

106
11202



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**



CIUDAD DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACION**

**SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA
UNIDAD DEPARTAMENTAL DE ENSEÑANZA DE POSGRADO**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION
EN ANESTESIOLOGIA**

**COMPARACION DICLOFENAC VS. KETOROLAC EN INFUSION
INTRAVENOSA PARA ANALGESIA POSTOPERATORIA EN
COLECISTECTOMIA BAJO ANESTESIA GENERAL BALANCEADA.**

**TRABAJO DE INVESTIGACION
CLINICO EXPERIMENTAL
PRESENTADO POR:
DR. J. RUBEN ROBLES CABRERA
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA**

**DIRECTOR DE TESIS
DRA. MARIA MARICELA ANGUIANO GARCIA**

I
2003

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

PAGINACION

DISCONTINUA

Se envía a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico a internet el contenido de mi trabajo. Recopiona
NOMBRE: RUBÉN ROBLES C.

17-05-05

VoBo
Dra. María Maricela Anguiano García

Profesora titular del Curso de Especialización en Anestesiología.

SECRETARÍA DE SALUD
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
POSGRADO
INA
U. I. A. S. I.

VoBo.
Dra. Cecilia García Barrios
Directora de Enseñanza e Investigación.

DIRECCION DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION
SECRETARIA DE
SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Dedicatorias

A mi hijo:

Edgar Amaury

A mi Esposa:

Lizbeth Evelia.

A la memoria de mis padres

A mis Hermanas

Martha, Irene, María.

A mis Hermanos

Felipe y Ricardo

INDICE.

RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	2-10
MATERIAL Y METODOS.....	11
RESULTADOS.....	12
DISCUSIÓN.....	13
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	14
ANEXOS.....	15-22

RESUMEN.

OBJETIVO: Este estudio compara la eficacia de los antiinflamatorios no esteroideos ketorolac y diclofenac aplicados en infusión continua para prevenir el dolor posoperatorio en cirugía de colecistectomía

METODOS: Se estudiaron cincuenta pacientes ASA I -II, en dos grupos de 25 pacientes escogidos aleatoriamente en un estudio de doble ciego; aplicándose 0.4 mg/ Kg. de ketorolac o 1mg/ Kg. de diclofenac intravenoso como dosis de impregnación al cierre de peritoneo, iniciando en infusión intravenosa de 5mg/hr de ketorolaco y 6mg/hr de diclofenac para 7 hrs en 500 ml de solución hartaman. Valorando el dolor por medio de la escala visual análoga (EVA) cada 10 minutos. En la séptima hora se suspende la infusión y se cuenta el tiempo de analgesia residual.

RESULTADOS: Los datos demográficos como edad, sexo, Índice de masa corporal, no mostraron diferencias estadísticas significativas p mayor 0.05. Los valores de EVA fueron sometidos al test de Kruskal Wallis H para los dos grupos. Se observo una tendencia a la disminución del dolor en ambos grupos que difiere significativamente a favor del ketorolaco durante casi todas las mediciones.

CONCLUSION: En la aplicación de ketorolac y diclofenac en infusión para el tratamiento del dolor posoperatorio en colecistectomía el ketorolac proporciona una mejor analgesia.

INTRODUCCIÓN

El dolor postoperatorio en cirugía abdominal especialmente colecistectomías una vez que se elimina el efecto analgésico de la anestesia general, es de gran intensidad y provoca un efecto deletéreo para el organismo, si no se ejerce un control adecuado ya que no solo es una sensación desagradable para el paciente sino que además puede despertar respuestas reflejas autónomas y psicológicas aumentando la morbilidad postoperatorias; el problema de un inadecuado alivio del dolor ha sido reconocido por muchos años. Aproximadamente 50-70% de los pacientes postoperados reciben un tratamiento analgésico insuficiente pese a contar con gran número de drogas analgésicas (1)(10).

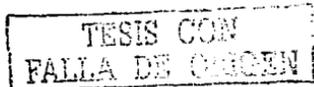
FISIOLOGIA DEL DOLOR POSTOPERATORIO

El dolor postoperatorio forma parte del llamado dolor agudo, éste va a estar constituido por una serie de experiencias emocionales, perceptibles displacenteras, asociadas a respuestas indeseables autónomas y psicológicas, así como a reacciones que involucran a la conducta; el dolor y respuestas asociadas, están provocadas por un estímulo que daña los tejidos (1).

El dolor es una experiencia personal, subjetiva, influida por las enseñanzas culturales, el significado de la situación, la atención y otras variables psicológicas. El proceso doloroso no se inicia con la estimulación de los receptores. Más bien, la lesión o enfermedad produce señales neurológicas que entran al sistema nervioso activo que (en el organismo adulto) es el sustrato de experiencia anterior, cultura, ansiedad y depresión. Estos procesos encefálicos participan activamente en la selección, abstracción y síntesis de la información procedente del estímulo sensitivo total. El dolor, entonces, no es simplemente el resultado final de un sistema de emisión sensitiva lineal; más bien, es un proceso dinámico que envuelve interacciones continuas entre sistemas ascendentes y descendentes complejos (2).

Las heridas ocasionan cambios bioquímicos locales produciendo a su vez estimulación nociceptiva, la cual se transduce por los nociceptores en impulsos que se transmiten del sitio con daño tisular a la médula. Los cambios bioquímicos locales son producidos por la liberación de sustancias químicas intracelulares hacia el líquido extracelular que rodea a las terminales nerviosas y de esta manera se induce el dolor; estas sustancias incluyen iones potasio, hidrogeniones, ácido láctico, acetilcolina, histamina, 5 -hidroxitriptamina, prostaglandinas, bradiquininas, sustancia P y otro tipo de proteínas. Estos agentes son conocidos como sustancias algógenas o algésicas que estimulan a los nociceptores directamente y ocasionan su sensibilización, disminuyendo su umbral a la respuesta, de tal manera que estímulos inocuos provocan una respuesta nociceptiva y consecuentemente contribuyen a las respuestas, suprasegmentales y corticales. (3)

Los neuropéptidos funcionan como moduladores de las vías primarias, siempre se producen como precursores de fragmentos largos que frecuentemente forman compuestos activos "hijos", con una estructura primaria formada por aminoácidos, son 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 a la somatostatina, la calcitonina y algunas endorfinas. Las endorfinas y sus receptores se encuentran en varias partes del SNC (cuernos dorsales, sustancia gris periacueductal, rafé



y estructuras límbicas). Las beta endorfinas son derivados del mismo precursor como la hormona adenocorticotrópica. (3)

Las catecolaminas funcionan como transmisores simpáticos excitatorios y también son liberadas en forma sistémica como hormonas que sensibilizan nociceptores.

