

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**Unidad Médica: HOSPITAL GENERAL “TACUBA”
Servicio de Anestesiología**

**TRATAMIENTO DEL DOLOR POSTOPERATORIO EN
CIRUGÍA DE CORTA ESTANCIA CON KETOROLACO
TROMETAMINA SUBLINGUAL Y DEXAMETASONA
VERSUS DICLOFENACO IV**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
ANESTESIOLOGIA**

P R E S E N T A

M en C. JAVIER PEREYRA VENEGAS

**ASESOR DE TESIS: ANESTESIOLOGO FRANCISCO GONZALO BUTRON
LÓPEZ**

**MÉXICO D.F.
2006**

AGOSTO



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

Por este conducto hago manifiesto mi sincero agradecimiento:

- Al Dr. Francisco Gonzalo Butrón López por su paciencia e incondicional apoyo durante el curso de Anestesiología y en la dirección de la presente Tesis.
- Con especial agradecimiento a mi maestro y amigo el Dr. Cesar Alberto Villaverde Pedraza por su amistad y apoyo.
- Mi agradecimiento sincero a la Dra. Patricia Mendoza por su desinteresado apoyo y comprensión cuando más lo necesite.
- A la Universidad Nacional Autónoma de México mi “Alma Mater”
- A mis compañeros Arturo Aranda y Salvador Ramírez “TOTO”

DEDICO ESTA TESIS:

- Mi Esposa María de Lourdes Zamudio Guzmán por su amor, comprensión y apoyo
- A mis hijos Mónica Citlalli y Javier Eduardo
- A mis Padres y mis hermanos

INDICE

	Página
RESUMEN	4
ABSTRACT	5
INTRODUCCIÓN	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
HIPÓTESIS	15
OBJETIVO GENERAL	16
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
MATERIAL Y MÉTODOS	16
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN	26
CONCLUSIONES	27
BIBLIOGRAFÍA CITADA	28
ANEXOS	30

RESUMEN

Dentro de las técnicas de analgesia preventiva para tratar el dolor postoperatorio, esta incluido el uso de drogas analgésicas no esteroideas. El presente estudio fue diseñado para comparar el efecto analgésico del ketorolaco trometamina sublingual más dexametasona versus diclofenaco IV en el tratamiento del dolor postoperatorio empleando una técnica mixta de analgesia preventiva durante el postoperatorio de adultos sometidos a diferentes tipos de cirugía de corta estancia los cuales fueron divididos aleatoriamente en dos grupos de 20 sujetos cada uno. A los pacientes del grupo 1 media hora antes de iniciar la cirugía se les administraron 30 mg de ketorolaco sublingual y 8 mg de dexametasona IV y en el postoperatorio recibieron 30 mg de ketorolaco sublingual cada 8 hrs. durante 24 hrs. A los del grupo 2 media hora antes de iniciar la cirugía se les administro 75 mg de diclofenaco IV diluido en 100 ml de solución fisiológica y en el postoperatorio recibieron 75 mg de diclofenaco IV diluido en 100 ml de solución fisiologica a las 12 hrs. Posteriores a la administración de la primera dosis.

Durante las primeras 24 hrs del periodo postoperatorio la intensidad del dolor se medio utilizando una escala visual análoga sin que se requirieran la administración de una dosis de rescate en ningún caso. **Resultados** el análisis de varianza indicó que durante las primera 12 hrs del periodo postoperatorio la combinación de ketorolaco sublingual más dexametasona produjo una mayor disminución del dolor ($p < 0.05$) cuando se le comparó con la producida por el diclofenaco. Sin que se presentaran diferencias significativas en los signos vitales estudiados FC, FR y TA.

Palabras clave: analgesia preventiva, ketorolaco sublingual, diclofenaco

SUMMARY

Background Among the preemptive analgesic techniques for postsurgical pain is the use of conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs. This study compared the analgesic effect of ketorolac tromethamine + dexametasone versus diclofenac IV as a preemptive analgesic technique for the treatment of postsurgical pain. 40 adult patient undergoing different types of surgery were randomly assigned to one o two groups, 20 subjets each. Patient in group 1 received 30 mg of ketorolac sub-tonge half hour before surgery. Postoperatively, they received 30 mg ketorolac PO every 8 hours. Patient in group 2 received 75 mg diclofenac IV sub-tonge half hour before surgery, followed after surgery by 75 mg diclofenac PO every 12 hours for 24 hours, pain intensity was measured every 24 hours using a visual analogue scale. When the intensity of pain was very high a rescue opioid was used. **Results** variance analysis indicated that, through 12 hours after surgery, ketorolac tromethamine but dexametasone achieved less pain ($p<0.05$) compared to diclofenac. **Conclusions:** ketorolac tromethamine + dexametasone provide better analgesia that diclofenac IV.

Key word: Preemptive analgesia, ketorolac , diclofenac.

INTRODUCCIÓN

La Internacional Association for the study of Pain (IASP) define el dolor agudo como un desagradable y compleja constelación de experiencias, preceptuales y emocionales relacionadas con respuestas autónomas producidas por daño a estructuras somáticas o viscerales (Aldrete, J.A. et al. 2004)

El control del dolor postoperatorio aun representa el día de hoy un reto al que se enfrentan a diario los anesthesiólogos, algólogos y otros profesionales de la salud ya que a pesar de las continuas innovaciones farmacológicas y los incesantes avances tecnológicos su tratamiento continua siendo en términos generales inadecuado, por lo cual los pacientes pueden experimentar sufrimientos injustificados e incrementar el riesgo de sufrir complicaciones postoperatorias endocrino-metabólicas, respiratorias, cardiovasculares gastrointestinales y psicológicas relacionadas con el dolor: (Martínez Vázquez de Castro, J. , Torres, J. 2000. , Jáuregui, L. A., 2001. , Miller, R. D. 1993).

Se sabe que la intensidad del dolor tiene relación con factores físicos, psíquicos y emocionales como la ansiedad, aprensión y miedo ante la intervención quirúrgica, así como aspectos de la personalidad, factores sociales, culturales e interpersonales, experiencias quirúrgicas previa etc. Que hacen muy difícil lograr un tratamiento adecuado del dolor postoperatorio.

La prevalencia, intensidad y duración del dolor que experimenta un paciente después de una intervención quirúrgica son variables poco conocidas probablemente debido a que aun no existen suficientes trabajos de investigación o bien porque muchos de los que existen no han sido adecuadamente diseñados para correlacionar las diversas variables implicadas en el dolor que se presenta durante y después de cada intervención quirúrgica, en este sentido podemos encontrar reportes en la literatura como los de Aldrete, J.A. et al. 2004 donde reporta una prevalencia de dolor postoperatorio en USA de aproximadamente 70%, Martínez-Vázquez de Castro, J. y Torres, LM. 2000 donde señalan una prevalencia de dolor postoperatorio de moderado a severo a finales de la década de los 80 de entre 30 y el 75%, Aubrun y colab. 1993. los cuales reportan que un 58% de los pacientes presentan dolor moderado o severo en el momento de abandonar la sala de recuperación postanestésica.

