



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL GENERAL DE MORELIA DR MIGUEL SILVA

**Eficacia de la analgesia preventiva vs analgesia postoperatoria  
con ketorolaco endovenoso para el control de dolor en pacientes  
sometidas a OTB bajo bloqueo subaracnoideo**

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE:

**ANESTESIOLOGIA**

PRESENTA: DR. SILVESTRE MINCE ESTRADA

ASESORES: DRA. ANGELICA GARCIA GOMEZ  
DRA. SANDRA HUAPE ARREOLA

MORELIA MICHOACAN, MARZO DE 2014



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.

**DR. JESUS ANGEL VILLAGRAN URIBE**  
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL "DR MIGUEL SILVA"

---

**DR. JOSE LUIS ZAVALA MEJIA**  
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

---

**DR. ARNULFO DURAN MELGOZA**  
JEFE DE ANESTESIOLOGIA

---

**DR. SANTIAGO CORONA VERDUZCO**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ANESTESIOLOGIA

---

**DRA. ANGELICA GARCIA GOMEZ**  
ASESORA DE TESIS

---

**DRA. SANDRA HUAPE ARREOLA**  
ASESORA DE TESIS

---

**DR. SILVESTRE MINCE ESTRADA**  
RESIDENTE DE ANESTESIOLOGIA

---

#### DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS:

A DIOS, que es la luz que ilumina mi camino, y que me ha permitido caminar hasta aquí de mi vida profesional.

A mi madre, mi padre y hermanos, que han sido el pilar más grande que he tenido, han sido mi guía y mi impulso, a quien le debo todo lo que soy.

A mis maestros, compañeros residentes y personal de enfermería un agradecimiento sincero.

A la Dra. Angélica García y la Dra. Sandra Huape mis asesoras de tesis, por su apoyo, por su ayuda y disponibilidad conmigo, sin su ayuda no hubiera sido posible mi trabajo. Gracias por su amistad y confianza.



## Índice

<b>1. Resumen.....</b>	<b>6</b>
<b>2. Introducción.....</b>	<b>7</b>
<b>3. Pregunta de investigación.....</b>	<b>8</b>
<b>4. Marco teórico.....</b>	<b>8</b>
<b>5. Justificación.....</b>	<b>33</b>
<b>6. Hipótesis.....</b>	<b>34</b>
<b>7. Objetivos.....</b>	<b>35</b>
<b>8. Material y métodos.....</b>	<b>36</b>
<b>9. Análisis estadístico.....</b>	<b>44</b>
<b>10. Resultados.....</b>	<b>44</b>
<b>11. Discusión.....</b>	<b>51</b>
<b>12. Conclusiones.....</b>	<b>54</b>
<b>13. Bibliografía.....</b>	<b>55</b>
<b>14. Anexos.....</b>	<b>59</b>

## 1. Resumen.

La OTB es un procedimiento quirúrgico poco invasivo, el cual se asocia con diversos grados de dolor postoperatorio. Generalmente para su manejo se emplean AINEs en el postoperatorio inmediato, logrando con esto diversos grados de analgesia.

La analgesia preventiva es el tratamiento antinociceptivo que trata de prevenir la instauración de la sensación álgica. El desarrollo de la sensibilización central y de la hiperexcitabilidad se produce después de la incisión quirúrgica y dan lugar a la amplificación del dolor postoperatorio. Prevenir el establecimiento de un procesamiento central alterado mediante el tratamiento con analgésicos puede dar lugar a beneficios.

Material y métodos. Es un estudio clínico, prospectivo, doble ciego, comparativo, longitudinal y aleatorizado. El objetivo fue comparar la eficacia de la analgesia preventiva vs analgesia postoperatoria con ketorolaco en pacientes sometidas a OTB.

Se incluyeron 80 pacientes del sexo femenino, con indicación de OTB, ASA I-II, aleatorizadas en dos grupos de 40 pacientes cada uno. A las pacientes del Grupo I se les administro de forma anticipada, 30 mg de ketorolaco endovenoso (30 minutos antes de la cirugía). Las pacientes del Grupo II recibieron 30 mg de ketorolaco IV al término de la cirugía.

Resultados. La eficacia analgésica fue mayor para el grupo de la analgesia preventiva. El dolor se valoró mediante la escala de EVA, observándose una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.010$ ) entre ambos grupos. La PAD fue estadísticamente significativa al término de la cirugía y a los 30 minutos del postanestesico con un valor de ( $p < 0.044$ ) y ( $p < 0.013$ ) respectivamente, con la PAM se observó una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.040$ ) a los 30 minutos del postanestesico, la FC fue estadísticamente significativa ( $p < 0.040$ ) a las 6 horas del postanestesico. El tiempo quirúrgico fue mayor para el Grupo I observándose una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.010$ ). La duración de la estancia intrahospitalaria fue similar para ambos grupos.

Conclusiones. La eficacia analgésica fue mayor para el grupo de la analgesia preventiva, demostrándose de esta manera que el momento ideal para administrar el ketorolaco es antes de la incisión quirúrgica, ya que se inhibe la sensibilización central y la amplificación del dolor postoperatorio, dando menor respuesta simpática y menor estrés hemodinámico. No se observaron efectos secundarios.

Palabras clave: eficacia, AINES, ketorolaco, anestesia, analgesia, OTB.

## **2. Introducción.**

Las intervenciones ginecológicas como la oclusión tubaria bilateral (OTB) son frecuentes en el hospital general de Morelia Dr. Miguel Silva.

La OTB es un procedimiento quirúrgico simple, poco invasivo, sin embargo se asocia con diversos grados de dolor postoperatorio, desde leve hasta severo, por lo que en ocasiones es necesaria la administración de más de un analgésico, lo que a su vez nos puede llevar por un lado a mayor estancia intrahospitalaria de las pacientes y por otro, generar mayor carga económica para el hospital.

En nuestra institución la analgesia postoperatoria generalmente se maneja con un Analgésico Antiinflamatorio No Esteroideo (AINE) administrado en el transoperatorio o en el postoperatorio inmediato, logrando con esto diversos grados de analgesia.

El ketorolaco es un AINE ampliamente conocido y usado a nivel mundial, y es uno de los fármacos de elección para el manejo de dolor quirúrgico.

Y como es bien sabido, el 100% de las pacientes que se someten a algún tipo de cirugía presentarán dolor postoperatorio por lo que es necesario identificar el momento ideal para administración de analgesia para evitar o disminuir en lo máximo posible esta sensación desagradable secundaria al daño tisular, mediante bloqueo farmacológico de las vías nociceptivas, antes de que ocurra una estimulación intensa, reduciendo así el sufrimiento de las pacientes, fomentando la recuperación y acortando los días de estancia intrahospitalaria por medio de la supresión de reflejos de mala adaptación para incorporar a la paciente lo más temprano posible a sus actividades normales diarias.