La noradrenalina y la serotonina no solamente transmiten señales inhibitorias del tallo cerebral al cuerno dorsal, sino que también contribuyen a la analgesia producida por morfina o ciertas formas de stress, las interacciones entre monoaminas y narcóticos son bien conocidas, se presenta una analgesia sinérgica y profunda con la administración intratecal simultánea de morfina y serotonina o noradrenalina (1).

El dolor es captado por terminaciones nerviosas que tienen el nombre de nociceptores, a los nociceptores se les puede dividir en dos tipos: los mecanoreceptores y los nociceptores polimodales. Los mecanoreceptores no responden al calor o a la irritación química, pero responden a la presión fuerte sobre un área de piel mayor de 1 cm². Los nociceptores polimodales responden a la presión, al calor y a las sustancias algogénicas, tienen axones no mielinizados con un diámetro menor de 2 micras y con una velocidad de conducción de 2 metros por segundo (3).

NEUROENDOCRINOLOGIA DEL ESTADO POSTOPERATORIO.

De manera general se puede decir que si un paciente no tiene un buen control del dolor postoperatorio, puede perpetuar un estado de tensión que estimula la producción de las llamadas hormonas del stress, estas hormonas inducen un estado endocrino metabólico caracterizado por un aumento de la gluconeogénesis, resistencia a la insulina, hiperglicemia, lipolisis 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.(2) (4).

HORMONAS DE LA HIPOFISIS ANTERIOR

Prolactina.- El control de su producción es básicamente por inhibición tónica, se piensa que la dopamina es uno de los principales inhibidores, de esta manera, la excreción de prolactina puede verse afectada por gran cantidad de fármacos, unos que actúan a nivel de los receptores Dopa y otros que actúan a nivel de su síntesis liberación. Los niveles de prolactina aumentan durante el ejercicio, la hipoglicemia, el shock, etc. Algunos opioides derivados de las encefalinas y algunos agonistas de receptores μ aumentan la secreción de prolactina. Durante una cirugía se han observado elevaciones de prolactina de un 800% hasta un 2000% en relación a su niveles basales.

La importancia fisiológica de este hecho es incierta, probablemente habla de una alteración en los receptores Dopa a nivel de la hipófisis.

Hormona del crecimiento.- Durante una cirugía esta hormona se eleva entre un 300% y un 1000% sobre nivel basal, volviendo a la normalidad una hora después de la cirugía, la elevación de esta hormona no tiene relevancia clínica.

Gonadotropinas.- Los niveles basales de la hormona luteinizante (LH) y de la hormona foliculo estimulante (FSH) se pueden elevar durante una cirugía, sobre todo la LH, en pocas



horas regresan a sus niveles basales no se ha encontrado un significado clínico de importancia en la elevación de estas hormonas.

Hormona adrenocorticotrópica (ACTH).- Durante la cirugía ni en el período postoperatorio inmediato hay importantes cambios en la concentración de la ACTH que junto con las beta endorfinas son secretadas en cantidades equimolares. Algunos opiáceos endógenos pueden estar relacionados al control de estas hormonas, ya que si se aplican narcóticos agonistas durante la cirugía no se elevan tanto, las vías serotoninérgicas pueden estar implicadas en la liberación de estas hormonas.

HORMONAS DE LA HIPOFISIS POSTERIOR.

Vasopresina.- Se piensa que se sintetiza en el núcleo supraóptico y el paraventricular de la neurohipófisis, se eleva rápidamente durante la cirugía y permanece elevada por varios días, la magnitud de esta elevación está relacionada al procedimiento quirúrgico, entre más grande sea la cirugía hay mayor elevación, y por más tiempo; esta elevación de la vasopresina se puede continuar si el paciente recibe algún tipo de apoyo ventilatorio en el postoperatorio, poca elevación con la ventilación espontánea, moderada elevación con la ventilación tipo CPAP o PPI y mayor elevación con la ventilación controlada.

La elevación sostenida por varios días de la vasopresina, puede ocasionar alteraciones en el equilibrio hídrico; sobre todo si el paciente continúa con apoyo ventilatorio en el postoperatorio. Esta hormona está implicada en alteraciones de los ciclos circadianos ya que se piensa que el núcleo supraóptico de la neurohipófisis funciona como un reloj biológico; también se ha visto que la vasopresina tiene que ver con el bienestar mental del postoperatorio.

Renina.- Se ha visto que esta hormona se eleva 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 peridural bloquea esta elevación y no se ha encontrado un significado clínico de importancia" (4).

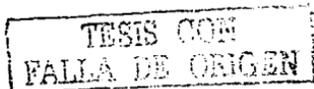
MEDULA ADRENAL

El solo hecho de la intubación orotraqueal eleva los niveles de adrenalina y noradrenalina en forma inmediata, el grado de aumento depende del relajante usado y de la profundidad anestésica.

Elevaciones muy importantes en las concentraciones de estas hormonas ocurren en los primeros minutos después de la incisión de la piel. El uso de grandes dosis de fentanyl o sufentanyl así como el uso de anestesia peridural pueden bloquear este tipo de respuesta (4).

CORTEZA ADRENAL

Cortisol.- El estímulo quirúrgico eleva las concentraciones de cortisol plasmático, aumento que va a depender del tipo de cirugía, entre más grande sea la cirugía mayor será su elevación, esta elevación también puede estar influenciada por el sexo (hay mayor elevación



en las mujeres). La elevación en la concentración de cortisol puede durar hasta una semana, esto está relacionado a la severidad de las lesiones producidas durante la cirugía.

La naloxona a dosis grandes favorece un incremento en la concentración de cortisol, fenómeno que no se observa si se usa a dosis clínicas. Se ha visto que el etomidato provoca supresión la corteza adrenal y disminuye la producción de cortisol, esto puede ser un efecto tóxico relacionado a dosis y tiempo de administración (4).

Aldosterona- Esta hormona se llega a elevar hasta en un 100% en forma inmediata después de la incisión y disminuye dentro de las primeras 24 horas. Este fenómeno no se observa con el uso de la anestesia peridural; la elevación de esta hormona puede ser secundaria a la elevación de la ACTH, no se ha observado un significado clínico de importancia (4).

EFFECTOS METABOLICOS

Balance nitrogenado.- En el postoperatorio se puede encontrar un estado parecido al del ayuno: el organismo obtiene energía a través de lipólisis y consumo de proteínas musculares para que se lleve a cabo la gluconeogénesis y la síntesis normal de proteínas, la excreción del nitrógeno urinario se eleva en los primeros días del postoperatorio. Se ha visto que esta excreción de nitrógeno puede ser casi abolida si se usa anestesia peridural en las primeras 24 horas del postoperatorio.

