

11202
C1
24



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
FACULTAD DE MEDICINA
CENTRO MEDICO NACIONAL " 20 DE NOVIEMBRE "

PREVENCION DEL DOLOR POSTOPERATORIO
CON KETOROLAC

FALLA DE ORIGEN

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA
P R E S E N T A ;
DR. FIDEL QUINTANA ESTRADA

ASESORA: DRA. YOLANDA MUNGUIA FAJARDO



MEXICO, D. F.

ENERO 1995



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
FACULTAD DE MEDICINA

CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

PREVENCION DEL DOLOR POSTOPERATORIO CON KETOROLAC

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA
EN
ANESTESIOLOGIA

PRESENTA

DR. FIDEL QUINTANA ESTRADA

ENERO DE 1995.



Yolanda Munguia
1.- DRA. YOLANDA MUNGUIA FAJARDO
PROFESOR TITULAR DE ANESTESIOLOGIA

Yolanda Munguia
2.- DRA. YOLANDA MUNGUIA FAJARDO
ASESOR DE TESIS

3.- DR. ROBERTO REYES MARQUEZ
COORDINADOR DE ENSEÑANZA Y CIRUGIA

Rafael
4.- DRA. AURA ERAZO VALLE
JEFE DE INVESTIGACION Y DIVULGACION

Eduardo Llamas
5.- DR. EDUARDO LLAMAS GUTIERREZ
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION



JEFATURA
DE ENSEÑANZA

AGRADECIMIENTO

EN ESPECIAL A MIS PADRES, POR HABERME MOTIVADO Y APOYADO ENORMEMENTE;
ADEMAS DE CREER Y CONFÍAR EN MI.

A MIS HERMANOS QUIENES ME HAN APOYADO EN TODOS LOS ASPECTOS; Y ME
GUSTARIA COMENTARLES QUE CON DEDICACION Y EMPENO SE LOGRA LO PROPUESTO.

TAMBIEN A MIS MAESTROS, POR BRINDARME PARTE DE SU TIEMPO, EMPENO,
PACIENCIA Y ENSEÑANZA.

POR ULTIMO,; A MIS AMIGOS Y PERSONAS QUE ME AYUDARON.

A TODOS ELLOS LES DOY GRACIAS.

FIDEL QUINTANA ESTRADA.

I N D I C E

INTRODUCCION	1
FISIOLOGIA DEL DOLOR POSTOPERATORIO	1
NEUROENDOCRINOLOGIA DEL DOLOR POSTOPERATORIO	3
- Prolactina	4
- Hormona del crecimiento	4
- Gonadotropina	4
- ACTH	4
- Hormona estimulante de tiroides	4
- Vasopresina	4
- Renina	5
- Insulina	5
- Glucagon	5
- Gónadas	5
- Médula adrenal	5
- Cortisol	5
- Aldosterona	5
PAPEL DE LAS PROSTAGLANDINAS EN LA PRODUCCION DEL DOLOR POSTOPERATORIO	6
FACTORES PSICOLOGICOS QUE AFECTAN EL DOLOR POSTOPERATORIO	7
- Determinantes culturales	7
- Experiencias pasadas	7
- Significado del dolor	7
- Atención, ansiedad, distracción	7
- Estado psicológico y dolor	8
MÉTODOS PARA LA EVALUACION CLINICA DEL DOLOR	9
- Métodos subjetivos	9
- Escala visual análoga	9
- Escala descriptiva simple	9

KETOROLAC	10
- Química	10
- Farmacología	10
- Farmacocinética y metabolismo	12
- Dosis	12
- Reacciones adversas	13
MATERIAL Y METODOS	13
RESULTADOS	15
CONCLUSIONES	17
DISCUSION	18
CUADROS	19
GRAFICAS	22
BIBLIOGRAFIA	23

INTRODUCCION

DOLOR POSTOPERATORIO

El dolor postoperatorio forma parte del llamado dolor agudo, este va a estar constituido por una serie de experiencias emocionales y perceptuales displacenteras asociadas a respuestas reflejas autónomas y psicológicas, así; como a reacciones que involucran a la conducta; el dolor y las respuestas asociadas estan provocadas por un estímulo que daña a los tejidos (1). Con lo dicho anteriormente se deduce que el dolor postoperatorio puede ser deletéreo para el organismo si no se ejerce un control adecuado, ya que no solo es una sensación desagradable para el paciente si no que puede despertar respuestas reflejas autónomas y psicológicas aumentando la morbimortalidad postoperatoria. Por lo anterior se deduce que el dolor postoperatorio no ejerce ninguna función útil.

Si no existe un buen control del dolor postoperatorio los pacientes pueden presentar lo siguiente:

- a) Aumento del tono muscular esquelético, que ocasiona disminución de la distensibilidad torácica, de la capacidad respiratoria, de la capacidad vital, de la capacidad residual funcional, favoreciendo de esta manera hipoxemia, ---atelectásias y retención de CO₂.
- b) Disminución de la actividad gastrointestinal pudiendo aparecer ileo y por lo tanto distensión abdominal que disminuye los movimientos diafragmáticos favoreciendo la aparición de atelectásias.
- c) Disminución de la función urinaria que puede promover la retención de líquidos.
- d) Alteraciones endócrinometabólicas que nos llevan a un aumento del metabolismo basal, del consumo generalizado de O₂ y un balance nitrogenado negativo.
- e) Por último, el dolor agudo no tratado puede favorecer la aparición de transtornos de coagulación.

FISIOLOGIA DEL DOLOR POSTOPERATORIO

Las heridas quirúrgicas ocasionan cambios bioquímicos locales que a su vez producen estimulación nociocaptiva, la cual es traducida por los nociocaptores en impulsos que son transmitidos del sitio del daño tisular a la médula espinal. Los cambios bioquímicos locales son producidos por la liberación de substancias químicas intracelulares hacia el líquido extracelular que rodea las terminaciones nerviosas y de esta manera se induce el dolor; estas substancias incluyen iones de potasio, hidrogeniones, ácido láctico, acetilcolina, histamina, 5 hidroxitriptamina, prostaglandinas, bradiquininas, substancia P y otras proteínas. (2) (3) (4).

Substancias son conocidas como algésicas algogénicas que estimulan a los nocioreceptores directamente y ocasionan su sensibilización, disminuyendo su umbral a la respuesta, de tal manera que los estímulos inócuos provocan una respuesta nociocéptica y consecuentemente contribuyen a las respuestas segmentales, y suprasegmentales y corticales. La acción de estas substancias algogénicas también puede ser indirecta al alterar el microambiente formado por el músculo, capilares y fibras nerviosas simpáticas eferentes.

Otras substancias químicas que juegan un papel importante dentro de la percepción del dolor son los neuropéptidos y las monoaminas. Los neuropéptidos funcionan como neuromoduladores de las vías primarias siendo uno de los mayores transmisores en las vías aferentes. Otros péptidos que posiblemente juegan un papel importante en la percepción del dolor, son la colecistoquinina, la angiotensina II. y los péptidos vasoactivos intestinales. Péptidos con actividad analgésica incluyen la somatostatina, la calcitonina y algunas endorfinas (5) (6).

Las monoaminas incluyen aminoácidos como la glicina ó sus derivados producidos por reacciones enzimáticas. Las catecolaminas funcionan como transmisores simpáticos excitatorios y también son liberados en forma sistémica como hormonas que sensibilizan nocioreceptores. La noradrenalina y serotonina no solamente transmiten señales inhibitorias del tallo cerebral del cuerno dorsal, si no que también contribuyen a la analgesia producida por morfina o ciertas formas de stress. (7).

El dolor es captado por terminaciones nerviosas que tienen el nombre de nocioreceptores; a los nocioreceptores se les puede dividir en dos tipos: los mecanoreceptores y los nocioreceptores polimodales. Los mecanoreceptores no responden al calor ni a la irritación química, pero responden a la presión fuerte sobre una área de piel mayor de 1 cm². Los axones de estos receptores son mielinizados con un diámetro mayor de 5 micras y con una velocidad de conducción de 2 a 25 m/seg. Los nocioreceptores polimodales responden a la presión, al calor y a las substancias algogénicas, tienen axones no mielinizados con un diámetro menor de 2 micras y una velocidad de conducción de 2 m/seg.

La unión de varios axones de los nocioreceptores forman las vías aferentes del dolor, estas vías aferentes pueden ser somáticas ó viscerales según su origen: Las vías aferentes somáticas conducen el dolor a través de dos tipos de fibras: Las A delta que son mielinizadas, rápida conducción y que transmiten el dolor de tipo primario, esto es, dolor agudo, punzante, localizado y de rápida instalación, y las fibras C que no están mielinizadas o están poco mielinizadas, son de lenta conducción y transmiten el dolor de tipo secundario, esto es, dolor "pesado", "sordo" y poco localizado.

Las vías aferentes entran por la médula espinal por los cuernos dorsales, en donde hacen sinápsis con diversos núcleos medulares que están localizados en algunas de las láminas de Rexed. En las láminas I, II y III se encuentran neuronas que responden solo al dolor fino. En la lámina 5 se encuentran núcleos neuronales que responden a estímulos mecánicos, químicos, térmicos, etc.

Las neuronas de los centros medulares pueden ser inhibidas por pequeñas - interneuronas que modulan su transmisión futura, por lo que no todos los estímulos pasan a niveles superiores. Si los estímulos nociocéptivos pasan al tallo cerebral, provocan respuestas reflejas suprasegmentáreas, pero también -- pueden activar sistemas moduladores descendentes supraespinales, si los estímulos llegan al cerebro, despiertan mecanismos dinámicos que tienen que ver con la percepción del dolor y dependiendo de muchos factores provocan ansiedad, aprehensión, sufrimiento y cierto tipo de conducta. (9) (10)

Si los estímulos pasan a través de estos sistemas moduladores segmentarios, van a las vías ascendentes medulares; estas vías pueden clasificarse en dos grupos: Las oligosinápticas y las polisinápticas. Las oligosinápticas tienen una distancia intersináptica larga y cuentan con poca sinápsis, tienen una velocidad de conducción rápida y llevan el dolor específico y localizado, constituyen el clásico tracto espinotalámico lateral con sus segmentos cruzados.

Las vías oligosinápticas tienen una distancia intersináptica corta, muchas sinápsis y su velocidad de conducción es lenta, no tienen una formación somatotópica y forman parte de las substancias reticular ascendente.

El tracto oligosináptico se conecta con el núcleo posteroventral del tálamo y posteriormente pasa a la corteza postcentral, ramas de este tracto se conectan con núcleos reticulares en el tallo cerebral. El tracto polisináptico continúa rostralmente hacia conectarse con el núcleo medial e intralaminar del tálamo en donde representa una radiación difusa hacia la corteza, el sistema límbico y ganglios basales. (11).

NEUROENDOCRINOLOGIA DEL DOLOR

POSTOPERATORIO

Si un paciente no tiene un buen control del dolor postoperatorio, puede - provocar un estado de tensión que estimula la producción de las hormonas del stress. Estas hormonas producen un estado endócrino metabólico caracterizado por un aumento de la gluconeogénesis resistencia a la insulina, hiperglicemia, lipólisis y aumento del catabolismo proteico, así mismo, aparece una elevación de la hormona del crecimiento, la vasopresina y de las betaendorfinas; por otro lado se presenta una alteración de la respuesta inmune con una reducción en el número y la función de los linfocitos y de los granulocitos. (12).

En base a lo anterior podemos observar que es muy importante tener un buen control del dolor postoperatorio y así poder bloquear los estímulos nociocéptivos que desencadenan la respuesta al stress.

PROLACTINA: Los niveles de prolactina aumentan durante el - ejercicio, la hipoglicemia, el shock, etc. Durante una cirugía se han observado elevaciones de prolactina de un 800% hasta un 2000% en relación a los niveles basales. La importancia fisiológica de éste hecho es incierta, probablemente habla de una alteración en los receptores Dopa a nivel de la hipófisis. (13).

HORMONA DEL CRECIMIENTO: Durante la cirugía esta hormona se eleva hasta en un 300% y un 1000% sobre su nivel basal volviendo a la normalidad una hora después de la cirugía. La elevación de ésta hormona no tiene relevancia clínica y puede ser bloqueada por narcóticos de acción corta a grandes dosis ó con anestésicos locales epidurales.

GONADOTROPINAS: Los niveles basales de la hormona luteinizante y los niveles de la hormona folículo estimulante se pueden elevar durante una cirugía y en pocas horas regresar a sus niveles basales y no se ha encontrado un significado clínico de importancia.

HORMONA ADRENOCORTICOTROFICA (ACTH): Las betaendorfinas y otros péptidos proceden del mismo precursor y también son liberados por la hipófisis.

Durante la cirugía y el periodo postoperatorio inmediato - hay grandes cambios en la concentración de ACTH que junto con los betaendorfinas son secretadas en cantidades equimolares. - Algunos opioides endógenos pueden estar relacionados al control de esta hormona, ya que si se aplican agonistas narcóticos durante la cirugía no se elevan tanto. Las vías serotoninérgicas pueden estar implicadas en la liberación de ésta hormona.

HORMONA ESTIMULANTE DEL TIROIDES: No se observa elevación de su nivel basal durante la cirugía.

VASOPRESINA: Se eleva rápidamente durante la cirugía y permanece elevada durante varios días. La elevación está relacionada a la magnitud del procedimiento quirúrgico; entre más grande sea la cirugía hay mayor elevación y por más tiempo; -- ésta elevación se puede continuar si el paciente recibe algún tipo de apoyo ventilatorio en el postoperatorio, poca elevación con ventilación espontánea, moderada elevación con CPAP ó PPI y mayor elevación con ventilación controlada.

Esta elevación de vasopresina se puede bloquear con el uso de anestesia epidural ó de narcóticos.

La elevación sostenida por varios días de vasopresina puede ocasionar alteraciones en el equilibrio hídrico, sobre todo si el paciente continúa con apoyo ventilatorio.

RENINA: Se ha visto que ésta hormona se eleva en algún tipo de cirugía, en poca cantidad y por poco tiempo, esto es alrededor de un 50% de su basal y no más de una hora. El uso de anestesia epidural bloquea este efecto y no se ha encontrado un significado clínico.

INSULINA: Durante una cirugía se pueden presentar alteraciones en los niveles séricos de insulina, sobre todo si se trata de pacientes graves ó quemados, puede aparecer inhibición de la secreción de insulina mediada por adrenalina, esto podría contribuir a un estado de hiperglicemia que se observa en algunos pacientes. (14) (15).

GLUCAGON: Esta hormona se puede elevar en el segundo ó tercer día postoperatorio, regresando a sus niveles basales al --- cuarto ó quinto día. Se observan elevaciones importantes en --- pacientes quemados. (16).

CONADAS: La anestesia por si sola puede disminuir los niveles de testosterona que puede durar hasta una semana. En las --- mujeres no se han observado cambios. (17). (14).

MEDULA ADRENAL: La intubación endotraqueal eleva los niveles de adrenalina y noradrenalina en forma inmediata. El grado de aumento depende de la profundidad anestésica. El uso de grandes dosis de fentanyl ó sulfentanyl, así como el uso de anestesia peridural bloquean éste efecto. (18) (14).

CORTISOL: La anestesia por si sola sin estímulo quirúrgico disminuye las concentraciones de cortisol independientemente de que se use Tiopental, N₂O, ó fentanyl. El estímulo quirúrgico eleva las concentraciones de cortisol plasmático, aumento que va a depender del tipo de cirugía. Entre más grande sea la cirugía más grande es la elevación. La elevación de Cortisol puede durar hasta una semana sin estar relacionada al grado de lesión quirúrgica.

Se ha observado que el Etomidato provoca supresión de la --- corteza adrenal y disminuye la producción de cortisol, éste --- puede tener efecto tóxico relacionado a dosis y tiempo de administración

ALDOSTERONA: Puede elevarse hasta en un 100% en forma inmediata después de la incisión y disminuye dentro de las primeras 24 hrs.

No se ha observado que tenga significado clínico. (19).

PAPEL DE LAS PROSTAGLANDINAS EN LA PRODUCCION

DEL DOLOR POSTOPERATORIO

Uno de los mecanismos del dolor es la sensibilización de los nociceptores por las prostaglandinas liberadas por los tejidos dañados por trauma ó -- inflamación: Las prostaglandinas son productos metabólicos del ácido araquidónico que resulta de la activación de la enzima ciclo-oxigenasa. Los antiinflamatorios no esteroideos tienen la característica de prevenir la formación de prostaglandinas inhibiendo la acción de la ciclo-oxigenasa y bloqueando la -- producción de derivados del ácido araquidónico, de los cuales la prostaciclina (PGI2) y las prostaglandinas PGE1 y PGE2 son reconocidas por su habilidad para producir hiperalgesia.

El mecanismo de acción no es así de sencillo, ya que se ha visto que las prostaglandinas no solo se producen a nivel periférico, si no que también se producen a nivel central, por lo que se piensa que los antiinflamatorios no esteroideos pudieran actuar como estabilizadores de membrana, así mismo, se ha visto que estos medicamentos impiden la formación de prostaglandinas pero no actúan sobre las que ya se formaron ó sobre las que se aplican en forma exógena.

Por otro lado tenemos que el ácido araquidónico, también es metabolizado por la enzima lipoxigenasa para formar un grupo adicional de mediadores antiinflamatorios: Los leucotrienos, el leucotrieno B4 tiene la capacidad de -- producir hiperalgesia. El analgésico más eficaz es aquel que tiene la capacidad de inhibir las ciclooxigenasa y la lipoxigenasa, el Bexaprofen es uno de estos analgésicos: la mayoría de los antiinflamatorios no esteroideos disponibles para uso clínico no tiene esta característica dual. (25) (26).

No obstante lo anterior, se ha visto que los antiinflamatorios no esteroideos reducen ó eliminan la producción de sensibilizadores de nervios periféricos asociados con el dolor. (27).

El tejido dañado puede inevitablemente producir dos facetas de sensibilidad del dolor:

a) El primero puede ser asociado directamente por daño tisular durante la cirugía.

b) El segundo resulta de la reacción por daño tisular.

Es importante mencionar que los antiinflamatorios no esteroideos no son tan efectivos si ya existe un tejido dañado al momento de utilizarlos, como sería el caso en el periodo postoperatorio, por lo que muchos autores han -- rensado utilizarlos en el periodo preoperatorio.

Por este motivo, algunos autores han sugerido asociar medicamentos antiinflamatorios opiáceos para lograr un alivio del dolor por diferentes mecanismos, es decir, inhibiendo la síntesis de prostaglandinas y por medio de fármacos que actúan a nivel de receptores opiáceos.

FACTORES PSICOLÓGICOS QUE AFECTAN EL

DOLOR POSTOPERATORIO

Una herida va a producir señales neurogógicas que entran a un sistema - nervioso activo, este sistema es un sustrato de experiencias pasadas, culturales y psicológicas, éste proceso sensorial participa en la selección, abstracción y síntesis de información de toda la economía, de esta manera, el dolor no es el producto final de una transmisión lineal, sino es un proceso dinámico que abarca interacciones entre sistemas complejos ascendentes y descendentes. Van a existir factores psicológicos que tienen influencia sobre el dolor, así el dolor va a diferir de persona a persona y de cultura a cultura. (28).

Determinantes culturales: El origen cultural de cada paciente puede determinar su comportamiento ante el dolor.

Se han realizado diversos estudios y se ha llegado a la conclusión de que independientemente del origen étnico, la gran mayoría de la gente tiene la misma respuesta de sensación, es decir, que el aparato de conducción sensorial es el mismo en todos, sin embargo, la respuesta de tolerancia y la respuesta de tolerancia máxima son totalmente influenciadas por factores culturales, ésta diferencia es un reflejo de las distintas actitudes étnicas hacia el dolor, generalmente la gente de origen indígena tiene una actitud estoica hacia el dolor, mas que la gente de origen mediterráneo.

Experiencias pasadas: Es aceptado que la actitud de los niños hacia -- el dolor es influenciada profundamente por la actitud de los padres, de -- ésta manera, la actitud adquirida hacia el dolor es adquirida durante la infancia y se mantiene toda la vida. (38) (45).

Significado del dolor: En ocasiones la gente puede obtener provecho -- del dolor, así el dolor puede tener diferentes significados; para un soldado, una herida en combate puede significar dejar de pelear y estar en vida, por lo tanto, podría manejar la situación con cierto grado de suforia, por otro lado, una herida similar en un civil puede ser causa de un estado de profunda depresión. (30).

Atención, ansiedad y distracción: Si la atención de una persona es enfocada en una experiencia potencialmente dolorosa, va a tener una tendencia a percibir el dolor más intensamente que como la haría normalmente. La sola atención de la palabra dolor en un paciente ansioso lo vuelve más sensible al dolor, si se distrae durante un fenómeno doloroso, el dolor puede disminuir, ó incluso desaparecer. (31).

Una buena preparación psicológica antes de la cirugía favorece un mejor control del dolor postoperatorio.

Un aspecto más que causa angustia al paciente es la falta de información acerca de lo que le va a pasar; el médico debe tomar en cuenta este factor, individualizado la situación y en la medida que la patología lo permita, se le debe informar al paciente el tipo de cirugía que se le va a realizar, la rutina postoperatoria, las medidas analgésicas que se supone se van a realizar, la probable evolución, etc.

Estados psicológicos y dolor: Se ha visto que existen tres estados psicológicos que determinan el nivel del dolor postoperatorio: Ansiedad -- tranquilidad mental, dependencia vs control activo y significado negativo vs significado positivo de la cirugía .

La ansiedad genera respuestas simpáticas caracterizadas por taquicardia, diaforesis e intranquilidad, ésta ansiedad puede ser preoperatoria y postoperatoria, de ésta manera la ansiedad puede ser anticipatoria cuando aparece en el postoperatorio. Los pacientes que tienen ansiedad anticipatoria presentan más dificultad para manejar el dolor postoperatorio. (20) (21).

La ansiedad puede aparecer por miedo a perder el control ó por incertidumbre, de tal manera que deben evitarse estas dos situaciones. (22).

El estado de dependencia favorece la aparición de ansiedad, lo que a su vez favorece la aparición del dolor. Debe llevarse al paciente hacia una situación de control activo, se le debe hacer sentir que el es un factor importante para controlar el dolor.

La actitud hacia la cirugía también es un factor importante para mejorar la evolución del dolor postoperatorio, pacientes que tienen una actitud negativa hacia la cirugía son candidatos para un mal control del dolor postoperatorio. (23).

Por lo anterior se deduce que la visita preanestésica juega un papel muy importante en el alivio del dolor postoperatorio.

MÉTODOS PARA LA EVALUACION CLINICA

DEL DOLOR

Medir la intensidad del dolor siempre ha sido un problema, ya que el dolor tiene un componente emocional muy importante, de ésta manera el dolor es referido por los pacientes de una forma muy subjetiva. Para tener una idea aproximada de la cantidad de dolor que tiene un paciente, se han descrito diversos métodos clínicos, en los que se necesita tanto la cooperación del paciente ---- como la de el médico. el médico debe conocer éstos métodos y explicarlos al -- paciente para poder contar con su colaboración en el postoperatorio inmediato. En muchas ocasiones no se pueden realizar estos métodos por el bajo nivel --- cultural del paciente ó por su condición clínica postoperatoria. (24). Tenien do una idea aproximada de la cantidad de dolor que tiene el paciente podemos - evaluar la eficacia de nuestras medidas terapéuticas.

Métodos subjetivos: Tiene la ventaja de que puede ser realizado en el postoperatorio inmediato, son fáciles de aplicar, no se necesita metodología ---- compleja, y habitualmente son comprendidos por la mayoría de los pacientes.

Escala Visual Análoga: Este método consiste en dibujar en un papel ó car-- tón una raya horizontal o vertical de 10 cms. de longitud en uno de los extre mos se indica que no hay dolor, y en el otro se indica un dolor máximo. el --- paciente debe localizar entre los dos extremos su nivel de dolor:
sin dolor / / dolor máximo

Existen variaciones a esta escala en donde se agragan números, rayas trans versales o un 0 al inicio y un 10 al final pero se ha visto que se obtienen -- mejores resultados si se deja que el paciente escoja su nivel de dolor sin que le den sugerencias. Tiene la desventaja que algunos pacientes con bajo nivel - cultural, ancianos o con problema de SNC pueden no comprender el objetivo de - éste método. (24).

Escala descriptiva simple: En éste tipo de métodos se le enseña al pacien te los siguientes términos relacionados al dolor: sin dolor, dolor leve, mode rado ó severo. El paciente debe identificar su dolor con alguno de estos térmi nos. Tiene la desventaja de que en algún momento uno puede sugerirle al pacien te el término que debe escoger. Una variante de la escala descriptiva consiste en mostrarle al paciente dibujos de expresiones faciales que van desde una --- cara sonriente hasta una cara de una expresión de dolor intenso.

Nuevamente el paciente debe situar su nivel de dolor; tiene la desventaja- de que de que esta escala no puede ser utilizada en pacientes que tienen trans tornos del lenguaje ó trastornos mentales.

Es conveniente enfatizar que para fines prácticos se ha utilizado números:

0 = Sin dolor 1 = Dolor leve 2 = Dolor moderado 3 = Dolor severo. ----

K E T O R O L A C

Q U I M I C A

El ketorolac Trometamina es 5 Benzoil 1 - 2, 3 dehidro-1H pirrolisina-1-ácido carboxílico, 2-amino-2-(Hidroxiometil)-1,3 propanediol y tiene la fórmula:

C₁₉H₂₄N₂O₆

CH₂OH

H₂N - - C - CH₂OH

CH₂OH

Esta sustancia es un polvo blanco cristalino, que se funde en los 160 y 170 grados centígrados.

Es soluble en agua en metano y etanol y prácticamente insoluble en otros solventes orgánicos.

F A R M A C O L O G I A

El Ketorolac es un analgésico muy potente cuando se utiliza en estados inflamatorios. Este compuesto puede ser 350 veces más potente que la aspirina además se ha demostrado en diferentes modelos que el ketorolac es de 5 a 10 veces tan potente como el ketoprofeno y el diclofenal respectivamente y tiene una actividad tan larga como cualquiera de los dos compuestos.

El Ketorolac produce analgesia dosis dependiente utilizando a una dosis de 0.1 - 0.3 mg/kg por hora produce una analgesia durante seis horas.

Se ha demostrado en diferentes pruebas que es 3 a 10 veces más potente que el naproxen.

Propiedad antipirética: Cuando se ha administrado oralmente en ratas se ha demostrado que es 20 veces más potente que la aspirina utilizando como antipirético.

Propiedades antiinflamatorias: El Ketorolac tiene una actividad antiinflamatoria tanto en procesos agudos como crónicos.

Es 36 veces más potente que la fenilbutazona para disminuir la inflamación. (28).

Cuando se ha utilizado como antiinflamatorio en la artritis provocada en ratas se demostró que es dos veces más potente que el naproxen. (29).

El Ketorolac inhibe la formación de edema producida en ratas mediante la administración del bradícina subcutánea. (30).

el grado de edema causado en la pata de la rata por la sustancia P, un péptido relacionado con la respuesta inflamatoria no es afectada por el ketorolac o el naproxen. Ninguno de estos procesos inflamatorios son mediados por la ciclooxigenasa. (31).

Cuando se ha administrado a las ratas una dosis de 2 mg/kg/día produce involución tímica. Esto indica que la actividad antiinflamatoria no es debida a la actividad intrínseca de los corticosteroides por estimulación intrínseca. Esto fue además confirmado por una demostración de la actividad antiinflamatoria en ratas adrenalectomizadas. (32).

Cuando es aplicado tópicamente se confirmó que es muy efectivo al suprimir el dolor inducido por reacción inflamatoria local en ratas. (33).

Inhibición de prostaglandinas: Existen evidencias substanciales de que la actividad antiinflamatoria, antipirética y analgésica de los agentes antiinflamatorios no hormonales es debido a su habilidad para inhibir la biosíntesis de prostaglandinas.

El ketorolac, como otros AINES inhibe la biosíntesis de PGE₂ y PGF₂ alfa teniendo substancialmente más potencia que la indometacina. (34).

Actividad en la lipoxigenasa: No se ha demostrado que el Ketorolac tenga actividad inhibitoria de la ciclooxigenasa en pruebas efectuadas in vitro. (35).

Efecto en las plaquetas: El compuesto fue 37 veces más potente que la aspirina al inhibir la agregación plaquetaria en plaquetas humanas inducida por colágeno.

Efectos en el Sistema Nervioso Central: No tiene efectos significativos en el SNC. No altera el electroencefalograma en gatos cuando se administra a una dosis de 1 a 3 y 10 mg/kg oralmente.

El Ketorolac no se une a los receptores mu, delta ó kappa en preparaciones de tejido cerebral de cobayo. (36).

Efectos cardiovasculares: La administración de 1 a 10 mg/kg intravenosamente producen efectos mínimos en la función cardiovascular y autonómica en gatos anestesiados. (37).

El Ketorolac tiene poca actividad sobre los receptores alfa y la ocupación de éstos receptores puede ocurrir si la concentración plasmática excede 10⁻⁵ M. Con respecto a los receptores muscarínicos no tiene afinidad por M₁ y M₂, muy poca afinidad por M₃.

Efecto en los bronquios: El compuesto bloquea parcialmente la metacolina produciendo constricción aérea en la rata. (38).

Efectos gástricos: Cuando se ha administrado a ratas ha causado lesiones intestinales a dosis de 5 mg/kg/día y se incrementan en forma segura las ulceraciones intestinales a dosis de 10 a 20 mg/kg/día.

Efectos renales: Al igual que con otros fármacos que inhiben la síntesis de prostaglandinas, se ha reportado que con el uso de Ketorolac hay elevación del Nitrógeno ureico y de la creatinina, por lo que está contraindicando en pacientes con falla renal.

Efectos hepáticos: Pueden presentarse elevaciones marginales de una ó mas pruebas de la función hepática. Estas anomalías pueden progresar, permanecer inalteradas ó ser transitorias mientras se administra el fármaco. (39).

FARMACOCINETICA Y METABOLISMO

El Ketorolac ha sido administrado en humanos por vía intravenosa, intramuscular y oral.

Absorción, metabolismo y excreción: La farmacocinética, metabolismo y excreción es similar, seguido a la administración IV, oral e intramuscular.

El Ketorolac es metabolizado en el hígado y en excretado predominantemente en orina, bilis y heces.

El ácido glucurónico conjugado es el mayor metabolito de ketorolac en humanos.

Su vida media plasmática es de 5.2 hrs.

El volumen de distribución está por encima de 0.25 l/kg.

La farmacocinética del Ketorolac ha sido descrita por un modelo de dos compartimentos.

D O S I S

	<u>ORAL</u>	<u>INTRAMUSCULAR</u>	<u>INTRAVENOSO</u>
INICIAL	10 - 20 mg.	30 - 60 mg.	30 mg.
MANTENIMIENTO	10 mg c/6 hrs.	30 mg c/6 hrs.	30 mgc/6 hrs
MAXIMA	40 mg.	150 mg.	150 mg.
INFUSION	Dosis Inicial: 30 mg. Mantenimiento: 5 mg/hora. Dosis Total: 150 mg.		

REACCIONES ADVERSAS

Se ha informado una frecuencia entre 3 y 9% náusea, dispepsia, dolor abdominal y somnolencia. Efectos adversos informados en menos de 3% diarrea, mareos, cefalea, sudoración y edema, dolor en el sitio de inyección, estreñimiento, flatulencia, sensación de plenitud gastrointestinal, anomalías de función hepática, melena, úlcera péptica, sangrado rectal, hematemesis. adinamia vasodilatación, púrpura, retención renal aguda, broncoespasmo, edema laríngeo hipotensión, rubicundez facial y hemorragia en herida quirúrgica.

MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron en el estudio, 10 pacientes del sexo femenino con diagnóstico de Micromosis uterina programadas para Histerectomía total abdominal con un riesgo anestésico quirúrgico ASA I, ASA II.

Realizando una distribución al azar se dividieron en dos grupos:

- a) El grupo # 1 con 5 pacientes para la administración de Ketorolac.
- b) El grupo # 2 para la administración de placebo (solución salina 0.9%) con 5 pacientes.

De acuerdo al protocolo de investigación se procedió a realizar la valoración preanestésica la noche previa a la cirugía para determinar el riesgo anestésico quirúrgico e incluir aquellas que se encontraban dentro de ASA I, ASA II y excluir aquellas pacientes que no estuvieron de acuerdo con el estudio, así como aquellas que tuvieron el antecedente de enfermedad ácido péptica alteraciones de la coagulación sanguínea, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, asma ó antecedentes de alergia a los antiinflamatorios no esteroideos.

Posteriormente se procedió a realizar un examen físico completo y checar que los exámenes preoperatorios se encontraran en límites normales.

Se procedió a informar a la paciente del plan de trabajo y a solicitar su autorización por escrito prosiguiendo a instruírlas en la forma de como podría valorar el dolor que presentarían en el periodo postoperatorio dándole un valor numérico:

0 = Sin dolor 1 = Dolor leve 2 = Dolor moderado 3 = Dolor severo

Una vez hecho lo anterior se prosiguió a la administración de Diazepam 10 mg. la noche previa a la cirugía.

Se canalizó a las pacientes con un punzocat # 17 para permeabilizar vena con solución Hartman. 30 minutos antes de la cirugía se administró diazepam a ambos grupos de pacientes a dosis de 100 mcg/kg además al grupo # 1 se le administró 30 mg de Ketorolac i.v en bolo en un lapso de 15 sg para evitar efectos adversos y se continuó con una dosis de 120 mg diluido en 1000 ml de solución glucosa al 5% regulando el goteo de tal forma de que se administrara 5/mg/hora no pasando de una dosis total de 150 mg en 24 horas con lo que se puede mantener niveles séricos de 1.1 y 2.2mcg/ml que se considera son terapéuticos.

Al grupo # 2 se le administró 5ml de solución salina al 0.9% en bolo y se continuó con una infusión de solución fisiológica al 0.9% 1000 ml para 24 hrs.

Una vez en quirófano se canalizó otra vena con punzocat del # 17 para la administración de fármacos anestésicos. Se monitorizó la presión arterial, la frecuencia cardíaca, el trazo electrocardiográfico y se dió comienzo al procedimiento anestésico quirúrgico.

La inducción anestésica se llevó a cabo con tiopental a dosis de 5mg/kg i.v. y la relajación, se mantuvo con pancuronio a dosis de 80 mcg/kg. Se inició asistencia ventilatoria con mascarilla y oxígeno al 100% para posteriormente intubarse a la paciente. No se utilizaron analgésicos narcóticos.

Para lograr un buen plan anestésico se trató de mantener una frecuencia cardíaca y una presión arterial en límites basales ó con valores de 20% menos de los previos a la inducción, utilizando ésto como medida de protección hemodinámica. Además se utilizaron otros datos que nos orientaron acerca de la profundidad anestésica tales como sudoración, lagrimeo, midriasis, taquicardia e hipertensión arterial.

Durante la cirugía la infusión de líquidos se mantuvo con sol. Hartman y las pérdidas sanguíneas se repusieron con paquetes globulares cuando éstas estaban por encima de las aceptables según el método del Hospital General de Massachusetts.

Al final de la cirugía se revirtió el relajante en los casos en los que fue necesario y se procedió a la extubación endotraqueal, valorando la recuperación anestésica y quirúrgico.

Una vez en la sala de recuperación se hizo la valoración de la intensidad del dolor a los 10, 60, 90, 120 minutos y a las 5 y 20 horas, anotando en cada lapso de tiempo la presión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, así como la dosis administrada de buprenorfina.

Es conveniente aclarar que como rescate ante la presencia de dolor de modo rudo o severo se administraron 200 mcg. de Buprenorfina s.c. previo a la administración de Droperidol a dosis de 2.5 mg i.v. para evitar las náuseas y el vómito.

R E S U L T A D O S

EDAD:

El rango de edad para el grupo problema fue de 40 a 54 años de edad con un promedio de 47.2 y para el grupo testigo la edad osciló de los 46 a los 60 años de edad, con un promedio de 49.2.

PESO:

El peso para el grupo problema se encontró entre los 70 y 50 kg con un promedio de 59.6 y para el grupo testigo se encontró entre 48 y 60 kg con un promedio de 54.4 kg.

ASA:

Para el grupo problema hubo 4 pacientes ASA II y una paciente ASA I --- que representa el 20% y para el grupo control, de la misma manera se encontraron 4 pacientes ASA II y una paciente ASA I que también representa el 20%.

TIEMPO QUIRURGICO:

Para el grupo problema el tiempo quirúrgico se encontró entre 1:30 y --- 2:00 hrs. con un promedio de 1:48 hrs. y para el grupo testigo 1:35 y ---- 2:10 con un promedio de 1:31 hrs.

TIEMPO ANESTESICO:

Para el grupo problema el tiempo anestésico se mantuvo entre 1:50 y ---- 2:20 hrs. con un promedio de 2:06 hrs. y para el grupo testigo el tiempo se mantuvo entre 1:50 y 2:30 hrs. con un promedio de 1:20 hrs.

FRECUENCIA CARDIACA:

La frecuencia cardíaca se midió a diferentes intervalos de tiempo obteniéndose los siguientes promedios: a los 10 min = 81 x', a los 60 min = 80 x' a las 5 horas = 81 x', y a las 20 horas = 78 x', todos estos datos obtenidos por el grupo control.

Para el grupo problema se obtuvieron los siguientes datos: a los ----- 10 min = 86 x', a los 60 min = 87x', a los 90 min = 85 x', a los 120 min = 81 x', a las 5 hrs. = 79 x' y a las 20 hrs. = 79x'.

FRECUENCIA RESPIRATORIA:

Para el grupo control se obtuvieron los siguientes promedios en cuanto a frecuencia respiratoria: A los 10 min. = 23 x', a los 60 min. = 20x', a los 120 min. = 20 x', a las 5 hrs. = 21 x' y a las 20 hrs 20 x'.

Para el grupo problema se obtuvieron los siguientes promedios: a los 10 min. = 23 x', a los 60 min. = 22 x', a los 90 min. = 20 x', a los 120 min. = 20 x', a las 5 hrs. = 20 x' y a las 20 hrs. = 20 x'.

PRESION ARTERIAL:

En ambos grupos se obtuvieron promedios de presión arterial tanto sistólica como diastólica con las siguientes cifras para el grupo control: --- a los 10 min. = 132/78, a los 60 min. = 124/80, a los 90 min. = 122/78, a los 120 min. = 124/62, a las 5 hrs. = 124/78 y a las 20 hrs. = 124/70. Todos los valores registrados en mm/hg.

Por otro lado para el grupo problema se obtuvieron los siguientes promedios tanto de presión arterial sistólica y diastólica: A los 10 min. = 124/84, a los 60 min. = 122/72, a los 90 min. = 116/70, a los 120 min. = 114/70, a las 5 hrs. = 114/72 y a las 20 hrs. = 110/72. Todos los valores registrados en mm/Hg.

C O N C L U S I O N E S

Debido a la patología de base de las pacientes, que en su mayoría fue de Miomatosis uterina programada para Histerectomía total abdominal se encontró un grupo de edad bastante uniforme en ambos grupos de pacientes.

En cuanto al peso también se pudo observar que en ambos grupos la diferencia no es muy importante.

El riesgo anestésico quirúrgico en ambos grupos fue idéntico, lo cual hace un grupo homogéneo de pacientes en este estudio.

La diferencia en cuanto al tiempo quirúrgico en ambos grupos no fue muy significativa.

En cuanto al tiempo anestésico, es conveniente aclarar que debido a que no se utilizaron analgésicos narcóticos fue necesario usar concentraciones altas de enflurano, sobre todo al inicio del procedimiento hasta de ----- 3 - 3.5 , lo cual fue disminuyendo, hasta lograr concentraciones de ----- 2 - 2.5 en el grupo de solución salina y de 1 - 1.5 para el grupo de ketoro lac para lograr mantener a las pacientes en un buen plan anestésico. El despertar fue rápido siendo necesario revertir el relajante en algunas pacientes. La apertura de los ojos y la reversión al estado de conciencia fue rápido, lo que hizo posible poder valorar la intensidad del dolor a los 10 minutos del postoperatorio. Estimando el tiempo que duró el procedimiento anestésico no se pudo observar que existieron diferencias importantes en ambos grupos de pacientes.

Los signos vitales que se registraron en el periodo postoperatorio el momento de registrar la intensidad del dolor se pudo observar en lo que respecta tanto a la presión arterial tanto sistólica, como diastólica que en el grupo con solución salina estas cifras se encontraron mas elevadas sobre todo durante los primeros 60 minutos y llegando a estabilizarse en límites basales posterior a la administración de buprenorfina.

No ocurrió así con el grupo de pacientes a quien se les administró ketorolac, ya que se observó una mayor estabilidad hemodinámica que también pudo correlacionarse con la menor intensidad de dolor que presentaron estas pacientes sobre todo durante los primeros 60 minutos.

En lo que se refiere a la frecuencia respiratoria, no se registraron cambios importantes en ambos grupos de pacientes incluso posterior a la administración de buprenorfina en las pacientes que la requirieron.

En lo que respecta a la intensidad del dolor es evidente que la puntuación que se registró en el grupo de Ketorolac fue mucho menor si se compara con el grupo de solución salina.

Si a esto le agregamos el consumo de Buprenorfina que requirieron ambos grupos, cuya diferencia en este caso si fue muy importante, pues se pudo observar que para el grupo de Ketorolac únicamente fue de 800 mcg que representa el 30.7% con respecto al grupo de solución salina que obtuvo un consumo de 2 600 mcg que representa el 63.3% del consumo total de buprenorfina, lo cual en este caso, si puede ser significativo.

D I S C U S I O N

Aunque el presente estudio no puede ser significativo desde el punto de vista estadístico por la cantidad de pacientes que se incluyeron en el mismo se puede afirmar algunos conceptos que muchos autores proponen en sus trabajos de investigación que han realizado.

Uno de ellos es el concepto muy importante de la prevención del dolor postquirúrgico, lo cual implica iniciar el plan terapéutico antes de la incisión quirúrgica. En este caso como se hizo un análisis del papel que juegan las prostaglandinas en la producción del dolor y aunque existen dos vías para la producción de ácido araquidónico y éstas no pueden ser bloqueadas por los antiinflamatorios no esteroides refiriéndose a la lipoxigenasa, parece ser suficiente si se inhibe la ciclooxigenasa como lo demuestra el presente estudio.

Se pudo observar que el consumo de Buprenorfina por el grupo testigo fue mucho mayor que el de el grupo de Ketorolac, lo cual no da una idea que la prevención del dolor entre de que estese presente puede ser de suma importancia ya que previene las complicaciones que ya se mencionaron al inicio de éste trabajo y además, algo que si debe ser tomado en cuenta y es el hecho de disminuir la dosis de narcótico que se le administra al paciente para controlar éste tipo de dolor que muchas veces es rebelde a tratamiento ó en su defecto por los efectos colaterales que trae consigo el uso de narcóticos.

Si se logra combinar el uso de antiinflamatorios no esteroides utilizados como en el presente trabajo junto con analgésicos narcóticos a dosis bajas, considero que se le puede dar un manejo último al paciente y si es posible eliminar por completo el dolor postquirúrgico se estaría cumpliendo con una meta muy importante ya que éste no cumple ninguna función útil para el organismo y si puede crear complicaciones.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CUADRO No. 1

DISTRIBUCION ETARIA DE LAS
MUESTRAS PROBLEMA Y TESTIGO

EDAD	GRUPO PROBLEMA No. DE PACIENTE	GRUPO TESTIGO No. DE PACIENTE	TOTAL
40 - 45	1	2	3
46 - 50	2	2	4
51 - 55	1	2	3
TOTAL	4	6	10

CUADRO No. 2

DISTRIBUCION POR PESO DE LAS
MUESTRAS PROBLEMA Y TESTIGO

PESO	GRUPO PROBLEMA No. DE PACIENTES	GRUPO TESTIGO No. DE PACIENTES	TOTAL
45 - 50	1	1	2
51 - 55	0	2	2
56 - 60	3	2	5
61 - 65	0	0	0
66 - 70	1	0	1
TOTAL	5	5	10

CUADRO No. 3

RANGO VERBAL DE DOLOR
GRUPO TESTIGO
SOLUCION SALINA

		No. DE PACIENTE					PROMEDIO
		1	2	3	4	5	
T	10'	2	3	2	3	2	2.4
I	60'	1	1	1	1	1	1.0
E	90'	1	1	2	2	1	1.4
M	120'	2	2	1	1	1	1.4
P	5 hrs.	2	1	2	2	1	1.6
O	20 hrs.	1	2	1	1	1	1.2

0 = Sin dolor 1 = Dolor leve 2 = Dolor moderado
3 = Dolor severo

CUADRO No. 4

RANGO VERBAL DE DOLOR
GRUPO PROBLEMA
KETOROLAC

		No. DE PACIENTE					PROMEDIO
		1	2	3	4	5	
t	10'	2	1	2	1	1	1.4
I	60'	1	1	2	1	1	1.2
E	90'	1	1	1	1	1	1.0
M	120'	1	1	1	1	1	1.0
P	5 hrs.	1	1	1	1	1	1.0
O	20 hrs.	1	1	1	1	1	1.0

0 = Sin dolor 1 = Dolor leve 2 = Dolor moderado
3 = Dolor severo

CUADRO No. 5

CONSUMO DE BUPRENORFINA
GRUPO TESTIGO
SOLUCION SALINA

		No. DE P A C I E N T E					TOTAL
		1	2	3	4	5	
T	10'	200	200	200	200	200	1000
I	60'	0	0	0	0	0	0
E	90'	0	0	200	200	0	400
M	120'	200	200	0	0	0	400
P	5 hrs.	200	0	200	200	0	600
O	20 hrs.	0	200	0	0	0	200
TOTAL		600	600	600	600	200	2600

+ Dosis establecidas en microgramos y administradas s. c.

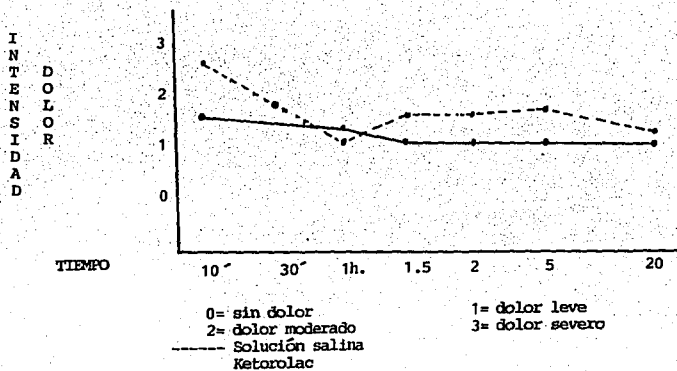
CUADRO No. 6

CONSUMO DE BUPRENORFINA
GRUPO PROBLEMA
KETOROLAC

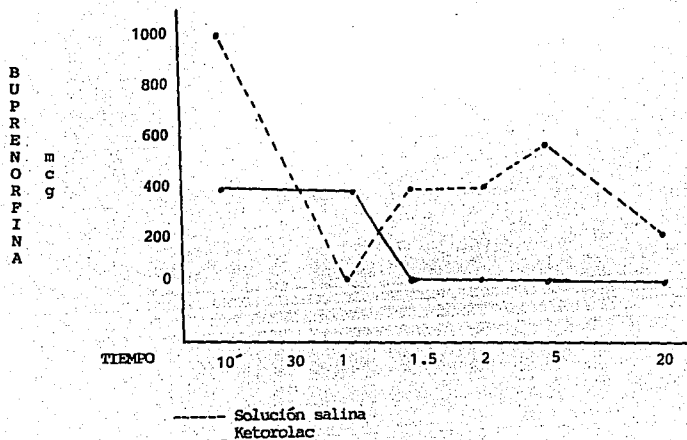
		No. DE P A C I E N T E					TOTAL
		1	2	3	4	5	
T	10'	0	200	200	0	0	400
I	60'	200	0	200	0	0	400
E	90'	0	0	0	0	0	0
M	120'	0	0	0	0	0	0
P	5 hrs.	0	0	0	0	0	0
O	20 hrs.	0	0	0	0	0	0
TOTAL		200	200	400	0	0	800

+ Dosis establecidas en microgramos y administradas s. c.

GRAFICA No.1



GRAFICA No.2



B I B L I O G R A F I A

- 1.- Ferrante, M, et al. The problem of Postoperative pain. Postoperative pain management, Ith edition. Churchill Livinston. 1993.
- 2.- Stoelting, R. Pain. Pharmacology and Fhisiology in Anesthetic Practice, and edition. J. B. Lippincott. 1991.
- 3.- Clifford, J, et al. Preemty analgesia - Treating Postoperative. Pain by preventing the establissemento of Central --- Sensititation. Anesth Analg 1993; 77: 362-79.
- 4.- Wheatley RG, Madej TH, Jackson Tjb, Hunter D. The First --- year experiencie of an acute pain sevice. Br J Anesth ----- 1991; 67: 353-7.
- 5.- Woolf CJ. Recent Advances in the patophysiology of acute -- pain pr J anesth 1991; 63: 139-46.
- 6.- Dahl JB, Kellet H. Non steroidal antiinflammatory drugs for use in service postoperative pain. Br J. Anesth 1991; 66; -- 703-12.
- 7.- Woolf CJ. Evidence for a central comonent of portinjry --- pain hipersensitive. Nature. 1988; 308: 686-8.
- 8.- Cambell JN, Raja SN, Meyer RA. Mieliniced afferents signals the hiperalgesia asociated with nerve injury. Pain 1989; -- 32:89-94.
- 9.- Fugaro W, et al. Control de dolor postoperatorio. Rev Mex - Anest 1990; 13: 79-100.
- 10.- Bonica JJ. Importance of effective pain control. Acta Anesthesiol Scand 1989; 3 (suppl)) 1-16.
- 11 Sorking LS Pain Pathways and spinal modulation. Anesthesiologi clinics of North América. Vol 7 No. 1 1989: 17-32.
- 12.- Yassh TL. Neurologic Mecanism of pain. JB Loppincot Co. --- 1988-791-894.
- 13.- Kantor TG. The management of Pain by Pharmacological Agents The clinical Journal of Pain. 5; 221-227. 1989.
- 14.- Kehlet H. Combined Techniques in the tratment of Postoperative pain. Acta Anesthesiol Seand 1993; 37(s100):12-13.

- 15.- Karen MG. et al. Patient Controlled Analgesia in Postoperative Pain: The relation of Psychological Factors to Pain -- and Analgesic use. The clinical Journal of Pain. 1991;7:---137-142.
- 16.- Franklin P. et al. Role of Psychological Factors in Postoperative Pain. Control and recovery with Patient-Controlled-- Analgesia. The clinical Journal of Pain. 1994;10:1: 57-63.
- 17.- Owen HM. Postoperative Pain Therapy: a survey of patients-- expectations and their experiences. Pain 1990;41: 303-7.
- 18.- Ginsburg R. Ketorolac versus Dazozine versus fentanyl: That is the true Equianalgesic Potency ratio?. Anesth analg ---- 1993-76;1162-78.
- 19.- McGuire DA. Comparison of Ketorolac and opioid analgesics - in postoperative ACL reconstruction outpatient pain control Arthroscopy. 1993;9(6): 653-61.
- 20.- Trotter JP, et al. Economic assesmeat of Ketorolac versus - Narcotic analgesics postoperative Pain Management. Clin---- ther 1993; sept-oct: 15(5): 938-48.
- 21 Ding Y, freedman B. Use of ketorolac and Fentanyl during -- out patient gynecologic surgery. Anesth analg 1993 aug;77-- (2):205-10.
- 22.- Liu J. Ding Y. Effects of Ketorolac on postoperative analgesia and ventilatory function after laparoscopy Cholecisteg tomy. Anesth analg 1993 may: 76(5). 1061-6.
- 23.- Cataldo PA, Senagore AJ. Ketorolac and Patient controlled -- analgesia in the treatment of postoperative pain. Surg Gynecolobstet 1993 may; 176(5): 435-8.
- 24.- Anika B, Mainberg MS. Pharmacology of the spinal Action of Ketorolac, Morphine on the formalin test and an isobolographic analysis of the NSAID interaction. Anesthesiology ---- 1993;79(2) 270-79.
- 25.- Stouten EM, Houmes JS. Comparison of Ketorolac and Morphine for Postoperative sin after Major Surgery. Acta Anesthesiol Scand 1992;36: 716-721.
- 26.- Aitken HZ, Burns JW. Effects of Ketorolac on renal function Br J Anesth 1992 in press. 137-41.

- 27.- Power Ie, Douglas DW. Comprison of T.M Ketorolac Trometamine morphine sulphate for pain relief after cholecistectomy-----
Br J Anesth 1990;64: 448-455.
- 28.- Yee JP, Koshiver MH. Comparison of intramuscular Ketorolac--
and morphine in pain control after laparotomy. Pharmacotera-
phy. 1986;6: 253-261.
- 29.- Hopf HW. postoperative pain management. Arch surg 1994 feb--
129 (2): 128-32.
- 30.- Aitken HA Burns JW. Efeccts of Ketorolac on renal function.-
Br J Anesth 1992; may 69 (5): 481-5.
- 31.- Barton CR. Ketorolac as a preoperative nonarctic analgesic-
to enhance anesthesia and postanesthesia recovery. Br J-----
Anest 1993 :7: 124-29.
- 32.- Rich JH, Schacterle LU. Ketorolac does not decrease the MAC-
of Halothane of depress ventilation in rats. Anesth analg---
1992 jul: 75(1) : 99-102.
- 33.- Mroszcsk EJ, jung DP. Ketorolac tromatamine Pharmacokine----
tics and metabolism after intravenous, intramuscular, and---
oral administration in humans and animals. Syntex Research.-
Palo alto California 94304.
- 34.- Rocks WH. The pharmacologic activity of Ketorolac trometha--
mine. Pharmacotherapy 1991;10(6) : 305-235.
- 35.- Cammu F, Overbergue Z. Hemodinamic effects of two intrave---
nous doses of Ketorolac tromethamine compared with morphine.
Pharmacotherapy. 1990;10(6) : 1225-1226.
- 36.- Power I, Noble DW. Comparison of i.m. Ketorolac trometamol--
and morphine sulphate for pain rlief after cholecistectomy.-
University departament of Anesthetics. Royal infirmary.-----
- 37.- Buckey NM . Brodgen YL. Ketorolac a review of its Pharmaco--
dynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic poten-
tial Drugs 1990;jan : 39(1). 86-109.
- 38.- Jallad NS, Garg DC . Pharmacokinetics of single dose oral---
and intramuscular Ketorolac tromethamine in the young and--
elderly. J Clinic Pharmacol 1990 jan : 30(1). 76-81.
- 39.- O Hara DA, Frajjen Rj. Ketorolac Trometamine as compared ---
with morphine sulfate for treatment of postoperative pain.--
Clinpharmacol ther 1992: 41:556-561.
- 40.- Mroskak EJ, Lee FW. et al. Ketorolac Thrometamine absortion,
distribution, metabolism,excretion and pharmacokinetics in--
animals and humans. Drug metabolism. 1987 15: 618-626.