos indeseables de una baja frecuencia se podrían presentar en un estudio con más cantidad de niños.

Los cambios encontrados en los electrólitos aunque estadísticamente significativos, no son de trascendencia en la práctica diaria y en sí fueron cambios a la normalización de los estudios más que una alteración. Es importante considerar que existió plaquetopenia en tres pacientes de nuestro grupo, que sin embargo no se encontró diferencia significativa estadísticamente, lo que podría estar dado por el tamaño de la muestra, sin embargo, no es uno de los efectos descritos como toxicidad en pacientes de otras edades, según lo publicado en trabajos anteriores, este descenso de las plaquetas lo podríamos justificar como parte de los cambios que presentaron los pacientes como respuesta sistémica a la infección que es frecuente en paciente pretérmino sometidos a cirugía y a múltiples procedimientos invasivos como nuestros pacientes. Sin embargo será necesario considerar este problema de importancia en otros estudios como una investigación específica no descrita previamente.

La falta de trabajos con ketorolaco en recién nacidos en la literatura internacional, no permite prever las alteraciones posibles, sin embargo como se comentó previamente el uso de otros inhibidores de prostaglandinas menos específicos, con pocos efectos indeseables y que demuestran que la toxicidad en dosis apropiadas es reversible y se presenta principalmente en riñón, nos hace suponer que no se presentan estos efectos con alta frecuencia, o con suficiente magnitud como para expresarse clínicamente y por pruebas bioquímicas comunes, sería necesario pruebas de función renal más sensibles para demostrarlo, sin embargo son poco usadas en la práctica diaria.

El trabajo que realizamos puede demostrar claramente que el uso de ketorolaco es útil para disminuir el dolor en los recién nacidos sometidos a cirugía. Es claro que la muestra es pequeña y que por ahora no se puede comparar con otro analgésico similar o con el estándar de oro que sería un analgésico de tipo opioide. No fue el objetivo del estudio por razones de tipo ético, ya que no se cuenta con estudios en la literatura que hasta ahora hemos revisado, sobre el uso de ketorolaco en la etapa de recién nacido, consideramos necesario realizar una primera experiencia en pacientes que en forma clara requieren de uso de fármacos para aliviar el dolor. El uso de este fármaco que ha sido recomendado por alguna publicación de importancia internacional, a nuestro parecer aún sin sustento de trabajos bien diseñados y aleatorizados nos obligó a usarlo inicialmente como un estudio "piloto", que demostrara plenamente sus beneficios y que permitiera proponer un estudio comparativo de eficacia y seguridad en un mayor número de pacientes.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Abu-Saad HH, Bours GJJW, Stevens B, Hamers JPH: Assesment of pain in the neonate. *Seminars in Perinatol* 1998; 22:402-419.
- 2) Anand KJS, Phil D, and Hickey PR. Pain and its effects in the human neonate and fetus. *New Engl J Med* 1987; 317:1321-9.
- 3) Rushfort JA, Levence MI. Behavioral response to pain in healthy neonates. *Arch Dis Child* 1994, 70:F174-6.
- 4) Jonhston CC, Stevens B. Experience in a Neonatal Intensive Care Unit affects pain response. *Pediatrics*, 1996;98:925-30.
- 5) Tilney F, Rosset J. The Value of brain lipids as an index of brain development. *Biol Neurol* 1981;1:28-71.
- 6) Shulte FJ. Neurophysiological aspects of brain development . *Mead Johnson Symp perinast Dev Med* 1975; 6:38-47.
- 7) Gilles FJ, Shankle W, Dooling EC. Myelinated tracts: growth patterns. In: Gilles FH, Leviton A, Doling EC eds. *The developing human brain: growth and epidemiologic neuropathology*. Boston: John Wright, 1983:117-83.
- 8) Watson SP, Sandberg BEB, Hanley MR, Iversen LL. Tissue selectivity of substance P alkyl esters: suggesting multiple receptors. *Eur J Pharmacol* 1983;87:77-84.
- 9) Mantyh PW, Maggio JE, Hunt SP. The autoradiographic distribution of kassini and substance K binding sites is different from the distribution of substance P binding sites in rat brain. *Eur Pharmacol*, 1984;102:361-4.
- 10)Valentino KL, Tatemoto K, Hunter J, Barchas JD. Distribution Of neuropeptide K-immunoreactivity in the rat central nervous system. *Peptides*, 1986;7:1043-59.
- 11)Pernow B. substance P. *Pharmacol Rev*, 1983;35:85-141.
- 12)Otsuka M, Konishi S. Substance P – the first peptide neurotransmitter? *Trends Neurosci*, 1983;6:317-20.
- 13)Henry JL. relation of substance P to pain transmission: neurophysiological evidence. In porter R, O'Connor M, eds. *substance P in the nervous system*. Ciba Foundation Synmposium 91. London: Pitman ,1982:206-24.
- 14)Pearson J, Brandeis L, Cuello AC. Depletion of substance P-containing axons in substantia gelatinosa of patients with diminished pain sensittivity. *Nature*, 1982;295:61-3.
- 15)Jessel T, Iversen LL. Opiate analgesics inhibit substance P release from rat trigeminal nucleus. *Nature*, 1977;268:549-51.
- 16)Pert CB, Snyder SH. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science*, 1973;179:1011-4.
- 17)Hosobuchi Y, Li CH. The analgesic activity oh human beta-endorphin in man. *Commun Psychopharmacol*, 1978;2:33-7.
- 18)Panerai AE, Martini A, Di Giulio AM, et al. Plasma beta-endorphin, beta-lipotropin, and met-enkephalin concentrations during pregnancy in normal and drug-addicted women and their newborn. *J Clin Endocrinol Metab*, 1983;57: 537-43.