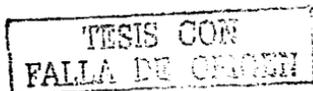
Glucosa.- Las concentraciones de glucosa en sangre no son afectadas por la anestesia "per se", la cirugía tiende a elevar las concentraciones de glucosa, y el grado de elevación depende de la magnitud de la cirugía; la respuesta de la glucosa es parecida a la del cortisol, se ha visto que también se puede disminuir utilizando anestesia peridural.

La elevación de los niveles de glucosa también va a depender de la cantidad de adrenalina liberada, la adrenalina tiene tres acciones que favorecen la elevación de la glucosa: inhibe la secreción de la insulina, estimula la producción hepática de glucosa y reduce la sensibilidad tisular a la insulina (1) (2).

METODOS PARA EVALUACION CLINICA DE EL DOLOR

Medir la intensidad del dolor siempre ha sido un problema, ya que el dolor tiene un componente emocional importante, de esta forma el dolor es referido por los pacientes de una manera 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 la colaboración tanto del paciente



como del médico, el médico debe conocer estos métodos y explicarlos al paciente para poder contar con su colaboración en el postoperatorio inmediato, en muchas ocasiones no se puede realizar ninguno de estos métodos por el bajo nivel cultural del paciente o por su condición clínica postoperatoria.

Teniendo una idea aproximada de la cantidad de dolor que tiene el paciente, podremos evaluar la eficacia de nuestras medidas analgésicas.

METODOS SUBJETIVOS.

Escala visual análoga.- Este método consiste en dibujar en un papel o cartón una raya horizontal o vertical de 10 cms de longitud, en uno de los extremos se indica que no hay dolor y en el otro se indica un dolor máximo, el paciente debe de localizar entre los dos extremos su nivel de dolor:

Existen variaciones a esta escala en donde se agregan números, rayas transversales 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 se le den sugerencias. Tiene la desventaja de que algunos pacientes con bajo nivel cultural, ancianos con problemas del SNC, pueden no comprender el objetivo de este método.

Escala descriptiva simple.- En este tipo de método se le enseña al paciente los siguientes términos relacionados a la intensidad del dolor: sin dolor, dolor leve, dolor moderado o dolor severo.

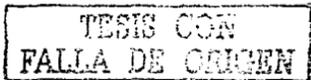
Medidor luminoso del dolor.- Este aparato incluye un aditamento electrónico que utiliza luces de colores, el paciente se le instruye qué color significa sin dolor y cuál significa dolor máximo el paciente debe de identificar su nivel de dolor con alguno de los colores que se muestran.

Regla para medir el dolor.- Este es un aditamento hecho de plástico o madera en forma de regla, en uno de sus extremos se coloca un indicador que señala "sin dolor" y en el otro extremo se coloca otro indicador que señala "dolor máximo".

Cuestionario de McGill para dolor.- Este cuestionario es creado en 1975 por Melzack para mejorar las escalas descriptivas simples, ya que éstas sólo se refieren la intensidad del dolor. El cuestionario de McGill evalúa el dolor desde diversos aspectos como pueden ser el sensorial, afectivo y evaluativo (1) (2) (5).

METODOS OBJETIVOS

Existen varios métodos objetivos para valorar la presencia e intensidad del dolor, habitualmente estos métodos son más elaborados que los métodos subjetivos y por lo tanto con mayor dificultad para su aplicación, estos métodos incluyen:



Métodos electrofisiológicos:

- Potenciales evocados cerebrales.
- Electroencefalogramas.
- Microneurografía percutánea.
- Electromiografía.

Métodos bioquímicos:

- Medición de endorfinas en LCR.
- Medición de catecolaminas y cortisol.
- Medición de hormona antiurética.
- Gases sanguíneos.

Métodos respiratorios:

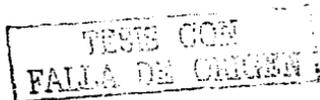
- Frecuencia respiratoria.
- Capacidad vital

TRATAMIENTO DEL DOLOR MEDIANTE AINES.

Hoy en día el inadecuado tratamiento del dolor sigue siendo una causa de mayor admisión hospitalaria no programada después de la cirugía ambulatoria (10). La utilización de un analgésico para disminuir la morbilidad posoperatoria es primordial por lo que es necesario determinar cual nos proporcionará mayor efectividad; los opioides son analgésicos efectivos pero sus efectos colaterales como son náuseas vómito, comezón fatiga y la más severa depresión respiratoria hacen necesario una vigilancia estrecha y una mayor estancia intrahospitalaria por parte de estos pacientes, aumentando los costos. Los AINES presentan menores efectos colaterales o sin tanta frecuencia o severidad por lo que son una alternativa para reducir la morbilidad y el riesgo posoperatorio (1)(5).

Una opción es el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) potentes, dentro de estos se encuentran el Diclofenac y Ketorolac, dos analgésicos no esteroideos comúnmente utilizados en la analgesia postoperatoria de otro tipos de cirugía con buenos resultados pero ¿Cuál nos proporciona mejor analgesia y menores efectos colaterales en las colecistectomías?

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), son considerados como analgésicos de potencia media útiles en una gran variedad de situaciones clínicas como enfermedad articular degenerativa, migrañas, cefaleas, dismenorreas, etc. Así mismo, tienen un efecto antiagregante plaquetario y, antipirético que los hace deseables en otro tipo de patologías, para simplificar el estudio de los inhibidores de las prostaglandinas, se han dividido en grupos según su origen principalmente en: salicilatos (aspirina, difunsa, salicilamida); pirazolonas (dipirona, fenilbutazona, oxifenbutazona, pirazolac, aminopirina etc.); oxicams (tenoxicam, piroxicam, droxicam); derivados del para-aminofenol (fenacetina, paracetamol, fenazopiridina); derivados del ácido propiónico (fenbufeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, Ibruproxicam); derivados del ácido nicotídico (clonidato de lisina, isonixina.) derivados del ácido acético: *indolacético* (indometacina,



sulindac, acemetacina, talmetacina, glucametacina) *fenilacetico* (**diclofenac**, fentizac, aceclofenac) *pirrolacetico* (**ketorolac**, Tolmentina) (10).

KETOROLAC

Desde 1986 se señaló que un nuevo antiinflamatorio el ketorolac un pirrolopirol de estructura similar al tolmentin y zomepirac por su sal trometamina de gran solubilidad es ideal para su aplicación parenteral ; es un inhibidor de la biosíntesis de las prostaglandinas desactivando la ciclooxigenasa, y el metabolismo del ácido araquidónico además puede bloquear la actividad anticolinérgica y receptor adrenergico.