Dentro de los esfuerzos de investigación realizados con el fin obtener un manejo adecuado del dolor agudo postoperatorio destacan en 1989, la publicación de los resultados de Wall y Wolf que dio lugar a la aparición del concepto de analgesia preventiva (Mártinez, J. 2000) la cual se desarrollo bajo la hipótesis de que al administrar el analgésico antes de producir el estímulo nociceptivo quirúrgico se prevendría o reduciría la memoria del estímulo doloroso a nivel del sistema nervioso. La base de la analgesia preventiva proviene inicialmente de estudios realizados con animales en los que se demostró que la respuesta a un estímulo doloroso corto puede ser prevenida por la administración previa de AINES sistémicos, opioides o anestésicos locales o intratecales. De allí surgió la hipótesis de que la misma dosis de un analgésico por la misma vía seria más efectiva cuando se administra antes que cuando se hace después de la cirugía

Y aunque los estudios iniciales fueron alentadores estudios posteriores en humanos no han mostrados resultados concluyentes sin embargo hoy se sabe que la terapia limitada al periodo previo a la cirugía es insuficiente en muchos pacientes y la reacción inflamatoria de los tejidos dañados durante las cirugías puede ser tan grande que continúe produciendo estímulos nociceptivos tan importantes durante el postoperatorio que debe establecerse tratamiento analgésico postoperatorio hasta que los estímulos

periféricos hayan cesado. En consecuencia se puede decir que a partir de los datos de que disponemos en la actualidad no es posible dar aun una respuesta definitiva sobre la eficacia de la analgesia preventiva como tratamiento único pero es una importante opción de manejo del dolor postquirúrgico que debe considerarse.

Por otro lado, también podemos concluir que el tratamiento del dolor postoperatorio en general continua siendo inadecuado en la mayor parte del mundo debido a la prevalencia de una serie de conceptos erróneos que persisten en este campo como por ejemplo, que el dolor es una consecuencia inevitable de todo acto quirúrgico, que aun siendo desagradable resulta inocuo y de duración limitada, que si puede ser soportado por algunos pacientes lo puede ser por todos, etc. Este desconocimiento de las variables que influyen en la aparición del dolor postoperatorio y sus relaciones muy probablemente ha provocado que exista una gran variabilidad de criterios en la elección de la analgesia postoperatoria en cuanto al tipo de analgésicos utilizados, la vía de administración, intervalos de la dosificación, asociaciones entre analgésicos y utilización o no de derivados de la morfina etc.

Según la OMS el dolor se clasifica en dos tipos: nociceptivo (somático y visceral) y neuropático. El dolor somático se produce por estimulación de los nociceptores de la piel, hueso o partes blandas y clínicamente se manifiesta como un dolor sordo continuo y bien localizado. Mientras que en el dolor visceral hay una activación de los nociceptores por infiltración, compresión, distensión, tracción o isquemia de las vísceras pélvicas, abdominales o torácicas, espasmo de la musculatura lisa de la víscera hueca etc. Que clínicamente produce un dolor mal localizado, profundo y opresivo que puede acompañarse de un cortejo vegetativo (nausea, vómitos, sudoración, taquicardia y aumento de la tensión arterial).

El dolor neuropático esta producido por una lesión del sistema nervioso por compresión tumoral, infiltración de un nervio periférico o medula espinal o por una lesión nerviosa o medular secundaria a cirugía radioterapia o quimioterapia. se manifiesta clínicamente como un dolor intenso, sensación de escozor o quemazón. Asociado en ocasiones a pérdida de la sensibilidad o con hiperalgesia, alodinia o paroxismos de sensaciones urentes o descargas eléctricas provocadas por potenciales de acción espontáneos.

EVALUACIÓN DEL DOLOR

En humanos la respuesta al dolor es expresada generalmente de forma verbal. Los procedimientos para evaluarlo se clasifican en tres grupos (Araujo Gómez, et al. 2004) Métodos verbales, evaluaciones conductuales y métodos que miden variables fisiológicas como la tensión arterial, la frecuencia cardiaca, la frecuencia respiratoria etc. Los métodos verbales son probablemente los más utilizados, estos pueden ser de tres tipos: historia clínica, los auto-informes y los auto-registros. Los auto-informes (que evalúan las impresiones subjetivas de las personas) constituyen el grupo de mayor objetividad en la cuantificación de la intensidad del dolor. Y generalmente usan escalas cuantitativas. En ellas el paciente hace una valoración global de su dolor. Son de fácil aplicación y tienen niveles de fiabilidad aceptables, aquí se incluyen las escalas verbales, las numéricas y las analógico-visuales. En las verbales categóricas, el sujeto escoge el adjetivo o el adverbio que más se ajusta a las características de su dolor: ligero, intenso, insoportable. En las escalas numéricas las personas escogen un número

del uno al diez, donde Cero es la ausencia de dolor y diez es el máximo dolor soportable. En las escalas visuales analógicas (EVA) el enfermo marca un punto que corresponde a la intensidad del dolor en un segmento de 10 cm cuyos extremos están clasificados como mínima y máxima intensidad del dolor respectivamente. (Araujo, A.M. 2004).

BASES FISIOLÓGICAS Y MOLECULARES DEL DOLOR

Es conocido que los estímulos nociceptivos producidos en respuesta a la lesión tisular producida durante una cirugía provocan en el postoperatorio una respuesta sistémica caracterizada por la liberación de múltiples sustancias proinflamatorias y de mediadores de la inflamación, producidos en el tejido dañado como bradiquininas, prostaglandinas, potasio, iones hidrógeno, citoquinas, histamina, serotonina, catecolaminas, glutamato, aspartato, sustancia P, leucotrienos etc (Tanner, K.D. en Borsook, D. 1997). Los cuales se manifiestan clínicamente por la presencia de dolor, hipertermia, hipermetabolismo, leucocitosis, inmunosupresión y elevación de hormonas anabólicas y catabólicas.

La generación del dolor es resultado de una cascada de eventos que se unen y forman una respuesta estructurada que se conoce como nocicepción la cual comprende diferentes mecanismos de percepción e integración cerebral que incluyen la transducción, la transmisión, la modulación y la percepción.

Durante la transducción el estímulo doloroso se transforma en los receptores de una señal eléctrica en una respuesta química y se transmite de las terminales nerviosas a las neuronas (aférente primaria) de los ganglios dorsales y posteriormente a las neuronas localizadas en las laminas de Rexed I, II III y V de la médula espinal que contienen fibras mielinizadas alfa y gama y fibras C no mielinizadas. La transmisión se refiere a la propagación del impulso doloroso desde la periferia y medula espinal hasta el cerebro a través de los tractos espinotalámico, espinoreticular y espinomesencefálico hasta el núcleo ventrolateral y de allí a un amplio abanico de zonas cerebrales. Durante la modulación se produce una atenuación o amplificación de la señal dolorosa mediante un mecanismo de excitación o de inhibición. En el primero las neuronas liberan neurotransmisores excitadores que acentúan el dolor (sustancia P, glutamato, neurocinina A etc.) o bien que lo disminuyen (opioides endógenos, noradrenalina, serotonina, ácido gama aminobutírico, glicina etc.)

La percepción es la sensación de dolor se produce a nivel de estructuras cerebrales como la corteza somatosensorial, tálamo, sistema límbico etc.

El mecanismo por el cual los mediadores de inflamación interactúan con los receptores del dolor, es mediante sensibilización o bien mediante activación. Estos receptores recientemente descubiertos en colon, vejiga y articulaciones llamados nociceptores durmientes porque no pueden ser activados en tejidos normales si no existe fenómeno inflamatorio.

La sensibilización de los receptores dolorosos es un elemento común en todos los tipos de dolor (agudo y crónico) también se descubrió recientemente que la sensibilización de receptores C-polimodales y los receptores durmientes es, no solo muy importante en la generación del dolor agudo, sino que es el evento primario en la transmisión del mismo. En general los receptores pueden ser sobre-regulados o sub-regulados, coincidiendo lo primero con hiperalgesia y lo segundo con inhibición del dolor.