- 19) Facchinetti F, Bagnoli F, Bracci R, Genazzani AR. Plasma opioids in the first hours of life. *Pediatr Res* , 1982;16:95-8.
- 20) McGraw MB. Neural maturation as exemplified in the changing reactions of the infant to pin prick . *Child Dev* 1981;12:31-42.
- 21) Franck LS. A new method to quantitatively describe pain behaviour in infants .*Nur Res* 1986;35:28-31.
- 22) Grunau RVE, Johnston CC, Craig KD. Neonatal facial and cry responses to invasive and no invasive procedures. *Pain* 1990;42:295-305.
- 23) Izard CE. The maximally discriminative facial movement coding system (MAX). Newark, DE. University of Delaware Instructional Resources Center, 1979.
- 24) Grunau RVE, Craig KD. Pain expression in neonates: Facial action and cry. *Pain* 1987;28:395-410.
- 25) Pokela ML. Pain relief can reduce hypoxaemia in distressed neonates during routine treatment procedures. *Pediatrics* 1994;93:379-383.
- 26) Owens ME, Todt EH: Pain in infancy: Neonatal reaction to heel lance. *Pain* 1984;20:77-86.
- 27) Berg KM, Berg WK, Graham FK., Infant heart rate response as a function of stimulus and state. *Psychophysiology* 1971;8:30-44.
- 28) Gibbons PA, Swedlow DB. Changes in oxygen saturation during elective tracheal intubation in infants. *Anesth Analg* 1986;65:S58.
- 29) Williamson PS, Williamson ML. Physiologic stress reduction by a local anaesthetic during newborn circumcision. *Pediatrics*, 1983;71:36-40.
- 30) Welle P, Hayden W. Miller T. continuous measurement of transcutaneous oxygen tension of neonates under general anesthesia. *J Pediatr Surg* 1980;15:257-60.
- 31) Venus B, Patel KC, Pratap KC, Konchigeri H. Vidyasagar D. Transcutaneous PO2 monitoring during pediatric surgery. *Crit Care Med* 1981; 9:714-6.
- 32) Messner JT, Loux PC, Grossman LB, Intraoperative Transcutaneous pO2 monitoring in infants. *Anesthesiology* 1971;51:s319.
- 33) Raju TNK, Vidyasagar D. Torres C. Grundy D., Bennett EJ. Intracranial pressure during intubation and anesthesia in infants. *J Pediatr* 1980;96:860-2.
- 34) Anand KJS, Ward-Platt MP. Neonatal and pediatric stress responses to anesthesia and operation. *Int Anesthesiol Clin* 1988;26:218-225.
- 35) Brandt MR, Korshin J, Hansen AP, et al: Influence of morphine anesthesia on the endocrine- metabolic responses to open - heart surgery. *Acta Anaesth Scand* 1978;22:400-412.
- 36) Choonara I. Management of Pain in Newborn Infants. *Seminars in Perinat*, 1992;16:32-40.
- 37) Al-Waidh M, Choonara I. pain assessment in the posttt-operative infant. *Seminars in Perinat*, 1992;16:39-40.
- 38) Attia J, Amiel-Tison C, Mayer M-N, et al. Measurement of postoperative pain and narcotic administration in infants using a new clinical scoring system. *Anesthesiology* 1987;67:A532.