Su actividad analgésica es 180 a 800 veces mejor que el ácido acetilsalicílico, 0.7 más potente que la fenilbutazona, 7 veces más potente que el Naproxén y 60 más que la indometacina.

Dentro de sus propiedades farmacocinéticas es rápidamente absorbido alcanzando concentraciones plasmáticas (tmax) alrededor de los 30 a 45 minutos después de la administración oral y de 45 a 50 minutos después de la administración intramuscular. El ketorolac se une totalmente a proteínas plasmáticas . Los estudios de farmacocinética en seres humanos han demostrado absorción del 90 al 100 % después de la aplicación intramuscular (IM), endovenosa (IV) u oral (O), con una vida media de cinco a seis horas.

La unión a proteínas ocurrió un 99.2 %, cifras semejantes a las de otros antiinflamatorios no esteroides. El ketorolac se excreta casi exclusivamente por la orina, (90 % en parte en su forma original) y en parte en la forma de conjugado con glucoronido. De este modo, cabría esperar efectos analgésicos similares, en relación con la dosis, independientemente de la vía de administración.

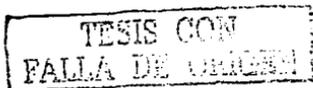
Los efectos adversos señalados con ketorolac incluyen molestias gastrointestinales, cambios en las plaquetas y la coagulación, mareos, somnolencia, sudación, cefalalgias, hinchazón, efectos sin significancia estadística (7).

Comparando el modo de aplicación intravenosa bolos vs infusión conjuntamente con PCA Ready LB, Brown B y Strahlgren LH, en un estudio con 207 pacientes sometidos a cirugías mayores de ortopedia ginecología y cirugía general que fueron divididos aleatoriamente en grupos donde se concluyó que no se encontraron diferencias importantes en estas vías de administración (8). La dosis de ketorolac recomendada en este artículo fue de 10-90 mg IM, IV y de 10-30mg V.O; La dosis de infusión se calculó en 5mg/h (8).

En términos generales, se han sometido a investigación los antiinflamatorios no esteroides en cuanto a sus beneficios potenciales en el postoperatorio. Desde 1986 se señaló que el ketorolac trometamina, era un analgésico parenteral útil, cuya eficacia era igual a la de los opioides contra el dolor posoperatorio intenso, encontrándose menores efectos adversos que con la morfina o la meperidina (9).

En un estudio comparativo ketorolac vs buprenorfina I.V. para analgesia postoperatoria en 210 pacientes sometidos a colestectomía no se encontró diferencia en la potencia analgésica aunque se encontró una mayor latencia y aumento en la intensidad del dolor en el grupo del ketorolaco que coincide con su farmacocinética (10).

Otros estudios indicaron ausencia de unión a receptores opiáceos, falta de inhibición respiratoria en comparación con la morfina y ausencia de efectos psicomotores en comparación con la buprenorfina.



Powell I, Noble DW, Douglas y E, Spence AA, realizaron un estudio con 96 pacientes sometidos a colecistectomía comparando ketorolac contra morfina intramuscular, para control de dolor posoperatorio, observaron que los individuos tratados con ketorolac señalaron sensaciones notables de bienestar, por la falta de sedación, con la analgesia adecuada en comparación con los que se les aplicó morfina (8).

Parker RK y Holtman B en un estudio con 198 pacientes del sexo femenino sometidas a histerectomía demostraron que el ketorolac tuvo un "efecto ahorrador de morfina", cuando se aplicó en goteo intravenoso observaron que los enfermos necesitaron menos morfina aplicada por autoadministración [PCA] sus puntuaciones de dolor fueron menores que en los grupos testigo, la dosis de impregnación fue de 60mg de ketorolac en dos dosis aplicadas en un lapso de 30 min de 30mg cada una y 30mg cada 6hrs (9).

DICLOFENAC

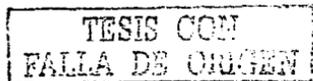
El diclofenac posee actividad analgésica, antipirética y antiinflamatoria; es un inhibidor de la ciclooxigenasa y su potencia es sustancialmente mayor que la de la indometacina, el naproxeno o varios otros agentes. Además, el diclofenac parece reducir las concentraciones intracelulares de araquidonato libre en los leucocitos, tal vez mediante la alteración de la liberación o captación del ácido graso.

Dentro de sus propiedades farmacocinéticas, el diclofenac se absorbe con rapidez y por completo después de la administración oral, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en 2 a 3 horas. Su ingestión con alimentos disminuye sustancialmente el efecto de primer paso, de modo que sólo alrededor del 50% de diclofenac está disponible en forma sistémica. La droga se une en forma extensa a las proteínas plasmáticas (99%) y su vida media plasmática es de 1 a 2 horas. El diclofenac se acumula en el líquido sinovial después de la administración oral, lo cual puede explicar la duración del efecto terapéutico, que es mucho mayor que la vida media plasmática. Se metaboliza en el hígado a 4-hidroxiclofenac, el principal metabolito, y a otras formas bixidoxiladas; después de la glucuronidación y la sulfatación, los metabolitos se excretan por la orina (65%) y en la bilis (35%) (12).

El diclofenac sódico es otro antiinflamatorio no esteroide disponible en forma parenteral. Se le ha usado ampliamente para tratar enfermedades reumáticas. A semejanza del ketorolac, el diclofenac se absorbe con rapidez, se liga extensamente a proteínas, se conjuga y se excreta por la orina, sin embargo, pasa por una fase de metabolismo extenso en el hígado. Pudiera tener ventajas especiales en comparación con otros antiinflamatorios no esteroideos, pues además de sus efectos en la vía de ciclooxigenasa inhibe la de lipooxigenasa y la disponibilidad del ácido araquidónico (6).

Claeys (1992) reporta el uso de diclofenac intravenoso en infusión en 40 pacientes postoperados de cirugía mayor de ortopedia con buenos resultados utilizando dosis de 0.35 mg/kg con un rango de infusión de 900 mcg /min. Además se valoraron efectos hemodinámicos, hematológicos y enzimáticos del diclofenac sin reportarse cambios importantes (13).

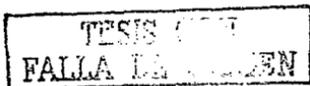
En cirugía de abdomen se ha utilizado diclofenac para analgesia con buenos resultados. Estudios comparativos de diclofenac vs clonixinato de lisina y otro contra dipirona el primero



realizado con 40 pacientes y el otro con 30 pacientes coincidieron en el efecto analgésico más prolongado del diclofenac a dosis de 1-2mg/kg aplicándose intramuscularmente (14) (15).

