

11202



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD
PETROLEOS MEXICANOS

78
2ej

**DETERMINACION DE NIVELES PLASMATICOS
DE KETOROLAC Y SU EFICACIA ANALGESICA DEL
DOLOR POSTQUIRURGICO**

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN
A N E S T E S I O L O G I A
P R E S E N T A :
DRA. LAURA ELENA MARTINEZ RODRIGUEZ

TUTOR: DR. JOSE LUIS MARTINEZ GOMEZ



PEMEX
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.

1996

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD
PETROLEOS MEXICANOS

T I T U L O :

DETERMINACION DE NIVELES PLASMATICOS DE KETOROLAC
Y SU EFICACIA ANALGESICA DEL DOLOR POSTQUIRURGICO

PROFESOR: DR. JOSE LUIS MARTINEZ GOMEZ
JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA
HCSAE PEMEX PICACHO

AUTOR DE TESIS: DR. JOSE LUIS MARTINEZ GOMEZ
ANESTESIOLOGO
HCSAE PEMEX PICACHO.

ASESOR: JORGE CARREON GARCIA

ALUMNO: DRA. LAURA ELENA MARTINEZ RODRIGUEZ
RESIDENTE DEL 3er. AÑO DE ESPECIALIDAD MEDICA
DE ANESTESIOLOGIA

HCSAE PEMEX PICACHO

1996

[Handwritten signature]

DR. JOSE DE JESUS GONZALEZ JASSO Y SILVA
DIRECTOR DEL HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA
ESPECIALIDAD PEMEX



[Handwritten signature]

DR. JOSE LUIS MARTINEZ GOMEZ
JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD



[Handwritten signature]

DR. JUDITH LOPEZ ZEPEDA
JEFE DE DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

A MI MADRE:

Por darme la vida e inculcarme sus ideales.

DAVID:

Por lo importante que ha sido en mi vida.

FERNANDA Y BERNARDO:

Por ser mi motivo y anhelo de seguir adelante.

JAVIER:

Por conocer a fondo el concepto de hermandad.

MAESTROS:

Por su experiencia, paciencia y dedicación.

DR. JOSE LUIS MARTINEZ:

Gran anesthesiólogo y amigo, su calidad como médico y persona, serán siempre mi inspiración para ser digna de ser llamada su alumna.

DR. MARCO A. GARCIA CUEVAS:

Gran amigo, maestro, gracias por su enorme paciencia y por su amistad, sólo en los tiempos adversos se conoce al amigo y usted es uno de ellos.

G R A C I A S

LAURA

I N D I C E

I.	INTRODUCCION.....	1
	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	8
	JUSTIFICACION.....	9
	HIPOTESIS.....	10
	OBJETIVOS.....	11
II.	MATERIAL Y METODOS.....	12
	ANEXOS	
III.	RESULTADOS.....	17
IV.	DISCUSION.....	19
V.	CONCLUSION.....	22
VI.	BIBLIOGRAFIA.....	23

Resumen

Se estudió la relación entre la farmacocinética y el efecto analgésico del ketorolac en 22 pacientes después de una cirugía mayor. Los pacientes recibieron una administración única de 30 mg de trometamina de ketorolac por vía intramuscular y se evaluaron tanto las concentraciones plasmáticas como el efecto analgésico a diferentes tiempos durante 6 horas. El ketorolac produjo alivio del dolor en todos los pacientes estudiados después de una hora de su administración. Sin embargo, dicho alivio se instauró de manera gradual, alcanzándose el efecto máximo a las 5 horas. Esto a pesar de que las concentraciones plasmáticas alcanzaron un pico de 3.38 $\mu\text{g/ml}$ en 1.09 h. Es entonces evidente que no es posible establecer una relación directa entre la concentración plasmática y el efecto debido a que hay un retraso entre la aparición del ketorolac en la circulación y la instalación de su efecto terapéutico. Este retraso se interpreta como el hecho de que el equilibrio entre la concentración plasmática y la concentración en el sitio de acción no se alcanza de manera rápida, sino que el paso de ketorolac del plasma hacia el compartimiento efector se hace de manera gradual. La concentración en el compartimiento efector se calculó por medio de modelaje farmacocinético-farmacodinámico, de manera que se logró establecer una relación directa entre la concentración en este compartimiento efector obtenidas después de la administración intramuscular de 30 mg de trometamina de ketorolac, 100% de los pacientes presentaron un gran alivio o superior, mientras que 59.1% de los pacientes presentaron un alivio completo.

Se concluye que el ketorolac, administrado intramuscularmente a una dosis de 30 mg es un muy buen agente analgésico. Los datos obtenidos a partir del análisis farmacocinético-farmacodinámico no justifican el uso de dosis superiores en esta población de pacientes.

I. INTRODUCCION

El presente estudio pone de manifiesto el interés que ha despertado actualmente el control del dolor postoperatorio. Por lo que se intenta buscar y lograr el manejo adecuado que condicione un mínimo de repercusión farmacológica, hemodinámica, respiratoria y que a la vez proporcione alivio.

Con previa elaboración de protocolo y aceptado por el Comité de Etica del HCSAE Pemex se procedió a la realización del presente trabajo, incluyéndose a pacientes programados para cirugía electiva, que cursaron con dolor ligero a muy severo durante su postoperatorio inmediato. Se utilizó un fármaco solo, el cual se administró en la sala de recuperación y posteriormente durante 6 horas en el cuarto del paciente.

ANTECEDENTES:

Dolor: ha sido definido de un modo útil como una triada compuesta por estimulación nociceptiva con aspectos afectivos y sensoriales (1,2). Es una experiencia emotiva personal cualquiera que sea el impulso nociceptivo ocasiona sufrimiento en el individuo cuya magnitud sólo ha sido descrita subjetivamente por la persona afectada (3).

HISTORIA

El dolor es tan antiguo como el hombre y se ha tratado de explicar, manejar, abolir o por lo menos aliviar. Las antiguas civilizaciones nos han dejado en diferentes formas de comunicación algunos métodos terapéuticos utilizados como fueron: plegarias, exorcismos, encantamientos, sustancias extrañas, plantas y drogas, ya que los antiguos creían que el dolor y la

enfermedad eran causados por los Dioses como castigo a las faltas cometidas por los hombres. Los egipcios identificaron como órganos responsables del dolor al corazón y vasos sanguíneos y no al cerebro, dichas ideas prevalecieron durante muchos años, hasta que Alcmeón, discípulo de Pitágoras, dió la idea de que el centro de información y de las sensaciones era el cerebro, lo cual se confirmó en el siglo II de nuestra era por Galeno, estableciendo la importancia que tiene el sistema nervioso periférico en la transmisión del dolor; y que debía de existir una área específica en el cerebro que si se estimulaba adecuadamente produciría un alivio del dolor.

Sin embargo, estos conceptos de Galeno fueron olvidados durante 17 siglos por los científicos ya que las enseñanzas de Aristóteles, de que el cerebro no jugaba un papel importante en la percepción y modulación del dolor; creía que el corazón era el centro tanto del sentimiento como de la emoción y el intelecto.

Dichas creencias fueron aceptadas por casi todos los hombres de ciencia. Siglos más tarde, Leonardo Da Vinci, Vesalio y otros consideraron nuevamente el cerebro como el centro de las sensaciones; a los nervios como estructuras tubulares y la sensibilidad al dolor como estrechamente relacionada con el estudio del tacto. Sin embargo, a pesar de los avances científicos, las Teorías de Aristóteles siguieron siendo aceptadas.

El estudio del dolor empieza realmente en 1825 cuando Magendil describe que las raíces dorsales y posteriores de la médula son sensitivas y las anteriores ventrales son motoras. Müller propuso una de las primeras teorías sobre el dolor; refiriendo que cada sensación tiene sus propias vías de conducción.

Erb (1874) y Goldschlider (1894) describieron la teoría de la sumación de intensidad para explicar la transmisión dolorosa.

Estas teorías que se oponían a las citadas de Aristóteles fueron objeto de controversia durante los primeros cincuenta años del presente siglo hasta 1965, cuando Wale y Melzade proponen la teoría del control gate que revoluciona los aprendizajes que se han logrado sobre la conducción, modulación y manejo del dolor (4).

El dolor es un síntoma reconocido como frecuente, constante y angustiante. El dolor quirúrgico es una de las causas más frecuentes del dolor agudo (1).

Varios factores afectan la aparición, intensidad, cualidad y duración del dolor postquirúrgico o postoperatorio e incluye el sitio, naturaleza quirúrgica, fisiología y psicología de cada uno de los pacientes, preparación quirúrgica, complicaciones transoperatorias, anestesia y cuidado postoperatorio (6).

FISIOLOGIA:

Consideramos al dolor como la transferencia de los estímulos nocivos desde el tejido lesionado (es decir receptores periféricos) hacia la corteza cerebral a través de los trayectos en los sistemas nerviosos periférico y central, la detección de la lesión hística se denomina nocicepción, a lo largo de las fibras A-delta y C, desde las terminaciones nerviosas inespecíficas.

La lesión libera probablemente neurotransmisores como la bradici-nina, ácido araquidónico o prostaglandinas; todas ellas se potencian mutuamente para activar estos nociceptores periféricos. Al parecer, las fibras A-delta, ligeramente mielinizadas, están

involucradas en la transmisión rápida de esta señal de lesión háptica hacia áreas específicas de la corteza sensorial, probablemente mediante un circuito nervioso central específico en el tálamo. Esta es la vía neoespinothalámica que interviene en los aspectos discriminativos de la nocicepción, tanto para la rapidez de apreciación como para la localización del sitio potencialmente lesionado.

Las fibras C, no mielinizadas, tienden a relacionarse más con el período posterior al dolor, es decir, la sensación extraña e incómoda, a menudo con características de quemazón que persisten después del estímulo inicial. Esta sensación probablemente es transmitida, por vías paleoespinales aferentes menos discriminativas hacia área del tálamo medial, las cuales poseen una radiación cortical más amplia, hacia zonas corticales distintas de las sensoriales específicas, que intervienen en los aspectos emocionales del dolor, en particular en el dolor crónico.

Esta vía de nocicepción aferente, compleja e importante, puede ser influida por señales inhibitorias o facilitadoras descendentes. Hay zonas de la sustancia gris en la región periacueductal central que pueden, quizá bajo la influencia del control cortical descendente, activar vías serotoninérgicas descendentes, las cuales proporcionan un control inhibitorio de los estímulos nociceptivos aferentes, probablemente en los primeros niveles del asta posterior. Quizá esto se debe a la inhibición de los mediadores químicos de la nocicepción por liberación de los compuestos endógenos similares a los opiáceos conocidos como endorfinas.

Las investigaciones han aportado una mayor comprensión de la neurofisiología del dolor y también han mejorado los métodos para

controlar el dolor agudo operatorio, postoperatorio y el dolor crónico mediante medición del dolor en el ambiente clínico.

Establecer la validez de una experiencia subjetiva como es el dolor es particularmente difícil a pesar de que existen varias medidas de dolor, hay insuficientes investigaciones que examinen los instrumentos para medir el dolor clínico (7).

MEDIDAS DEL DOLOR:

Existen varios métodos para medir el dolor: 1) Escalas Descriptivas Simples o Escalas de Valoración Verbal. En el intento de cuantificar el dolor, se pide a los pacientes que expresaran su intensidad mediante un sistema convencional, que es unidimensional o en su forma más simple, se puede preguntar al paciente si siente dolor o no (3). La mayoría de las escalas de valoración verbal ya sea por intensidad o naturaleza efectiva son marcados en forma gradual representando el nivel menor de dolor como 0, el siguiente nivel 1, etc, hasta que cada palabra tenga un grado asociado (2).

2). La escala simple de 4 puntos incluye términos de "ninguno" "débil", "moderado" y "severo"

3). Escalas numéricas de valoración: En un intento de aumentar la sensibilidad de este método y de facilitar el procesado inmediato de los datos obtenidos puede elegirse una escala entre 0 y 100.

4). Escala Análoga Visual. El complejo del dolor puede representarse por una línea recta cuyos extremos corresponde a no dolor, en uno, y peor dolor en otro, en una longitud no menor de 10 cm.

5). Cuestionario del Dolor de Mc Gaiel (CDM). Es una extensión y mejora de la escala descriptiva simple que refiere exclusivamente la intensidad del dolor. Evaluando el aspecto sensitivo, afectivo y evolutivo, la descripción sensitiva refiere a la experiencia en términos de tiempo, espacio, presión y término. La afectividad refiere a miedo, tensión y funciones anatómicas. La evaluativa se refiere a la intensidad del dolor. El tiempo requerido es de 20 min haciendo inapropiado para situaciones rápidamente cambiantes (3).

QUIMICA Y FARMACOLOGIA

En vista de los problemas asociados con el dolor postoperatorio, se han propuesto varios manejos, entre ellos, analgésicos sistémicos, narcóticos y drogas relacionadas, analgesia regional y estimulación nervio-eléctrica transcutánea (9).

En la década de los setenta, Muchowski inició un proyecto para desarrollar un nuevo analgésico que reuniera las siguientes características: acción analgésica potente, rápido inicio de acción, buen margen de seguridad, carencia de potencial adictivo y disponibilidad de contar con formulaciones oral y parenteral. Así surgió el ketorolac trometamina como un miembro de una nueva clase de compuestos analgésicos.

En los modelos experimentales de dolor el compuesto ha demostrado principalmente propiedades analgésicas y en menor proporción actividad antiinflamatoria y antipirética. También ha mostrado ser el analgésico más potente de los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas. Específicamente, el ketorolac inhibe la ciclooxigenasa.

La estructura molecular del ketorolac es muy particular, ya que el anillo al cual está adherido el ácido carboxílico es el ácido propiónico ciclado.

La elección de la sal fue particularmente importante puesto que debería proporcionar a la molécula una alta solubilidad que permitiera contar con una solución para administrarse por vía intravenosa e intramuscular (IM) y la sal trometamina fue seleccionada específicamente para conseguir este objetivo.

Se ha realizado un número considerable de estudios clínicos aleatorizados con diseño doble ciego administrando ketorolac en paciente con dolor postquirúrgico. Prácticamente en todos los estudios comparativos con analgésicos de tipo opioide, el compuesto ha mostrado una actividad analgésica similar o superior a la morfina, meperidina, pentazofina, malburina, butorfanol y buprenorfina.

Ketorolac también ha mostrado ser tan eficaz como la meperidina en condiciones de dolor. En esta situación los AINES pueden ser especialmente útiles debido a que la prostaglandina E2 es responsable del incremento en la presión capilar glomerular (4).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El dolor es un síntoma universal compuesto por estímulos nocivos, con aspectos afectivos e interpretativos. Se clasifica como crónico y agudo, siendo éste último característico del período postoperatorio ya que se considera como un estado de alerta del organismo contra una agresión.

Múltiples técnicas anestésicas han hecho que la mayoría de los procedimientos quirúrgicos sean indoloros durante el período intraoperatorio, pero menos concientes han sido para el control del dolor postoperatorio.

Por otro lado, en un medio hospitalario, los analgésicos de mayor utilidad son los de acción central, sin embargo, éstos no están exentos de efectos colaterales, por lo que se deben conocer y utilizar medicamentos eficaces con menor agresividad para el paciente.

¿Cuál es la relación entre las niveles plasmáticos de Ketarolac y grado de dolor en el paciente post-quirúrgico?.

JUSTIFICACION:

El dolor agudo asociado con lesión, frecuentemente impone limitación de la actividad para evitar complicación en la fisiología del organismo por lo que es necesario utilizar técnicas adecuadas y prácticas para aliviar el dolor.

La respuesta fisiológica generalmente ayuda al organismo a enfrentarse a la enfermedad o lesión para mantener la hemostasia hasta cierto límite, ya que cuando el dolor es agudo como en el período postquirúrgico, esta función reguladora no tiene utilidad y de no brindar una analgesia adecuada se producen reacciones anormales causando alteración en la función pulmonar (hipoxia y atelectasias); respuesta circulatoria y metabólicas (por aumento del gasto cardíaco, tensión arterial, metabolismo y consumo de oxígeno; afecciones gastrointestinales y urinarias por náusea, vómito, íleo y disminución del volumen urinario); disminución del metabolismo y función muscular (por inactividad y atrofia debidos a vasoconstricción y dolor) y formación de trombos (por inmovilidad) (6). Por lo tanto, el manejo efectivo del dolor brinda alivio al paciente evitando dichas complicaciones, favoreciendo el servicio médico hospitalario, beneficiando la salud y menor tiempo intrahospitalario para el paciente.

HIPOTESIS

La eficacia analgésica del ketorolac está en relación directamente proporcional a los niveles plasmáticos del fármaco.

OBJETIVOS

Correlacionar entre la farmacocinética y el efecto analgésico del ketorolac en pacientes con dolor postoperatorio.