- 39) Rawlings DJ, Miller PA, Engle RR: The effect of circumcision on transcutaneous PO2 in term infants. *Am J Dis Child* 1980;134:676-8.
- 40) Field T, Goldson E. Pacifying effects of no nutritive sucking on term and preterm neonates during heelstick procedures. *Pediatrics* 1984;74:1012-1015.
- 41) Stevens B, Taddio A., Ohlsson A. Einarson T. The efficacy of sucrose for relieving procedural pain in neonates: a systematic review and metaanalysis. *Acta Paediatric*, 1997;86:837-42.
- 42) Stevens B, Ohlsson A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 1999. Oxford.
- 43) Ramenghi LA, Wood CM, Griffith GC, et al: Reduction of pain response in premature infants using intra oral sucrose. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996;74: F126-F128.
- 44) Hunziker UA, Barr RG. Increased carrying reduces infant crying: A randomized controlled trial, *Pediatrics* 1986;77:641-648.
- 45) Mellor DJ and Lerman J. Anesthesia for neonatal surgical emergencies. *Seminars in Perinatology* 1998;22:363-379.
- 46) Bray RJ. Postoperative analgesia provided by morphine infusion in children . *Anaesthesia* 1983;38:1075-78.
- 47) Rutter PC, Murphy F, Dudley HAF. Morphine: Controlled trial of different methods of administration for postoperative pain relief . *Br Med J*. 1980;280:12-13.
- 48) Purcell-Jones G, Dormon F, Sumner E. The use of opioids in neonates . A retrospective study of 933 cases. *Anaesthesia* 1987;42:1316-1320.
- 49) Jaqz-Aigrain E, Burtin P- Clinical pharmacokinetics of sedatives in neonates. *Clin Pharmacokinet* 1996;31:423-443.
- 50) Olkkola KT, Hamunen K, Maunuksela EL. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of opioids analgesics in infants and children. *Clin Pharmacokinet* 1995;28:385-404.
- 51) Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists: a report by the American Society of anesthesiologists Task Force on Sedation and Analgesia by Non- Anesthesiologists . *Anesthesiology* 1996;84:459-471.
- 52) Canadian Anaesthetist' Society. CAS guidelines to the practice of anaesthesia: revised edition 1997. *Can J Anaesth* 1997;44S.
- 53) American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. guidelines for monitoring and management of pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures. *Pediatrics* 1992;89:1110-1115.
- 54) Koehntop DE, Rodman JH, Brundage DM, et al: Pharmacokinetics of fentanyl in neonates *Anesth Analg* 1982;65:227-232.
- 55) Rosow CE, Moss J, Philbin DM, et al: Histamine release during morphine and fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 1982;56:93-96.
- 56) Anand KJ, Arnold JH. Opioid tolerance and dependence in infants and children. *Crit Care Med* 1994;22:34-342.