Rorarius MG y Suominen P. (1993) realizaron estudios con diclofenac vs Ketoprofen en infusión en 90 pacientes postoperadas de cesárea bajo anestesia peridural utilizando diclofenac a dosis de 150mg /24 hrs o Ketoprofen 200mg/hrs reportándose una reducción mayor en los requerimientos de oxicodéina por PCA en los pacientes a los que se les aplicó diclofenac (16).

El objetivo de este trabajo fue determinar cual de los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos , diclofenac o ketorolac nos proporciona una mejor analgesia en la cirugía colecistectomía después de una anestesia general aplicados en infusión continua.



MATERIAL Y METODOS.

En este estudio las variables dependientes fueron Dolor (escala cualitativa ordinal) valorada por Escala visual análoga (EVA), efectos secundarios (escala nominal), y tiempo analgesico (escala cuantitativa). Las variables independientes fueron Ketorolac y diclofenac.

Se trató de un estudio de tipo experimental prueba clínica aleatoria prospectivo, longitudinal, comparativo. En donde se estudió una muestra de 50 pacientes sometidos a colecistectomía simple electiva, todos con un ASA de I-II, en ambos sexos con un intervalo de edad de 18-50 años con un índice de masa corporal de 24-32, cuyo procedimiento anestésico fue anestesia general balanceada, y el tipo de incisión fue Mason.

El estudio se realizó en el Hospital General de Mipa Alta en los meses de marzo a junio de 1999.

Fue un estudio doble ciego en donde se asigno aleatoriamente los pacientes conforme la programación realizada por el servicio de cirugía, la disposición del fármaco fue determinada según el día, los días pares ketorolac, en los días noes diclofenac. las mediciones fueron tomadas por el personal de recuperación ignorando el tipo de fármaco administrado.

Inicialmente se solicitó el consentimiento escrito por parte del paciente de acuerdo con la declaración de Helsinki, Finlandia previa autorización del comité ético de investigación del hospital.

La medicación fue con los mismos fármacos a dosis iguales por kg de peso utilizándose midazolam a 50mcg/kg, fentanyl 1mcg/kg, vecuronio 80 mcg/kg, y la inducción con propofol 1-2 mg/kg.

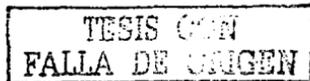
No se le informó cual de los dos medicamentos se utilizarán al paciente. y se aplicó una dosis de impregnación de ketorolac 4mg /kg intravenoso ó diclofenac 1mg/kg en bolo intravenoso en el momento en que se inició el cierre del peritoneo. Posteriormente la infusión continua intravenosa dio inicio al cierre de aponeurosis utilizándose ketorolac 5mg /hr ó diclofenac 6mg/hr en 500mg de hartman para 6 hrs aplicándose con normogotero.

En recuperación se valoró la Escala Visual Análoga. y se registró en la hoja de recolección de datos cada 10 min.

Por la poca disponibilidad de medicamento al cumplir las 7 horas se suspendió el analgésico y se aplicó la siguiente dosis de analgésico convencional (el que disponga la institución) y se registró el tiempo transcurrido en el momento en que se solicito a partir de la suspensión concluyendo así el estudio.

Los resultados demograficos fueron analizados estadísticamente por medio del paquete Epi info v.5.0, y los resultados de la escala visual análoga (EVA) fueron sometidos al test de Kruskal Wallis H para los dos grupos.

Dado que la variable es cualitativa ordinal no se utilizó media y desviación standar sino que se utilizó percentiles.



RESULTADOS.

De los 50 pacientes estudiados 40 pertenecen al sexo femenino (80%) y 10 al sexo masculino (20%), con una $p=1.000$ para ambos grupos. **fig 1.**

En lo que respecta al grupo de edad la distribución fue de la siguiente manera:

18-20.....	4.6 %
21-30.....	11.6%
31-40.....	53.4%
41-50.....	30.2%

Presentando una t de student de 0.583 $p=0.511$. **fig 2.**

El índice de masa corporal se dividió en cuatro grupos:

24-27.....	13 pacientes (26%)
28-31.....	24 pacientes (48%)
32-35.....	11 pacientes (22%)
36-39	02 pacientes (04%)

presentando una t de student de 0.52 $p=0.5112$. **fig 3.**

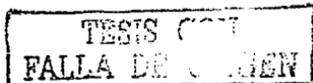
Los resultados de Escala visual análoga durante el estudio se comporto de la siguiente manera: **fig 4 y fig 5**

Minutos	10	60	120	180	240	300	360	420
Ketorolac *	3-5	1-3	1-3	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3
Diclofenac*	4-6	3-5	3-4	0-4	0-5	0-5	1-5	3-1
(p =)	0.0213	0.0036	0.01259	0.0021	0.0352	0.5608	0.0193	0.0143

*percentila 50

El tiempo quirurgico presenta una t de student 0.164 $p=0.6896$ **Fig 6**

La analgesia posoperatoria presentó una t de student 0.060 con una $p=0.6896$ **fig 7**



DISCUSIÓN

Los resultados demográficos como son: edad sexo, Índice de masa corporal así como el tiempo quirúrgico no mostraron diferencias estadísticas importante $p > 0.05$ lo que indica que existe un grupo homogéneo de pacientes.

Se observó una clara tendencia a la disminución del dolor en la EVA avalada estadísticamente a favor del ketorolac con una pendiente negativa inicial mas acentuada así como una analgesia más sostenida en los registros de EVA, Stein A, Ben Dov, Finkel B, Mecz Y, Kitzes R y Lurie A utilizaron ambos fármacos para manejo de dolor por cólico renal en 57 pacientes, a los que se les administró 30mg de ketorolac a 27 pacientes (grupo I) y 75 mg de diclofenac a 30 pacientes (grupo II) encontrándose una mejor analgesia con ketorolac (17). De la misma manera Minotti V, Betti M, Ciccacese G, Fumi G y Tonato M realizaron un estudio comparativo entre ketorolac y diclofenac para analgesia en 108 pacientes con cáncer, comparando dosis de 10 mg y 30mg de ketorolaco vs 75 mg de diclofenac encontrando mejor analgesia con 10mg de ketorolac y una analgesia adecuada pero igual a dosis de 30 mg y 75 mg de ketorolac y diclofenac respectivamente (18). Resultados semejantes a los encontrados en este estudio.