Como se menciona, aunque son muchos los mediadores generados durante la inflamación, algunos de ellos pueden activar y otros sensibilizar a los nociceptores en la aférente primaria. In vivo, uno de los mediadores inflamatorios más importantes que sensibilizan a los nociceptores de la aférente primaria son las prostaglandinas E_2 y las I_2

(PGE₂ y PGI₂); estos mediadores de la inflamación son capaces de ocupar receptores específicos, acoplados a proteínas G, de los que se sabe existen al menos cuatro tipos, por ejemplo cuando la PGE₂ ocupa el receptor EP2 el receptor se acopla positivamente a la adenilciclase elevando la concentración intracelular de AMPc mimetizando los efectos sensibilizantes de las PGE₂ a estímulos térmicos. Por otro lado hay evidencias que indican la probable existencia de dos vías de en las que está implicada la presencia de segundos mensajeros en la sensibilización de los nociceptores inducida por mediadores inflamatorios.

Con base en lo anteriormente mencionado, los medicamentos analgésicos pueden ser clasificados en medicamentos que inhiben la aparición del dolor originado en receptores previamente sensibilizados, bloqueando su activación (como anestésicos locales, antihistamínicos etc.), y medicamentos que actúan previniendo la sobre-regulación funcional de los nociceptores, como el ketorolaco, el diclofenaco, ibuprofen, indometacina etc. Y los medicamentos sub-reguladores funcionales de nociceptores que pueden ejercer su acción en forma directa (morfina, meperidina, ketorolaco, diclofenaco, ketoprofen etc. O en forma indirecta mediante la estimulación del sistema de liberación de arginina/óxido nítrico/GMPc (dipirona) o mediante la liberación de opiáceos endógenos (clonidina) (Jáuregui, L. A. et al. 2001).

AINES

Los AINEs forman un grupo numeroso de fármacos que comparten acciones terapéuticas y efectos adversos. No producen depresión respiratoria, no inducen tolerancia ni dependencia física. Su eficacia analgésica es limitada (ya que presentan un “efecto techo”) y no dosis dependiente, pues el incremento de la dosis puede prolongar el efecto, pero no produce más analgesia y aumenta la incidencia de efectos secundarios.

La acción analgésica de los AINES es básicamente periférica al inhibir la síntesis de prostaglandinas e impedir la sensibilización de los nociceptores aferentes primarios (Butrón López, F.G. et al. 2005). A nivel celular se han propuesto que presentan mecanismos más específicos como: interferencia con la activación de neutrófilos, (inhibiendo la quimiotaxis y la agregación), estimulación de la vía óxido nítrico- GMPc (rompiendo el equilibrio AMPc /GMPc a nivel del nociceptor) y la inhibición de la liberación de las citocinas a través de su acción sobre el factor de necrosis tumoral alfa. (Rivera Ordóñez, A. 2006). Y usados de manera preventiva disminuyen la activación de los receptores N-metil-D-aspartato implicados en la hiperalgesia producida por la PGE₂.

Por otro lado es probable que las enzimas COX1 y COX2 tengan una expresión basal en el sistema nervioso central a nivel de los cuerpos de las neuronas aferentes primarias encargadas de llevar mensajes dolorosos de la periferia hasta el asta dorsal de la médula. Esto sugiere que los AINES a nivel central podrían impedir la sensibilización de las neuronas medulares y supra-medulares permitiendo la modulación (inhibición) central del dolor. Otra teoría de cómo los AINES producen analgesia por vía central sugiere que el proceso inflamatorio y el dolor, están mediados por segundos mensajeros dentro de las neuronas como el AMPc y el GMPc. Otra teoría sugiere que los AINES presentan un isómero dextrógiro y uno levógiro, donde la forma levógira tiene propiedades antiinflamatorias y analgésicas a nivel central, mientras que la dextrógira tiene poco efecto sobre las prostaglandinas periféricas. Lo que podría sugerir que la analgesia

producida por los AINES pudiera ser independiente de la síntesis de prostaglandinas (Rivera Ordóñez, 2006).

Podemos considerar que los AINEs pertenecen a una gran familia formada por entidades químicas diversas como son los salicilatos, indoles, fenamatos, oxicams, coxibs, p-aminofenoles, pirazolidinedionas y derivados de los ácidos propionicos y fenilacético. En el grupo de los indoles tenemos analgésicos como el ketorolaco trometamina que se introdujo en la práctica clínica en 1990 (Butrón López, F. G. et al. 2004) y cuya potencia analgésica es tan grande que se puede comparar a la producida por la morfina y la meperidina pero que tiene una actividad antiinflamatoria y antipirética débil, no genera tolerancia, ni efectos de abstinencia o depresión respiratoria e inhibe la síntesis de prostaglandinas (mediante el bloqueo de la vía de la ciclooxigenasa) sin que presente ningún efecto sobre los receptores de los opiáceos, su vida media plasmática es de 5.3 hrs. en adultos jóvenes y de 6.1 horas en pacientes de edad avanzada. La farmacocinética del ketorolaco nos indica que una dieta alta en grasa disminuye la velocidad pero no el grado de absorción y por lo tanto no altera la biodisponibilidad absoluta. Su analgesia máxima se observa de 45 a 90 minutos después de alcanzada la Cmax. (Supradol monografía)

Este fármaco puede alterar las pruebas de coagulación después de 72 horas de uso continuo, y la inhibición de la agregación plaquetaria desaparece en el transcurso de 24 a 48 hrs. posteriores a la suspensión del fármaco, se une casi totalmente a las proteínas plasmáticas, tiene una vida media de eliminación de cuatro a seis horas. Su excreción por orina es aproximadamente de 90% el 10 % se excreta sin modificaciones y el resto en forma de conjugado glucuronidado. Este fármaco está indicado para administrarse por lapsos breves (no exceder de 5 días) y no es recomendable para uso en dolor crónico.

Sus efectos adversos más comunes son somnolencia, mareos, cefalea, dolor gastrointestinal, dispepsia, náusea, dolor en el sitio de la inyección (Goodman & Gilman, 2003).

El Diclofenaco sódico, es un AINE derivado del ácido fenilacético cuya potencia analgésica es substancialmente mayor que la de la indometacina y el naproxeno y otros AINEs, también es un inhibidor de la ciclooxigenasa, además es capaz de disminuir las concentraciones intracelulares de ácido araquidónico libre en los leucocitos. Después de ingerirlo las concentraciones máximas en plasma se alcanza en términos de 2 a 3 hrs. Presenta un notable efecto de primer paso, de tal manera que a nivel sistémico se detecta solo un 50% del fármaco, se une a las proteínas plasmáticas en un 99% y su vida media en plasma es de una a dos horas. Tiende a acumularse en el líquido sinovial lo cual explica la duración de efecto terapéutico que es más larga que su vida media plasmática. El diclofenaco se metaboliza en el hígado por acción de la isozima de la subfamilia CYP2C del citocromo P450.

Este fármaco se aprobó en USA para el tratamiento sintomático a largo plazo de algunos padecimientos músculo esqueléticos que producen dolor agudo y crónico (Goodman & Gildman, 2003.)

El efecto antinociceptivo del diclofenaco puede ser revertido por la naloxona. La naloxona también revierte el efecto del diclofenaco inyectada localmente en las áreas talámicas e hipotálamicas involucradas en la transmisión del dolor (Bjorkman, 1995) lo cual podría implicar, que parte de los efectos antinociceptivos del diclofenaco incluyen componentes del SNC. Parte de los efectos antinociceptivos parecen ser mediados por opioides inhibitorios, serotonina y/o otros sistemas de neurotransmisores.

Es importante considerar que el dolor inflamatorio es diferente de otros tipos de dolor transmitido por nociceptores como por ejemplo estímulos mecánicos y otros, esto es probable que suceda porque el dolor inflamatorio se produce en neuronas de bajo umbral y porque el dolor inflamatorio necesita de dos tipos de sustancias. 1) sustancias que deben activar el nociceptor y 2) sustancias que sensibilicen al nociceptor para que las primeras actúen es decir sustancias que disminuyan el umbral.(Acuña Mourin, M. 2002)

Las evidencias experimentales indican que los AINES interfieren con la nocicepción asociada con la activación de receptores NMDA espinales. Este efecto incluye una acción inhibitoria sobre los mecanismo espinales del oxido nítrico. Los efectos antinociceptivos supraespinales de los AINES pueden ser explicados posiblemente por una acción análoga (Bjorkman, 1995).