- 57)Autret E, Dutertre JP, Breteau M, Jonville AP, Furet Y., Laugier J. Pharmacokinetics of paracetamol in the neonate and infants after administration of proparacetamol chlorhydrate. *Dev Pharmacol Ther.* 1997;20:129-134.
- 58)Birmingham PK, Tobin MJ, Henthom TK, et al . Twenty-four-hour pharmacokinetics of rectal acetaminophen in children and old drug with new recommendations. *Anesthesiology* 1997;87:244-252.
- 59)Van Lingen RA, Deinum JT, Quak JM, et al. Pharmacokinetics and metabolism of rectally administered paracetamol in preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonat Ed.* 1999;80:F59-F63.
- 60)Buckley MMT, Brogden RN., Ketorolac: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetics proprieties, and therapeutic potential. *Drugs* 1990;39:86-109.
- 61)Rooks WH, Maloney PJ, Schott LD, et al. The analgesic and anti-inflammatory profile of ketorolac and its tromethamine salt. *Drugs Exp Clin Res* 1985;11:479-92.
- 62)Forrest JB., Clinical efficacy and safety of ketorolac tromethamine: a potent non-opioid analgesic. *Today's Ther Trends* 1992;10:129-130.
- 63)Forrest JB: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs have they altered practice parameters for pain management? In: Hines R. Bowdle A. editors .*Annual of anesthesia pharmacology* Vol I. Philadelphia W.B. Saunders, 1996: 179-204.
- 64)Stinson J, D.O., Bean JD. A comparison of prophylactic oral ketorolac and acetaminophen for post- BMT pain in children. (abstracs) *Anesthesiology* 1996;81:330-342.
- 65)Forrest JB, Heitinger EL and Revell S. Ketorolac for postoperative Pain Management in children. *Drug safety* 1994;16:309-326.
- 66)Vne JR, Botting RM, Mechanism of action of anti-inflammatory drugs. *Scand J Rheumatol* ,25 Suppl, 1996;102:9-21.
- 67)Mitchell JA, Akaraserepont P, Thiemermman C. et al. Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:11693-7.
- 68)Lancuville O, Breuer DK, Dewin DI, et al. Differential inhibition of human prostaglandiin endo peroxide H synthases-1 and-2 by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J. Pharmacol Exp Ther*, 1994;271:927-34.
- 69)Carabaza A, Cabre F, Rottlum E, et al Stereoselective inhibition of inducible cyclooxygenase by chiral nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J. Clin Pharmacol* 1996;36:505-12.
- 70)Forrest JB, Defining the role of nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) in postoperative pain management. *J Anaesth Analg* , 1996;2:8-13.
- 71)Greer IA, Effects of ketorolac tromethamine on hemostasis. *Pharmacotherapy* 1990;10:71S-76S.
- 72)Dordoni PL, Della Ventura M, Steffanelli A, et al. Effect of ketorolac, ketorprofen and nefopam on platelet function. *Anaesthesia*, 1994;49:1046-9.
- 73)Malmberg AB, Yaksh TL., Hiperalgnesia mediated by spinal glutamate or substance P receptor blocked by spinal cyclooxygenase inhibition. *Science* 1992;257:1276-9.

- 74) McCormack K. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and spinal nociceptive processing. *Pain* 1994;59:9-43.
- 75) Watcha MF, Jones MB, Lagueruela RG, et al. Comparison of ketorolac and morphine as adjuncts during pediatric surgery. *Anesthesiology* 1992;76:368-72.
- 76) Kerr KA, Banner W, Pappas J, Ahlquist T. A Pharmacokinetic study comparing intermittent vs continuous infusion ketorolac in a pediatric intensive care unit. (abstracts) *Crit Care Med* 1994;22: A182.
- 77) Broks DR, Jamail F. Clinical pharmacokinetics of ketorolac tromethamine. *Clin Pharmacokinet*, 1992;23:415-27.
- 78) Houck CS, Wilder RT, McDermott JS, Sethna NF, and Berde CB. Safety of intravenous ketorolac therapy in children and cost savings with a unit dosing system. *J Pediatr* 1996;129:292-6.
- 79) Gillis JC, Brogden RN. Ketorolac a reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in pain management. *Drugs*, 1997;53:139-188.
- 80) Menon G, Anand KJZ and McIntosh N. Practical Approach to analgesia and Sedation in the Neonatal Intensive Care Unit. *Seminars In Perinatology*, 1998;22:417-24.
- 81) Versmold HT, Kitterman JA, Phibbs RH, et al. Aortic blood pressure during the first 12 hours of life in infants with birth weight 610 to 4220 grams. *Pediatrics*, 1981;67:611.
- 82) Avery BG, Fletcher MA, MacDonald MG. En: *Neonatology. Pathophysiology and Management of the Newborn*. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins 1998:1501-1504, 1511-1512.
- 83) Merrit TA, Harris JP, Roghmann K, Wood B, Campanella U, Alexon C, Shapiro DL: Early closure of patent ducts arteriosus in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1981; 99:281-85.
- 84) Van Overmeier B, Smets K, Leucotere D. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ducts arteriosus in premature newborn infants. *N Engl J Med* 2000; 343: 674-81.

ANEXO 1

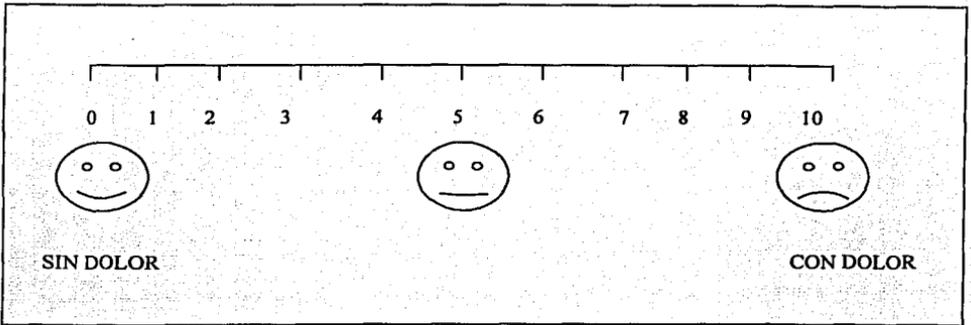
ESCALA DE MEDICION DE DOLOR POSOPERATORIO.

	0	1	2
Calidad del llanto	Sin llanto	Moderado	severo
Calidad del llanto	Ninguno	1	2 o más
Expresión facial de dolor	Calma	Intermitente	Constante
Actividad motora	Movimientos normales	Agitación ocasional	Sin movimientos
Excitabilidad espontánea	Quieto	Moderadamente reactivo	Excesivamente reactivo
Excesiva flexión de los dedos	Ninguna	Intermitente	Marcada
Tono	Normal	Moderadamente hipertónico	Marcadamente hipertónico
Patrón de sueño **	Duerme más de 10 min.	Dormita	No duerme
Frecuencia cardíaca * pulsaciones/minuto	Aumento + 5	Aumento entre 5-10	Aumento + 10
Presión sistólica *	Incremento de 5mmHg	Incremento de 5-10mmhg	Incremento de más de 10mmHg
Disminución de oxígeno *	<input type="checkbox"/> isminución de 5% SaO2	<input type="checkbox"/> isminución de 5-10% SaO2	<input type="checkbox"/> isminución de más de 10% SaO2

* comparado con valor preoperatorio

** 15 minutos de observación

ANEXO 2
ESCALA ANALOGA VISUAL



HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

- 1) Número progresivo
 - 2) Nombre
 - 3) Cédula
 - 4) edad
 - 5) sexo
 - 6) peso
 - 7) talla
 - 8) edad gestacional
 - 9) fecha ingreso
 - 10) diagnóstico de ingreso
 - 11) cirugía realizada
 - 12) tipo de anestesia
 - a) general endovenosa
 - b) regional
 - 13) Medicamentos durante la anestesia: a) fentanyl b) vecuronio c) midazolam d) ketamina
 - 14) Asistencia a la ventilación previo a cirugía:
 - 15) Motivo de asistencia a la ventilación:
 - 16) Tiempo de asistencia ventilatoria posterior a cirugía:
 - 17) Signos vitales previo a cirugía: FC: FR: SaO2 TA:
 - 18) Puntuación de escala de dolor postoperatoria en punto 0:
 - 19) Puntuación de la escala análoga visual en el punto 0:
 - 20) Registro de signos vitales en punto 0: FC: FR: SaO2: TA:
 - 21) Puntuación de la escala de dolor postoperatorio en punto 1:
 - 22) Puntuación de escala análoga visual en punto 1:
 - 23) Registro de signos vitales en punto 1: FC: FR: SaO2: TA:
 - 24) Puntuación de escala de dolor postoperatorio en punto 2:
 - 25) Puntuación de escala análoga visual en punto 2:
 - 26) Registro de signos vitales en punto 2: FC: FR: SaO2: TA:
 - 27) Puntuación de la escala de dolor postoperatorio en punto 3:
 - 28) Puntuación de la escala análoga visual en punto 3:
 - 29) Registro de signos vitales en punto 3: FC: FR: SaO2: TA:
 - 30) Puntuación de escala de dolor postoperatorio en punto 4:
 - 31) Puntuación de escala análoga visual en punto 4:
 - 32) Registro de signos vitales en punto 4: FC: FR: SaO2: TA:
 - 33) Puntuación de escala de dolor postoperatorio en punto 5:
 - 34) Puntuación de escala análoga visual en punto 5:
 - 35) Registro de signos vitales en punto 5: FC: FR: SaO2: TA:
 - 36) Puntuación de escala de dolor postoperatorio en punto 6:
 - 37) Puntuación de escala análoga visual en punto 6:
 - 38) Registro de signos vitales en punto 6: FC: FR: SaO2: TA:
 - 39) Puntuación de escala de dolor postoperatorio en punto 7:
 - 40) Puntuación de escala análoga visual en punto 7:
 - 41) Registro de signos vitales en punto 7: FC: FR: SaO2: TA:
 - 42) Puntuación de escala dolor postoperatorio en punto 8:
- Resultado de bioquímicos en punto 0 (previo a cirugía o inmediatamente de regreso de cirugía):
- 43) biometría hemática
 - 44) plaquetas
 - 45) glucosa
 - 46) urea
 - 47) creatinina
- Resultados bioquímicos en punto 7:
- 48) biometría hemática
 - 49) plaquetas
 - 50) glucosa
 - 51) urea
 - 52) creatinina
 - 53) sangrado anormal a cualquier nivel
 - 54) datos clínicos de falla renal
 - 55) datos bioquímicas de falla renal

ANEXO 4

CARTA DE CONSETIMIENTO INFORMADO

Nombre del paciente
Cédula

Por medio de la presente acepto que mi hijo participe en el proyecto de investigación titulado "Experiencia del uso de Ketorolaco en analgesia neonatal", el objetivo del estudio es demostrar la efectividad analgésica del ketorolaco en recién nacidos e identificar la presencia de efectos adversos con su uso en recién nacidos críticamente enfermos. Se me ha explicado que la participación de mi paciente consistirá en una evaluación clínica y bioquímica a través de toma de muestra de sangre que a su vez son necesarias como parte del manejo intensivo del paciente, así como evaluación de escala de dolor que se efectuara antes y después de la aplicación del medicamento y que a mi hijo se le administrará como parte de su manejo analgésico Ketorolaco vía intravenosa. Declaro que se me ha informado ampliamente posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de la participación de mi hijo en este estudio.

El investigador principal se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier complicación o efecto benéfico del medicamento, así como sobre cualquier duda que le planteé acerca de los procedimientos que se llevaran a cabo durante el estudio.

Entiendo que conservo el derecho de retirar a mi hijo del estudio, en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el instituto.

Firma del tutor

Firma del investigador.

TABLA 1**CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA.**

No. paciente	Edad (días vida)	Edad gestaciona l* (semanas)	Peso Kg	Diagnóstico	Cirugía
1	7	32	1.60	PCA	LIGADURA PCA
2	5	32	1.50	PCA	LIGADURA PCA
3	2	39	2.78	ATRESIA ESÓFAGO	PLASTIA ESOFÁGICA
4	3	38	2.85	VENTRICULO DERECHO HIPOPLÁSICO	FISTULA SISTÉMICO PULMONAR
5	1	39	3.00	ONFALOCELE	COLOCACIÓN DE MALLA
6	1	37	2.20	ATRESIA ESÓFAGO	PLASTIA ESOFÁGICA
7	3	39	3.10	ATRESIA ESÓFAGO	PLASTIA ESOFÁGICA
8	8	40	3.10	URACO PERMEABLE	RESECCIÓN URACO
9	2	40	3.40	HERNIA DIAFRAGMÁTICA	PLASTIA ESÓFAGICA
10	13	39	3.20	CHIARI II/PERFORACIÓN VEJIGA	SUTURA DE LESIÓN VESICAL
11	13	37	2.20	GASTROSQUISIS	CIERRE DE PARED
12	150	55	2.65	OCLUSIÓN INTESTINAL/SX INT. CORTO	ILEOSTOMIA
13	19	34	1.60	PCA	LIGADURA DE PCA
14	15	32	1.60	PCA	LIGADURA DE PCA

TABLA 2
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

	N	MÍNIMO	MAXIMO	MEDIA	DESVIACIÓN STANDÁRD
Días vida	14	1	150	17.86	38.44
Peso (Kg)	14	1.50	3.40	2.48	.685
Semanas de gestación	14	32	55	38.07	5.73
Total	14				

TABLA 3
PRUEBA NO PARAMÉTRICA DE WILCOXON
VALOR 48 HORAS CONTRA VALOR BASAL

Variable	Z	Significancia (valor de p)
Hb	-1.696 ^a	.90
Hto	-3.296 ^a	.001 *
Leucocitos	-1.915 ^b	.056
Linfocitos	-.220 ^a	.826
Segmentados	-0.31 ^a	.975
Plaquetas	-.314 ^a	.754
Creatinina	-1.759 ^a	.079
Urea	.000 ^c	1.000
BUN	-1.071 ^b	.284
Glucosa	-1.758 ^a	.079
Sodio	-2.199 ^b	.028 *
Potasio	-.769 ^a	.442
Cloro	-2.170 ^b	.030 *
Balance hídrico	-.596 ^a	.551
Uresis horaria	-1.225 ^b	.221

● Balance hídrico

- Uresis horaria

^a Basado en los rangos positivos (48 horas < basal)

^b Basado en los rangos negativos (48 horas > basal)

^c La suma de rangos negativos es igual a la suma de rangos positivos (48 horas = basal)

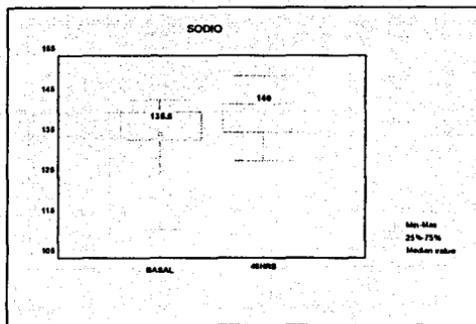
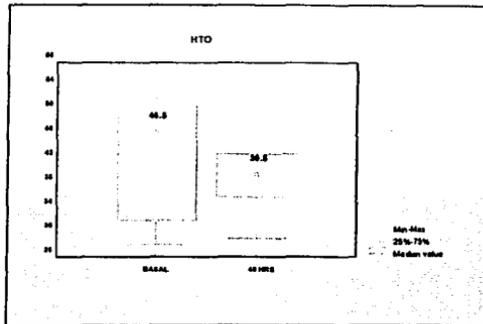
● p < 0.05 es significativo.

TABLA 4
ANÁLISIS DE VARIANZA DE FRIEDMAN

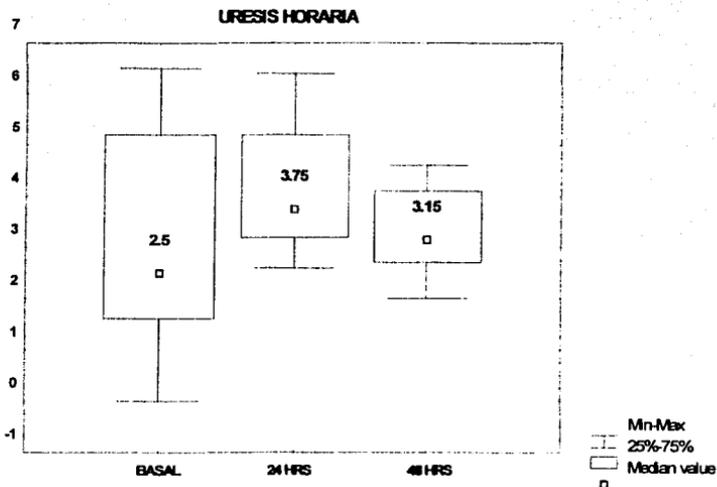
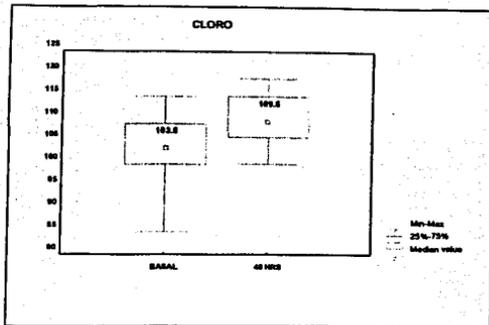
Variable	Valor p
BH	p < .071
UH	p < .046*
FC	p < .418
FR	p < .261
SaO2	p < .641
TAM	p < .151
EAV	p < .248
EDP	p < .400