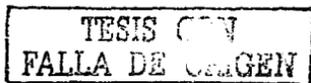
Por otra parte se observo que la analgesia es aceptable en los dos grupos (EVA 4-6) desde el inicio posoperatorio pero se intensifica mas en el grupo del ketorolac a los 60 min. 50% de los pacientes y se sostiene hasta los 420 minutos 80% de los pacientes

Con el diclofenac el porcentaje de casos que alcanza valores de 4 a 6 se eleva hasta los 240 minutos en el 45 % de los pacientes. Se alcanzan valores 0 (EVA sin dolor) solo en 5% en ambos grupos pero persiste mas en el del Ketorolac.

Quizás esto se debe a que las concentraciones plasmáticas del fármaco aumentan llegando valores óptimos en la circulación (7). Nosotros descartamos una posible remorfinitización por que las dosis de fentanil utilizada no fue a mayor a 2.3 mcg/kg hr.

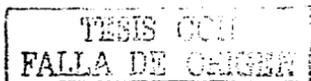
El tiempo analgesico resulto ser similar en ambos grupos sin haber diferencia estadística importante.

En conclusión el ketorolac en infusión es una buena alternativa para el manejo del dolor posoperatorio en cirugía de colecistectomía bajo anestesia general balanceada ya que es mejor que el diclofenac.



REFERENCIAS BIBIOGRAFICAS.

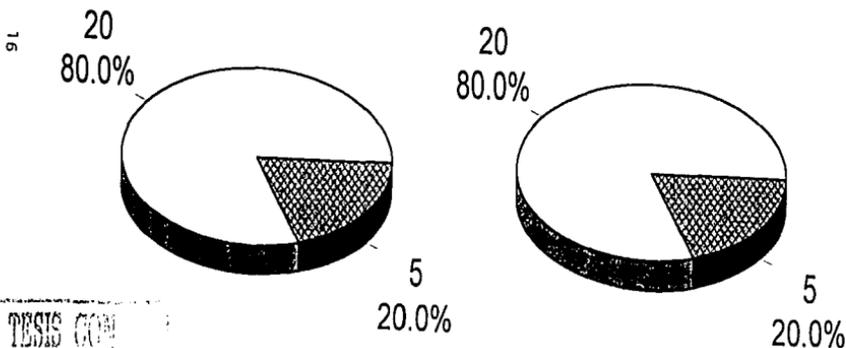
1. Fugarolas G W, Carballar L A, Prado PF y col: Control del dolor postoperatorio. Rev. Mex. Anest. 1990; 13:79-100.
2. Katz J, Melzack R: Conceptos actuales en el control del dolor agudo Clínicas de Anestesiología de Norteamérica. México: Ed. Nueva Editorial Interamericana, S.A. de CV. 1992: 243-246.
3. Kehlet H, Surgical Stress : The role of Pain and Analgesia. J. Anaesth 1989; 63:189-195.
4. Sorkins LS: Pain: Pathways and spinal modulation. Anesthesiology Clinics of North America . Vol 7 No 1 1989 pp17-32
5. Miller R.D: Anestesia 4ta Madrid España, Edit Harcourt brace 1998; Vol II: 2263-2281
6. O'Hara D.A: Antiinflamatorios no esteroideos inyectables. Clínicas de Anestesiología de Norteamérica México: Ed. Nueva Editorial Interamericana, S.A. de CV. Vol. 4 1993 p 847-854
8. Micaela MT Buckley R, Brogden N: Ketorolac, A review of its pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Potential. Drugs 1990; 39 (1): 86-109.
9. Ready L B, Brown B, Histahigen L: Evaluation of intravenous Ketorolac Administered by bolus or infusion for Treatment of postoperative pain Anesthesiology 1994; 80 1277-1286.
10. Powell I, Noble DW ,Douglas E, Spence AA: Compararison of IM Ketorolac and Morphine for pain relief control after cholecystectomy. Br.J Anaesth 1990; 63 448-455.
11. Flores JA, Villegas FA, Estudio comparativo ketorolac vs buprenorfina IV para analgesia postoperatoria inmediata en pacientes sometidos a colecistectomia simple Rev. Mex. Anest. 1997; 20: 173-179.
12. Parker RK, Holtman B: Use of Ketorolac after lower abdominal Surgery effect on analgesic requirement and surgical outcome Anesthesiology 1994; 80:6-12.
13. Goodman, Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica 8va ed. México, Edit Panamericana ;1991: p 652.
14. Rorarius MG, Suominen P: Diclofenac y ketoprofen for pain treatment after elective cesarean section. Bristsh Journal of Anaesthesia 1993; 70: 293-297.
15. Stein A, Ben Dov, Finkel B, Mecz Y, Kitzes R, Lurie A Single-dose intramuscular ketorolac versus diclofenac for pain management in renal colic Am J. Emerg Med 1996 julio ;14(4):385-7
16. Wool C, Prandoni P, Polistena P, Roul A. Ketorolac suppositories in the treatment of neoplastic pain: a randomized clinical trials versus diclofenac. Current Therapeutic Reseach 1991;49:854-61
17. Minotti V, Betti M, Ciccarese G, Fumi G, Tonato M, A double-blind study comparing two single-dose regimens of ketorolac with diclofenac in pain due cancer. Pharmacotherapy 1998 may-jun;18(3):504-8..



ANEXOS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 1.
DICLOFENAC vs. KETOROLAC EN INFUSION INTRAVENOSA PARA ANALGESIA
POSTOPERATORIA EN COLECISTECTOMIA BAJO ANESTESIA GENERAL BALANCEADA



TESIS CON
FALLA DE CUBRIM

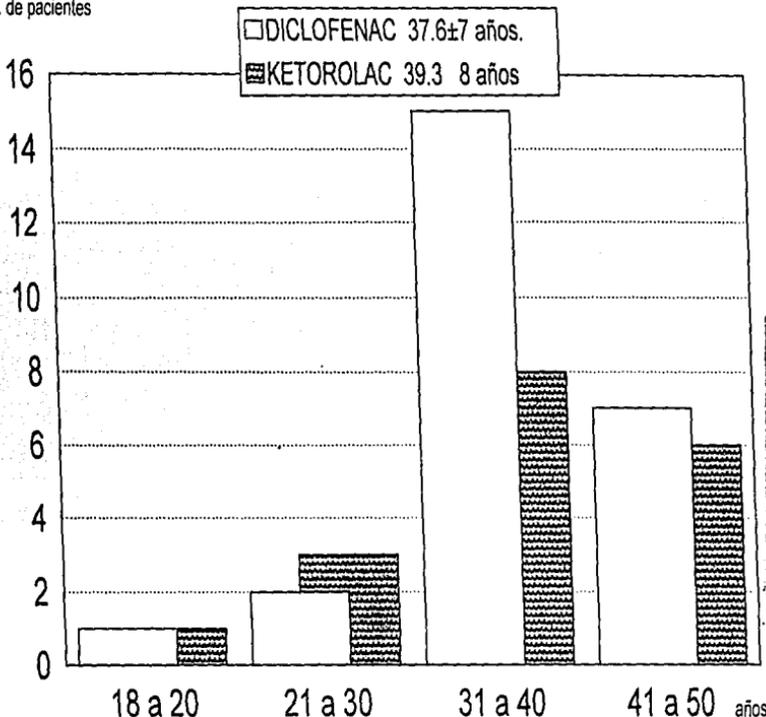
P=1.0000

DISTRIBUCION POR SEXOS Y GRUPO

HOSPITAL GENERAL MILPA ALTA 1999

FIGURA 2
 COMPARACION DICLOFENAC vs. KETOROLAC EN INFUSION INTRAVENOSA PARA ANALGESIA
 POSTOPERATORIA EN COLECISTECTOMIA BAJO ANESTESIA GENERAL BALANCEADA