EL OXIDO NITRICO Y LA INFLAMACION

Una serie de estudios sugieren que el oxido nítrico participa de alguna manera en el proceso de nocicepción por lo que se ha propuesto que alteraciones en su producción participarían en la modulación del dolor abriendo la posibilidad de que manipulaciones en la vía de la arginina GMPc podrían ser útiles para el tratamiento de diferentes estados de dolor. La complejidad de los mecanismos que participan en la regulación de la expresión genética de las diferentes enzimas de la familia de las oxido nítrico sintetasas, la producción cuantitativa diferente de oxido nítrico dependiente de la enzima y de la célula donde se genera, así como la diferente respuesta de las neuronas excitatorias e inhibitorias ante el ON ha determinado que no se tenga bien definido el papel exacto del ON en la modulación del dolor por lo que existe un campo muy amplio de experimentación para definir el papel del ON en relación con el dolor, ya que el conocimiento de este permitiría la manipulación de la vía arginina GMPc .

La relajación de la fibra muscular lisa de la pared vascular da origen a una vasodilatación directa el agente que desencadena este proceso fue en un principio conocido como factor de relajación derivado del endotelio EDRF descubierto por Furchgott y Zawadzki en 1980 tras comprobarse que el EDRF influía en el tono vascular general y en particular en el flujo sanguíneo cerebral se demostró que este factor tenía las mismas características funcionales que el oxido nítrico o las de un compuesto estrechamente relacionado con el, El oxido nítrico (NO), se forma a partir del átomo de nitrógeno guanidino terminal de la arginina, por la enzima oxido nítrico sintetasa de la cual se han identificado 2 isoformas principales, bajo condiciones fisiológicas normales, la isoforma constitutiva dependiente de calcio (cNOS) esta presente en numerosas células incluidas las endoteliales y neuronas. Durante un estado inflamatorio o en presencia de endotoxinas y cinicinas, la isoforma (iNOS) o inducible se expresa en numerosas células incluidas células endoteliales, células del músculo liso y macrófagos. La cNOS produce niveles bajos de oxido nítrico que regulan muchos procesos homeostáticos, pero la iNOS produce grandes cantidades de oxido nítrico que favorecen la producción de factores proinflamatorios y citotóxicos. Se ha observado que la dexametasona inhibe la expresión de la iNOS in vitro e in vivo sin afectar la cNOS. Lo cual teóricamente implica una menor producción de factores proinflamatorios y citotóxicos (Salvemini, D. 1995).

El efecto del ON es probablemente debido a su capacidad para activar la enzima ciclooxigenasa por un mecanismo diferente al de los AINES pero aun desconocido.

Como se menciona el ON es producido por una familia de enzimas llamadas Oxido nítrico sintetasas NOS, las cuales se han clasificado de diferentes formas hasta que la XIV reunión internacional sobre la nomenclatura farmacológica del ON y compuestos relacionados las clasifico en al menos dos isoformas una la constitutiva (cNOS) y la otra la inducida (iNOS). Con la denominación cNOS identificamos a su vez dos isoformas, una denominada endotelial o tipo III y la otra denominada neuronal nNOS o tipo I por encontrarse preferentemente en el cerebro, medula espinal y sistema nervioso periférico finalmente la isoforma iNOS inducida por estímulos inmunológicos.

La cNOS actuaría tanto en la célula endotelial como en las neuronas del sistema nervioso transformando la L-arginina en citrulina y produciendo equimolarmente el ON siendo su actividad dependiente de Ca^{2+} / calmodulina. En la célula endotelial la isoforma eNOS actuaría como transductor agonista modulando la síntesis de ON dependiendo de la concentración intracelular de Ca^{2+} .

El ON es un gas con propiedades de los radicales libres que actúa como una molécula mensajera de gran inestabilidad y vida corta, difundiendo por cualquier punto de la membrana de la célula productora, para actuar intracelularmente sin requerir cualquier tipo de transportador de membrana, en caso de que la diana sea la célula muscular lisa que forma la pared vascular estimula la guanilato ciclasa soluble para catalizar la síntesis de GMPc y con ello inducir la relajación muscular y por ende la vasodilatación regulando el flujo y la presión sanguínea.

La acción analgésica de los AINES es preferentemente periférica al inhibir la síntesis de prostaglandinas e impidiendo la sensibilización de los nociceptores aferentes primarios. A nivel celular se han propuesto mecanismos más específicos como: a) intervención con la activación de neutrófilos inhibiendo la adherencia de los neutrófilos b) estimulación de la vía oxido nítrico – GMPc: se ha demostrado que, a nivel del nociceptor, existe un equilibrio entre el simpático (AMPc) y el parasimpático (GMPc). Cuando un estímulo nocivo provoca la liberación de bradicinina, esta estimula la liberación de PGE2 y aminas simpáticas, las cuales provocan aumento del AMPc, rompiendo el equilibrio y apareciendo el dolor. Ferreira y cols. han demostrado que la liberación de oxido nítrico determina un incremento de GMPc, con lo cual se establece el equilibrio AMPc-GMPc a nivel del nociceptor (Rivera Ordoñez A. 2006) c) Bloqueo de las citocinas las cuales son inhibidas indirectamente por los AINES a través de su acción sobre el factor de necrosis tumoral alfa.

Al parecer las enzimas COX1 y COX2 presentan una expresión basal a nivel del sistema nervioso central. Específicamente en los ganglios raquídeos la COX-1 y la COX-2 se expresan en los pequeños cuerpos de neuronas aferentes primarias encargadas de llevar mensajes dolorosos de la periferia hasta el asta dorsal de la medula espinal.

Para que las prostaglandinas provoquen efectos en las células, es necesario que se unan a moléculas especializadas que se encuentran en la superficie de las membranas. Estas moléculas son análogas a muchos receptores asociados a proteínas G y su activación por las prostaglandinas da lugar a modificaciones de los niveles intracelulares de calcio, AMP cíclico y fosfato de inositol.

Los receptores se encuentran en las neuronas aferentes primarias y sus terminales axonales en la medula, así como neuronas medulares ubicadas donde los axones hacen sinapsis.

Los AINES tienen un mecanismo de acción común inhibiendo a la ciclooxigenasa bloqueando la producción periférica y central de prostaglandinas; a nivel central impiden la sensibilización de las neuronas medulares y supramedulares, permitiendo la modulación (inhibición) central del dolor.

Estudios realizados sugieren varias teorías por las cuales los AINES producen analgesia por vía central: Una de estas teorías sugiere que el proceso inflamatorio y el dolor están mediados por segundos mensajeros dentro de las neuronas como el AMPc y GMPc.

Otra teoría menciona que los AINES presentan una forma levógira y una dextrógira y que la forma levógira tiene propiedades analgésicas y antiinflamatorias a nivel central, mientras que la forma dextrógira tiene poco efecto sobre las prostaglandinas periféricas lo que podría sugerir que al menos parte de la analgesia provocada por los AINES podría ser independiente de la síntesis de prostaglandinas.