* valor estadísticamente significativo con $p < 0.05$

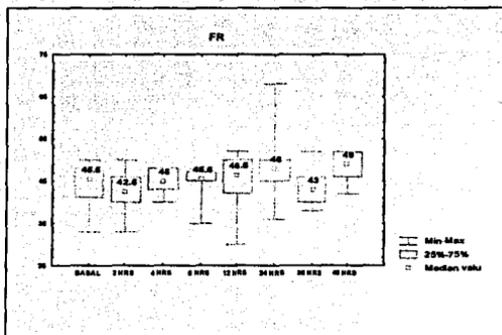
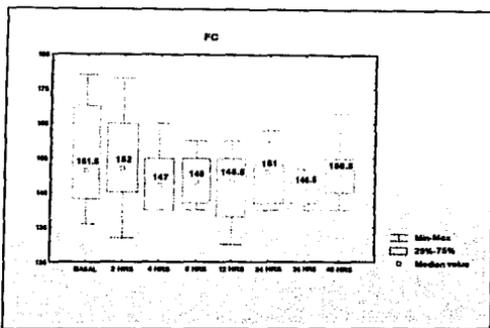
Análisis en gráfica de variables estadísticamente significativas de acuerdo a prueba no paramétrica de Wilcoxon..



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

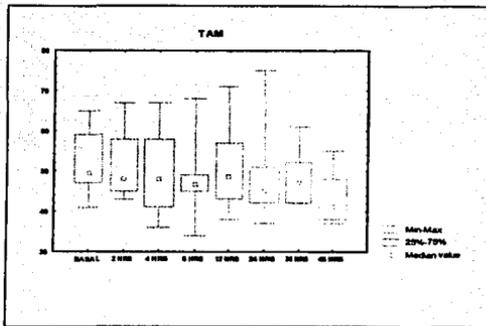
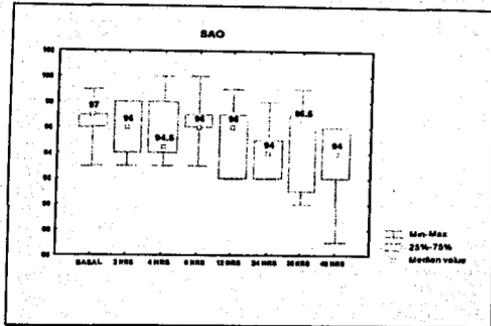


Análisis en gráfica de variables fisiológicas y escalas de dolor de acuerdo a prueba de Friedman.

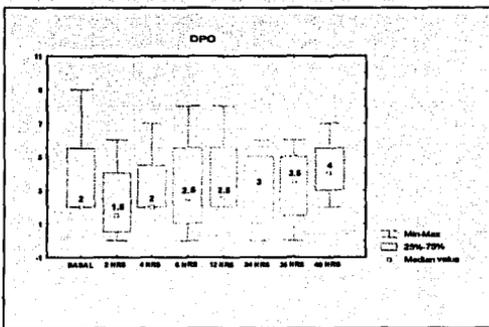
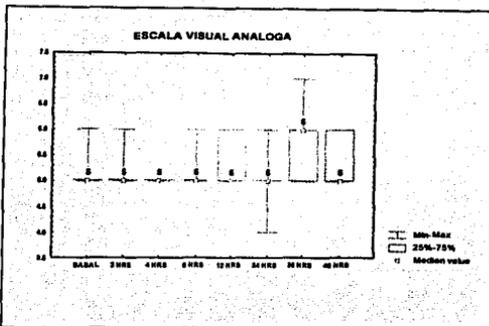


**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**ESTA TESIS NO SALI
DE LA BIBLIOTECA**



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**