No. de pacientes



HISTOGRAMA POR GRUPOS DE EDAD Y ANALGESICO POSTOPERATORIO

TESIS CON
 FALTA DE...

17

Figura 3.

COMPARACION DICLOFENAC vs. KETOROLAC EN INFUSION INTRAVENOSA PARA ANALGESIA POSTOPERATORIA EN COLECISTECTOMIA BAJO ANESTESIA GENERAL BALANCEADA

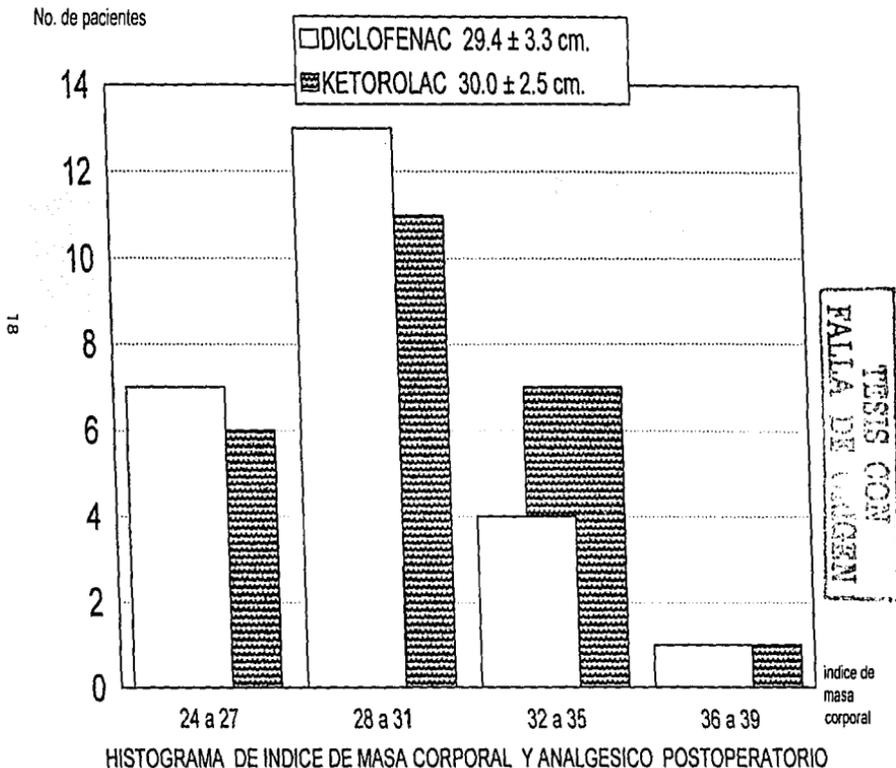
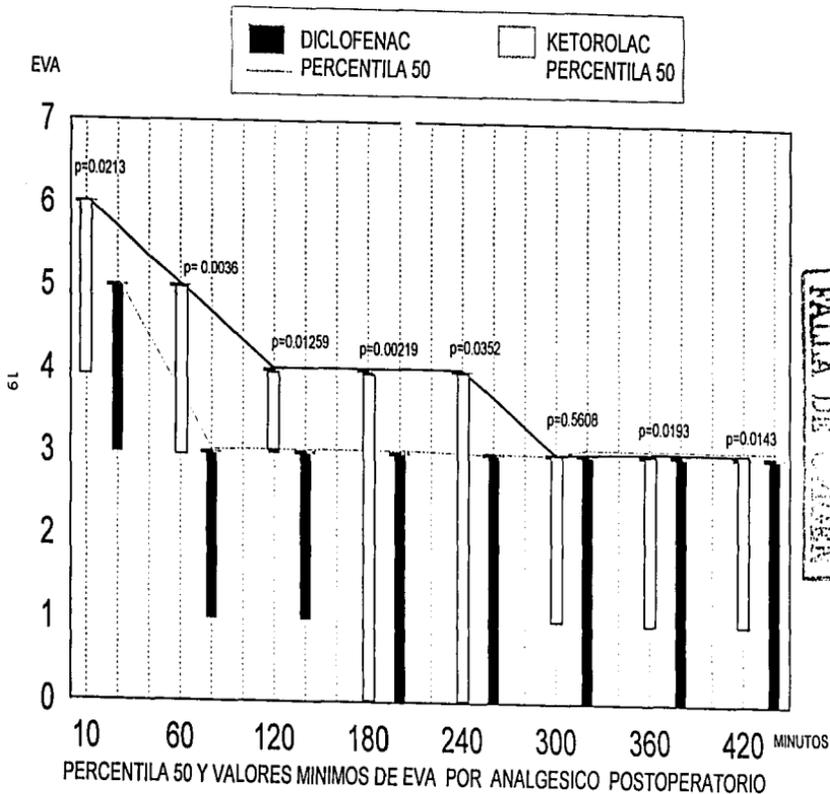


Figura 4
 COMPARACION DICLOFENAC vs. KETOROLAC EN INFUSION INTRAVENOSA PARA ANALGESIA
 POSTOPERATORIA EN COLECISTECTOMIA BAJO ANESTESIA GENERAL BALANCEADA



TESIS CON
 FALTA DE CUBRIR

ESTA TESIS NO DEBE SER
 REPRODUCIDA SIN EL
 ASIENTO DE LA BIBLIOTECA

Figura 5
 COMPARACION DICLOFENAC vs. KETOROLAC EN INFUSION INTRAVENOSA PARA ANALGESIA POSTOPERATORIA EN
 COLECISTECTOMIA BAJO ANESTESIA GENERAL BALANCEADA