Otra área de investigación es la relación de la COX y óxido nítrico. Tanto la COX como la sintetasa del óxido nítrico, tienen isomorfos constitutivos e inducibles, es probable que el ON active la COX2 aumentando la producción de PGE2, de hecho el ON es un importante modulador de la actividad COX y tiene un papel importante en la regulación del proceso inflamatorio. Una gran cantidad de compuestos que afectan la COX-2, y a la óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS) o a ambas están en estudio como agentes antiinflamatorios potenciales, un claro ejemplo es el diclofenaco (Rivera Ordoñez A. 2006)

Altos niveles de PGs pro-inflamatorias pueden producirse en presencia de ON. Este efecto del ON es probablemente debido a su capacidad para activar la enzima COX por un mecanismo desconocido. En contraste la inhibición de altos niveles de producción de ON por inhibidores de la NOS se ha establecido que disminuye la producción de PGs in Vitro y en modelos ex vivo (Salvemini D. et col. 1995)

La injuria quirúrgica provoca entre otras cosas un rompimiento masivo de membranas celulares ocasionando una gran liberación de ácido araquidónico el cual ya no puede ser recapturado como normalmente ocurre desencadenándose el proceso inflamatorio.

Para que se desencadene la cascada de mediadores de la inflamación es necesaria una enzima la fosfolipasa A2 la cual es bloqueada por los corticoides, La fosfolipasa A2, cataliza la formación de ácido araquidónico que a su vez promueve en las células migratorias como los macrófagos la producción y liberación de otros mediadores de la inflamación.

De modo que podemos encontrar mediadores que estimulan directamente el nociceptor y otros que lo sensibilizan. Por otro lado existen evidencias de que el proceso inflamatorio y el dolor hiperálgico y por lo tanto también la analgesia y la acción antiinflamatoria, se lleva a cabo a nivel de los segundos mensajeros AMPc, y GMPc. Por lo tanto podríamos decir que inflamación quiere decir injuria, liberación de ácido araquidónico, liberación de mediadores, estímulo de células migratorias etc.

Si existen sustancias que son capaces de aumentar el AMPc – Ca²⁺ dentro de la célula, haciendo salir el ión K⁺ de la misma produciendo hiperálgica, entonces es probable que drogas que sean capaces de aumentar el GMPc, podrían actuar como analgésicos, este es el caso de la dipirona, el diclofenaco, la morfina cuaternaria el flibiprofeno etc.

Destaca también la importancia de las aminas simpáticas en el proceso inflamatorio las cuales actúan estimulando el aumento de AMPc, de ahí que las drogas bloqueadoras del simpático como los beta bloqueadores probablemente actúen inhibiendo el proceso inflamatorio.

Estudios sobre la expresión de gene c-fos a nivel neuronal han mostrado que la disminución de la expresión del c-fos se correlaciona con una potente acción antiinflamatoria (por ejemplo se ha determinado que el ketoprofeno disminuye poderosamente la expresión de c-fos lo que se correlaciona con su efecto analgésico).

Otro asunto a considerar es la memoria celular, por ejemplo si se mantiene la hiperalgesia por muchos días, la neurona “aprende y memoriza” este proceso a través de la expresión de genes y puede continuar hiperalgesica el resto de su vida. Probablemente la expresión de uno o varios genes, modifique y acabe estimulando proteínas reguladoras responsables del mantenimiento de la nocicepción.

La expresión de uno o varios genes tiene gran importancia en la memoria celular porque si este se expresa continuamente por un período de tiempo de varios días (más de 15 días) la célula “aprende” y de ese modo estímulos que antes no desencadenaban dolor ahora si lo desencadenan. Esta es la plasticidad de la neurona periférica que “aprende” a evocar fácilmente el dolor.

Hoy es motivo de discusión si el mecanismo de acción analgésica es exactamente el mismo mecanismo que el de la acción antiinflamatoria.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se sabe que el dolor posquirúrgico se puede clasificar como dolor de tipo inflamatorio por lo tanto es importante determinar si la administración previa a la cirugía de ketorolaco trometamina un AINES con alto poder analgésico pero poco poder antiinflamatorio sumado a una dosis única de dexametasona IV un esteroide con gran potencia antiinflamatoria previa a la cirugía tendría un efecto analgésico mayor que la administración preventiva de diclofenaco IV un AINES que presenta una mayor potencia antiinflamatoria que analgésica para tratar el dolor postoperatorio en cirugías de corta estancia en las que básicamente se lesionan tejidos blandos y que producen dolor de intensidad moderada a severa (hemorroidectomías, fistulotomías, OTB, plastia inguinal, RTUP, artroscopias diagnosticas, biopsias, lavados quirúrgicos, Cistoscopias etc.)

JUSTIFICACIÓN

A pesar del gran número de trabajos sobre analgesia peri operatoria en los que se utilizan AINES para tratar el dolor postoperatorio de intensidad moderada a severa que han sido publicados aun persiste una gran variabilidad de criterios en la elección en cuanto al tipo de analgésicos utilizados, vía de administración, tiempo de inicio del tratamiento, intervalos de la dosificación, asociaciones entre analgésicos etc. que indican la necesidad de continuar con la investigación en este campo con el fin de unificar criterios. Por lo cual consideramos que es necesario continuar realizando trabajos de investigación que permitan comparar la eficacia analgésica de los AINES y sus asociaciones con otros fármacos antiinflamatorios, así como la calidad de la analgesia cuando el tratamiento se inicia de manera preventiva y se continúa en el postoperatorio inmediato, y por otro lado también es importante conocer la eficacia clínica de algunos AINES con vías de administración diferentes de las tradicionales como es el caso del ketorolaco sublingual (un fármaco relativamente nuevo en México) en una muestra de población de mexicanos ya que la mayoría de estudios clínicos de los fármacos se realizan en poblaciones de países del primer mundo, así mismo es importante establecer si la asociación de dos fármacos con propiedades analgésicas y antiinflamatorias que utilizan mecanismos antiinflamatorios diferentes son capaces de proporcionar una calidad y un grado de analgesia superior que cuando se utiliza un AINES tradicionalmente usado en el tratamiento del dolor agudo y crónico como es el diclofenaco.

HIPÓTESIS

Hipótesis nula (H_0):

Cuando se inicia el tratamiento del dolor pos quirúrgico en cirugías de corta estancia de manera preventiva ya sea con ketorolaco trometamina por vía sublingual mas dexametasona IV o con diclofenaco por vía intravenosa, la calidad y grado de la analgesia es igual con ambos analgésicos.

Hipótesis alterna (H_A):

Cuando se inicia el tratamiento del dolor postoperatorio en cirugías de corta estancia de manera preventiva con ketorolaco trometamina sublingual más dexametasona IV, la calidad y el grado de analgesia es mayor que cuando el dolor se trata de manera preventiva únicamente con diclofenaco por vía intravenosa, debido a que la dexametasona complementa el débil efecto antiinflamatorio del ketorolaco inhibiendo la producción de sustancias proinflamatorias y citotóxicas a través de una vía alterna a la de las prostaglandinas (vía del oxido nítrico)

OBJETIVO GENERAL

Los objetivos generales de este trabajo son proponer un criterio de manejo para el dolor agudo en cirugías de corta estancia, contribuir al estudio del manejo del dolor y disminuir la probabilidad de que se presenten complicaciones postoperatorias relacionadas con el dolor.

OBJETIVO ESPECIFICO

El objetivo específico de nuestro estudio es comparar la eficacia analgésica del ketorolaco trometamina administrado por vía sublingual más un bolo único de dexametasona IV cuando se inicia su administración antes del estímulo quirúrgico y se continúa en el postoperatorio inmediato frente al diclofenaco administrado en bolo por vía intravenosa también de manera preventiva en algunos tipos de cirugías de corta estancia que producen dolor de moderado a severo, bajo el supuesto de que la potente acción antiinflamatoria de la dexametasona complementará la actividad antiinflamatoria del ketorolaco, mediante inhibición de la producción de sustancias proinflamatorias a través de una vía alterna a la de las prostaglandinas (vía del óxido nítrico) por lo esperamos que la calidad y el grado de analgesia sea mayor que cuando el dolor pos quirúrgico se trata únicamente con diclofenaco por vía intravenosa aun si este es asimismo administrado de forma preventiva.

MATERIAL Y MÉTODOS

Durante el periodo comprendido entre los meses de julio y agosto de 2006 previa obtención del consentimiento informado del paciente se estudiarán 40 pacientes adultos de ambos sexos, los cuales serán divididos aleatoriamente en dos grupos de 20 individuos cada uno. Las siguientes son características comunes a ambos grupos: serán pacientes programados para cirugía electiva de entre 18 y 60 años, riesgo ASA I–II Una vez hecho lo anterior y si además cumplen los criterios de inclusión y exclusión, los pacientes serán asignados aleatoriamente a uno de los grupos. Todos los pacientes serán instruidos en el manejo de una escala visual análoga (EVA) con rango de 0 a 10 para la asignación de la intensidad del dolor, en la que 0 = ausencia de dolor y 10 = el dolor más intenso.

A los pacientes del Grupo 1 (keto - dexta) para tratarles el dolor posquirúrgico en las primeras 24 horas posteriores a la cirugía, se les administrará cada 6 horas por vía sublingual una tableta de ketorolaco trometamina de 30 mg, (iniciando con la primera dosis 30 minutos antes de iniciar la cirugía) más 8 mg de dexametasona IV dosis única. A los pacientes del Grupo 2 (diclo), para tratarles el dolor posquirúrgico, se les administrara como lo indica el fabricante 75 mg de diclofenaco sódico, diluido en 100 ml de solución salina fisiológica por vía intravenosa iniciando la su administración 30 minutos antes de iniciar la cirugía, y posteriormente se les administrara una segunda dosis diluida como se indico anteriormente 12 horas después de la primera dosis (Rosentein, S. E. (2003).

En ambos grupos, utilizando la escala visual análoga, se registrará la intensidad del dolor cada 6 hrs. contando el tiempo a partir de la administración de la primera dosis, se pedirá a los pacientes que registren según la EVA la intensidad del dolor cada 6 hrs. antes de administrar la dosis analgésica siguiente durante las primeras 24 hrs. posteriores a la cirugía. Registrando la TA, la frecuencia cardíaca y la frecuencia respiratoria antes de utilizar la escala de EVA. En caso de que el paciente manifieste dolor insoportable se administrara un dosis de analgesia de rescate con metamizol a dosis de 2 g. en infusión o 10 gr nalbufina (5 g subcutaneo y 5 g IV) y se excluirá del protocolo

Grupos de estudio

Grupo 1: Ketorolaco trometamina vía sublingual más dexametasona

Grupo 2: Diclofenaco vía intravenosa.

Grupo problema

Grupo 1 manejado con ketorolaco trometamina más dexametasona

Grupo testigo

Grupo 2 manejado con diclofenaco.

Tamaño de la muestra

Un total de 40 pacientes, divididos aleatoriamente en 20 pacientes para cada grupo.

Criterios de inclusión

- Pacientes adultos de ambos sexos con edades de 18 a 60 años
- Pacientes programados para cirugía electiva
- Riesgo Asa I-II

Criterios de exclusión

- Pacientes < de 18 o > de 60 años
- Pacientes con discrasias sanguíneas, cardiópatas, nefrópatas o diabéticos descompensados
- Pacientes con historia previa de úlcus gástrico o duodenal
- Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a AINES
- Pacientes que estén recibiendo anticoagulantes
- Pacientes con síndrome de poliposis nasal

Criterios de eliminación

- Pacientes que presentes eventos adversos importantes o que requieran dosis de rescate.

Análisis estadístico

La intensidad del dolor según la EVA, la edad, peso, talla, presión arterial y frecuencias cardiaca y respiratoria serán consideradas como variables de intervalo o continuas a las cuales se les calcularán promedios y desviaciones estándar (DE). Las frecuencias de eventos adversos serán consideradas como variables discontinuas.

Métodos matemáticos para el análisis de los datos

Los promedios de las variables de intervalo se compararon entre grupos mediante la prueba paramétrica de análisis de varianza (ANOVA). Todo valor crítico de las pruebas con $P < 0.05$ se considero estadísticamente significativo. Para los análisis estadísticos se empleo The Program. Primer of Biostatistics. Version 5.0.

RESULTADOS

Los datos demográficos de la muestra estudiada se muestran en el cuadro 1 donde se observa que se estudiaron pacientes con una edad promedio de 50 años donde la proporción por sexo fue aproximadamente del 50% .

Cuadro 1 datos demográficos

Mujeres	46.1 %
Hombres	53.8%
Edad promedio	50 años

Los resultados del alivio del dolor según la escala visual análoga (EVA) para el grupo experimental (ketorolaco más dexametasona) y el grupo control (Diclofenaco) medidas cada 6 hrs. Durante las 24 hrs. Posteriores al evento quirúrgico se muestran en el cuadro 2 y 3

Cuadro 2 Escala visual análoga de dolor (EVA) Ketorolaco más dexametasona

Tiempo Máximo	Media	Desviación estándar	Error estándar		mediana	Mínimo
6 hrs.	0.93	1.28	0.33	0	0	3
12 hrs.	1.33	1.59	0.41	1	0	4
18 hrs.	1.33	1.63	0.42	1	0	6
24 hrs	0.86	0.99	0.25	1	0	3

Cuadro 3 Escala visual análoga de dolor (EVA) Diclofenaco

Tiempo Máximo	Media	Desviación estándar	Error estándar		mediana	Mínimo
6 hrs.	3.81	1.72	0.51	4	1	6
12 hrs	3.54	1.63	0.49	4	1	7
18 hrs	2.09	1.57	0.47	2	0	5
24 hrs	1.09	1.22	0.36	1	0	3

Cuando se compararon los promedios del grado de analgesia entre el grupo tratado con ketorolaco más dexametasona versus el del diclofenaco, la prueba de ANOVA (cuadro 4) mostró que durante las primeras 12 hrs. Del postoperatorio el ketorolaco más dexametasona produjo una mayor disminución del dolor que la obtenida con el diclofenaco ($p < 0.05$). Pero no se presentaron diferencias estadísticamente significativas en las 12 hrs. siguientes ($p > 0.05$)

Cuadro 4 Prueba de ANOVA para el EVA

Tiempo	F	P
6 hrs.	24.05	0.001
12 hrs.	12.01	0.002
18 hrs.	1.42	0.240
24 hrs.	0.280	0.600

Durante el periodo de estudio se determinaron la tensión arterial, la frecuencia cardiaca y la frecuencia respiratoria. De los pacientes del grupo experimental y control

En el cuadro 5 y 6 se pueden observar la media y la desviación estándar de la tensión arterial sistólica obtenida cada 6 hrs. En las primeras 24 hrs. Después del evento quirúrgico en el grupo experimental (ketorolaco más dexametasona) y en el grupo control (diclofenaco)

Cuadro 5 Tensión Arterial Sistólica (Ketorolaco más dexametasona)

Tiempo Máximo	Media	Desviación estándar	Error estándar	mediana	Mínimo
6 hrs 130	117.7	9.99	2.58	120	99
12 hrs. 160	121.5	14.43	3.72	120	100
18 hrs 140	118.1	11.38	2.93	120	100
24 hrs 130	117.3	7.98	2.06	120	110

Cuadro 6 Tensión Arterial Sistólica (Diclofenaco)

Tiempo Máximo	Media	Desviación estándar	Error estándar	mediana	Mínimo
6hrs. 140	122.6	9.29	2.80	120	110
12 hrs. 140	120.1	12.09	3.64	120	100
18 hrs 160	124.6	15.89	4.79	120	110

24 hrs 160	124.5	15.72	4.74	120	110
---------------	-------	-------	------	-----	-----

Cuando se compararon los promedios de la tensión arterial sistólica entre el grupo tratado con ketorolaco más dexametasona contra el de diclofenaco, la prueba de ANOVA no mostró diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) entre los dos grupos como se observa en el cuadro 7

Cuadro 7 Prueba de ANOVA para la Tensión Arterial Sistólica

Tiempo	F	P
6 hrs.	1.62	0.216
12 hrs.	0.07	0.790
18 hrs.	1.48	0.235
24 hrs.	2.35	0.139

En el cuadro 8 y 9 se observa la media y la desviación estándar de la tensión arterial diastólica obtenida en el grupo tratado con ketorolaco más dexametasona y en el grupo tratado con diclofenaco, medido cada 6 hrs. durante las 24 hrs. posteriores al evento quirúrgico.

Cuadro 8 Tensión Arterial Diastólica (Ketorolaco más dexametasona)

Tiempo Máximo	Media	Desviación estándar	Error estándar	mediana	Mínimo
6 hrs.	73.2	8.86	2.29	75	57
12 hrs.	72.2	5.58	1.44	70	60
18 hrs.	73	9.15	2.36	70	60
24 hrs.	74.6	6.39	1.65	70	90

Cuadro 9 Tensión Arterial Diastólica (diclofenaco)

Tiempo Máximo	Media	Desviación estándar	Error estándar		mediana	Mínimo
6 hrs	80	10.25	3.09	80	70	95
12 hrs.	77.7	10.34	3.11	80	70	90
18 hrs	80	10.25	3.09	80	65	95
24 hrs	76.3	6.74	2.03	80	70	90

Cuando se compararon los promedios de la tensión arterial diastólica entre el grupo tratado con ketorolaco más dexametasona contra el de diclofenaco, la prueba de ANOVA no mostró diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) entre los dos grupos como se observa en el cuadro 10

Cuadro 10 Prueba de ANOVA para la Tensión Arterial Diastólica

Tiempo	F	P
6 hrs.	3.28	0.083
12 hrs.	3.06	0.090
18 hrs.	3.36	0.079
24 hrs.	0.43	0.510

En el cuadro 11 y 12 se pueden observar la media y la desviación estándar de la frecuencia cardiaca obtenida cada 6 hrs. En las primeras 24 hrs. Después del evento quirúrgico en el grupo experimental (ketorolaco más dexametasona) y en el grupo control (diclofenaco)

Cuadro 11 Frecuencia Cardiaca (ketorolaco más dexametasona)

Tiempo Máximo	Media	Desviación estándar	Error estándar		mediana	Mínimo
6 hrs	74.8	10.82	2.79	72	52	90
12 hrs	74.8	9.17	2.36	78	55	92
18 hrs	72.13	10.22	2.63	70	54	92
24 hrs	71.8	10.1	2.60	66	56	98

Cuadro 12 Frecuencia Cardiaca (Diclofenaco)

Tiempo Máximo	Media	Desviación estándar	Error estándar		mediana	Mínimo
6 hrs	73.64	15 .42	4.64	72	52	96
12 hrs	72.55	13. 31	4.01	75	52	90
18 hrs	70.82	13. 66	4.11	68	53	95
24 hrs	69.64	13 .08	3.94	70	52	90

Cuando se compararon los promedios de la frecuencia cardiaca entre el grupo tratado con ketorolaco más dexametasona contra el de diclofenaco, la prueba de ANOVA no mostró diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) entre los dos grupos como se observa en el cuadro 13

Cuadro 13 Prueba de ANOVA para la Frecuencia Cardiaca

Tiempo	F	P
6 hrs.	0.05	0.820
12 hrs.	0.26	0.610

18 hrs	0.08	0.720
24 hrs.	0.23	0-630

En el cuadro 14 y 15 se observa la media y la desviación estándar de la frecuencia respiratoria obtenida en el grupo tratado con ketorolaco más dexametasona y en el grupo tratado con diclofenaco, medido cada 6 hrs. durante las 24 hrs. posteriores al evento quirúrgico.

Cuadro 14 frecuencia Respiratoria (Ketorolaco más Dexametasona)

Tiempo Máximo	Media	Desviación estándar	Error estándar		mediana	Mínimo
6 hrs.	15.3	3.33	0.86	14	11	22
12 hrs.	15.8	3.57	0.92	15	11	22
18 hrs.	15.3	2.69	0.69	14	12	20
24 hrs.	14.6	2.29	0.59	14	12	20

Cuadro 15 frecuencia Respiratoria (Diclofenaco)

Tiempo Máximo	Media	Desviación estándar	Error estándar		mediana	Mínimo
6 hrs.	17.5	3.93	1.18	20	11	22
12 hrs.	17.4	2.54	0.76	18	12	20
18 hrs.	16.7	2.72	0.82	18	12	20

24 hrs.	17.2	2.90	0.87	18	13	22
---------	------	------	------	----	----	----

Cuando se compararon los promedios de la frecuencia respiratoria entre el grupo tratado con ketorolaco más dexametasona contra el de diclofenaco, la prueba de ANOVA no mostró diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) entre los dos grupos como se observa en el cuadro 16

Cuadro 16 Prueba de ANOVA para la Frecuencia Respiratoria

Tiempo	F	P
6 hrs.	2.38	0.130
12 hrs.	1.60	0.210
18 hrs.	1.70	0.200
24 hrs.	6.54	0.017

DISCUSION

Los resultados obtenidos en la muestra de población utilizada en este estudio mostraron una distribución por sexos aproximadamente del 50% respectivamente lo cual es deseable ya que los resultados pueden ser extrapolados de manera más adecuada a la población general de pacientes del Hospital General Tacuba.

Los datos obtenidos mediante la escala visual análoga de dolor (EVA) que se observan en los cuadros 2, 3 y 4 permiten afirmar que el grado (y calidad) de la analgesia obtenidos con la asociación de ketorolaco trometamina y dexametasona fueron mayores que los obtenidos cuando los pacientes fueron tratados únicamente con diclofenaco IV durante las primeras 12 hrs. Del postoperatorio, sin embargo no presentaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en las 12 hrs. Sigüientes. Estos resultados resultan importantes debido a que el periodo de mayor

dolor en las cirugías de corta estancia se sitúa precisamente en las primeras 12 hrs. Del postoperatorio.

Los resultados previamente comentados probablemente se expliquen a partir de que el dolor que presentan los pacientes pos operados es considerado como un dolor de tipo inflamatorio el cual es producido por la injuria quirúrgica la cual provoca un rompimiento masivo de membranas celulares produciendo una liberación excesiva de ácido araquidónico (un componente estructural de la membrana) que no puede ser recapturado con lo cual se inicia el proceso inflamatorio. Sin embargo para que se desencadene la cascada de mediadores de la inflamación es necesaria la activación de la fosfolipasa A2 que además de catalizar la formación de ácido araquidónico promueve en los macrófagos la producción y liberación de otros mediadores de la inflamación y al ser bloqueada por la dexametasona el proceso inflamatorio se detiene o se disminuye. El bloqueo de este proceso inflamatorio por la dexametasona es además potencializado por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (PGs) realizado por los AINES en este caso por el ketorolaco el cual disminuye como se menciono la síntesis de prostaglandinas específicas como las PGs E2 y la I2 relacionadas con la hiperalgesia. Y si además consideramos que la dexametasona como lo sugieren algunas evidencia experimentales inhibe la expresión de una isoforma de la enzima oxido nítrico sintetasa la iNOS responsable de la producción de grandes cantidades de oxido nítrico (Salvemini, D. y colabs. 1995) el cual se ha determinado que participa en el proceso de la nocicepción al favorecer la producción de factores pro inflamatorios y citotóxicos además de que altera la modulación del dolor a nivel neuronal, es explicable que la asociación de la dexametasona y el ketorolaco disminuya el proceso inflamatorio provocado por la injuria quirúrgica en mayor medida que el diclofenaco a pesar de que este AINES también se considera capaz de alterar a las iNOS (Rivera Ordoñez, A. 2006) de inhibir la síntesis de prostaglandinas a nivel periférico, e inclusive sorprendentemente se ha encontrado que el diclofenaco debe probablemente parte de sus efectos antinociceptivos a nivel del SNC a su relación con opioides inhibitorios que actúan en áreas talámicas e hipotalámicas involucradas en la transmisión del dolor ya que el efecto antinociceptivo del diclofenaco puede ser revertido por la naloxona (Bjorkman, 1993).

Los cuadros del 5 al 16 en los que se muestran las medias, desviaciones estándar y los resultados del análisis de varianza (ANOVA) de los signos vitales estudiados (TA, FC y FR) en el grupo control y experimental no mostraron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) probablemente porque los paciente de los 2 grupos estudiados no presentaron una puntuación alta en la escala del EVA que pudiera reflejarse en una alteración de los signos vitales estudiados lo cual pudiera confirmar que tanto el diclofenaco como la combinación de ketorolaco trometamina más dexametasona son opciones adecuadas para el tratamiento del dolor postoperatorio en cirugías de corta estancia pero recalando que la combinación de ketorolaco mas dexametasona es significativamente superior al diclofenaco para tratar el dolor posquirúrgico en cirugías de corta estancia en pacientes de ambos sexos.

CONCLUSIONES:

- 1.- La administración de ketorolaco sublingual cada 8 hrs. y una dosis única de dexametasona administradas media hora antes del evento quirúrgico permite obtener una excelente calidad analgésica en las primeras 12 hrs. posteriores a la realización de cirugías de corta estancia.
- 2.- La asociación de ketorolaco sublingual y dexametasona proporciona mayor calidad analgésica que la obtenida únicamente con diclofenaco IV.
- 3.- Es probable que la mayor calidad analgésica obtenida al asociar ketorolaco sublingual con dexametasona este en relación directa con la inhibición de la producción de grandes cantidades de óxido nítrico y fosfolipasa A2 producida con la dexametasona.
- 4.- La ausencia de diferencias estadísticamente significativas en los signos vitales estudiados (TA, FC y FR) en los pacientes de los dos grupos probablemente se deben a que a que los pacientes no presentaron en general valores altos en la escala EVA de dolor y por lo tanto no hubo repercusión a nivel de las constantes vitales estudiadas.
- 5.- El dolor producido por la injuria quirúrgica es un dolor de tipo inflamatorio por lo cual disminuyendo el proceso inflamatorio se reduce el dolor en el postoperatorio debido a que probablemente el mecanismo de la analgesia y de la inflamación sean análogos.

BIBLIOGRAFÍA CITADA

- Acuña Mourin M. 2002 Mecanismo de acción de los analgésicos antiinflamatorios no opioides (ANOP) III Congreso estudiantil Virtual de Ciencias Médicas CEV 2002
- Aldrete, J. A., Guevara López, U., Capmourteres, E. M. (2004). Texto de Anestesiología Teórico – Práctica. 2ª edición. El Manual Moderno. México D.F. pp 447-460
- Araujo, A.M., Gómez, M. , Pascual, J. et al. (2004). Tratamiento del dolor en el paciente oncológico. Anales Sis. San. Navarra. Vol. 27 supl. 3 pp 63-75 ISSN 1637-6627
- Bjorkman R. (1995) Central antinociceptive effects of non-steroidal antiinflammatory drugs and paracetamol. Experimental studies in rat. Acta Anaesthesiol. Scand. Suppl. pp 103: 1-4
- Butrón López, F.G, Gómez Blanco, L. A. Paz García, D. Avila Castillo, A. Suárez Serrano, F. J. y García Zarco, J. (2004). Ketorolaco Trometamina y Parecoxib Sódico como Coadyuvantes de la Anestesia General Balanceada: sus Efectos Sobre los Requerimientos Transoperatorios de Citrato de Fentanilo. Revista Mexicana de anestesiología 27 (3): julio-Septiembre pp. 144-151
- Butrón López, F.G., Vásquez Labastida, A.B., Avila Castillo, A., Mendoza Ibarra, M.P., Suárez Serrano, F.J. , García Zarco, J. (2005). Analgesia preventiva del dolor postoperatorio con ketorolaco trometamina versus parecoxib sódico intramusculares en el preoperatorio y ketorolaco trometamina versus valdecoxib en el postoperatorio. Revista Mexicana de Anestesiología. 28 (1): pp. 27-31
- Hardman, J.G. y Limbird, L .E. Editores, Goodman Gilman, A. Editor consultor (2003). Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. México D.F. McGraw-Hill Vol. I décima edición pp 720-721
- Jáuregui, L. A. et al. (2001). Manual de Anestesiología. Instituto Nacional de Ciencias Médica y Nutrición. Primera edición. El Manual Moderno. México D.F. pp 663-665.
- Martínez-Vázquez de Castro, J. y Torres, L. M. (2000) Prevalencia del dolor postoperatorio. Alteraciones fisiopatológicas y sus repercusiones. Rev. Soc. Esp. Dolor. Vol. 7: pp 465-476
- Miller, R.D. (1993). Anestesia. 2ª edición Española Vol. II Ediciones Doyma S. A. Barcelona España pp 1944- 1954
- Ollé Fortuny, G et al. Ketorolaco frente a Tramadol: Estudio Comparativo de la Eficacia Analgésica en el Dolor Postoperatorio de Histerectomías Abdominales. [File://F:/keto.htm pp 1-9](#)

- Rivera Ordóñez, A. (2006). AINES: Su Mecanismo de Acción en el Sistema Nervioso Central. Artículo de revisión, Revista Mexicana de Anestesiología. . 29 (1): Enero-Marzo pp 36-40
- Rosentein Ster, E. (2003) Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. 49 edición México DF.. 2003 pp 3006
- Salvemini, D. , Pamela, T., Manning, Ben S. Zweifel, K.S. Connor, J. Currie, M.G. Needleman, P. Masferrer, J.L. (1995) Dual Inhibition of Nitric Oxide and Prostaglandin Production contributes to The Antiinflammatory Propieties of Nitric Oxide Synthase Inhibitors. J. Clin. Invest. Vol. 96, pp 301-308
- SUPRADOL (monografía) Laboratorios LIOMONT S.A. de C. V.
file: //F:/SUPRADOL.htm

CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS

Fecha _____ Cirugía _____

Nombre del paciente y No de expediente.

Sexo _____ Edad _____ ASA

Medida de la intensidad del dolor (EVA) a partir de la administración de la primera dosis.

Tiempo puntuación

6 hrs. _____
12 hrs. _____
18 hrs. _____
24 hrs. _____

Signos Vitales (Tensión arterial , frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria)

Tiempo	TA	FC	FR
6 hrs.	_____	_____	_____
12 hrs.	_____	_____	_____
18 hrs.	_____	_____	_____
24 hrs.	_____	_____	_____

Eventos adversos importantes

Dosis de rescate Si _____ No _____

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

México D. F. a _____ de _____ del

Yo _____ en
pleno

uso de mis facultades mentales autorizo al Hospital General Tacuba
ISSSTE y a sus médicos adscritos y residentes para que me incorporen a
su protocolo de investigación sobre tratamiento del dolor postoperatorio
en cirugía de corta estancia.

Se me ha explicado la naturaleza del protocolo de investigación, así como
los riesgos inherentes, efectos secundarios relacionados con los fármacos
utilizados así como los beneficios de su realización.

Así mismo se me ha explicado que los fármacos utilizados en este protocolo
de investigación se encuentran en el cuadro básico de medicamentos
autorizado por la Secretaría de Salud.

Nombre y firma del Paciente

Nombre y firma del testigo

Nombre y firma del médico

Nombre y firma del testigo