Tomar determinaciones de niveles plasmáticos de ketorolac antes del medicamento, a los 0.25, 0.5, 60 min, hasta completar 6 hrs posterior a su administración.

Administrar ketorolac posterior al procedimiento quirúrgico y evaluar la eficacia analgésica mediante la E. V. A.

II. MATERIAL Y METODO

El presente fue un estudio experimental, descriptivo, longitudinal y prospectivo.

Participaron en el estudio 22 pacientes (13 mujeres y 9 hombres) que fueron sometidos a cirugía mayor. Los sujetos leyeron el protocolo aprobado por el Comité de Investigación Etica del Hospital y dieron su consentimiento para participar. El trabajo se realizó siguiendo las recomendaciones éticas de la Declaración de Helsinki.

Evaluación del dolor y del efecto analgésico: La evaluación del dolor se realizó por interrogatorio directo al paciente. La escala utilizada para la evaluación de la severidad del dolor fue verbal de 5 puntos que fueron: ausente (0), ligero (1), moderado (2), severo (3) y muy severo (4). El alivio del dolor se evaluó también por interrogatorio directo al paciente, en donde la escala verbal utilizada fue la siguiente: ningún alivio (0), alivio pequeño (1), alivio mediano (2), gran alivio (3) y alivio completo (4).

Diseño del estudio: Los sujetos acudieron al hospital para ser sometidos a una cirugía mayor. En la etapa postquirúrgica, y una vez que el paciente se recuperó de la anestesia, se le interrogó para establecer el nivel de dolor que padecía, siendo el criterio de inclusión en el estudio que los pacientes tuvieran dolor moderado, severo o muy severo. Una vez investigado el nivel de dolor que sufrían los sujetos en estudio, se les administró una dosis intramuscular de 30 mg de trometamina de ketorolac y se les interrogó acerca del nivel de dolor y el grado de alivio del

dolor a las 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5 y 6 horas posteriores a la administración de ketorolac. Simultáneamente a la evaluación de los grados de dolor y analgesia, se tomaron muestras de sangre a partir de una vena del antebrazo. Las muestras sanguíneas se centrifugaron para obtener el plasma, el cual se almacenó en un congelador especial a 70°C hasta su análisis posterior.

Determinación de ketorolac en plasma: Los niveles plasmáticos de ketorolac se determinaron por un método de cromatografía de líquidos de alta resolución descrito previamente (Flores-Murrieta y col, 1994). Brevemente, a las muestras de 1 ml de plasma se les agregaron 100 ng de tolmetín sódico, usado como estándar interno, y 200 μ l de solución amortiguadora de acetato de sodio 0.5 M, a pH 4. Posteriormente, las muestras fueron extraídas dos veces por agitación con 5 ml de éter etílico cada una. La fase orgánica (éter) se transfirió a un tubo en donde se evaporó a sequedad en un baño de agua colocado a 50°C bajo una corriente suave de nitrógeno. El residuo seco se reconstituyó con 200 μ l de solución amortiguadora de acetato de sodio 0.5 M, a pH 4. Posteriormente, las muestras fueron extraídas dos veces por agitación con 5 ml de éter etílico cada una. La fase orgánica (éter) se transfirió a un tubo en donde se evaporó a sequedad en un baño de agua colocado a 50°C bajo una corriente suave de nitrógeno. El residuo seco se reconstituyó con 200 μ l de agua deionizada y se inyectaron al sistema cromatográfico alícuotas de 80 μ l.

El sistema cromatográfico estuvo formado por una bomba modelo 510 (Waters Assoc, Milford, MA, EUA), un inyector modelo U6K (Wa-

ters), un detector modelo 490 (Waters) y un integrador modelo 4270 (Varian, Palo Alto, CA, EUA). La fase estacionaria fue una columna de fase inversa Novapak r C 18 de 15 cm de longitud x 3.9 mm de diámetro interno y de 5 μ m de tamaño de partícula. La fase móvil fue de mezcla de acetonitrilo con solución acuosa de ácido fosfórico (1 mM, a pH 3) en proporciones de 32:68.

Análisis farmacocinético: El análisis farmacocinético para cada uno de los individuos estudiados se llevó a cabo por métodos no compartamentales. Se construyeron gráficas de concentración plasmática en función del tiempo para cada individuo, de esas gráficas se obtuvo directamente la concentración máxima (C_{max}), así como el tiempo al que se alcanzó la concentración máxima (t_{max}).

Análisis farmacocinético-farmacodinámico: Para efectuar este tipo de análisis, se consideró como estimación del efecto analgésico al alivio del dolor, evaluado por medio de una escala verbal. A la escala de alivio del dolor se le atribuyeron valores numéricos de la siguiente forma: 0 = ningún alivio; 1 = alivio pequeño; 2 = alivio mediano; 3 = gran alivio y 4 = alivio completo. La relación farmacocinética-farmacodinámica fue establecida de dos formas diferentes. Por un lado, se estableció la relación entre la farmacocinética y el valor del efecto analgésico observado según la escala descrita. Por otro lado, se estableció la relación entre la farmacocinética y la probabilidad de obtener una respuesta deseada. La respuesta deseada fue considerada a tres niveles: alivio mediano, gran alivio y alivio completo.

Inicialmente, se estableció la relación entre la farmacocinética del ketorolac y su efecto analgésico. Los datos individuales de

cada sujeto fueron promediados, de manera que se construyó una escala continua de alivio del dolor en el rango de 0 a 4. Así mismo, los datos individuales de concentración plasmática fueron promediados. Se analizó la relación entre los valores promedio de efecto analgésico y de concentración plasmática. Al encontrarse una asa de histéresis (falta de coordinación entre dos fenómenos asociados), se concluyó que no existe relación directa entre la concentración plasmática y el efecto analgésico.

POBLACION Y MUESTRA:

Se incluyeron pacientes programados para cirugía electiva, 22 pacientes de ambos sexos, escogidos al azar, derechohabientes del HCSAE, con edades de 18 a 65 años, ASAI-II, que reunieran los siguientes criterios:

CRITERIOS DE INCLUSION: Pacientes entre 18 y 65 años de edad, sometido a cirugía mayor, que experimente dolor moderado severo y muy severo, en estado de alerta con capacidad para comunicarse con el investigador, en buen estado general, que haya otorgado su consentimiento por escrito para participar en el estudio antes de la cirugía y administración de la anestesia.

CRITERIOS DE EXCLUSION: Mujer embarazada o lactando, adicto al alcohol y otras drogas, con enfermedades gastrointestinales como úlcera gástrica o duodenal agudas, paciente con deterioro importante de la función renal, hepática, endócrina, pulmonar, diabetes mellitus u otras enfermedades metabólicas no controladas, con trastornos psiquiátricos o alguna otra condición que a juicio del investigador incapacite al paciente para hacer una autoevaluación, pacientes con asma, historia de alergia o

reacción adversa grave a salicilatos o drogas antiinflamatorias no esteroides, con hipersensibilidad o intolerancia al ketorolac, que esté participando en otro estudio, que recibe drogas con un grado alto de unión a proteínas y por último con recuperación incompleta de la anestesia.

CRITERIO DE ELIMINACION: Efecto secundario/nueva enfermedad interrecurrente, nueva anormalidad de laboratorio, respuesta terapéutica insatisfactoria, problema de conducción del estudio como: Necesidad de algún medicamento prohibido (narcóticos, benzodiazepinas) en el protocolo, falta de seguimiento o fallecimiento.

PETROLEOS MEXICANOS
SUBDIRECCION TECNICA ADMINISTRATIVA
GERENCIA DE SERVICIOS MEDICOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD
CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACION

México, D.F. a de de 1995

Yo _____ declaro libre y voluntariamente que acepto a participar en el estudio DETERMINACION DE NIVELES PLASMATICOS DE KETOROLACO Y SU EFICACIA ANALGESICA DEL DOLOR POSTQUIRURGICO que se llevará a cabo en el HCSAE; los objetivos del estudios son:

Correlacionar los niveles plasmáticos del ketorolaco y el efecto analgésico del mismo en pacientes con dolor postquirúrgico.

Estoy consciente que los procedimientos, pruebas para el logro de los objetivos antes mencionados consistirán en la aplicación de analgésico para dolor postoperatorio:

Ketorolaco (DOLAC)

Y que los riesgos para mi persona son: somnolencia, mareo, náuseas, cefalea y vómito.

Entiendo que el presente estudio se derivarán los siguientes beneficios: Esclarecer datos aún en estudio, ajustar dosis o cambiar tratamientos.

Es de mi consentimiento que seré libre de retirarme del estudio cuando yo así lo deseé. Y en caso de que lo decidiera la atención médica que como paciente recibo en esta Institución no se verá afectada.

Nombre: _____ Firma _____

TESTIGOS:

Nombre: _____ Dirección: _____

Nombre: _____ Dirección: _____

III. RESULTADOS

El grupo estuvo formado por 22 pacientes, 9 hombres (40.1%) y 13 mujeres (59.9%) (gráfica 1), con edad entre los 19-55 años y promedio de 34.3 años \pm 9.4, la talla varió de los 146-180 cm, promedio de 162.5 cm \pm 8.6 y con un peso mínimo de 55 kilos y máximo de 85, promedio 65.7 \pm 9 kilos (Tabla I). Las cirugías programadas fueron: 7 de cirugía general, 4 de ginecología, 4 de ortopedia, 3 de cirugía plástica, 3 de urología y 1 de oftalmología (Tabla II). La administración de una dosis intramuscular de 30 mg de ketorolac resultó un efectivo alivio del dolor en los 22 pacientes estudiados. Los grados de dolor y de alivio del dolor manifestados por los 22 pacientes utilizando inicialmente la escala para el dolor individual, utilizando la escala para alivio del dolor de 0 = ningún dolor, 1 = alivio ligero, 2 = alivio mediano, 3 = gran alivio y 4 = alivio completo van del 1 hasta alcanzar el grado 3-4 a las 6 horas (gráficas 2,3). Podemos notar que todos los pacientes tuvieron algún alivio del dolor y disminución de la intensidad del dolor una hora después de la administración del ketorolac. El grado de dolor disminuyó con el tiempo mientras que, paralelamente el grado de alivio del dolor, o efecto analgésico, fue aumentando. Las concentraciones plasmáticas de ketorolac en los 22 pacientes estudiados que recibieron una dosis intramuscular de 30 mg fueron a la 0.25 h 2.75 $\mu\text{g/ml}$ desviación estándar (DST) 0.43, a las 0.5 h 2.90 $\mu\text{g/ml}$ (DST) 0.28, 1 h 2.46 $\mu\text{g/ml}$ (DST) 0.19, 2 h 1.85 $\mu\text{g/ml}$ (DST) 0.18, 3 h 1.34 $\mu\text{g/ml}$ (DST) 0.12, 4 h 1.24 $\mu\text{g/ml}$ (DST) 0.16, 5 h 1.05 $\mu\text{g/ml}$ (DST) 0.16 y 6 h 0.78 $\mu\text{g/ml}$ (DST) 0.11 (gráfica 4).

Se puede observar que la concentración plasmática máxima de ketorolac se alcanzó rápidamente, observándose después una disminución gradual. Sin embargo, el efecto analgésico se presentó gradualmente, alcanzando su máximo a 0.5 hora después de la administración del fármaco. Es entonces evidente, que existe un retraso entre la aparición de las concentraciones de ketorolac en la circulación y la aparición del efecto analgésico. Como consecuencia de este retraso, no fue posible obtener una relación directa entre los niveles circulantes y el efecto.

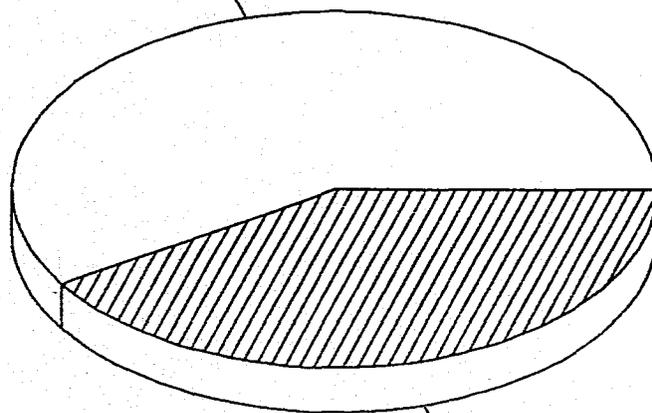
TABLA I. TIPOS DE CIRUGIA

TIPOS	N° DE PACIENTES	%
CIRUGIA GENERAL	7	32.1
GINECOLOGIA	4	18.2
ORTOPEDIA	4	18.2
CIRUGIA PLASTICA	3	13.5
UROLOGIA	3	13.5
OFTALMOLOGIA	1	4.5
TOTAL DE PACIENTES	22	100

TABLA II. VARIABLES

VARIABLES	PROMEDIO	DESVIACION ESTANDAR
EDAD	34.3 años	9.4
TALLA	162.5 cms	8.6
PESO	65.7 kilos	9
TOTAL DE PACIENTES	22	

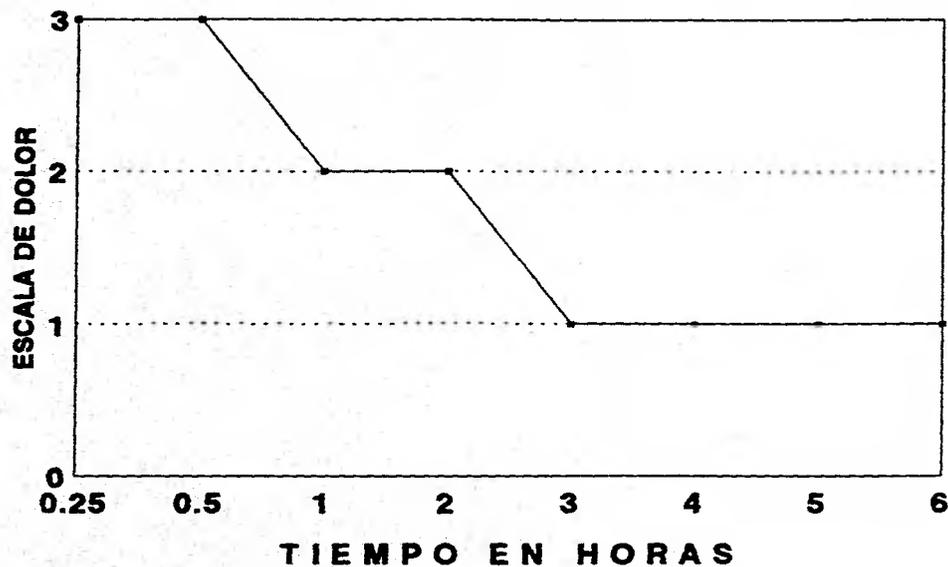
FEMENINO
13



MASCULINO
9

GRAFICA 1

GRADO DE DOLOR EN EL GRUPO

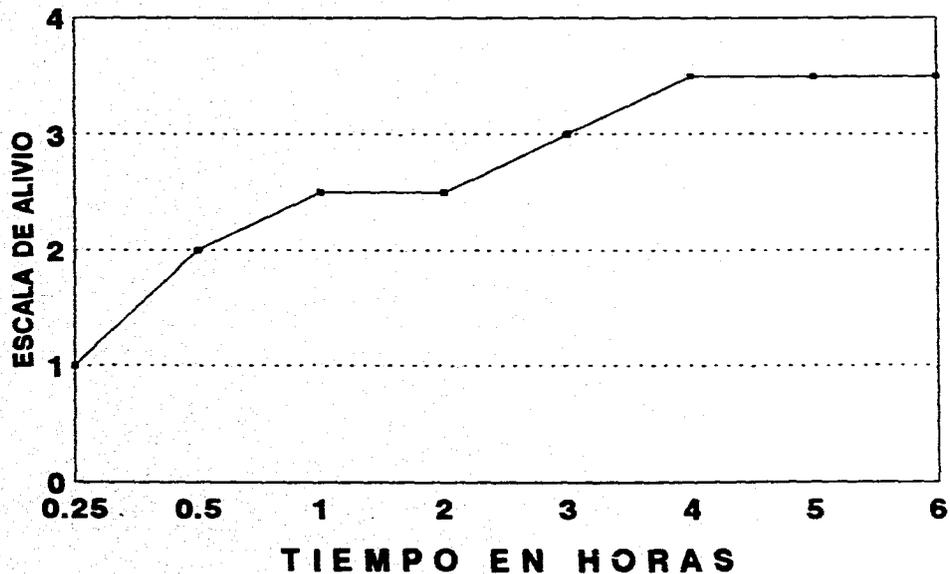


22 PACIENTES

0=AUSENCIA DOLOR, 1=LIGERO, 2=MODERADO, 3=SEVERO Y 4=MUY SEVERO

GRAFICA 2

GRADO DE ALIVIO DE DOLOR EN EL GRUPO

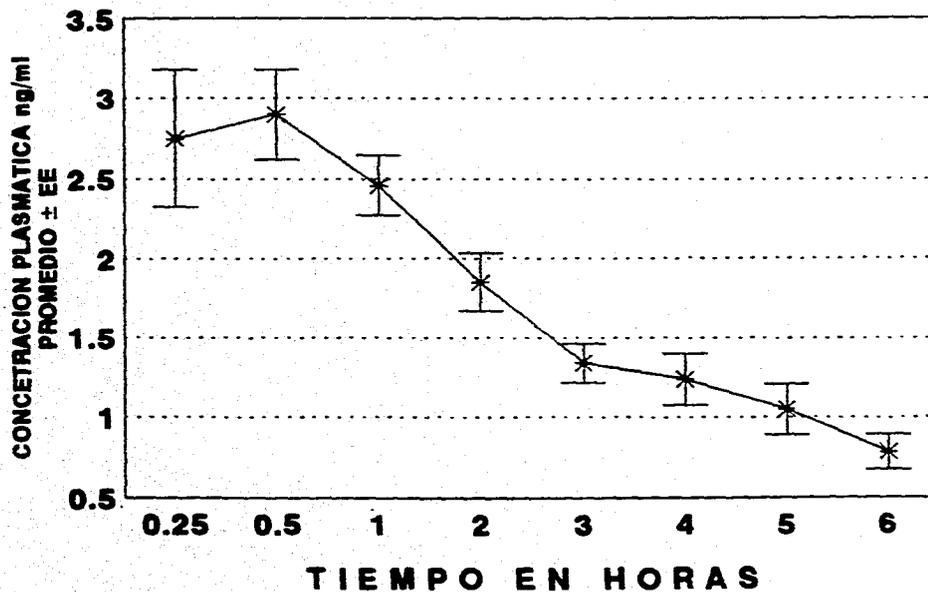


22 PACIENTES

0=NINGUN ALIVIO, 1=LIGERO, 2=MEDIANO, 3=GRAN ALIVIO Y 4=ALIVIO COMPLETO

GRAFICA 3

NIVELES PLASMATICOS DE KETOROLAC



22 PACIENTES
GRAFICA 4

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

IV. DISCUSION

El propósito de este estudio fue evaluar la relación entre la farmacocinética y el efecto analgésico del ketorolac después de una administración única de 30 mg por vía intramuscular en pacientes postquirúrgicos que presentaban dolor severo o muy severo. La importancia de estos estudios han sido bien establecida por Holford y Sheiner (1981). Para diversos fármacos, se ha visto que no hay una relación directa entre su concentración plasmática, por si solos no son de utilidad para predecir la intensidad o la duración del efecto. Es entonces necesario realizar estudios farmacocinético-farmacodinámicos, ya que este tipo de análisis permite el establecimiento de regímenes de dosificación adecuados y es especialmente útil en fármacos con un relativo margen de seguridad estrecho. En ese sentido, se ha reportado que el ketorolac puede provocar efectos adversos importantes que en ocasiones puede tener consecuencias fatales (Pearce et al, 1993). Sin embargo, ese tipo de acontecimientos se ha observado con el uso de dosis de 90 mg o más de ketorolac en pacientes con alto riesgo (Dubé, 1994).

En este trabajo, el ketorolac mostró tener una eficacia importante en el tratamiento del dolor severo o muy severo, ya que todos los sujetos obtuvieron gran alivio y aproximadamente dos terceras partes de los sujetos obtuvieron alivio completo. Al establecer la relación entre la farmacocinética y el efecto analgésico, se pudo observar que hay un retraso importante en la aparición del efecto con respecto a las concentraciones plasmáticas. Esto se debe a que el fármaco transfiere su sitio o

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

IV. DISCUSION

El propósito de este estudio fue evaluar la relación entre la farmacocinética y el efecto analgésico del ketorolac después de una administración única de 30 mg por vía intramuscular en pacientes postquirúrgicos que presentaban dolor severo o muy severo. La importancia de estos estudios han sido bien establecida por Holford y Sheiner (1981). Para diversos fármacos, se ha visto que no hay una relación directa entre su concentración plasmática, por si solos no son de utilidad para predecir la intensidad o la duración del efecto. Es entonces necesario realizar estudios farmacocinético-farmacodinámicos, ya que este tipo de análisis permite el establecimiento de regímenes de dosificación adecuados y es especialmente útil en fármacos con un relativo margen de seguridad estrecho. En ese sentido, se ha reportado que el ketorolac puede provocar efectos adversos importantes que en ocasiones puede tener consecuencias fatales (Pearce et al, 1993). Sin embargo, ese tipo de acontecimientos se ha observado con el uso de dosis de 90 mg o más de ketorolac en pacientes con alto riesgo (Dubé, 1994).

En este trabajo, el ketorolac mostró tener una eficacia importante en el tratamiento del dolor severo o muy severo, ya que todos los sujetos obtuvieron gran alivio y aproximadamente dos terceras partes de los sujetos obtuvieron alivio completo. Al establecer la relación entre la farmacocinética y el efecto analgésico, se pudo observar que hay un retraso importante en la aparición del efecto con respecto a las concentraciones plasmáticas. Esto se debe a que el fármaco transfiere su sitio o

sitios de acción lentamente. Debido a ello, el efecto máximo del compuesto se alcanzó a la quinta hora después de la administración del ketorolac a pesar de que la concentración máxima se alcanzó en aproximadamente una hora, tiempo en el que se obtuvo algún efecto analgésico en todos los pacientes.

Se consideraron tres niveles de respuesta dada su relevancia clínica, sobre todo desde el punto de vista del paciente quien es el que evalúa su nivel de dolor y alivio. Estos niveles fueron: alivio mediano o superior, gran alivio o superior y alivio completo. Es decir, se asume que si se obtiene un alivio mediano o superior, el agente analgésico muestra una eficacia clínica aceptable. Si se obtiene un gran alivio o superior, la eficacia clínica es excelente. Si se obtiene un alivio completo, la eficacia del agente analgésico es muy buena, y si se obtiene un alivio completo la eficacia es excelente. Al igual que con la respuesta analgésica gradual, no se obtiene una relación directa entre la concentración plasmática y la probabilidad de respuesta deseada.

Se tiene entonces, que la administración de 30 mg de ketorolac por vía intramuscular resulta en un excelente tratamiento analgésico para pacientes con dolor postoperatorio severo o muy severo. Puede esperarse que aproximadamente el 60% de los pacientes alcancen un alivio completo con una sola administración, mientras que el 40% restante alcanzará un gran alivio. Debe tomarse en cuenta, sin embargo, que el alivio no aparece de manera inmediata, sino que se establece de manera gradual. El retraso en la aparición del efecto no se debe a la administración

de una dosis insuficiente, sino al retraso que existe en el paso del ketorolac, del compartimiento central (plasma) a su sitio de acción. Al incrementar la dosis por arriba de 30 mg, no se aumenta la probabilidad de una buena respuesta. Tan solo se estaría aumentando la probabilidad de aparición de efectos colaterales. En base a nuestros resultados, se concluye que la dosis intramuscular de 30 mg de ketorolac es la indicada en esta población de pacientes. Desde el punto de vista farmacocinético y farmacodinámico del manejo del dolor, el uso de una dosis mayor no se justifica. Se concluye, así mismo, que los datos de concentración plasmática de ketorolac, por si solos, no son de utilidad para predecir la intensidad ni la duración del efecto analgésico, por lo que es necesario realizar estudios farmacocinético-farmacodinámicos en diferentes poblaciones de pacientes para poder predecir el curso temporal del efecto analgésico y poder establecer los regímenes de dosis de manera racional.

V. CONCLUSIONES

No existe una relación directa entre la concentración plasmática de ketorolac y su efecto analgésico en pacientes con dolor postoperatorio. Sin embargo, si se obtiene una relación directa entre la concentración en el compartimiento efector, obtenida a partir de un modelaje farmacocinético-farmacodinámico, y el efecto. El ketorolac, administrado intramuscularmente a una dosis de 30 mg ha demostrado ser un muy buen agente analgésico. Los datos obtenidos a partir del análisis farmacocinético-farmacodinámico no justifican el uso de dosis superiores en esta población de pacientes. Por otra parte, es conveniente insistir en que el efecto analgésico máximo del ketorolac es tardío (5 horas), lo cual si se desconoce, puede dar lugar a la administración de dosis mayores que pueden producir efectos tóxicos.

VI. REFERENCIAS

1. Smith G, Covino B: Dolor agudo (España). Editorial Salvat 1987, Prevacio VII.
2. Jesem MP, Karaly P, O'Riordan EF: The subjective experience of acute pain. An Assesment of teh utility o 10 Inidices. Clinic J Pain 1989 5 (Supl 1) Si-S4.
3. Munin KR, Rossen M: Medición del dolor. Smith G, Covino B. Dolor agudo. Editorial Salvat 1987:111-40.
4. Echeverri TA: Rol del Anestesiólogo Latinoamericano en el tratamiento del dolor. Aldrete JA. Texto de Anestesiología Teorico-Práctica. Tomo II, Editorail Salvat 1991:1692-4.
5. Buckley MT, Brogden RN: Ketorolac. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential. Drugs 1990;39:87-109.
6. Bonica JJ: Biology, Pathophysiology and treatment of acute pain. Edited by Lipton S and Miles J. Perssistent Pain Modern Methods of Treatment Vol 5, Grun and Stratton, 1985:1-25.
7. Murphy TM: Tratamiento del dolor crónico. Miler RO Ediciones España 1988:1927-8.
8. Barlow R: Cumulative frequency curves in population analysis. TIPS 1990;11:404-406.
9. Tyler, Caldwell C, Ghia JN: Transcutaneous electrical nerve-stimulation, an alternative approach to the management of post-operative pain. Anaesthesia & Analgesia 1982;61:449-56.
10. Boomfield SS, Mitchell J, Cissell GB, Barden TP, Yee JP: Ketorolac versus aspirin for postpartum uterine pain. Pharmacother 1986;6:247-52.

11. Dubé JE: Ketorolac (Editorial comment). Clin Toxicol 1994;32:313.
12. Flores Murrieta FJ, Granados-Soto V, Hong E: Determination of ketorolac in blood and plasma samples by high-performance liquid chromatography. Bolletino Chimico Farmaceutico 1994;133:588-91.
13. Granados Soto V, López Muñoz FJ, Hong E, Flores Murrieta FJ: Relationship between pharmacokinetics and the analgesic effect of ketorolac in the rat. J Pharmcol Exp Ther 1995;272:352-6.
14. Halford NHG y Sheiner LB: Understanding the dose-effect relationship: Clinical application of pharmacokinetic pharmacodynamic models. Clin Pharmacokinet 1981;6:429-53.
15. Pearce CJ, González FM, Wallin JD: Renal failure and hyperkalemia associated with ketorolac tromethamine. Arch Intern Med 1993;153:1000-2.
16. Carron H: Extension of pain relief beyond the operating room. Clin J Pain 1989;5 (Suppllt) S1-S4.
17. Rooks WH, Tomolonis Aj, Maloney PJ, Wallach MB, Schuler ME: The analgesic and anti-inflammatory profile of (+)-5-benzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2a]pyrrole-1-carboxylic acid (RS-37619). Agents and Actions 1982;12:684-90.