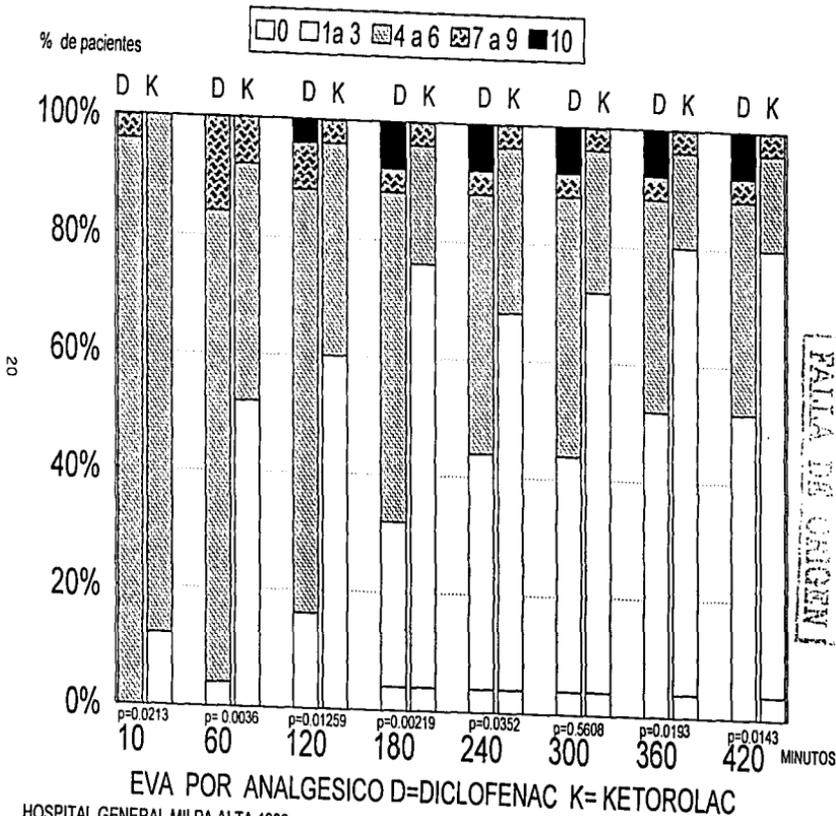
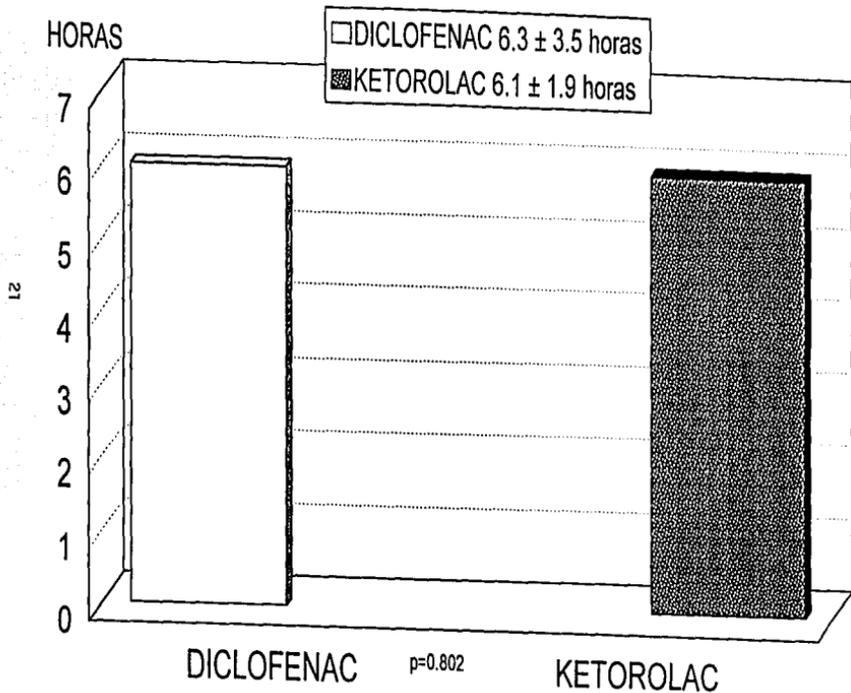


Figura 6

COMPARACION DICLOFENAC vs. KETOROLAC EN INFUSION INTRAVENOSA PARA ANALGESIA POSTOPERATORIA EN COLECISTECTOMIA BAJO ANESTESIA GENERAL BALANCEADA

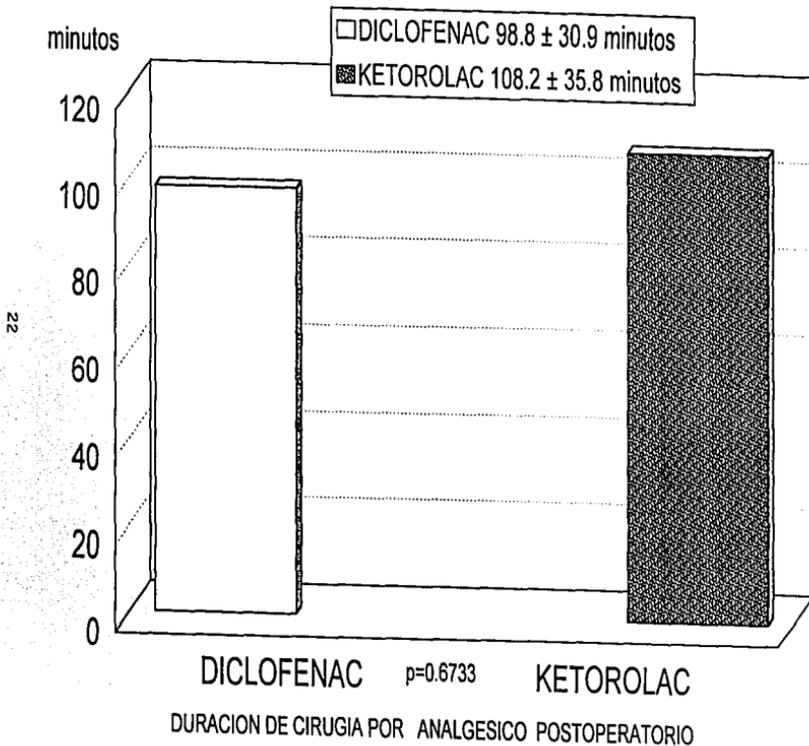


DURACION EN HORAS HASTA LA NUEVA DOSIS DE ANALGESICO POSTOPERATORIO

HOSPITAL GENERAL MILPA ALTA 1999

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 1
COMPARACION DICLOFENAC vs. KETOROLAC EN INFUSION INTRAVENOSA PARA ANALGESIA
POSTOPERATORIA EN COLECISTECTOMIA BAJO ANESTESIA GENERAL BALANCEADA



HOSPITAL GENERAL MILPA ALTA 1999

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN