

11202
92
Zeje

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PETROLEOS MEXICANOS

DIRECCION CORPORATIVA DE ADMINISTRACION
GERENCIA DE SERVICIOS MEDICOS
HOSPITAL CENTRAL NORTE
☆ ABR. 15 1994 ☆
SECRETARIA DE SERVICIOS ESCOLARES
DEPARTAMENTO DE POSGRADO
MDMR

**ESTUDIO COMPARATIVO DE LA SEGURIDAD
Y EFICACIA ANALGESICA DE KETOROLAC VS
DIPIRONA EN PACIENTES CON DOLOR SECUN-
DARIO A CIRUGIA MAYOR ELECTIVA**

T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN:
A N E S T E S I O L O G I A
P R E S E N T A .
DR. ALEJANDRO VICTORIA ORDOÑEZ

PROFESOR DEL CURSO: DR. ARTURO SILVA JIMENEZ
ASESOR: DR. GUILLERMO CASTILLO BECERRIL



MEXICO, D. F. FEBRERO 1994

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**NO SE
NOO SISI**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

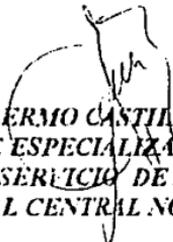
Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

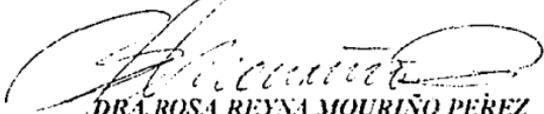
ASESORES



DR. GUILLERMO CASTILLO BECERRIL
ADJUNTO AL CURSO DE ESPECIALIZACION DE ANESTESIOLOGIA
ADSCRITO AL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA
HOSPITAL CENTRAL NORTE PEMEX



DR. ARTURO SILVA JIMENEZ
TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION DE ANESTESIOLOGIA
JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA
HOSPITAL CENTRAL NORTE PEMEX



DRA. ROSA REYNA MOURINO PEREZ
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION
HOSPITAL CENTRAL NORTE PEMEX



DR. FERNANDO ROMERO FERNANDEZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA
HOSPITAL CENTRAL NORTE PEMEX



DEDICATORIA.

**A MI PADRE JOSE ANGEL , A MI MADRE PAULINA
CON EL MAS GRANDE AGREDECIMIENTO DE VIDA**

**A MI ESPOSA GABRIELA
POR EL APOYO Y COMPRESION EN MI ESPECIALIZACION**

A MI HIJO POR LLEGAR

A TODOS LOS PROFESORES QUE PARTICIPARON

AGRADECIMIENTOS:

**A TODOS AQUELLOS, QUIENES CONTRIBUYERON
A LA CULMINACION EN LA PREPARACION DE ESTA TESIS Y DE
LA**

ESPECIALIDAD

**INCLUYENDO AL EQUIPO MEDICO Y DE ENFERMERIA
EN ESPECIAL ATENCION AL DR.GUILLERMO CASTILLO
BECERRIL.**

PRESENTACION:

**ESTUDIO COMPARATIVO DOBLE CIEGO Y AL AZAR DE LA
SEGURIDAD Y EFICACIA ANALGESICA DE UNA DOSIS DE
KETOROLAC 30 mg V/s . 2.5 GS DE DAPIRONA ADMINISTRADOS
INTRAMUSCULARMENTE EN PACIENTES CON DOLOR
SECUNDARIO A CIRUGIA MAYOR ELECTIVA.**

INDICE:**PAGS.**

INTRODUCCION	1
MARCO TEORICO	2
JUSTIFICACION	3
DEFINICION DEL PROBLEMA	4
OBJETIVOS	5
HIPOTESIS	5
MATERIAL Y METODOS	5
<i>Consentimiento del paciente</i>	
<i>Selección de pacientes</i>	
<i>Criterios de admisión</i>	
<i>Criterios de exclusión</i>	
<i>Medicamentos en estudio</i>	
<i>Asignación de medicamentos en estudio</i>	
<i>Dosis</i>	
<i>Administración de medicamentos en estudio</i>	
<i>Registro de datos</i>	
<i>Informe de los medicamentos</i>	
<i>Medicación concomitante</i>	
<i>Evaluación del estudio</i>	
<i>Utilización de los resultados</i>	
<i>Conservación de la información</i>	
RESULTADOS	11
ANALISIS DE LOS RESULTADOS	14
CONCLUSION	15
GRAFICAS	15
BIBLIOGRAFIA	39

INTRODUCCION

Ketorolac trometamina (en adelante referido como ketorolac), es un nuevo compuesto con potentes propiedades analgésicas antiinflamatorias y antipiréticas demostradas en estudios sobre animales.

El ketorolac es un antiinflamatorio no esteroideo con acción analgésica periférica que controla el dolor a través de inhibir la cascada del ácido araquidónico a nivel de la ciclooxigenasa. El fármaco es por su mecanismo de acción de mayor actividad analgésica que otros antiinflamatorios no esteroideos, más potente que la aspirina o el acetaminofén.

Ketorolac es un derivado pirrólico, miembro de un grupo de agentes analgésicos que actúan periféricamente al bloquear el proceso doloroso en su origen.

Por lo tanto, el compuesto no es un narcótico o una droga del tipo de la morfina. No eleva el umbral doloroso de la parte no inflamada y no exhibe la actividad en la prueba de pámula, ambas relacionadas con la actividad central.

Los estudios clínicos a la fecha, indican que la inyección intramuscular de ketorolac proporciona niveles de potencia iguales o superiores a la inyección intramuscular de morfina o meperidina en una amplia variedad de estados dolorosos posquirúrgicos. En estos estudios se logró el alivio del dolor moderado, severo y muy severo con la administración de ketorolac sin efectos adversos asociados a los opioides como depresión respiratoria, adicción potencial, sobresedación y reducción en la motilidad intestinal. En la actualidad, las formulaciones oral, inyectable y supositorios de ketorolac están en desarrollo clínico. Los resultados de la información preclínica y estudios clínicos adicionales así como la información básica se encuentra resumida con la monografía para investigadores clínicos.

La dipirona es un agente antipirético, analgésico y antiinflamatorio con usos similares a los del ketorolac. La dipirona es un analgésico no narcótico eficaz con acciones similares a los del ketorolac con acciones periféricas y centrales.

Por lo tanto sería de interés comparar la seguridad y eficacia de ambos productos en pacientes con dolor secundario a cirugía mayor electiva.

MARCO TEORICO

Ketorolac es un agente no esteroideo , con adecuada potencia analgesica y moderada actividad antiinflamatoria, se puede administrar por via intramuscular , intravenosa, via oral o solucion oftalmica(1), los estudios clinicos indican que una sola dosis de ketorolac es tan eficaz para el control del dolor , como una dosis de morfina , meperidina , pentazocina en dolor de intenso a severo(5).

Existen estudios de que los efectos adversos del ketorolac son menores en comparacion que los analgesicos opiaceos, que los analgesicos inhibidores de las prostaglandinas y de los analgesicos no esteroideos, teniendo por lo anterior gran tolerabilidad siendo un adecuado producto para la atencion del dolor posoperatorio y tambien en el uso de dolor musculoesqueletico(1).

Los Estudios Farmacodinamicos muestran que su efecto analgesico es similar con el de otras drogas antiinflamatorias no esteroideas inhibiendo la sintesis de prostaglandinas .(3)

En los modelos animales en comparacion con la aspirina es 800 veces mas potente, otros ensayos se muestra que tambien es mas potente que la indometacina , naproxen y fenilbutazona , al igual que el acido acetilsalicilico inhibe la agregacion plaquetaria inducida por el acido araquidonico(9)

Dentro de sus propiedades farmacocineticas, ketorolac se absorbe rapidamente por via oral hacia la circulacion sanguinea despues de 30 a 40 min de su administracion y 40 a 50 min despues de su administracion intramuscular, La viabilidad sistematica del ketorolac es aproximadamente de 80% despues de su administracion oral , es transportado por proteinas plasmaticas su volumen de distribucion es de 0.25 lts/kg. El aclaramiento es de 0.021 a 0.037 l/h/kg con una vida media de eliminacion de 4 a 6 hrs .

Ketorolac atraviesa la barrera placentaria y aparece en leche materna hasta en un 10% , sin tener un efecto adverso en el producto , La metabolizacion en humanos se lleva a cabo por conjugacion con el acido glucuronico y es excretado por orina . En pacientes con insuficiencia renal , el aclaramiento se reduce y aumenta su vida media de eliminacion . En pacientes con enfermedad hepatica , en la actualidad se requiere de mayores investigaciones , sin embargo en los grupos que se les ha administrado no presentan efectos adversos importantes (9).

Dentro de sus usos clinicos se ha administrado ampliamente en el dolor posquirurgico , usualmente una dosis de 30 a 90 mgs im muestran una eficacia analgesica comparada con los analgesicos opioides (morfina 6-12 mgs) meperidina (50 a 100 mgs), pentazocina etc otros estudios demuestran que 30 mgs de ketorolac equivalen a 12 mg de morfina .

Otros estudios refieren que 5 a 30 mgs de ketorolac equivalen a 630 mgs de aspirina , 500 mgs de paracetamol, 400 mg de naproxen , sin embargo existen otros estudios que no son concluyentes en las anteriores comparaciones(6)(7)(12).

Con respecto a las comparaciones con placebo se realizo un estudio comparativo a los cuales a 20 pacientes se les administro ketorolac 60 mgs im dosis unica y a 19 pacientes solucion salina 3 cc im. Se realizo una evaluacion del dolor con la escala analogica visual hasta las 6 hrs del posoperatorio mostrando diferencias significativas con respecto al alivio del dolor con el grupo de ketorolac(5).

En otro estudio 10 a 30 mg administrados por via iv de 6 a 48 hrs fue superior al placebo en un estudio de 345 pacientes quienes estaban bajo dolor por ser posoperados de cirugia mayor , se les permitio la administracion suplementaria con morfina durante el estudio(2)

Dentro de las comparaciones por vía intramuscular de ketorolac con respecto a los analgésicos opioides, ya se habían descrito anteriormente sin embargo mencionaremos más detalladamente algunos estudios comparativos. Como lo menciona un estudio donde muestra una analgesia eficaz marcadamente superior de una dosis de ketorolac de 30 a 90 mg por vía im en comparación con 6-12 mg de morfina otros estudios demuestran que esta dosis es equipotente(4). otros estudios demuestran que una dosis de 90 mg es significativamente superior que 6 a 12 mg de morfina por vía im. (4).

Sin embargo en pacientes bajo cirugía mayor, una dosis de ketorolac 90 mg fue significativamente superior en relación a dosis bajas de morfina en las primeras 6 hrs del posoperatorio. Estos resultados indican que en cirugía mayor, es más efectivo el efecto analgésico con esta dosis de ketorolac. Se menciona otro estudio en 149 pacientes quienes presentaban dolor con intensidad moderada a severa posterior a cirugía ortopédica, un grupo recibió 10 ó 30 mg de ketorolac, otro grupo recibió 10 a 20 mg de morfina, en otro grupo se les administró placebo. El porcentaje de alivio de dolor en el grupo de ketorolac y de dipirona fueron similares, siendo los resultados satisfactorios, con eficacia mucho mayor en comparación del placebo(3).

Ketorolac también ha sido comparado con pentazocina que es un antagonista μ y parcial agonista de otros receptores opioides. Se administraron con un estudio doble ciego, una dosis de ketorolac IM de 10 ó 30 mg, pentazocina 30 mg ó placebo, en 160 pacientes con moderado a severo dolor posoperatorio, presentando dentro de los resultados un adecuado control de dolor con una dosis de 10 mg de ketorolac en comparación, en comparación con 30 mg de pentazocina, sin embargo, cuando la dosis de ketorolac se aumentó a 30 mg el efecto para el control de dolor fue más adecuado (6).

Dentro de la comparación de ketorolac vía oral con analgésicos no esteroideos, estudios preliminares comparan dosis únicas de ketorolac con aspirina y drogas similares no esteroideas presentando algunas equivalencias que indican que 10 a 20 mg de ketorolac V.O., alivia el dolor adecuadamente similar con 650 mg de aspirina ó 500 mg de paracetamol en pacientes con moderado a severo dolor. El tipo de cirugía fue homogéneo en estos estudios (15), este estudio comprendió a 149 pacientes, al administrar los 20 mg de ketorolac, el efecto analgésico fue mayor que 650 mg de aspirina y también con respecto al paracetamol 500 mg (5). 10 mg de ketorolac fueron más eficaces que 550 mg de naproxen y de 400 mg de ibuprofen.

Otro estudio que comprendió una investigación de 150 pacientes se les administró ketorolac a dosis de 5, 10, y 20 mg con diferentes grupos a las diferentes dosis que presentaban dolor posoperatorio, dolor evaluado con la escala analógica visual, obteniendo mejores resultados con la dosis de 20 mg de ketorolac. (8). otro estudio muestra que una dosis de ketorolac de 30 mg administrado por vía intramuscular fue más efectiva que el diclofenato 75 mg en pacientes con dolor postraumático, y 10 mg de ketorolac fue similar a 30 mg de pentazocina. (9).

En otro estudio de 121 pacientes con dolor tipo cólico renal, de intensidad moderada, respondieron adecuadamente a la administración de 90 mg de ketorolac ó 100 mg de peptidina (9).

Dentro de los efectos adversos que presenta el ketorolac se mencionan los siguientes: Después de la administración de 20 dosis de 30 mg de ketorolac cada uno en 5 días del posoperatorio en 509 pacientes. se registraron los siguientes efectos adversos: Somnolencia 7%, Dolor en sitio de la inyección 2%, náusea 1%, vómito, prurito, vasodilatación, en menos del 1%, (14).

Se ha observado que durante la administración oral se incrementa la incidencia de efectos adversos, especialmente en la esfera gastrointestinal; tal como lo muestra un estudio en 371 pacientes se administró ketorolac vía oral presentándose somnolencia en 4%, náusea con dolor gastrointestinal, dispepsia y diarrea,

en 2% por cada evento. Constipación, ansiedad, pesadillas, hipercinesia, mialgia, astenia palpitaciones, en 1% por cada evento.. (13).

En otro estudio de 553 pacientes quienes se les administro ketorolac V.O: por un año, con promedio de dosis de 390 mgs por día para el alivio de dolor crónico, se encontro la siguiente frecuencia de efectos adversos, Dolor gastrointestinal 12%, dispepsia 11%, nauseas 7%, constipación 4% diarrea 3%, discinesia 3%, somnolencia 3%, edema 3%, flatulencia 2%, trastornos gastrointestinales 2%, vómito, estomatitis aftosa, eructos, tinitus, astenia, dolor generalizado, rash, pruritos, perdida de peso 1% por cada efecto adverso mencionado (17).

JUSTIFICACION

El desarrollo de medicamentos que controlen el dolor a dado lugar a que en el mercado existan múltiples fármacos con diferentes mecanismos de acción, diferentes presentaciones, diversidad de efectos colaterales, por lo que no se puede hablar de que hasta el momento exista el analgesico ideal. Algunos actúan a nivel central y producen depresión del sistema nervioso central, otros alteran el proceso de coagulación, otros inhiben la síntesis de prostaglandinas y lesionan la mucosa gástrica, otros tiene intensa acción antipéptica y pobre efecto analgesico

Actualmente el campo de la investigación analgesica se a enfocado sobre el grupo de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la ciclooxigenasa a nivel de la cascada del acido araquidonico, que poseen gran actividad analgesica con pocos efectos adversos

DEFINICION DEL PROBLEMA

El paciente que se somete a cirugía mayor electiva presenta durante las primeras horas una respuesta metabólica al trauma quirúrgico manifestando la presencia de dolor en el posoperatorio por esta razón existe preocupación por establecer una adecuada analgesia en el periodo posoperatorio. Los analgesicos narcoticos, controlan adecuadamente el dolor sin embargo producen sedación y nauseas en forma importante entre los efectos adversos de estos medicamentos, otros medicamentos como la aspirina se encuentran contraindicadas en los pacientes con discrasias sanguíneas, otro grupo de medicamentos al que pertenece el acetaminofen han demostrado poca acción analgesica y mayor efecto antipiretico que puede llegar hasta la hipotermia si se utiliza en grandes dosis e intervalos cortos

Se necesita la búsqueda de un analgesico potente, que pueda ser utilizado con seguridad y eficacia en el paciente post-operado.

OBJETIVOS

Los objetivos generales del estudio son:

- 1- Comparar la eficacia analgesica de 30 mg de ketorolac administrados intramuscularmente con 2.5 gr de dipirona intramuscular en pacientes con dolor moderado, severo ò muy severo , secundario a cirugía mayor electiva
- 2- comparar la incidencia de efectos adversos observados despues de la administracion de ketorolac 30 mg , con la dipirona 2.5 gr en pacientes con dolor moderado, severo ò muy severo despues de cirugía ortopedica

HIPOTESIS

El ketorolac puede ser un fármaco eficaz y seguro para administrar analgesia a pacientes operados en cirugía mayor electiva con mayor potencia analgesica que la dipirona y con efectos adversos comparables ò menores que esta.

MATERIAL Y METODOS:

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio controlado, paralelo, al azar, doble ciego (doble observador) y de una sola dosis de 30 mgs de ketorolac y 2.5 gr de dipirona administrados intramuscularmente a pacientes que experimentan dolor moderado , severo ò muy severo despues de una cirugía mayor electiva , se admitiran en el estudio 60 pacientes hospitalizados (30 pacientes de cada grupo)

La severidad del dolor sera investigada por el mismo observador antes de la inyeccion y a los 30 min 1, 2, 4, 5, y 6 horas despues de la inyeccion inyeccion inicial. a los pacientes se les interrogara para valorar la severidad del dolor a la movilidad utilizando la siguiente escala verbal de 5 puntos: ausente, ligero, moderado, severo ò muy severo . Ademas se investigara el grado de alivio del dolor en cada periodo de observación de cada paciente , el investigador y el enfermo evaluaran la eficacia global de la medicación en estudio basandose en la siguiente escala : excelente, muy bueno, bueno, regular y pobre

Las evaluaciones de seguridad durante el curso del estudio se enfocaran a los efectos secundarios evocados.

CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE:

Se deberá obtener el consentimiento informado de cada sujeto de acuerdo con la declaración de Helsinki. Los pacientes deben ser ampliamente informados acerca de la naturaleza de las drogas, los posibles efectos secundarios, objetivos y diseño del estudio, así como su libertad para retirarse del estudio en cualquier momento y por cualquier motivo.

En todos los casos, el investigador debe anotar en las formas de registro el hecho de que el consentimiento informado ha sido obtenido.

Para guiar al investigador en la obtención del consentimiento, adjunto a este protocolo se encuentra un resumen de los riesgos potenciales y efectos secundarios que un paciente puede experimentar durante el estudio.

Se deberá obtener la aprobación del comité ético de investigación de la institución antes de iniciar el estudio.

SELECCION DE PACIENTES:

Los pacientes admitidos en el estudio serán de cualquier sexo que estén hospitalizados y requieran de analgesia para dolor moderado, severo o muy severo después de una cirugía mayor electiva.

Definición del universo: El universo estará formado por derechohabientes al servicio médico de Petróleos Mexicanos que acudan por cirugía mayor electiva.

Definición de la muestra: La muestra estará integrada por pacientes incluidos en el universo, que tengan patología benigna y que sean sometidos a cirugía mayor electiva que requieran de analgesia posoperatoria. El número total de pacientes que completen el estudio será de 60.

CRITERIOS DE ADMISION

- 1- Los pacientes deberán tener entre 18 y 75 años de edad.
- 2- Los pacientes deberán experimentar dolor moderado, severo o muy severo después de una cirugía mayor electiva.
- 3- Los pacientes deberán estar en buen estado general.
- 4- Los pacientes deberán estar en estado de alerta y con capacidad para comunicarse con el investigador.
- 5- Los pacientes deberán proporcionar su consentimiento informado para participar en el estudio antes de la cirugía y de la administración de la anestesia.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- 1- Pacientes menores de 18 años y mayores de 75 años.
- 2- Mujeres embarazadas o lactando. Mujeres que pudieran embarazarse durante el curso del tratamiento.
- 3- Pacientes adictos al alcohol u otras drogas.
- 4- Pacientes con enfermedades gastrointestinales severas como úlcera gástrica u duodenal agudas.
- 5- Pacientes con deterioro importante de la función renal, hepática, endocrina, pulmonar, cardíaca o neurológica.
- 6- Pacientes diabéticos u otras enfermedades metabólicas no controladas.

8-Pacientes con trastornos psiquiátricos u alguna otra condición que a juicio del investigador incapacite al paciente para autoevaluarse

9-Pacientes con asma, historia de alergia o de reacción severa a salicilatos o a drogas no esteroideas.

10-Pacientes con hipersensibilidad o intolerancia a la dipirona.

11-Pacientes que estén participando en otro estudio clínico.

12-Pacientes que hayan recibido medicación en las dos primeras horas previas a la administración de la droga en estudio.

13-Pacientes que estén recibiendo drogas con un alto grado de unión a proteínas (hidantoinas, anticoagulantes o sulfonamidas).

14-Pacientes con una recuperación incompleta de la anestesia.

MEDICAMENTOS EN ESTUDIO

Los medicamentos en estudio serán preparados en el hospital central norte de Petróleos Mexicanos del departamento de anestesiología, de una manera adecuada para su administración al azar como sigue:

No de pacientes	Droga	Dosis	Presentación	Cantidad por paciente
30	Ketorolac	30 mgs	30 mgs /ml amp.	1 amp.
30	Dipirona	2.5 g.	2.5 g / ml amp	1 amp.

Las ampollitas para cada paciente serán empacadas en cajas individuales. Las ampollitas y las cajas se marcarán con el número de paciente.

Los medicamentos serán proporcionados con su identificación respectiva sellada. En caso de presentarse algún efecto secundario importante que requiera conocimiento de la droga administrada podrá revelarse la identificación. Cualquier revelación requerirá de una amplia explicación por escrito de los eventos que determinarán ésta.

ASIGNACION DE LOS MEDICAMENTOS EN ESTUDIO

Los números del 1 al 60 serán fijados al azar de los medicamentos en estudio, después los pacientes serán asignados a los medicamentos bajo estudio numerados del 1 al 60. El primer paciente admitido en el estudio será asignado a la caja marcada "paciente No.1", el 2o paciente de la caja marcada "paciente No2", etc.

Un total de 60 pacientes entrarán al estudio.

Los medicamentos en estudio serán administrados a un paciente elegible solamente si se requiere para aliviar el dolor.

ADMINISTRACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS EN ESTUDIO.

Para la administración de los medicamentos en estudio se empleará una técnica de doble observador para garantizar el diseño doble ciego del estudio. Una persona no involucrada en las observaciones clínicas estará a disposición del observador de eficacia clínica para administrar los fármacos. Las drogas serán administradas de tal manera que ni el observador de eficacia clínica conocerá su identidad.

Los medicamentos en estudio serán administrados en la región lateral del muslo (vasto lateral) . Si esto no es técnicamente posible se utilizarán otros sitios para la inyección ,tales como el deltoides,la región anterior del muslo, o en el gluteo mayor.S e seleccionara una aguja del No 20 de 2.5,4.0, o 5.0 cm. de largo dependiendo del tamaño del paciente. Cada inyección será aplicada despues de limpiar la piel con torunda con alcohol .

REGISTRO DE DATOS.

Todos los datos pertinentes de los pacientes de este estudio deberán se anotados en las formas de registro proporcionados. Las formas de registro deberán ser llenadas con letra legible, el investigador conservará una copia de cada una .

En el registro médico del paciente deberá anotarse la fecha en que el paciente entra al estudio,número progresivo una descripción breve del estado clinico del paciente, de la enfermedad de que está siendo tratado, un comentario sobre los resultados y efectos adversos y la confirmación del consentimiento firmado

INFORME DE LOS MEDICAMENTOS

El investigador llevará un registro preciso de los medicamentos recibidos y utilizados en el estudio, incluyendo fechas y cantidades utilizadas por el paciente.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

Analgesia complementaria.

El uso de un analgésico complementario motivará que el paciente sea retirado del estudio Sin embargo, el investigador intentará si clínicamente se justifica, esperar por lo menos una hora despues de haber administrado alguna de las drogas en estudio antes de administrar un analgésico complementario. Entonces, un analgésico alternativo de acuerdo con la elección del investigador puede ser administrada.El uso de ésta medicación incluyendo dosis , vía de administración y hora y deberá registrarse.

El emplear otros medicamentos que se consideren necesarios para el bienestar del paciente pueden ser administrados según el criterio del investigador. Todos los medicamentos deberán mantenerse durante el estudio. La administración de todas estas drogas deberá reportarse en las secciones apropiadas de las hojas de registro.

PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO.

Todos los datos de los pacientes deberán de ser anotados en las formadas de registro proporcionadas de acuerdo al programa de eventos.

Antes de administrar los medicamentos.

1-Criterios de admisión

Pacientes que experimenten dolor en las 24 horas siguientes a la cirugía que sea evaluado como moderado severo muy severo, que solicite medicación analgésica y que cumplan con los criterios de admisión.

2-Información del paciente:

Los datos de pacientes tales como fecha de nacimiento, sexo, peso, talla, historia clínica, tipo de cirugía, y medicación complementaria, deberá registrarse.

3-Evaluación de dolor:

Inmediatamente antes de administrar la 1a dosis de medicamento en estudio el investigador interrogará al paciente con la siguiente pregunta: "¿En este momento que tan intenso es su dolor?". La severidad de dolor será valorada por el paciente utilizando la siguiente escala verbal de 5 puntos que describe la severidad del dolor: ausente, ligero, moderado, severo, muy severo. El investigador registrará esta información.

Después de la primera administración del medicamento:

Después de administrar alguno de los medicamentos en estudio los pacientes serán visitados a los 30 minutos 1,2,4,5,6, horas. En cada visita se interrogará al paciente acerca de la severidad de su dolor al moverse formulando la siguiente pregunta ¿Que tan intenso es el dolor ahora? y utilizando la escala anterior para valorar la intensidad. Además, se evaluará el alivio del dolor utilizando la escala de 5 puntos: ninguno, pequeño, mediano, gran o completo alivio.

Los pacientes que se encuentren dormidos en las primeras 6 horas de seguimiento se despertará para hacer los interrogatorios.

Todo el paciente como el investigador evaluarán la respuesta global a la primera dosis utilizando la siguiente escala: excelente, muy buena, buena, regular, pobre.

Efectos secundarios.

Un efecto secundario es un cambio desfavorable o indeseable en la estructura (signos físicos) , o función (síntomas) y/o pruebas de laboratorio que ocurren en un estudio clínico ya sea que se piense o no que este casualmente asociado con el medicamento en estudio.

Los efectos secundarios incluyen:

Cualquier síntoma reportado en el periodo basal o en una visita subsecuente.

Deterioro de la naturaleza, severidad y/o frecuencia de las condiciones debidas a la enfermedad primaria o intercurrente presente en el periodo basal.

Desarrollo de nuevos síntomas o anomalías en el examen físico.

Valores de laboratorio anormales, incluyendo cambios importantes dentro del rango normal que el investigador considere que son clínicamente importantes.

Eventos relacionados o posiblemente relacionados con medicaciones concomitantes o interacciones medicamentosas .

Todos los efectos secundarios deberán reportarse describiendo el evento, la fecha de inicio, la frecuencia, (constante, intermitente,) la duración, la severidad, (ligero, moderado, severo,grave) y la opinión del investigador de la relación con el medicamento en estudio (probablemente relacionado, posiblemente, probablemente no relacionado). "Probablemente no relacionado, debido a otra causa específica", deberá ser más ampliamente explicado, deberá registrarse el efecto del evento secundario sobre el estudio (ninguno, interrupción del medicamento en estudio o estudio terminado) y el resultado del efecto secundario. Las siguientes definiciones serán usadas para evaluar la severidad de los efectos secundarios:

Ligero: el percibirse de un signo o síntoma que es fácilmente tolerado; generalmente de un tipo irritante insignificante; no se retrasa las actividades normales; estos síntomas no requieren de medicación y son transitorios.

Moderado: el malestar interfiere con las actividades comunes; los síntomas persisten por un periodo prolongado días; en este caso las drogas en estudio pueden ser suspendidas temporalmente.

Severo: se trata de signos o síntomas que incapacitan al individuo para realizar actividades comunes que requieren de una evaluación médica; persisten por un periodo prolongado, la droga debe de ser suspendida y se puede llegar a requerir algún tratamiento.

Cualquier efecto adverso grave o inesperado debe ser reportado por escrito.Un evento grave se define como fatal que pone el peligro la vida, que produce invalidez ,que prolonga la hospitalización, que produce anomalías congénitas, cáncer, anafilaxia, disercias sanguíneas, trastornos endócrinos y de la fertilidad, hemorragia en cualquier sitio, ictericia, trastornos oftálmicos, efectos severos sobre SNC , reacciones cutáneas severas, efectos renales severos adversos incapacitantes. Un evento inesperado es aquel que no ha sido previamente reportado en base al conocimiento del medicamento en estudio y que no aparece en la monografía de los investigadores

EVALUACION FINAL DEL ESTUDIO

1-La forma de evaluación global deberá llenarse con la siguiente información:

fecha en que el paciente terminó el estudio

Fecha de la última administración de la droga en estudio.

cumplimiento del protocolo por parte del paciente; motivo de terminación prematura (si este fue el caso).

La evaluación global del investigador y del paciente en base a la siguiente escala: excelente, muy buena, regular y pobre

evaluación global de los efectos secundarios .

Suspensión prematura.

los pacientes pueden retirarse del estudio en cualquier momento y por cualquier motivo . Las visitas subsiguientes serán suspendidas si el paciente experimenta reacciones severas o requiere de analgesia

adicional. Los pacientes que reporten o desarrollen signos o síntomas raros serán evaluados por el médico y se retirarán del estudio si es necesario. Antes de retirar a un paciente del estudio, se llenarán todas las formas de registro pertinente y se anotará el motivo del abandono. Todos los efectos secundarios serán seguidos hasta su resolución o bien hasta que su diagnóstico clínico y su tratamiento apropiado hallan sido definidos.

Analisis de datos.

El analisis estadístico se realizará en el hospital central norte PEMEX departamento de investigación. Los datos demográficos serán asentados por paciente. Estos datos serán reunidos por el grupo de tratamiento y evaluados en su semejanza en el periodo basal. La historia de medicamentos y medicaciones concomitantes serán anotados por el paciente.

Todos los pacientes que sean excluidos del analisis de eficacia y/o seguridad, serán anotados y tabulados por grupo de tratamiento.

Los efectos adversos serán anotados por el paciente y se incluirán: duración, severidad, relación con la droga en estudio y conducta tomada. Los eventos dentro de cada grupo de tratamiento serán tabulados por el paciente y tipo de evento. La proporción de pacientes que reporte eventos adversos será comparada mediante la prueba de χ^2 -cuadrada los motivos de terminación del estudio serán anotadas por el paciente y tabulados por el grupo de tratamiento. Se tabulará la proporción de pacientes de cada grupo de tratamiento que terminarán debido a un inadecuado alivio del dolor o eventos adversos.

La severidad del dolor, alivio del dolor, y evaluaciones generales serán anotadas por paciente y agrupadas por grupo de tratamiento. El área bajo la curva de alivio del dolor -tiempo área bajo la curva de la diferencia de la intensidad de dolor tiempo serán anotadas por paciente y reunidas por grupo de tratamiento.

Los métodos estadísticos incluirán el analisis de varianza. Los métodos estadísticos para comparar respuestas si - no incluirán la prueba exacta de Fisher, χ^2 cuadrada y de Pearson.

UTILIZACION DE LOS RESULTADOS

Se debena obtener el consentimiento de cada paciente por escrito antes de incluirlo en el estudio. El investigador debena contestar todas las preguntas con respecto al estudio y debena tener cuidado de: no influir negativamente sobre el paciente.

El investigador debena obtener por escrito la aprobación de comité ético institucional antes de iniciar el estudio

Al finalizar el estudio y despues de analizar todos los datos se debena preparar un reporte final del estudio

CONSERVACION DE LA INFORMACION

Todos los datos de los pacientes así como las copias del investigador de las formas de evaluación y el informe de los medicamentos utilizados deberán ser conservados por el investigador por lo menos dos años después de haberse concluido el estudio

RESULTADOS

Los resultados fueron los siguientes, Se estudiaron un total de 60 pacientes que corresponde al 100% de la población. El grupo 1 de ketorolac que en adelante le llamaremos dolac el 70% de los pacientes fueron del sexo femenino y 30 % del sexo masculino , El grupo 2 de dipirona el 47 % fue del sexo femenino y 53% sexo masculino Ver fig. 1.

En la frecuencia de grupo por edades . En el grupo de dolac menores de 20 años 3%, de 21 a 30 años 10%, de 31 a 40 años 37%, de 41 a 50 años 20%, de 51 a 60 años 30% En el grupo de dipirona , de menos de 20 años 3%, de 21 a 30 años 17%, de 31 a 40 años 46% DE 41 a 50 años 16% y de 51 a 60 años 24% . ver fig. 2 .

El estado físico del paciente según la ASA, en el grupo de dolac E1B 33%, E2B 63% , E3B 3%, En el grupo de dipirona , E1B 60% , E2B 33%, E3B 7%.. ver fig 3.

Las cirugías por especialidad en el grupo de dolac fueron las siguientes: Urología 7%, Ortopedia 23%, Ginecología 43%, Cirugía general 17%, Neurocirugía 3%, Otorrinolaringología 7%, Maxilofacial 3%. En el grupo de Dipirona del servicio de Urología 3%, Ortopedia, 17%, Ginecología 43%, Cirugía general 20%, Neurocirugía 7%, Otorrinolaringología 7%. Maxilofacial 3%. ver fig 4

Los antecedentes anestésicos ; En el grupo de dolac , si tuvieron en 80% , y no tuvieron 20%, En el grupo de dipirona , Si tuvieron en un 50% y no tuvieron en un 50%

La incidencia de toma de antecedentes analgésicos antiinflamatorios fue, en el grupo de dolac con antecedentes 7% y no tuvieron en un 93% En el grupo de dipirona si tuvieron en un 16% y no tuvieron en un 90%

Tabaquismo en el grupo de dolac fue positivo en un 37% y sin antecedentes de 63%. En el grupo de dipirona con antecedentes 57% y sin antecedentes de 43%

Fitilismo en forma esporádica , en el grupo de dolac se presentó positivo en un 43% y negativo en un 57%, en el grupo de dipirona fue positivo en un 33% y negativo en un 67%.

Nauseas previo a la administración analgésica , en el grupo de dolac fue positivo en un 17% y negativo en un 83%, En el grupo de dipirona fue positivo en un 7% y negativo en un 93% ver fig 9.

Vomito previo a la administración analgésica , en el grupo de dolac fue positivo en un 3% y negativo en un 97%, En el grupo de dipirona fue negativo en un 100% ver fig 10.

Sedación previo a la administración analgésica, En el grupo de dolac fue positivo en un 53% y negativo en un 46%, En el grupo de dipirona fue positivo en un 27% y negativo en un 73%. Ver fig 11.

El dolor previo a la administración de la medicación analgésica. Fue en el grupo de dolac, con intensidad moderada 17%, severo de 47% y muy severo de 37%, En el grupo de Dipirona, con intensidad moderada de 30%, severo 50% y muy severo de 20%. con una p de 0.26 ver fig 12

El dolor 30 minutos posterior a la administración analgésica fue en el grupo de dolac ligero en un 27%, Moderado 43%, severo 23%, y muy severo 7%. En el grupo de dipirona con intensidad ligera 20%, moderada 63% severa 17% y muy severo 0% p de 0.29 ver fig 13

El dolor una hora posterior a la administración analgésica fue en el grupo de dolac de intensidad ausente 3%, ligero 44%, Moderado 30%, severo 17%, muy severo 7%. En el grupo de dipirona, con intensidad ausente el 0%, ligero 37%, moderado 53%, severo 10% y muy severo 0%. p de 0.22. ver fig 14.

El dolor a las dos horas posterior a la administración analgésica fue en el grupo de dolac de intensidad, ausente 13%, ligero 40%, moderado 30%, severo 10% y muy severo 7%. En el grupo de dipirona con intensidad ausente fue un 0%, ligero 43%, moderado 53%, severo 3% y muy severo 0% p de 0.06 ver fig 15.

El dolor cuatro horas posterior a la administración analgésica fue en el grupo de dolac, de intensidad ausente 13%, ligero 40%, moderado 21%, severo 7% y muy severo de 3%, En el grupo de dipirona con intensidad ausente 3%, ligero 62%, moderado 34%, severo 0% y muy severo 0% p de 0.03 ver fig 16.

El dolor cinco horas posterior a la administración analgésica, fue en el grupo de dolac con intensidad ausente 50%, ligero 25%, moderado 18%, severo 7% y muy severo 0%, En el grupo de dipirona con intensidad ausente de 7%, ligero 79%, moderado 10%, severo 3% y muy severo 0% p de 0.003 ver fig 17.

El dolor seis horas posterior a la administración analgésica fue en el grupo de dolac, de intensidad ausente 46%, ligero 32%, moderado 14%, severo 7% y muy severo 0%. En el grupo de dipirona, con intensidad ausente 11%, ligero 79%, moderado 7%, severo 4% y muy severo 0% p de 0.005 ver fig 18

El alivio de dolor a los 30 minutos posterior a la administración analgésica, fue en el grupo de dolac; con ningún alivio 17%, mediano alivio 83%, completo alivio 0%. En el grupo de dipirona, con ningún alivio el 17%, mediano alivio 77% y completo alivio 7% p 0.35 ver fig 19

El alivio de dolor una hora posterior a la administración analgésica, fue en el grupo de dolac, con ningún alivio 3%, mediano alivio 87% y completo 10%. En el grupo de dipirona, con ningún alivio el 3%, mediano alivio 87%, completo alivio 10% p 1.0 ver. fig 20.

El alivio de dolor a las dos horas posterior a la administración analgésica, fue en el grupo de dolac, ningún alivio 3%, mediano alivio 67%, completo alivio 30%. En el grupo de dipirona, con ningún alivio 0%, mediano alivio 76%, completo alivio 24% p de 0.51 ver fig 21.

El alivio de dolor cuatro horas posterior a la administración analgésica, fue en el grupo de dolac, ningún alivio 3%, mediano alivio 45% completo alivio 52%. En el grupo de dipirona, con ningún alivio 0%, mediano alivio 57%, completo alivio 43% p de 0.44 ver fig 22

El alivio de dolor cinco horas posterior a la administración analgésica, fue en el grupo de dolac, ningún alivio 4%, mediano alivio 36%, completo alivio 61%. En el grupo de dipirona con ningún alivio 0%, mediano alivio 44%, completo alivio 56% p 0.52 ver fig 23

El alivio de dolor seis horas posterior a la administración analgésica fue en el grupo de dolac, ningún alivio 7%, mediano alivio 29%, completo alivio 64%. En el grupo de dipirona con ningún alivio 0%, mediano alivio 41% y completo alivio 59% p de 0.27 ver fig 24.

La Evaluación global de como califica la efectividad del medicamento a las 6 horas posterior a la administración analgésica, en el grupo de dolac, como excelente 10%, muy bueno 50%, bueno 23%, regular 10%, pobre 7%. En el grupo de dipirona ; como excelente 0%, muy bueno 43%, bueno 43%, regular 14% y pobre 0% p de 0.13 ver fig 25.

La Evaluación de como califica el investigador la efectividad del medicamento a las 6 horas posterior de la administración analgésica ; En el grupo de dolac, como excelente 3%, muy bueno 50%, bueno 37%, regular 3%, pobre 7%. En el grupo de dipirona , como excelente 3%, muy bueno 20%, bueno 56%, regular 13% y pobre 7% p de 0.13 ver fig 26.

Los efectos secundarios presentados posterior a la administración de analgésicos , en el grupo de dolac fue positivo en un 37% de los pacientes y negativo en 63%. En el grupo de dipirona fue positivo en un 30% y negativo en un 70% p de 0.58 ver fig 27. Los efectos adversos en ambos grupo se asociaron a otros factores inherentes al manejo anestésico y no directamente a los efectos adversos de los analgésicos utilizados.

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

En este estudio se compararon dos grupos homogéneos en cuanto a sexo, grupo de edad, estado físico ASA y tipo de cirugía , efectuada con dos diferentes tipos de analgésicos no narcóticos y similar mecanismo de acción.

Encontramos que previo a la medicación analgésica las variables hemodinámicas fueron similares . La frecuencia de dolor postoperatorio fue ligeramente mayor de intensidad moderada en el grupo de dipirona , sin embargo la P no fue significativa El dolor postanestésico puede tener formas de tratamiento con ($p=0.26$).

los signos vitales premedicación en ambos grupos no mostraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la respuesta analgésica , a los treinta minutos de la administración de ambos analgésicos , no hubo diferencias estadísticamente significativas , estos resultados fueron similares pasadas una hora , la tendencia hacia las dos horas estuvo en favor del alivio de dolor en el grupo de ketorolac y fue estadísticamente significativa a las 4, 5 y 6 horas posteriores a su administración.

Con Respecto al alivio del dolor en el grupo de ketorolac y el grupo de dipirona , a los 30 minutos una hora , dos horas, cuatro horas, cinco horas y seis horas no hubo diferencias estadísticamente significativas , sin embargo numéricamente la balanza se inclinaba a la mejoría del dolor en el grupo de ketorolac .

Los resultados en relación de la evaluación en como califica el paciente dentro de la escala de valores asignada al medicamento , terminada la sesión del analgesia del alivio del dolor los resultados no presentaron diferencias significativas y en porcentaje la respuesta para ambos fue en la calificación de bueno

Los resultados de la evaluación de como califica el investigador en la escala de valores a el medicamento terminada la sesión de ambos analgésicos no hubo diferencias estadísticamente significativas , teniendo como mayor frecuencia el resultado de muy bueno en ambos.

Los efectos secundarios presentados en ambos grupos tampoco fueron estadísticamente significativos , sin embargo en porcentaje fueron altos en ambos grupos en forma similar , esto pudo ser debido a que los

pacientes en el posoperatorio ya presentaban efectos adversos posteriores al evento anestésico y se sumaron a los efectos adversos de los medicamentos.

CONCLUSION

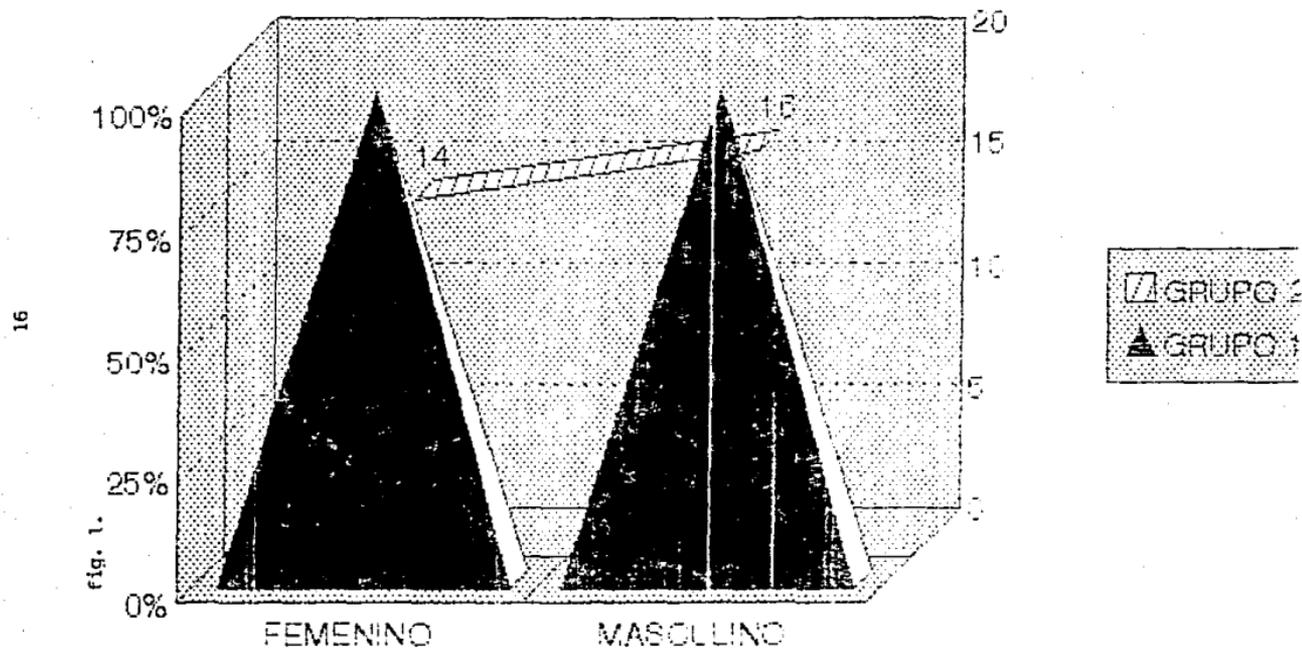
Podemos concluir que para el tratamiento del dolor post-operatorio, en la cirugía mayor electiva, es estadísticamente mejor el grupo de ketorolac considerando la frecuencia de dolor post-operatorio, sin haber diferencias estadísticas en cuanto al alivio del dolor, Los efectos secundarios de ambos fueron similares y no estadísticamente significativos

GRAFICAS

Pag. siguiente.

ESTUDIO COMPARATIVO KETOROLAC VS DAPIRONA

SEXO

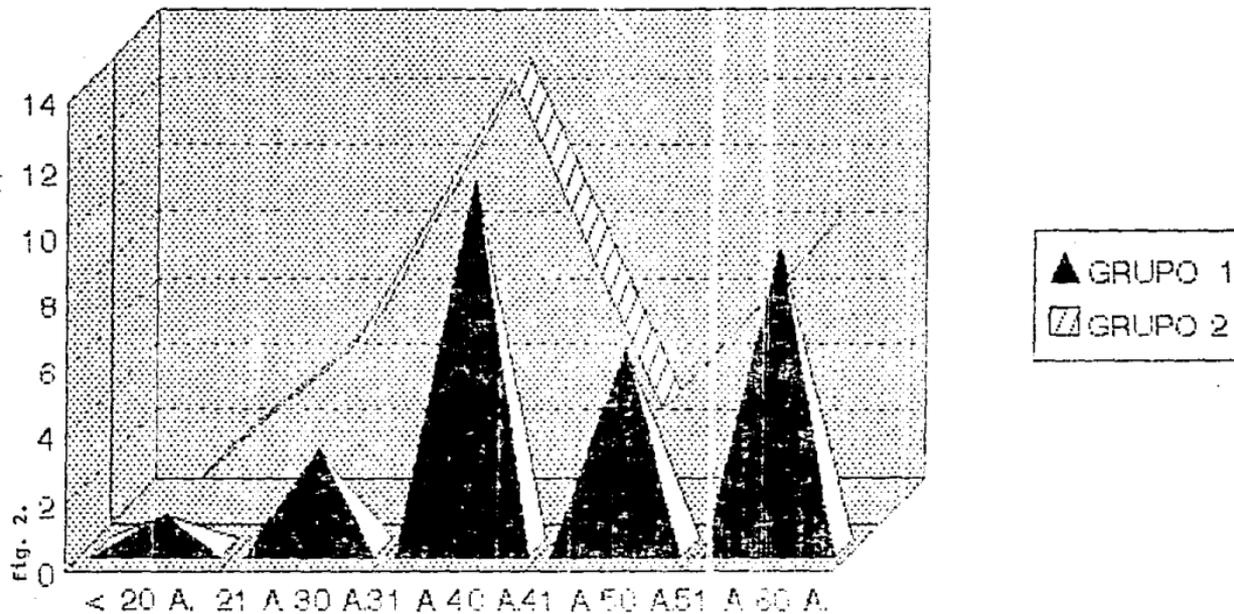


A.VICTORIA O.

ESTUDIO COMPARATIVO KETCROLAC VS DIPIRONA

EDAD

17



A.VICTORIA C

ESTUDIO COMPARATIVO KETOROLAC VS DIPIRON ESTADO FISICO DE LA ASA

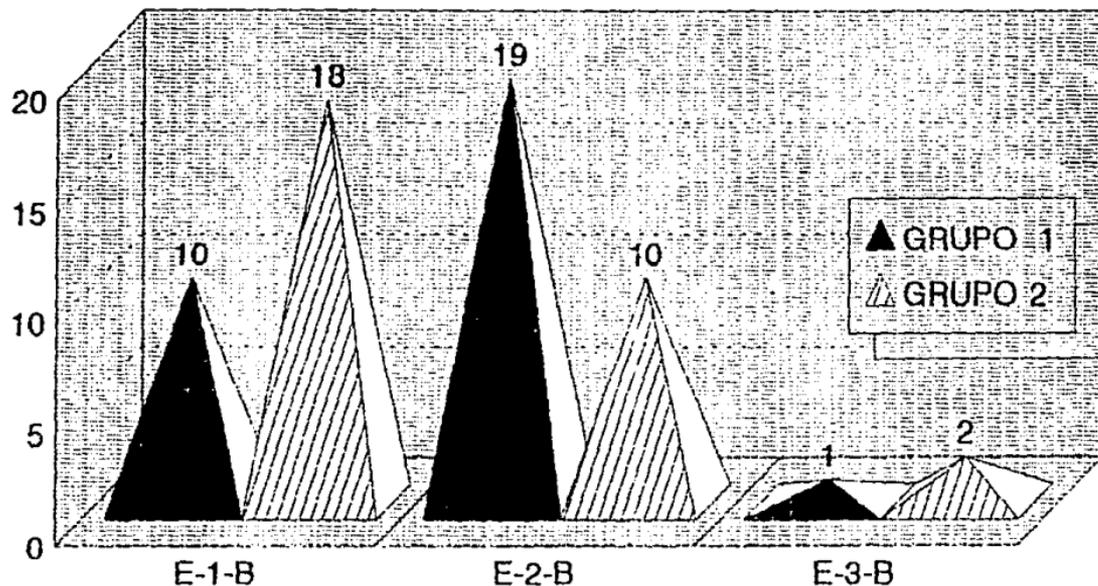
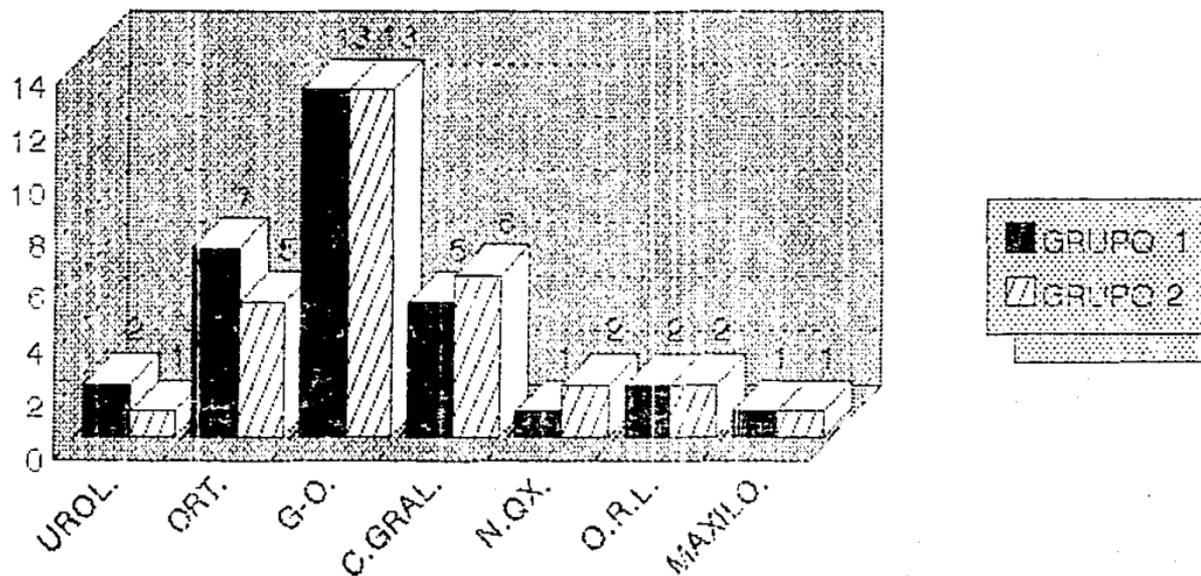


fig. 3.

ESTUDIO COMPARATIVO KETOROLAC VS DIPIRONA SERVICIOS



ESTUDIO COMPARATIVO KETOROLAC VS DIPIRONA

FRECUENCIA DE SEDACION P/EMEDICACION

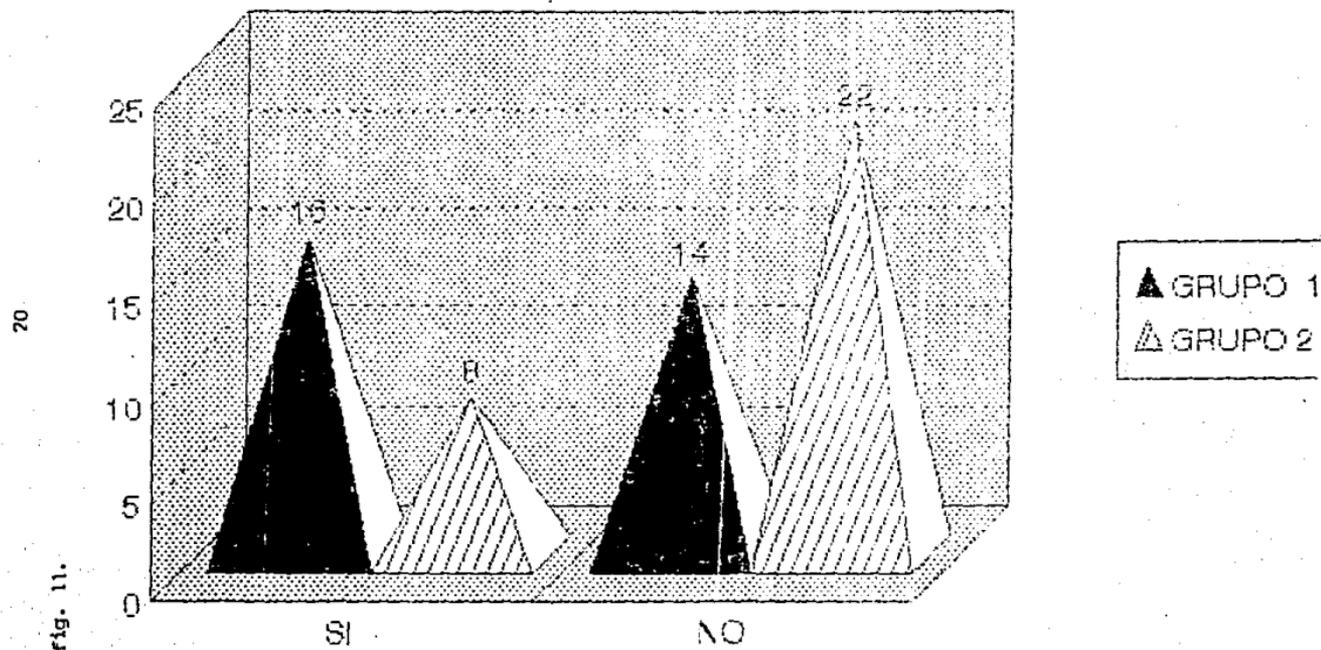
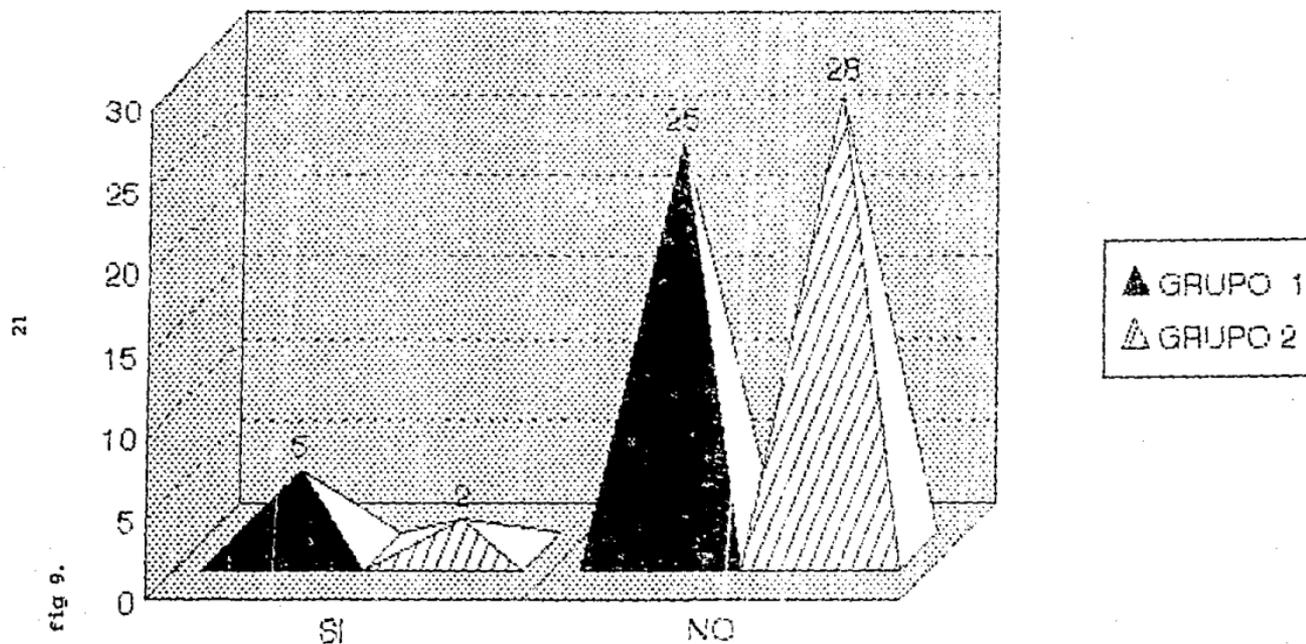


fig. 11.

A.VICTORIA O.

ESTUDIO COMPARATIVO KETOROLAC VS DIPIRONA

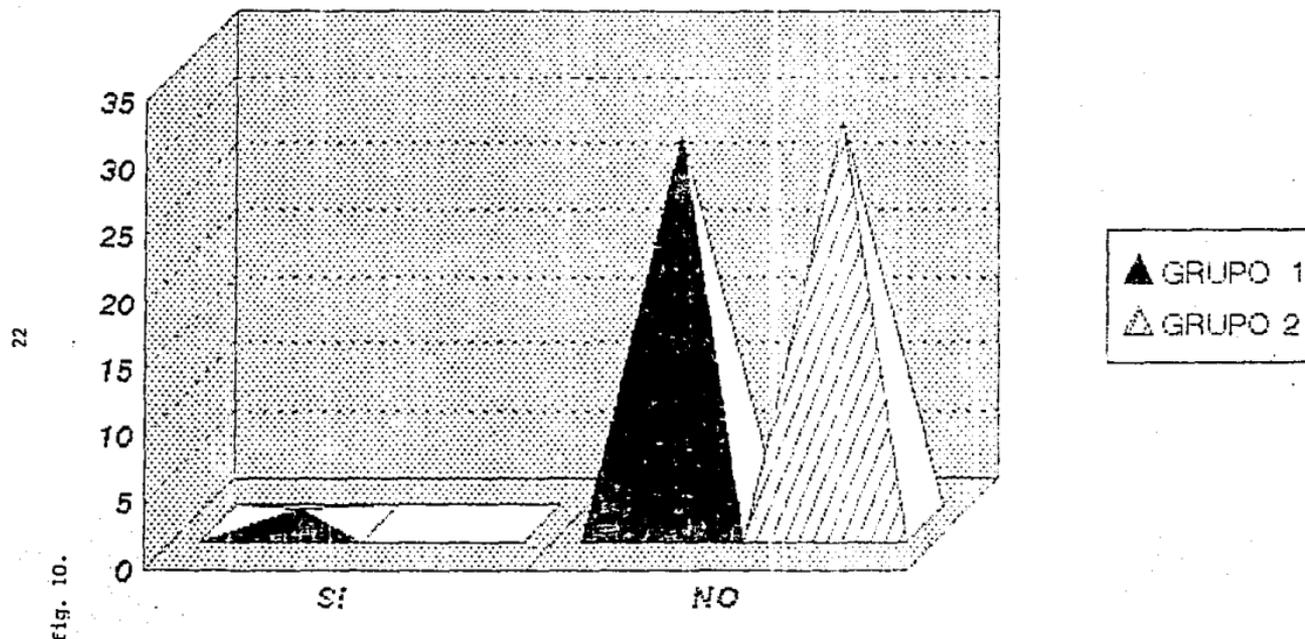
FRECUENCIA DE NAUSEA PREMEDICACION



A.VICTORIA O.

ESTUDIO COMPARATIVO KETOROLAC VS DIPIRONA

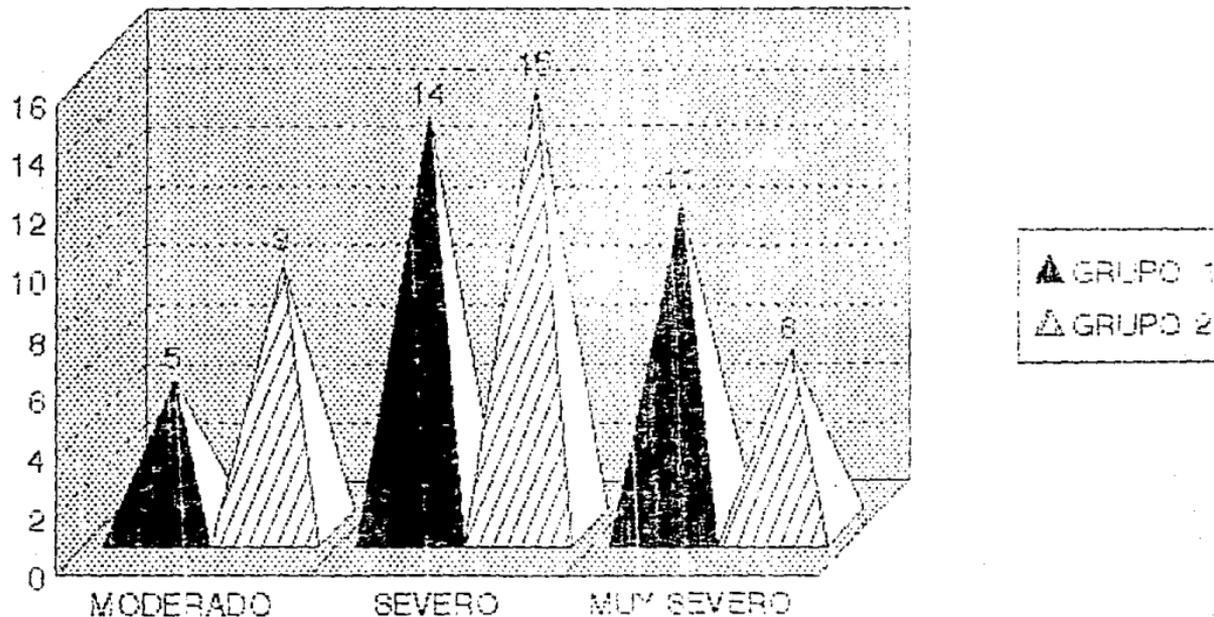
FRECUENCIA DE VOMITO PREMEDICACION



A. VICTORIA O.

ESTUDIO COMPARATIVO KETOROLAC VS DIPIRONA

FRECUENCIA DE DOLOR PREMEDICACION



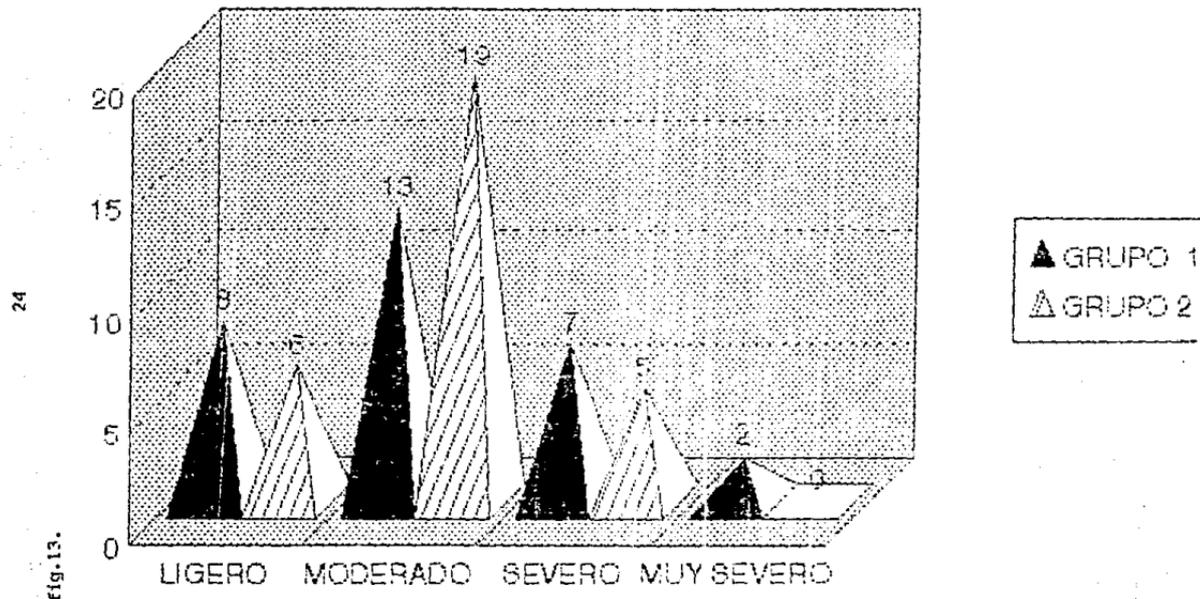
23

fig. 12.

A. VICTORIA O.

ESTUDIO COMPARATIVO KETOROLAC VS DIPIRONA

FRECUENCIA DE DOLOR POSTMEDICACION 30 MIN.



A.VICTORIA O.

ESTUDIO COMPARATIVO KETOROLAC VS DIPIRONA

FRECUENCIA DE DOLOR POSTMEDICACION 1 HOFA

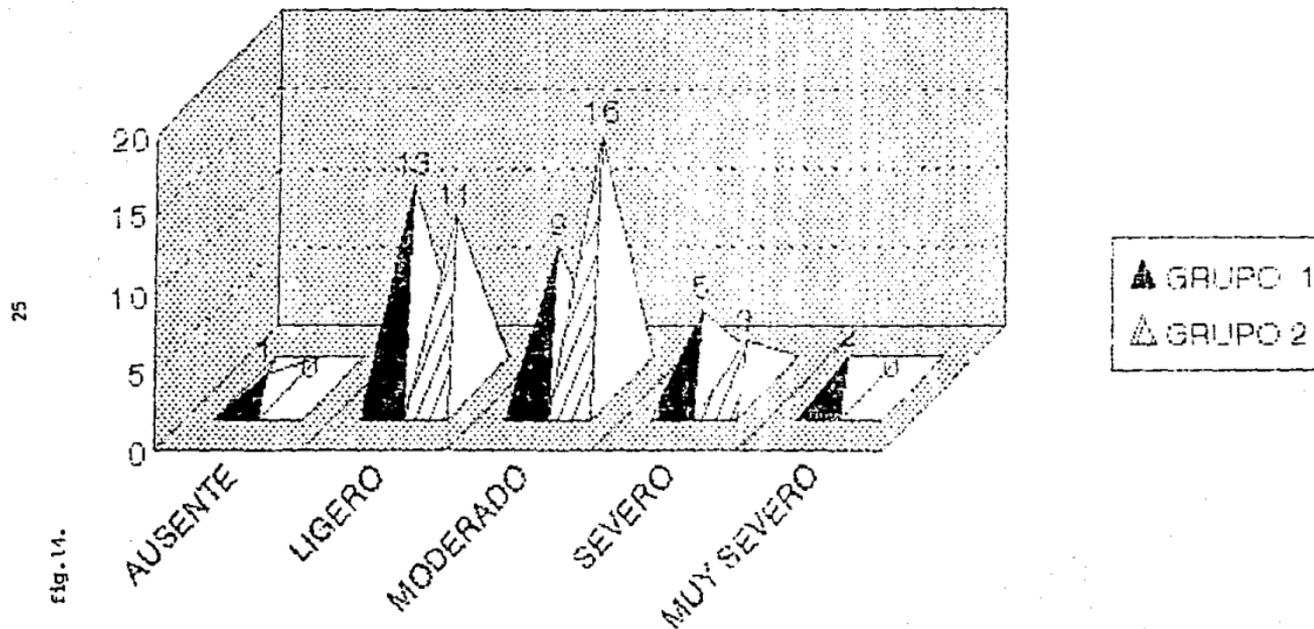


fig. 14.

ESTUDIO COMPARATIVO KETOROLAC VS DIPIRONA

FRECUENCIA DE DOLOR POSTMEDICACION 2 HORAS

26

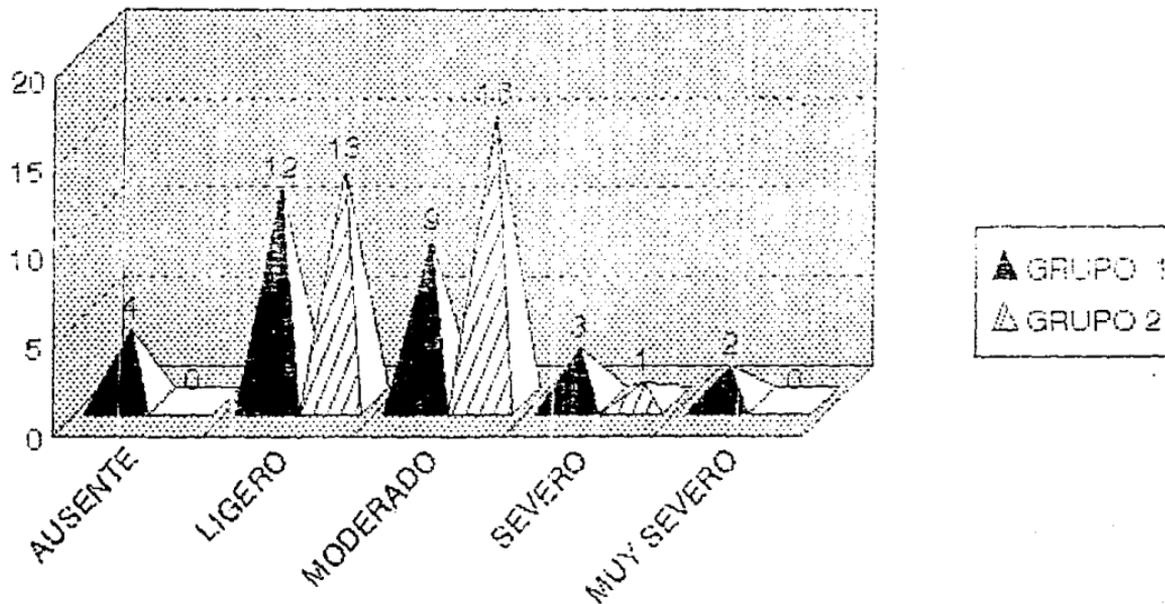


Fig. 15.

A.VICTORIA O.

ESTUDIO COMPARATIVO KETOROLAC VS DIPIRONA

FRECUENCIA DE DOLOR POSTMEDICACION 4 HORAS

27

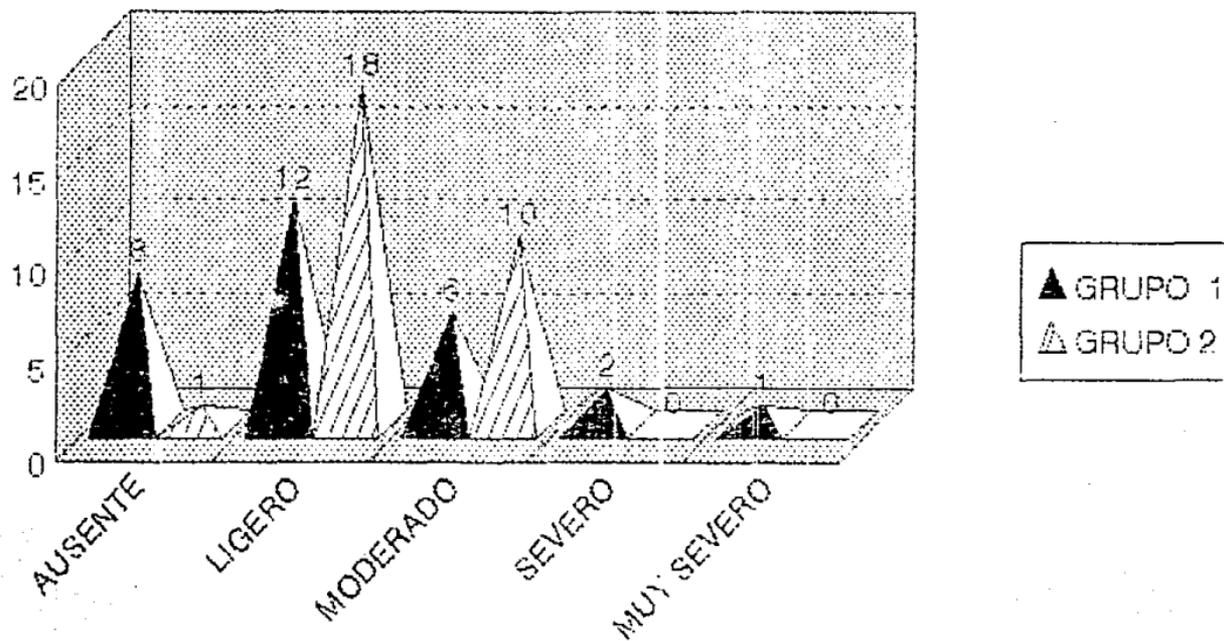
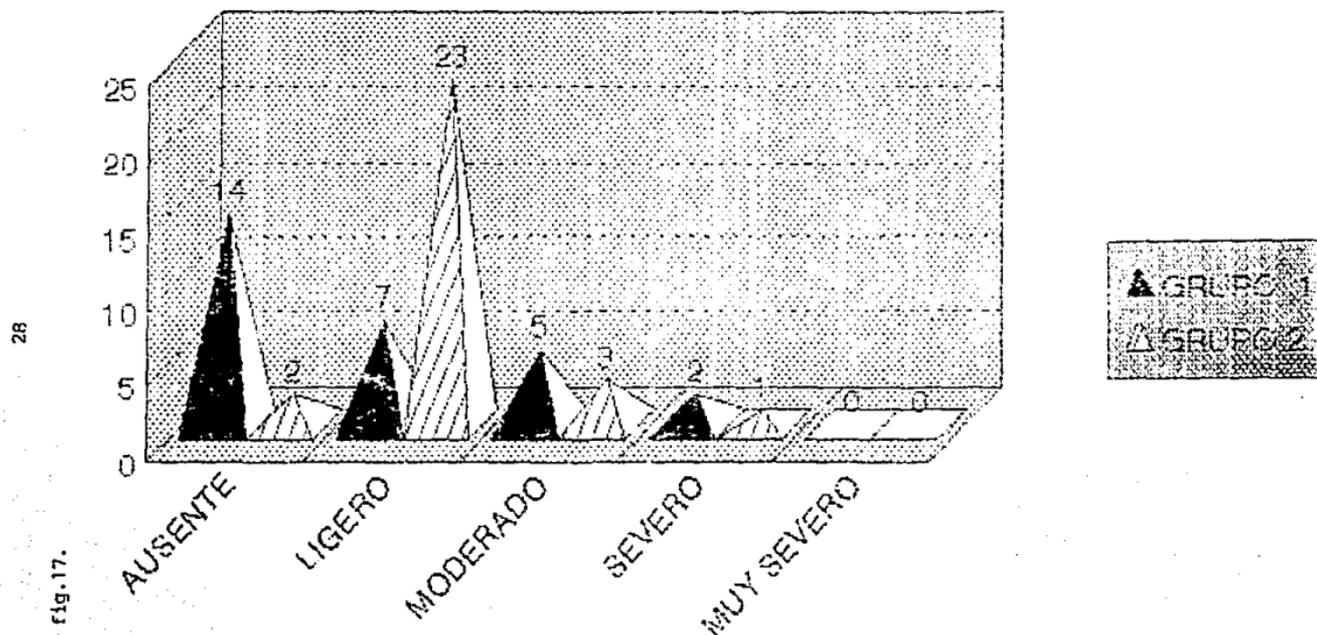


Fig. 16

ESTUDIO COMPARATIVO KETOROLAC VS DIPIRONA

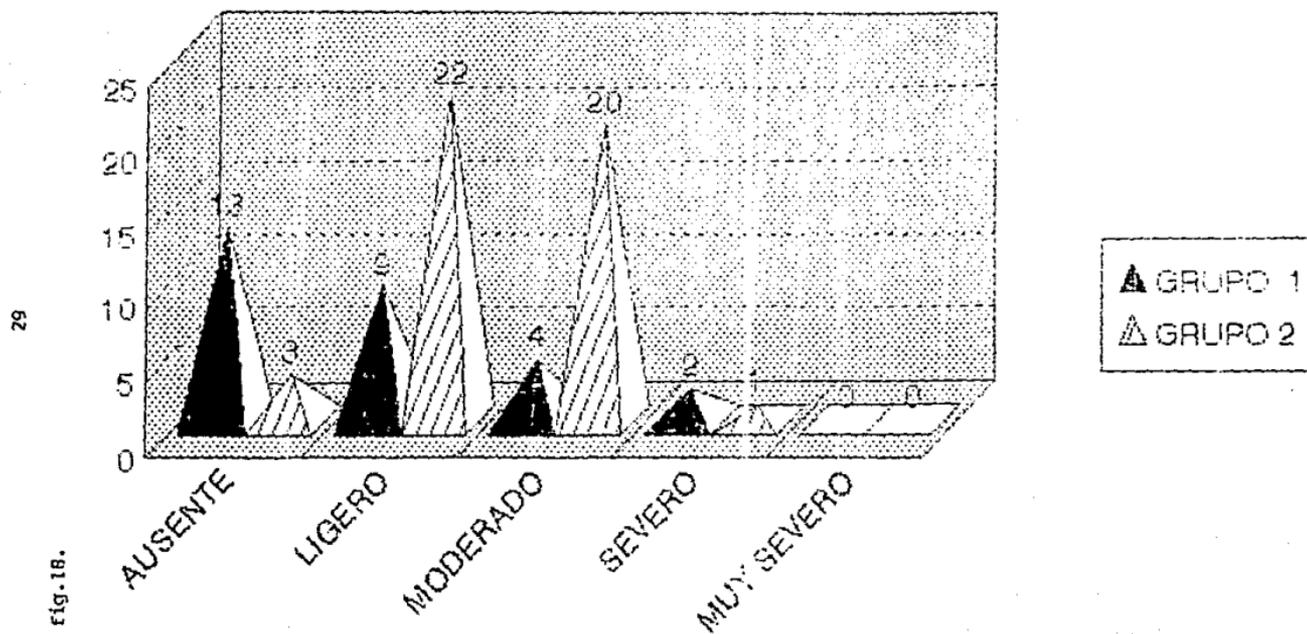
FRECUENCIA DE DOLOR POSTMEDICACION 5 HORAS



A. VICTORIA O.

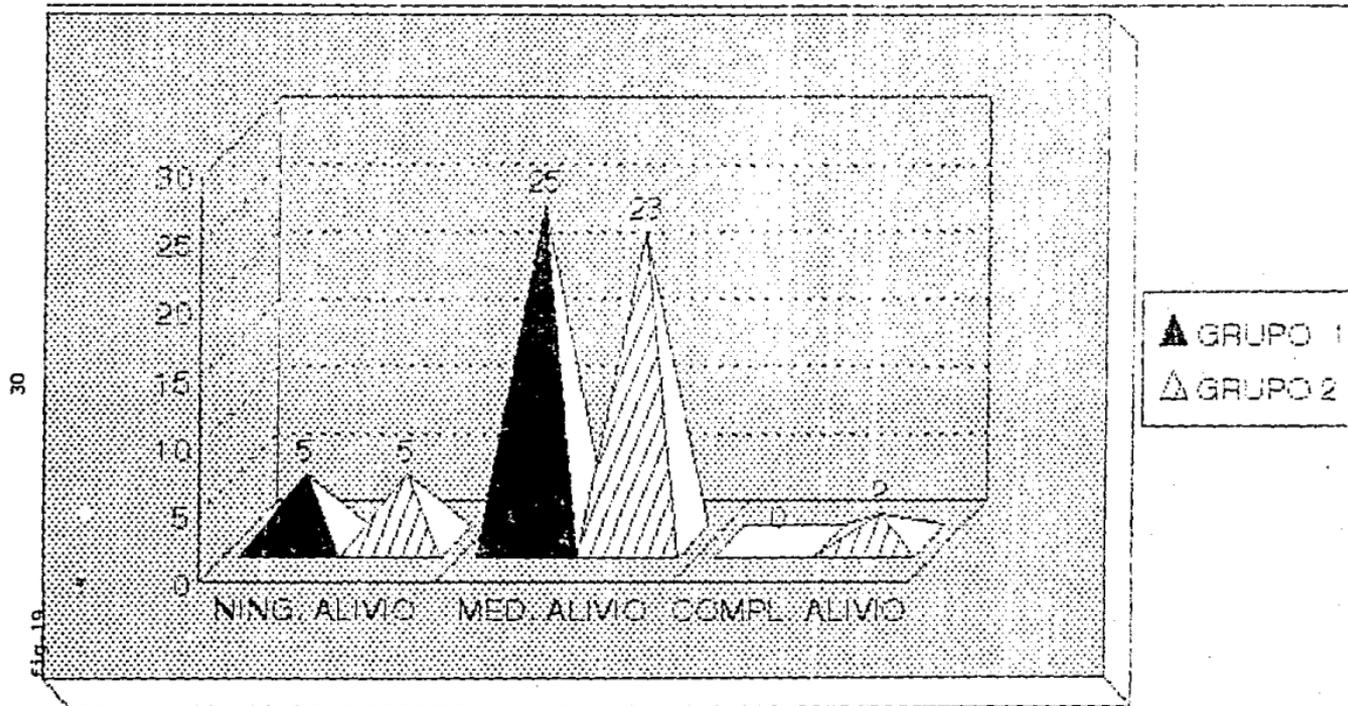
ESTUDIO COMPARATIVO KETOROLAC VS DIPIRONA

FRECUENCIA DE DOLOR POSTMEDICACION 6 HORAS



ESTUDIO COMPARATIVO KETOROLAC VS DIPIRONA

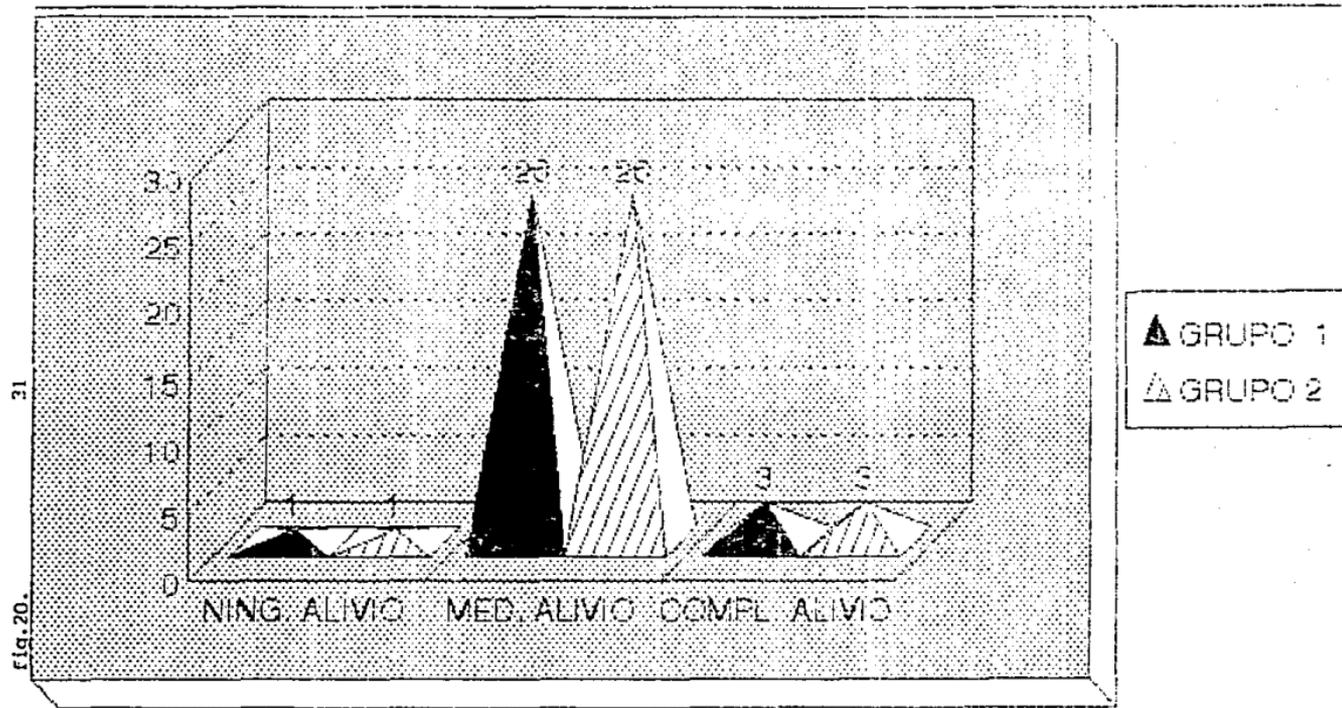
ALIVIO DEL DOLOR POSTMEDICACION 30 MIN



A VICTORIA O.

ESTUDIO COMPARATIVO KETOROLAC VS DIPIRONA

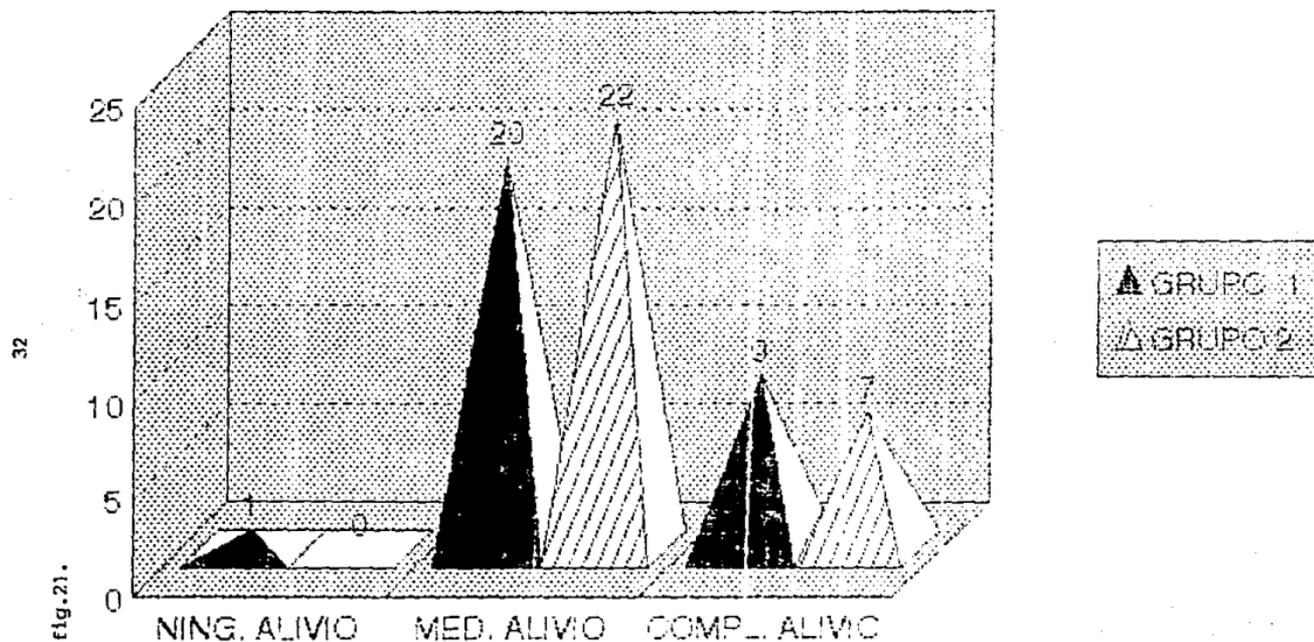
ALIVIO DEL DOLOR POSTMEDICACION 1 HORA



A. VICTORIA O.

ESTUDIO COMPARATIVO KETOROLAC VS DIPIRONA

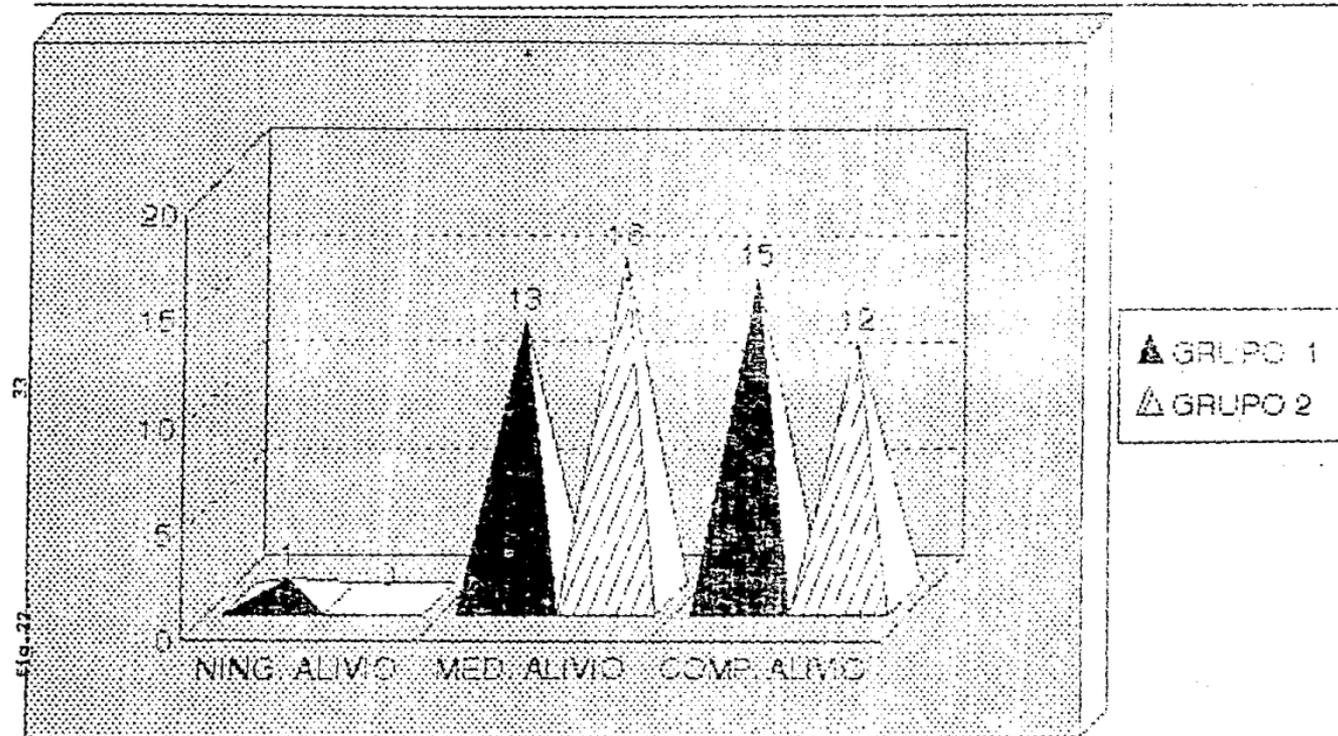
ALIVIO DEL DOLOR POSTMEDICACION 2 HORAS



A.VICTORIA O.

ESTUDIO COMPARATIVO KETOROLAC VS DIPIRONA

ALIVIO DEL DOLOR POSTMEDICACION 4 HORAS



A.VICTORIA O.

ESTUDIO COMPARATIVO KETOROLAC VS DIPIRONA

ALIVIO DEL DOLOR POSTMEDICACION 5 HORAS

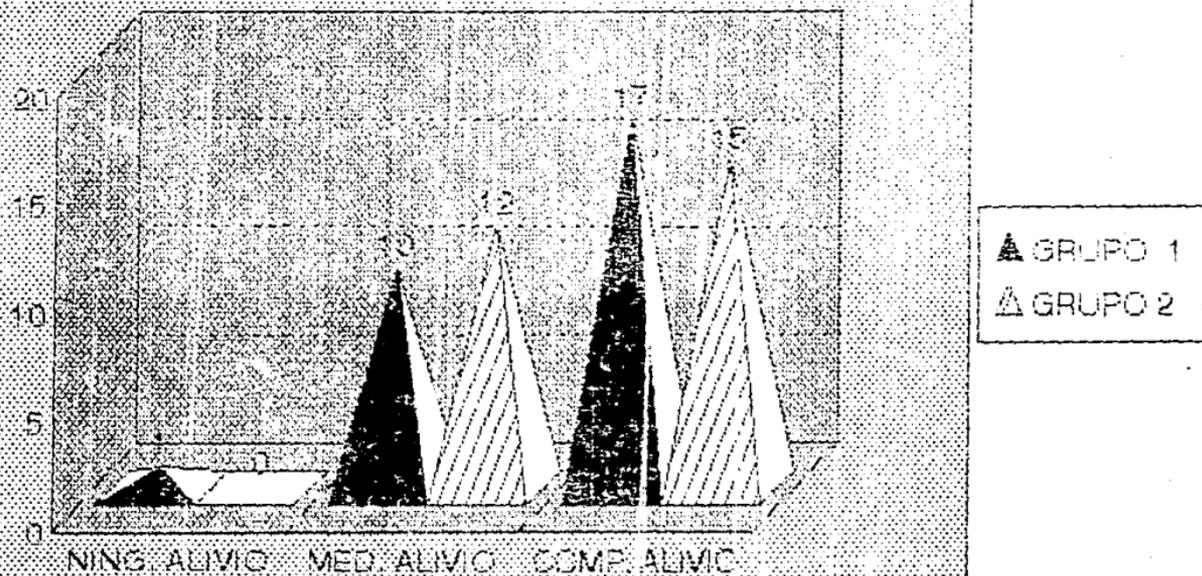
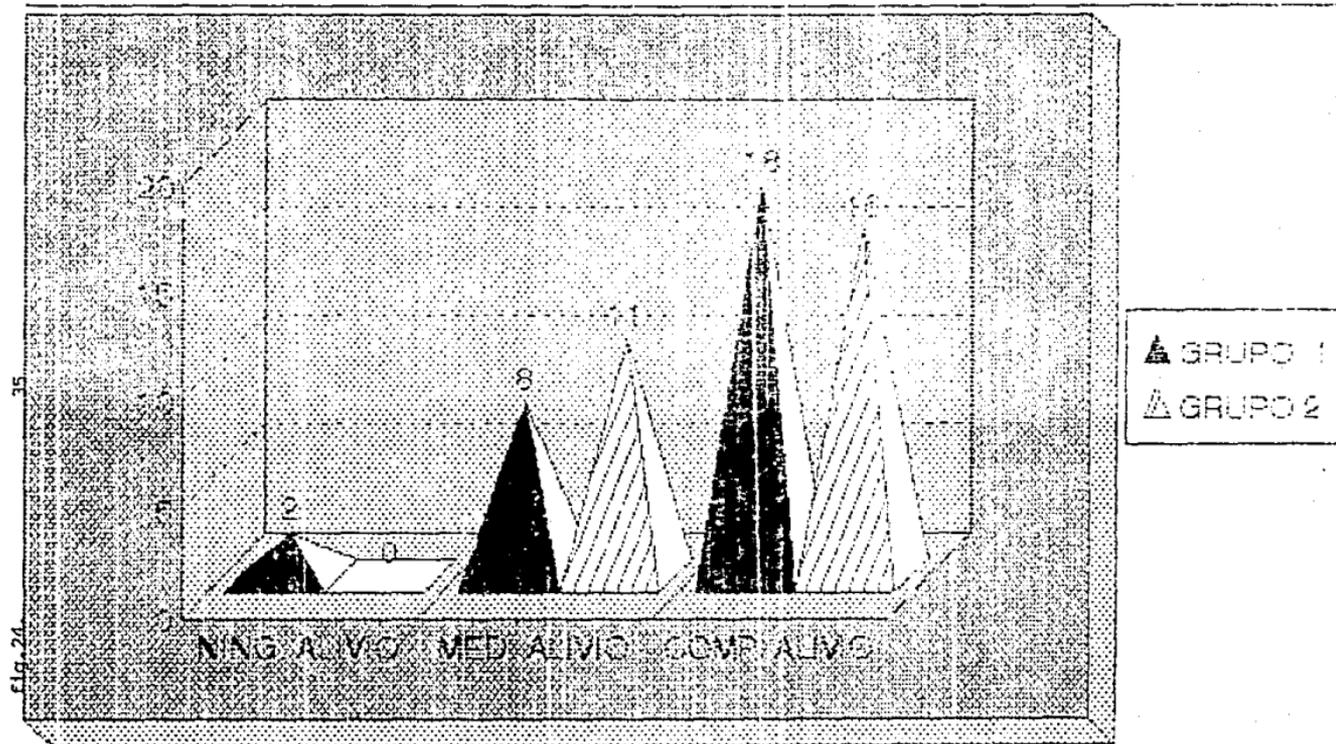


Fig. 23

A. VICTORIA O.

ESTUDIO COMPARATIVO KETOROLAC VS DIPIRONA

ALIVIO DEL DOLOR POSTMEDICACION 8 HORAS



A. VICTORIA O.

ESTUDIO COMPARATIVO KETOROLAC VS DIPIRONA COMO CALIFICA EL PACIENTE EL MEDICAMENTO

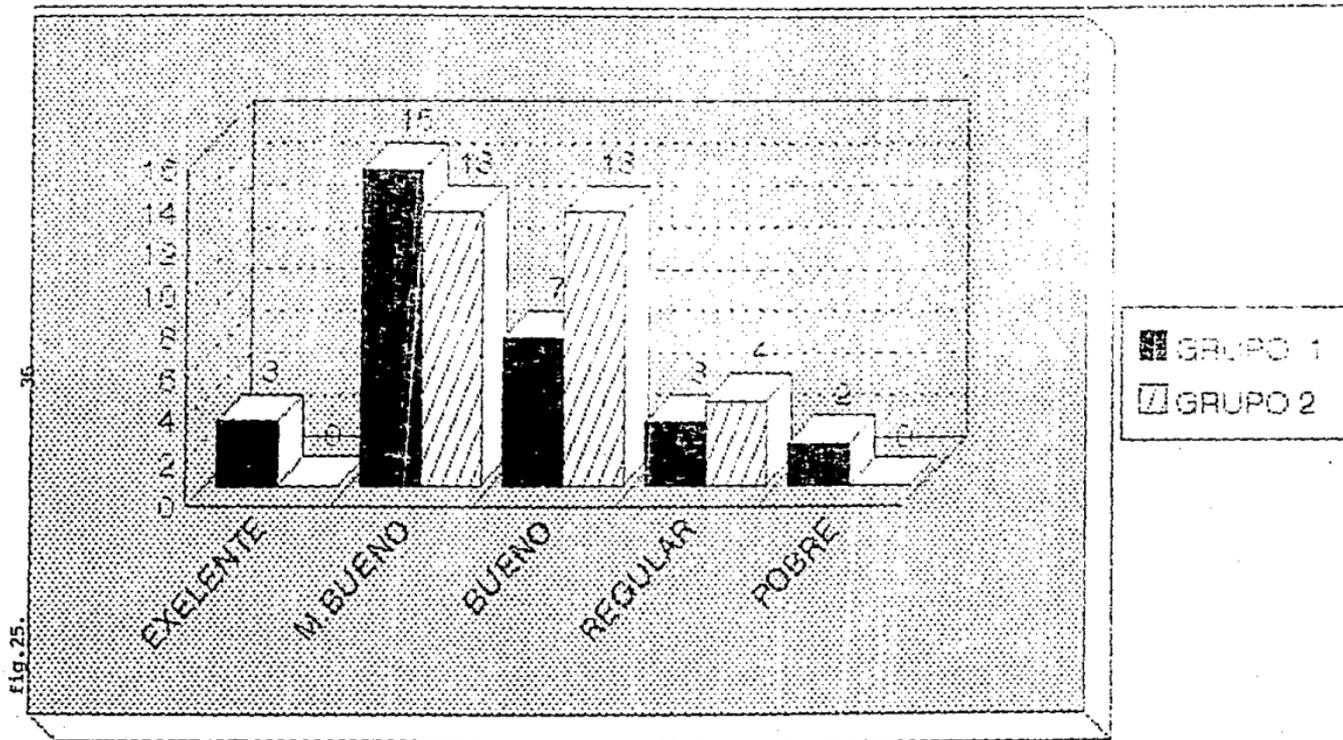
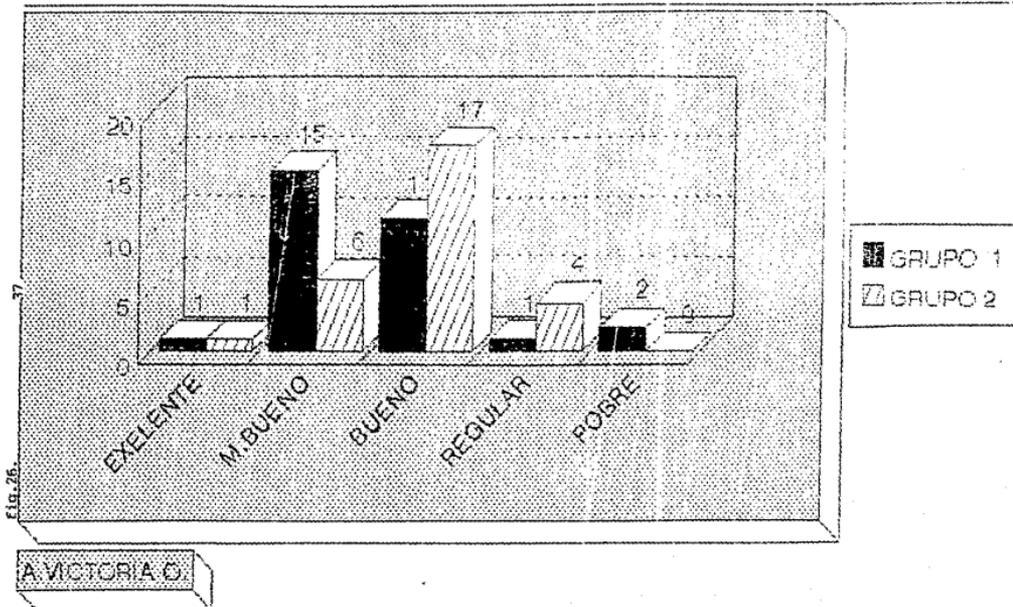


FIG. 25.

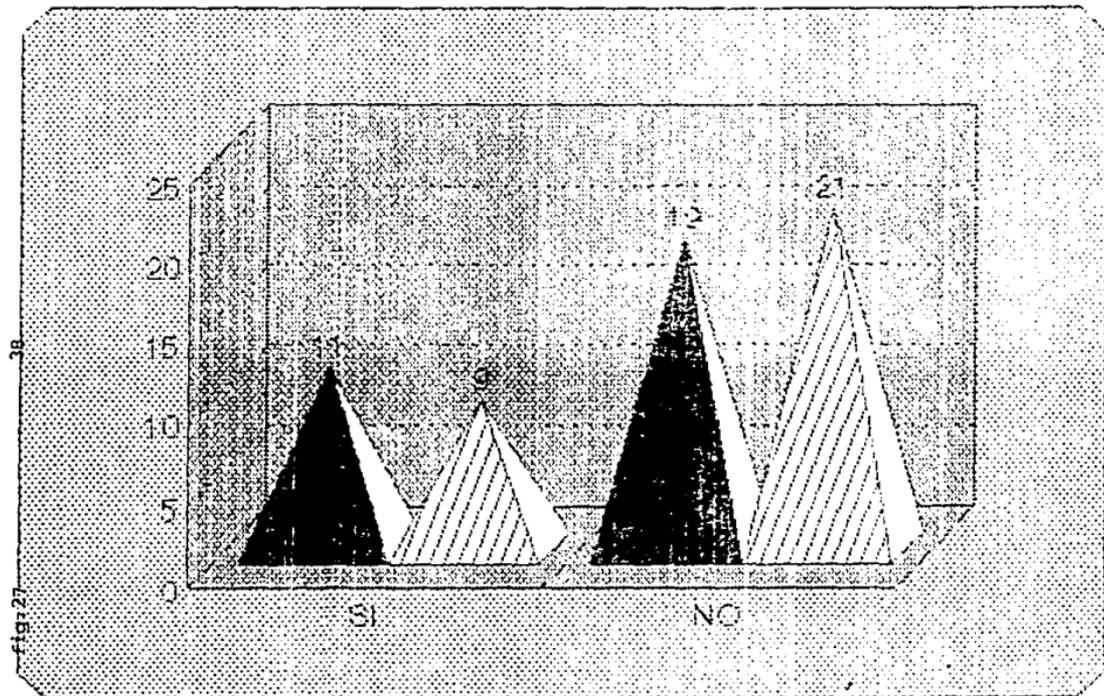
A. VICTORIA O.

ESTUDIO COMPARATIVO KETOROLAC VS DAPIRONA COMO CALIFICA EL INVESTIGADOR EL MEDICAMENTO



ESTUDIO COMPARATIVO KETOROLAC VS DAPIRONA

EFFECTOS SECUNDARIOS



A.VICTORIA O.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFIA.

- (1) Arsac M, Frileux C. Comparative analgesic Efficacy and tolerability of ketorolac trometamine and glafenine in patients with postoperative pain. *Current medical Research* 11: 214-220, 1988
 - (2) Bloomfiel SS, Cissell G, Peters N, Nelson. ED Hopson CN et al Ketorolac analgesia for postoperative pain *Abstrac clinical Pharmacology and Therapeutics* 43: 160, 1988
 - (3) Bloomfield SS, Mitchell J, Cissell GB, barden TP, Yee JP. Ketorolac versus aspirin For postpartum uterine pain. *Pharmacoterapy* 6: 247-252, 1986
 - (4) Brandon Bravo LJC, Matie H, Spierdijk, Bovill JG, Burn AGI.. The effects on ventilation of ketorolac in comparison with morphine *European Journal of clinical Pharmacology* 35:491-494 1988
 - (5) Brown CR, Moodie JF, Evans SA, ClClake PJ, Rotherham BA, et al Efficacy of intramuscular (IM) Ketorolac and meperidine in pain Following major oral surgery, abstract. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 43: 161, 1988
 - (6) Brown CR, Wil VM, Bynum L. Comparasion of intravenous Ketorolac trometamine and morphine in postoperative pain. abstract. *Clinical pharmacology and therapeutics* 43: 142, 1988
 - (7) Estenn B, Julien M, Charleux H, Arsac M., Arvis G. et al . Comparison of Ketorolac, Pentazosine and placebo in treating postoperative pain *Current Therapeutic Research* 43: 1173-1182, 1988.
 - (8) Forbes JA, butterworth GA, Kelm CK, Grodin CD, Yee JP et al Two clinical evaluations of Ketorolac in postoperative oral surgery pain *Abstrac, Clinical Pharmacology and Therapeutics* 41: 162, 1987
 - (9) Jung D, Mreszczak E, Bynum L. Pharmacokinetics of Ketorolac in humans after intravenous, intramuscular and oral administrataion of Ketorolac. *European Journal of Clinical Pharmacology*: 35: 423-425 1988.
 - (10) Macdonald FC, Gough KJ, Nicoll RAG, Dow RJ Psychomotor Effects of Ketorolac in comparison con Buprenorphine and diclofenac. *British Journal of Clinical Pharmacology* 27: 453-459, 1989
- 15
- (11) McQuay Hj, Poppleton P, Carroll D, Summerfield RJ, Bullingham RES. Et al Ketorolac and acetaminofen for orthopedic postoperative pain. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 39: 89-93, 1986
 - (12) Ohara DA, Fragen RJ, Kinzer M, Pemberton D. Ketorolac as compared with morphine for treatment of postoperative pain. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 41: 556-561, 1987.
 - (13) Rubin P, Murthy VS, Yee J, Long -Tenn. Safety and Efficacy comparasion study of ketorolac and aspirine in tratment of chronic pain *Abstrat. Clinical Pharmacology and Therapeutics* 41: 229, 1987
 - (14) Micaela MT Buckley . Ketorolac A review of its Pharmacodynamic and pharmacocinetic, properties, and Therapeutical Potential. *Druggs* 39 (1) 86-109, 1990.
 - (15) Yee JP, Waterbury LD. Ketrolac is a new analgesic With Efficacy Comparable To morphine That Does not bind to opioid receptors and has low addictive potencial. *Abstract. Clinical Research* 35 : 163A, 1987

- (16) Wischnik A, Manth SM, Lloyd J, Bullingham R, Thompson JS. The Excretion of Ketorolac into Breast Milk after multiple oral dosing. *European Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 39:237, 1986b
- (17) Walker JJ, Johnstone J, Lloyd J, Rocha CL. The transfer of Ketorolac From Maternal to Foetal Blood *European Journal of Clinical Pharmacology* 34: 509-511, 1988.
- (18) Samquist FH, Mroszckab EJ, Sevelius H. Absorción and Metabolism of a new antinflammatory analgesic agent. *Abstrac. Clinical Pharmacology, and Therapeutics* 29:280, 1981.
- (19) Alfred Goodman G, Theodore W. Rall. *Las bases Framacologicas de la Terapeutica*. Boock 8a ed. Ed panamericana. 1990.