A su vez esto nos permite reducir al mínimo el requerimiento de dosis de rescate con analgésicos, que si bien por un lado brindan analgesia, por otro se asocian con diversos efectos adversos, que van desde irritación en el sitio de la inyección, hasta shock anafiláctico y muerte, por lo que podemos decir, que una intervención antinociceptiva en el preoperatorio prevendrá o reducirá el dolor postoperatorio ya que evitará la sensibilización central, pudiendo de esta manera disminuir las dosis de analgesia empleada en el postoperatorio y sus efectos secundarios y por tanto mejorará su eficacia y seguridad.

### **3. Pregunta de investigación.**

**¿Cuál es el momento ideal para la administración de Ketorolaco en el tratamiento del dolor postoperatorio y es la analgesia preventiva más eficaz para el control del dolor postoperatorio en pacientes sometidas a oclusión tubaria bilateral con menos necesidad de administración de analgésicos de rescate?**

### **4. Marco teórico.**

El dolor constituye la primera causa general de consulta en la mayoría de las especialidades médicas, siendo además la causa más frecuente de sufrimiento e incapacidad que afecta seriamente la calidad de vida de millones de personas en el mundo.

El dolor es una de las experiencias humanas más apremiante y se caracteriza por ser subjetiva, variable de un individuo a otro. La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (I.A.S.P.), define el dolor como una experiencia sensorial y

emocional asociada con un daño tisular actual o potencial descrito en términos de daño (1).

El dolor postoperatorio es una variante del dolor agudo nociceptivo, originado a partir de una lesión, en este caso la herida quirúrgica que incluye piel, tejido y vísceras. Según Simón (1998) la intensidad del dolor postoperatorio no se ve influenciado por la raza, el sexo, la edad o por la existencia de operaciones anteriores, lo que influye es el tipo o localización de la incisión, factores emocionales psicológicos, la preparación preoperatoria, el lugar y la naturaleza de la operación (2).

El dolor postoperatorio se reconoce en la Unidad de Cuidados Post-Anestésicos (U.C.P.A.), por la afirmación subjetiva del paciente de que “duele”.

El dolor postoperatorio conlleva una serie de cambios fisiológicos y psicológicos en el paciente, que pudiera entorpecer la evolución satisfactoria de éste. Desde la aparición de la primera publicación en la que se demostraba el deficiente control del dolor en el postoperatorio hasta el día de hoy, se ha hecho poco para la solución del problema y aproximadamente el 75% de los pacientes operados reciben un tratamiento analgésico insuficiente (3). Según Bolívar (1997), está demostrado que el alivio adecuado del dolor en el intra y postoperatorio reduce la morbilidad, disminuye el tiempo de hospitalización y consecuentemente los gastos por este concepto.

El control satisfactorio del dolor posoperatorio es uno de los retos más importantes y comunes que permanecen sin resolver en el ámbito quirúrgico. La incidencia, intensidad y duración de dolor posoperatorio varían considerablemente de paciente a paciente, de una a otra intervención quirúrgica, e incluso de un hospital a otro (31, 32,33).

El objetivo fundamental del tratamiento adecuado del dolor postoperatorio, es proporcionar buena analgesia con un mínimo o ausencia de efectos secundarios.

Entre los procedimientos convencionales para tratar el dolor postoperatorio tenemos los bloqueos regionales, opiodes y antiinflamatorios no esteroideos (A.I.N.E.). Los más utilizados son los opiodes, pero debido a la excesiva propensión a los efectos secundarios y la adicción, dan lugar al actual tratamiento insuficiente del dolor, surgiendo los antiinflamatorios no esteroideos como una alternativa para el manejo del dolor postoperatorio.

La prevención del dolor postoperatorio comenzando antes, durante o después de la cirugía, suele disminuir la intensidad del dolor postoperatorio y los requerimientos farmacológicos para su tratamiento (2,3).

El descenso de la fecundidad ocurrido en México desde mediados de los años setenta es la manifestación más concreta del proceso de apropiación de la población mexicana de uno de los derechos humanos fundamentales: la libertad de decidir acerca de cuántos hijos tener y cuándo tenerlos.

Se estima que la fecundidad alcanzó su nivel máximo histórico a mediados de la década de los sesenta, cuando registró un nivel de 7.3 hijos promedio por mujer. En las siguientes décadas, los logros alcanzados en materia de salud y educación y en el mejoramiento de la condición social de la mujer, contribuyeron a impulsar la caída acelerada de la fecundidad. Desde entonces, la tasa global de fecundidad (TGF) disminuyó de casi seis hijos por mujer en 1974, a 2.2 hijos para el año 2006(4).

Actualmente, los métodos más usados son la Oclusión Tubaria Bilateral (OTB) y el Dispositivo Intrauterino (DIU); además son los que tienen mayor efectividad y tasa de continuidad. Existe un 12.3% de personas que prefieren los métodos

tradicionales, lo que indica la diversidad de formas que existen para decidir sobre la sexualidad y reproducción en la población.

### **Oclusión tubaria bilateral.**

Los primeros indicios de control natal datan de la antigua cultura egipcia, entre los años 1900 y 1100 aC, cuando se utilizaba, con fines anticonceptivos, una pasta elaborada a base de excremento de cocodrilo y de murciélago fermentado, miel y carbonato de sodio; esta pasta se aplicaba en la vulva de la mujer para evitar la concepción(11).

En 1834 apareció en los estudios médicos una técnica operatoria para evitar la concepción (12). Von Blundell hablaba entonces de la salpingectomía con fines anticonceptivos, ya que aún no se sabía que bastaba con la obstrucción de la permeabilidad tubaria para evitar la concepción.

El siglo XX vio surgir varios métodos anticonceptivos eficaces, como el dispositivo intrauterino, los anovulatorios hormonales y la vasectomía (12).

La OTB es un método anticonceptivo permanente para la mujer, que consiste en la oclusión tubarica bilateral de las trompas uterinas con el fin de evitar la fertilización, bajo condiciones habituales de uso, este método brinda protección anticonceptiva mayor al 99%(14). Este procedimiento está indicado para mujeres en edad fértil con vida sexual activa, nuligestas, nulíparas o multíparas que deseen un método permanente de anticoncepción (14).

La sobrepoblación mundial tiene sus consecuencias más graves en los países subdesarrollados; por tal motivo, la regulación de la fertilidad es uno de los aspectos prioritarios en la búsqueda de soluciones a la problemática actual.

La salud reproductiva lleva implícito el derecho del hombre y de la mujer a contar con información de planificación familiar y el acceso a métodos seguros, eficaces, disponibles y aceptables, así como el derecho a recibir servicios adecuados de atención de la salud que permitan embarazos y partos sin riesgos.

Los resultados de la ENSANUT 2012(13) señala un aumento en el uso de oclusión tubaria bilateral (OTB) o vasectomía (14.6%), que se incrementa de manera importante conforme aumenta la edad (20-29, 5.1%; 30-39, 17.1% y 40-49, 22.8%) (Tabla 1)(13).

	Última relación sexual							
	20-29 años		30-39 años		40-49 años		Total	
	Frecuencia*	%	Frecuencia*	%	Frecuencia*	%	Frecuencia*	%
<b>Hombre</b>								
Condón masculino	4 535.7	55.8	2 140.9	30.9	1 308.1	21.8	7 984.7	37.9
Hormonales <sup>d</sup>	603.7	7.4	359.1	5.2	105.2	1.8	1 068.0	5.1
Dispositivo Intrauterino	308.3	3.8	332.7	4.8	162.1	2.7	803.1	3.8
Otro <sup>e</sup>	466.2	5.7	761.3	11.0	617.3	10.3	1 844.8	8.8
Nada	2 841.1	35.0	3 781.8	54.6	3 968.3	66.2	10 591.2	50.3
<b>Mujer</b>								
Condón masculino	2 717.0	33.8	1 719.2	19.9	894.1	13.4	5 330.3	22.8
Hormonales <sup>d</sup>	1 001.7	12.5	563.0	6.5	268.2	4.0	1 832.9	7.9
Dispositivo Intrauterino	741.5	9.2	680.6	7.9	274.5	4.1	1 696.6	7.3
Oclusión tubaria bilateral/vasectomía	410.1	5.1	1 475.3	17.1	1 527.2	22.8	3 412.6	14.6
Otro <sup>f</sup>	164.0	2.0	214.9	2.5	136.2	2.0	515.1	2.2
Nada	3 363.9	41.9	4 229.8	49.1	3 665.4	54.8	11 259.1	48.2

**Tabla 1.** Distribución porcentual de población de 20 a 49 años de edad sexualmente activa, según uso de métodos anticonceptivos en la última relación sexual. México, ENSANUT 2012.

### **Anticoncepción posparto.**

La anticoncepción posparto es la estrategia que permite a la mujer en estado puerperal, posponer un nuevo embarazo o finalizar su vida reproductiva, mediante un método anticonceptivo ya sea temporal o permanente.

- Contribuye a proteger la salud materna e infantil
- Incrementa la calidad de vida y contribuye al bienestar de la pareja, la familia y la comunidad.
- Este método es de gran efectividad y seguro
- No afecta la sexualidad de la pareja
- No interfiere en la lactancia materna
- No provoca efectos secundarios a largo plazo
- Ayuda a proteger contra el cáncer de ovario
- Es gratuita en unidades médicas del sector público

La esterilización se realiza cuando la mujer no está embarazada. Si no utiliza algún método anticonceptivo, la esterilización se practicará en la primera fase del ciclo menstrual, para prevenir el llamado embarazo de la fase lútea. La esterilización posparto y durante la cesárea requiere una organización y técnicas particulares. En la esterilización posparto se han publicado fallos de la técnica y reversión de la esterilidad.

En un estudio se compara la eficacia de la electrofulguración con la de la técnica de Pomeroy en la oclusión tubaria bilateral (15). Las pacientes de mayor edad, si tenían la oportunidad, elegían un método menos invasor, con una recuperación más rápida y menos molestias secundarias al proceso quirúrgico, como es la laparoscopia. Por su parte, las pacientes más jóvenes se decidieron por un método con mayor rapidez, después de un evento obstétrico o ginecológico, aprovechando la misma hospitalización y sin importar la vía de abordaje. No hubo

diferencia significativa entre los dos grupos en relación con el tiempo quirúrgico ni en cuanto a la cantidad de sangrado, por lo que ambos métodos son igualmente efectivos al respecto (15). El tiempo de estancia intrahospitalaria de las pacientes fue de 24 horas en los dos grupos; sin embargo, las del grupo de electrofulguración podrían haber permanecido menos tiempo, ya que la recuperación y el dolor en el posoperatorio fueron menores (15).

### **Dolor agudo postoperatorio ginecológico.**

Bonica en 1983, mencionaba que entre el 5% y el 20% de los pacientes que han sido intervenidos quirúrgicamente sufren dolor mínimo; entre el 25% y el 40% experimentan dolor moderado, y los restantes, del 40% al 70%, padecen dolor intenso. Retomando la frase de Quevedo, todavía el dolor postoperatorio sigue generando sufrimiento humano con una frecuencia aterradora.

Este dolor postoperatorio representa un síntoma mediante el cual el estímulo nociceptivo proviene de estructuras ricamente inervadas del mesodermo, especializadas en la discriminación, mientras que el dolor visceral parte de las estructuras endodérmicas (músculo liso, vísceras, serosas, etc.) inervadas por el sistema autónomo.

El dolor postoperatorio no controlado puede producir una variedad de efectos perjudiciales agudos y crónicos.

### **Efectos agudos del dolor postoperatorio.**

El periodo perioperatorio se asocia a una variedad de respuestas fisiopatológicas que pueden iniciarse o mantenerse a través de las aferencias nociceptivas.

La transmisión de los estímulos nociceptivos desde la periferia al SNC da lugar a las respuestas de estrés neuroendocrino, una combinación de sustancias inflamatorias locales (p. ej., citocinas, prostaglandinas, leucotrienos, factor de necrosis tumoral alfa) y mediadores sistémicos de la respuesta neuroendocrina.

Entre las respuestas neuroendocrinas dominantes por dolor se incluyen interacciones hipotalámico – hipófisis – corticosuprarrenales y simpático – suprarrenal. Las respuestas reflejas suprasedgmentarias al dolor producen un aumento del tono simpático, un incremento de la secreción de catecolaminas y hormonas catabólicas (p. ej., cortisol, hormona adrenocorticotropa, hormona antidiurética, glucagón, aldosterona, renina y angiotensina II) y una disminución de la secreción de hormonas anabólicas. Los efectos comprenden la retención de sodio y agua y un aumento de los niveles sanguíneos de glucosa, ácidos grasos libres, cuerpos cetónicos y lactato. La extensión de la respuesta al estrés está influenciada por muchos factores, como el tipo de anestesia y la intensidad de la lesión quirúrgica, con una respuesta al estrés proporcional al grado de traumatismo quirúrgico.

La respuesta al estrés puede ser un factor significativo en el desarrollo postoperatorio de hipercoagulabilidad. El aumento de la coagulación (es decir, disminución de los niveles de anticoagulantes naturales y el aumento de los de procoagulantes), la inhibición de la fibrinólisis y el incremento de la reactividad plaquetaria y de la viscosidad plasmática pueden contribuir a una incidencia elevada de episodios postoperatorios de tromboembolias. La respuesta al estrés también puede potenciar la inmunosupresión postoperatoria. La hiperglucemia contribuye a una mala cicatrización de las heridas y a una depresión de la función inmunitaria.

La activación simpática puede aumentar el consumo de oxígeno miocárdico, que puede ser relevante en el desarrollo de isquemia miocárdica e infarto. En el abdomen puede aparecer íleo, náuseas, vómito, hipomotilidad ureteral y vesical;

igualmente, y con frecuencia, se presenta estancia prolongada en cama; todos estos, factores que pueden ser determinantes en la etiología del dolor crónico. (16).

### **Efectos crónicos del dolor postoperatorio.**

El dolor postoperatorio agudo mal controlado puede ser un factor predictivo significativo para el desarrollo de dolor postquirúrgico crónico. Este es un problema no reconocido en gran medida que puede aparecer en el 10 a 65 % de los pacientes postquirúrgicos ( dependiendo del tipo de cirugía ), y un 2 a 10 % de estos pacientes pueden experimentar dolor postoperatorio quirúrgico crónico grave.

El circuito neuronal en las astas posteriores de la medula espinal es extremadamente complejo, parece que ciertos receptores (p. ej., el N – metil – D – aspartato NMDA) puede ser fundamental para el desarrollo del dolor crónico después de una lesión aguda, aunque otros neurotransmisores (p. ej., la sustancia P, y la proteincinasa C delta) pueden también intervenir en la sensibilización de la medula espinal y en el dolor crónico. El dolor crónico postoperatorio puede interferir en las actividades en las actividades de la vida diaria de los pacientes.

### **Vías de dolor.**

La cirugía produce lesiones tisulares con la consiguiente liberación de histamina y de mediadores inflamatorios, como péptidos (p.ej., bradicinina), lípidos (p. ej., prostaglandinas), neurotransmisores (p. ej., serotonina) y neurotrofinas (factor de crecimiento nervioso).

La liberación de mediadores inflamatorios activa los nociceptores periféricos, que inician la transducción y transmisión de la información nociceptiva al sistema nervioso central (SNC) y el proceso de inflamación neurogenica, en el cual la liberación de neurotransmisores (sustancia P y péptido relacionado con el gen de la calcitonina) en la periferia induce vasodilatación y extravasación plasmática.

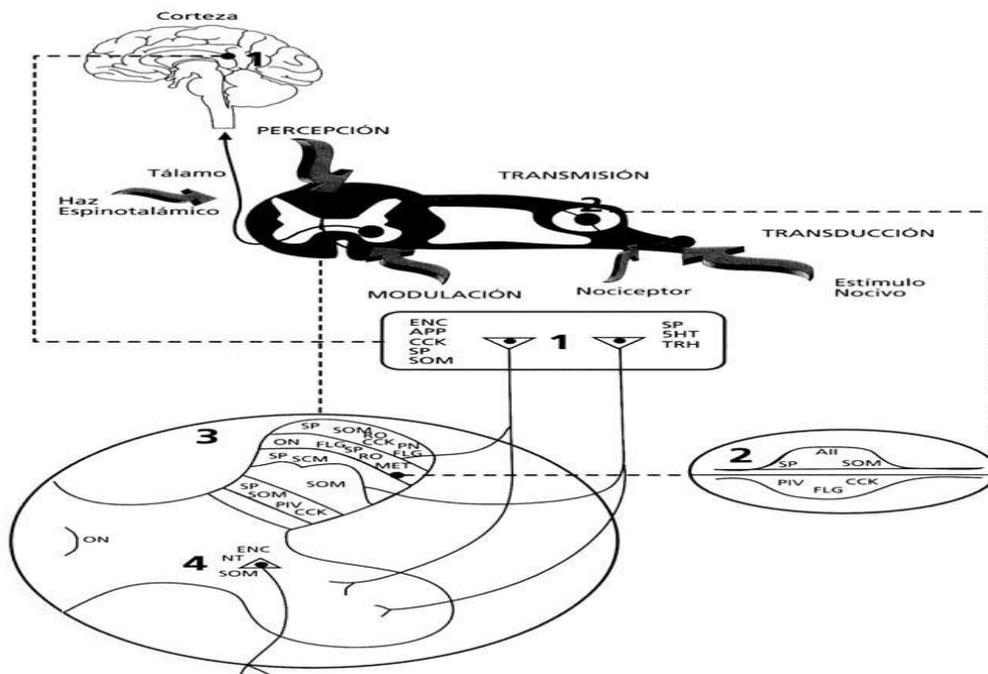
Los estímulos nocivos son transducidos por los nociceptores periféricos y transmitidos (fig. 1) por las fibras nerviosas A delta y C desde las vísceras periféricas y las localizaciones somáticas hasta las astas posteriores de la medula espinal, donde se produce la integración de la nocicepcion periférica y las aferencias moduladoras descendentes (es decir, serotonina, noradrenalina, acido gamma amino butírico y encefalinas).

Una transmisión ulterior de la información nociceptiva está determinada por unas influencias moduladoras complejas en la medula espinal.

Algunos impulsos pasan hasta las astas anteriores y anterolaterales para iniciar respuestas reflejas segmentarias (espinales), que pueden asociarse con un aumento del tono del musculo esquelético, una inhibición de la función del nervio frénico o incluso una disminución de la motilidad gastrointestinal.

Otros son transmitidos a centros más altos a través de los tractos espinotalamicos y espinoreticulares, donde producen respuestas suprasegmentarias y coticales que dan lugar en última instancia a la percepción y al componente afectivo del dolor (17,18, 19,20).

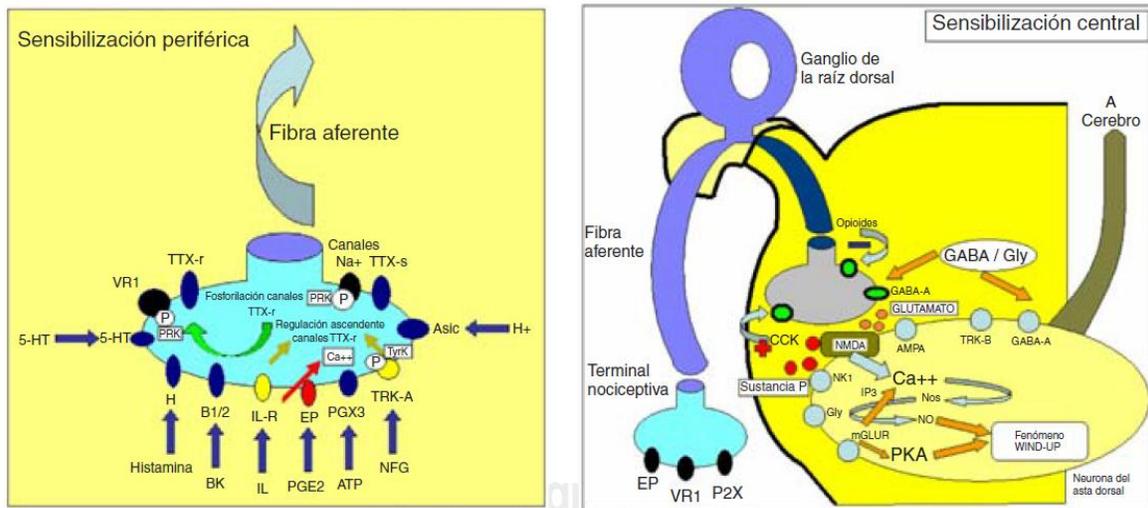
Existe una serie de eventos fisiológicos, en conjunto, denominados nocicepción (37), la cual puede dividirse en cuatro procesos: (fig. 1).



**Figura 1.** **Transducción:** proceso por el cual el estímulo nocivo periférico se transforma en un estímulo eléctrico. **Transmisión:** propagación del impulso nervioso hasta los nervios sensoriales del SNC. **Modulación:** capacidad que tienen los sistemas analgésicos endógenos de modificar la transmisión del impulso nervioso, fundamentalmente inhibiendo en las astas posteriores de la medula. **Percepción:** proceso final en el que los tres primeros interactúan con una serie de otros fenómenos individuales, crean la experiencia subjetiva y emocional denominado dolor.

La liberación continua de mediadores de la inflamación en la periferia sensibiliza a los nociceptores funcionales y activa a los durmientes. Puede producirse una sensibilización de los nociceptores periféricos, que se caracteriza por una disminución en el umbral de activación, un aumento de la frecuencia de descargas con la activación y un incremento de la frecuencia basal (espontánea) de descarga. Una aferencia nociceptiva intensa desde la periferia también puede dar lugar a sensibilización central (cambios persistentes en el SNC posteriores a una lesión que dan lugar a una hipersensibilidad dolorosa) (fig. 2).

Estas aferencias nociceptivas pueden causar cambios funcionales en las astas posteriores de la médula espinal y otras consecuencias que, más tarde provocan que en ocasiones el dolor postoperatorio se perciba como más doloroso de lo que de otra forma hubiera sido (19, 20,38).



**Figura 2.** Mecanismos de sensibilización central y periférica. La liberación de sustancias nociceptivas activa a los nociceptores en la terminal aferente y la transmisión de este estímulo hacia las neuronas del asta dorsal promueve la producción de mecanismos a nivel central responsables de la nocicepción.

Estos cambios no son producidos por lesión directa sobre las terminaciones nerviosas sino más bien por la liberación de sustancias alogénicas. Las sustancias que median e intensifican el estímulo de las terminales nerviosas incluyen la bradicinina, histamina, acetilcolina, productos del ácido araquidónico, sustancia P, hidrogeniones y potasio (21, 22, 23,38, 39).

La vía clásica del dolor está compuesta por tres cadenas neuronales que transmiten el dolor desde el sitio del estímulo hasta la corteza cerebral, las neuronas de primer orden (fig. 3) tienen el cuerpo celular en un ganglio de la raíz dorsal con dos axones, uno que va distalmente hasta los tejidos que inerva y el otro que se extiende hasta la médula espinal conocida también como asta dorsal o sensitiva.

Las neuronas de segundo orden hacen sinapsis en el asta dorsal con neuronas que cruzan la médula espinal a través de la comisura anterior de la sustancia blanca y ascienden por el tracto espiño talámico hasta el tálamo y por último, las neuronas de tercer orden se proyectan por la cápsula interna y la corona radiada

al giro posterocentral de la corteza cerebral donde la información somática es procesada, iniciando con el sitio de lesión tisular activa y terminando con la percepción del dolor (24, 39).

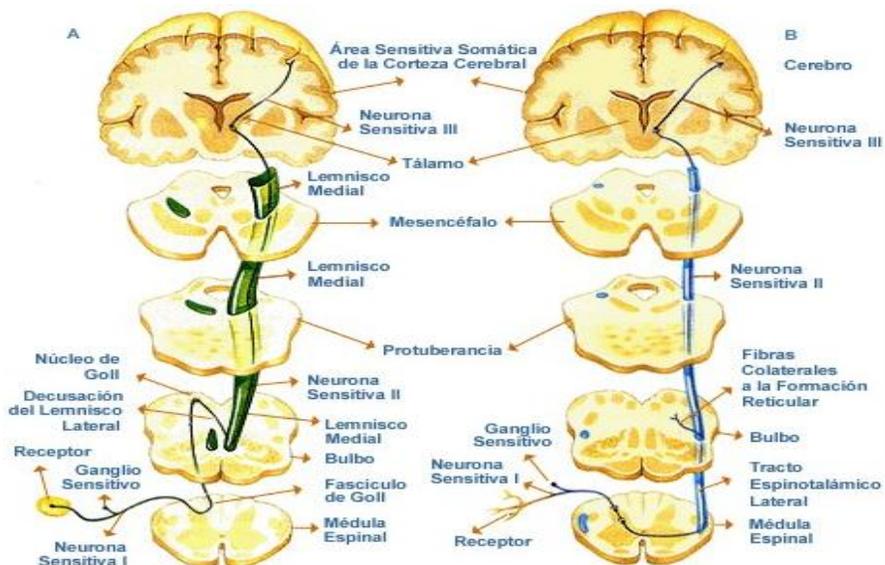


Figura 3.

Rexed distinguió 10 láminas distintas en la sustancia gris medular, las seis primeras forman las astas dorsales.

Las láminas II y III se conocen como la sustancia gelatinosa de Rolando, conocido como el sitio primario del proceso nociceptivo. Las fibras C terminan en las láminas I y II y las fibras A en las láminas I, II y V (24, 38, 39).

Las vías de conducción superiores inician desde la médula y son cuatro:

- 1) tracto espino talámico lateral y ventral originados en las láminas I y V de Rexed, también llamados neoespinotalámico y paleoespinotalámico (24, 39).
- 2) Tracto espino reticular originado en las láminas VII y VIII, sus axones terminan en la formación reticular y en el tálamo.

- 3) Tracto espino mesencefálico originado en las láminas I y V.
- 4) Tracto espinocervical originado en las láminas III y VI, sus axones viajan por el funículo dorsolateral y termina en el núcleo cervical lateral (24, 39).

### **Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos.**

Debido a sus propiedades farmacológicas, los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) se ubican entre los medicamentos más utilizados en el mundo, con un mercado anual de más de 20 billones de dólares. Aproximadamente 30 millones de habitantes los usan diario para controlar el dolor agudo o crónico. Cada año se otorgan 70 millones de prescripciones de AINEs en Estados Unidos, 20 millones en Inglaterra y 10 millones en Canadá.

Los AINES son agentes con efectos antiinflamatorios y analgésicos mediados por un mecanismo periférico de inhibición del enzima ciclooxigenasa (COX) que facilita el paso de ácido araquidónico a endoperóxido PGG<sub>2</sub> disminuyendo la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, resultando de dicha acción la reducción de la concentración tisular de compuestos capaces de sensibilizar o activar los nociceptores periféricos.

La activación de la enzima fosfolipasa A<sub>2</sub>, en respuesta a varios estímulos, hidroliza los fosfolípidos de la membrana, liberando ácido araquidónico en el citoplasma. Este, a su vez, sirve de sustrato para dos vías enzimáticas: ciclooxigenasa y lipo-oxigenasa.

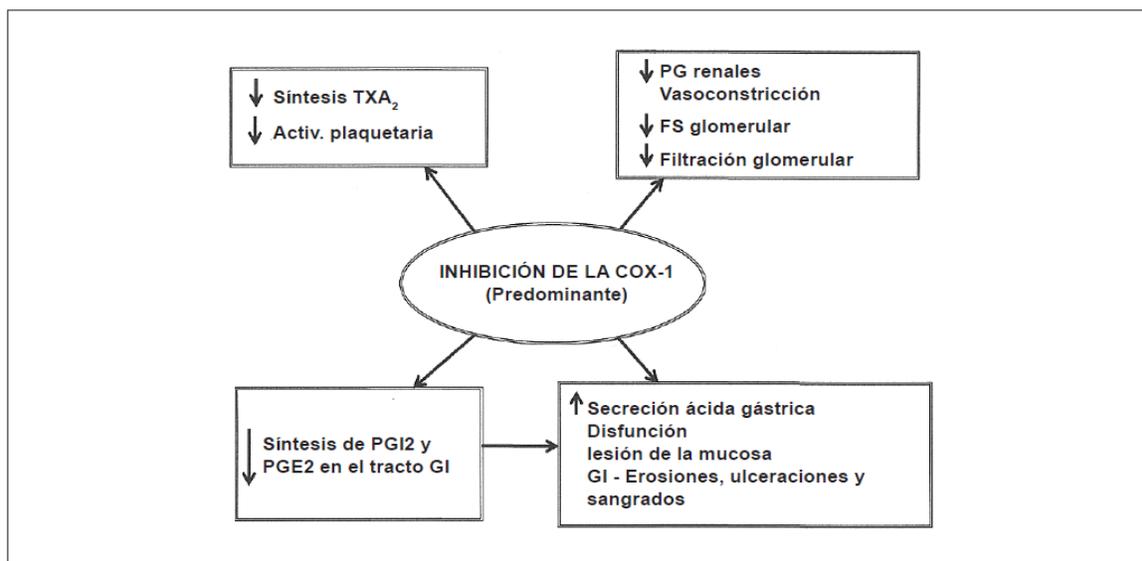
Por la vía de la lipo-oxigenasa se forman leucotrienos, lipoxinas y otros productos (27, 28, 29).

Por la vía de la COX se genera la prostaglandina (PG) H<sub>2</sub>, que estimula la formación de variados prostanoides, incluidas diversas prostaglandinas - PGI<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub> PGF<sub>2</sub>α-, y tromboxano A<sub>2</sub>.

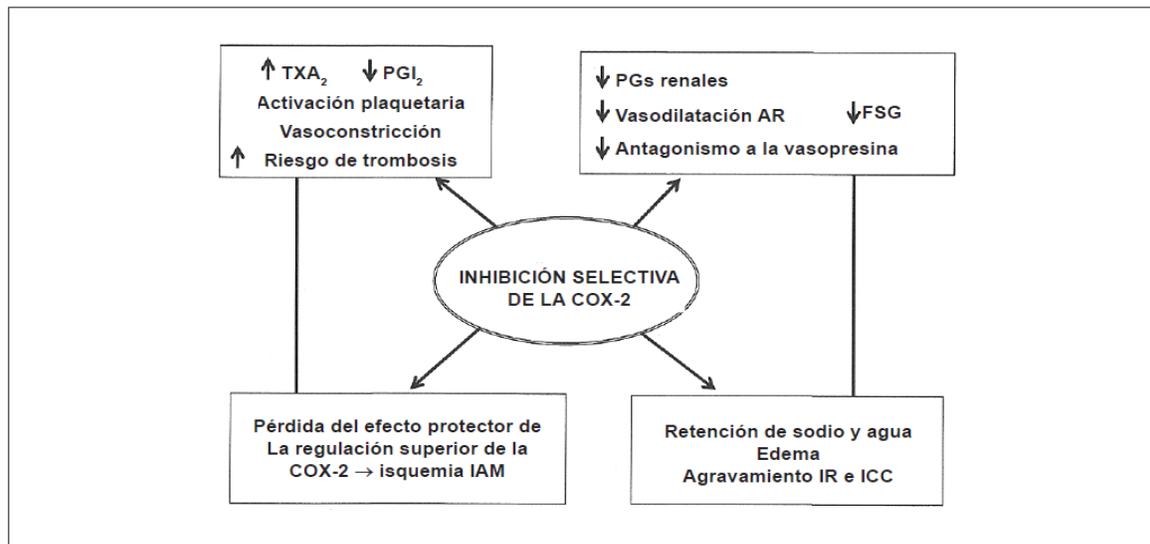
La COX-1 es esencial para el mantenimiento del estado fisiológico normal de muchos tejidos, incluidos la protección de la mucosa gastrointestinal; control del flujo sanguíneo renal; homeostasia; respuestas autoinmunes; funciones pulmonares y del sistema nervioso central; cardiovasculares y reproductivas (fig. 4).

La COX-2, inducida en la inflamación por varios estímulos como citocinas, endotoxinas y factores de crecimiento, origina prostaglandinas inductoras, que contribuyen al desarrollo del edema, rubor, fiebre e hiperalgesia (fig. 5).

La COX-2 se expresa también en las células vasculares endoteliales normales, que secretan prostaciclina en respuesta al estrés (28).



**Figura 4.** Representación de los efectos relacionados a la inhibición de COX-1. COX ciclo-oxigenasa; PG - prostaglandina; TX - tromboxano; GI – gastrointestinal.



**Figura 5.** Representación de los efectos relacionados a la inhibición de la COX-2. COX - ciclo-oxigenase; PG - prostaglandina; TX - tromboxano; GI - gastrointestinal; AR - arteriolar renal; FSG - flujo sanguíneo glomerular; IAM - infarto agudo de miocardio; ICC - insuficiencia cardiaca; IR - insuficiencia renal.

La eficacia de los AINEs para ejercer acción analgésica y antiinflamatoria se debe a dos mecanismos:

1. A través de la supresión de la síntesis de prostaglandinas proinflamatorias por inhibición de las enzimas ciclooxigenasas 1 y 2 (COX-1 y COX-2) (27).
2. Por disminución en la migración de neutrófilos al lugar de la inflamación.

Las diferencias en los efectos biológicos de los inhibidores de la COX resultan del grado de selectividad para las dos isoenzimas (tabla 2), de las variaciones tisulares específicas en su distribución y de las enzimas que convierten la PGH2 en prostanoides específicos (28, 29).

Estos medicamentos se pueden clasificar de acuerdo con su acción de inhibición en COX- 1, COX-2 y COX-3.

Properties	COX-1	COX-2
Gene size	22 kb	8.3 kb
Exons	11	10
Chromosome	9q32-q33.3	1q25.2-q25.3
mRNA	2.8 kb	4.1 kb
mRNA regulation	constitutive	inducible
Inducers	—	LPS, cytokines, phorbol esters
Molecular weight	70 kD	70-72 kD
Localization	Endoplasmic reticulum (ER)	Nuclear membrane, ER
Cofactors	1 mol of heme	1 mol of heme
Glycosylation	-N, 3 sites	-N, 3 or 4 sites
Substrate specificity eicosapentenoic acid	AA, $\gamma$ -linolenic acid	AA, $\gamma$ -linolenic acid, $\alpha$ -linolenic acid,
Activity	23 mmol of AA/mg/ml	12 mmol of AA/mg/ml

**Tabla 2.** Composición de isoformas de cox 1 y cox 2.

Se ha comprobado que la eficacia de los diferentes AINEs en el alivio del dolor en al menos 50 % es bastante similar (dosis efectiva 50). El número necesario de sujetos a tratar para lograr el efecto analgésico oscila entre 2 y 4, menor para diclofenaco (1.9) y mayor para aspirina y paracetamol (4.4 a 4.8). Otra característica clínica importante es que tienen un margen analgésico, por lo que después de alcanzar la dosis máxima no es posible aumentar su efecto analgésico.

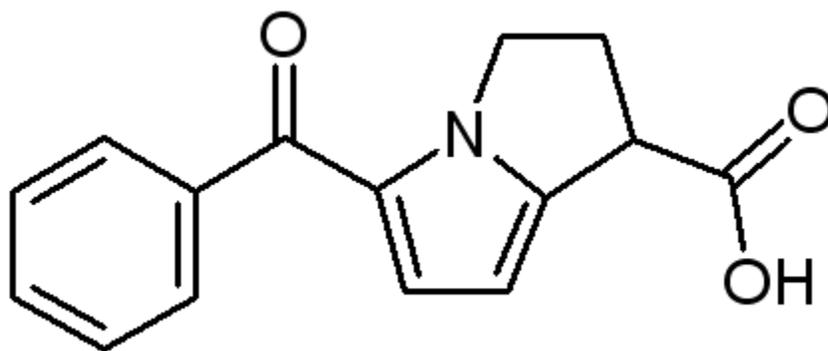
### **Ketorolaco.**

El ketorolaco pertenece a la familia de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), dentro de la subclasificación de arilpropiónicos. El ketorolaco comparte las siguientes características estructurales con los fármacos de su tipo.

- 1) Grupo de ácido carboxílico el cual se une al sitio de acción
- 2) grupo fenilo y,

3) estructura plana conformada por un nitrógeno que le confiere estabilidad en la unión a la ciclooxigenasa, complejo enzimático sobre la que actúa, como el resto de los AINES.

Su fórmula molecular es: C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> (fig.6) y su nombre químico Ácido (±)-5-Bencil-2,3-dihidro-1H-pirrolizina-1-carboxílico, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanediol.



**Figura 6.** Formula química del Ketorolaco.

La ciclooxigenasa es una enzima que cuenta con dos isoformas diferentes (COX-1 y COX-2) y es responsable de sintetizar prostaglandinas (PG) a partir del ácido araquidónico.

Los tejidos en los que cada isoforma se expresa son diferentes: la COX-1 forma parte constitutiva de la mayoría de las células en el organismo, entre las que se destacan las células parietales, cardíacas, renales y epiteliales y tiene como finalidad sintetizar PG protectoras de la mucosa gástrica, de la homeostasis electrolítica en casos de hipovolemia, PG involucradas en la vasodilatación y las facilitadoras de agregación plaquetaria. Por otro lado COX-2 además de ser constitutiva en menor cantidad, también es inducida por los procesos inflamatorios, ya que además de la síntesis de prostaglandinas, es catalizadora de la producción de prostaciclina y tromboxanos responsables de la regulación vasoconstricción/ vasodilatación, fibrinólisis, sensibilización de receptores nociceptivos periféricos y otros eventos que ocurren durante la inflamación.

El ketorolaco, al no ser selectivo para alguna de las isoformas, inhibe tanto la formación de PGs proinflamatorias y PGs en nociceptores periféricos (antiinflamación y analgesia: efectos farmacológicos deseados) como la producción de PG “protectoras” provenientes de COX-1. Este fenómeno explica muchos de los efectos adversos secundarios a la administración del ketorolaco (30).

La farmacocinética de los medicamentos marca la pauta en las recomendaciones para su uso adecuado, para ello se considera parámetros como la absorción, concentración máxima, distribución, metabolismo y excreción.

En el caso del ketorolaco el inicio de la analgesia se observa 30 minutos después de la administración; alcanzando su pico máximo alrededor de la primera y segunda hora en uso intravenoso e intramuscular.

En cuanto a su distribución, ketorolaco se une a proteínas plasmáticas en un 99%, sin embargo esta unión es débil, por lo que el uso concomitante de cualquier otro AINE puede desplazar al ketorolaco, incrementando la concentración plasmática de fármaco libre y potenciando los efectos adversos gastrointestinales.

Una vez que el ketorolaco ha alcanzado el torrente sanguíneo, el fármaco se metaboliza vía hepática derivando en metabolitos inactivos, por conjugación en su mayoría (21%). En los pacientes con hepatopatías la vida media del fármaco se incrementa, por lo que es necesario ajuste de la pauta de dosificación.

La eliminación de ketorolaco es renal, y es excretado ya sea como el fármaco sin cambio (60.2%), como un metabolito conjugado (21.9%) o bien hidroxilado (11.5%). El hecho de que en su mayoría el fármaco se excrete sin cambio y los posibles efectos adversos a nivel renal, sustentan la modificación de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve y geriátricos, además de estar

contraindicado para aquellos que padecen insuficiencia renal moderada o severa, con depuración menor de 30 ml/min(30).

Dosis máximas:

Dosis ponderal 0.5mg/kg.

- Adultos > 50 kg: 120 mg/d/IV, IM ó 40 mg/día no más de 5 días.
- Adultos < 50 kg y/o con depuración de creatinina < 30 mL/min: 60 mg/d/IV.

### **Efectos adversos.**

#### **Gastrointestinales**

El daño puede producirse al menos por dos mecanismos. La inhibición de la COX-1 en las células epiteliales gástricas disminuye las prostaglandinas citoprotectoras, especialmente PGI<sub>2</sub> y PGE<sub>2</sub>, éstas inhiben la secreción de ácido y mejoran el flujo sanguíneo de la mucosa, así como se encargan de promover la secreción de moco. El otro mecanismo de daño es por irritación local directa.

Los efectos adversos más comunes son los gastrointestinales, incluyendo dolor abdominal (13%), dispepsia (12%), náusea y/o vómito (12%) y diarrea (7%), constipación, estomatitis y flatulencia (1-3%). Gastritis y rectorragia, así como anorexia y polifagia en menos del 1%. Reacciones severas como úlcera péptica, hemorragia y perforación ocurren en el 0.4 al 4.6% en los pacientes sin historia previa y en los pacientes con historia de úlcera péptica o sangrado en el 2.1 al 15.4%.

Los eventos fatales se ven en pacientes ancianos, pacientes con otras comorbilidades en mal estado de salud, dosis altas y tratamientos prolongados. Se han presentado también casos raros de esofagitis. Las complicaciones severas a este nivel son más raras aún (ulceración, estenosis, sangrado y

perforación). Lo anterior se relaciona cuando el medicamento se toma por la noche y sin agua. Se ha reportado sin relación causal establecida pancreatitis aguda (28,30).

### **Hematológicas**

Disfunción plaquetaria y púrpura en el 1-3%, eosinofilia < 1% y anemia < 1%. Se han reportado sangrado posoperatorio y epistaxis. Hay reportes de administración intraocular y hemorragia secundaria en los casos de cirugía (30).

### **Neurológicas**

La cefalea es la más común en el 17% seguida de visión borrosa 6% y mareo 7%. Los siguientes se presentan en menos del 1% de los casos: temblor, euforia, insomnio, nerviosismo, hiperquinesis, dificultad para concentrarse, alucinaciones, síntomas extrapiramidales, estupor, depresión, parestesias y stroke. También se han reportado psicosis, crisis convulsivas (sin relación causal establecida) y meningitis aséptica (28, 30, 43).

### **Renales**

Puede causar insuficiencia y síndrome nefrótico. También edema 4%, hipertensión 1-3%, proteinuria, poliuria u oliguria y hematuria < 1%. Se han reportado aunque sin relación causal establecida, insuficiencia renal aguda, hiponatremia, hiperkalemia, síndrome urémico- hemolítico y nefritis intersticial. En un estudio realizado por la Universidad de Michigan en las terapias intensivas pediátricas y de adultos sobre falla renal asociada al ketorolaco. Los pacientes en riesgo generalmente son aquéllos con falla renal preexistente o enfermedad cardiovascular o hepática grave y compromiso del flujo sanguíneo renal. La falla puede aparecer incluso posterior a dosis iniciales y generalmente es reversible al suspender el medicamento (28, 30,42).

### **Hepáticas**

Hay elevación de las enzimas hasta en el 15% de los casos. Se han reportado sin relación causal establecida hepatitis, colestasis, ictericia y falla hepática.

### **Oculares**

El efecto adverso más frecuente de la administración por esta vía es dolor ocular transitorio (20-40%). El resto ocurre entre el 1 al 10%: irritación ocular, reacciones alérgicas, infección ocular superficial, queratitis superficial, inflamación, edema corneal e iritis. Otras reacciones adversas raras: alteración en la agudeza visual, infiltrados corneales, úlcera corneal, xeroftalmia y retraso en la cicatrización.

### **Dermatológicas**

Diaforesis, rash y prurito en 1-3%. Urticaria < 1%. En el programa de seguimiento posmarketing se han reportado rash maculopapular, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell, dermatitis exfoliativa y shock anafiláctico. Las reacciones adversas son más comunes en los pacientes con asma.

### **Vías aéreas**

Disnea, tos y edema pulmonar < 1%. Tinnitus, alteraciones en la audición 1%.

### **Cardiovasculares**

Aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares trombóticos serios, infarto agudo al miocardio y enfermedad vascular cerebral. El riesgo aumenta con la duración del tratamiento y en pacientes con riesgo o enfermedad cardiovascular preexistente. Los siguientes ocurren en < 1%: arritmia, bradicardia, dolor torácico, flush, hipotensión, vasculitis aquí también está incluido el infarto agudo al miocardio (28, 30,41.42.43).

### **Contraindicaciones**

El ketorolaco puede exacerbar la hipertensión (aproximadamente 5 mmHg) e insuficiencia cardíaca congestiva y puede aumentar el riesgo de eventos trombóticos como infarto agudo al miocardio y enfermedad vascular cerebral. El riesgo aumenta de manera directa con la duración del tratamiento.

El ketorolaco está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad conocida a salicilatos u otros AINES, se ha demostrado reacción cruzada en el 5% de los casos. El ketorolaco puede causar gastritis y úlcera en cualquier momento de su administración, por lo que está contraindicado en pacientes con historia de enfermedad ácido-péptica, colitis ulcerativa, sangrado de tubo digestivo o perforación.

El uso por más de 5 días aumenta el riesgo. Debe ser usado con precaución en los pacientes con hepatopatía, ya que puede ocurrir daño hepático severo. Debe discontinuarse si hay elevación en los parámetros de las pruebas de función hepática y/o ictericia. Hay además mayor riesgo en estos pacientes, de toxicidad por ketorolaco, ya que la hipoalbuminemia aumenta la concentración de la droga activa en la sangre (30).

### **Analgesia preventiva.**

El período preoperatorio es estresante, con muchas alteraciones fisiopatológicas que hacen a los pacientes vulnerables a varios procesos que pueden llegar a ser adversos (26).

La transmisión de los estímulos nociceptivos desde la periferia al SNC da lugar a las respuestas de estrés neuroendocrino, una combinación de sustancias

inflamatorias locales (p. ej. Citosinas, prostaglandinas, leucotrienos, factor de necrosis tumoral alfa) y mediadores sistémicos de la respuesta neuroendocrina.

Entre las respuestas neuroendocrinas dominantes por el dolor se incluyen interacciones hipotalámicas – hipofisario - corticosuprarrenal y simpático - suprarrenales.

El desarrollo de la sensibilización central y de la hiperexcitabilidad se producen después de la incisión quirúrgica y dan lugar a la amplificación del dolor postoperatorio. Prevenir el establecimiento de un procesamiento central alterado mediante el tratamiento con analgésicos puede dar lugar a beneficios a corto plazo (p. ej., disminución del dolor postoperatorio y recuperación acelerada) y a largo plazo (p. ej., reducción del dolor crónico).

La analgesia preventiva es el tratamiento antinociceptivo que trata de prevenir la instauración de la sensación álgida. Este concepto fue formulado por primera vez por Crile a principios del siglo pasado, quien promovió el uso de bloqueos regionales antes de la anestesia general. La analgesia preventiva tomó un nuevo auge a principios de los años 80's, por estudios que fueron realizados en animales por Wolf (34).

Se puede definir a la analgesia preventiva como un tratamiento iniciado antes de la cirugía, que previene el establecimiento de la sensibilización central producida por la incisión quirúrgica, así como por la respuesta inflamatoria subsecuente y que cubre el período quirúrgico y el postoperatorio temprano.

Series de estudios que compararon el tratamiento del dolor pre y postincisional, no aportaron evidencias fehacientes del valor real de la analgesia preventiva. Sin embargo, en un estudio realizado por Moiniche en el cual fueron revisados 80 estudios de analgesia preventiva con diferentes agentes farmacológicos, y a su vez, con diferentes técnicas para el tratamiento del dolor agudo, se llega a la

conclusión de que los únicos agentes que demostraron una eficacia fueron los agonistas de los NMDA(35).

En un metaanálisis reciente, titulado dosis preoperatoria única de ketorolaco para el control del dolor postoperatorio, se concluyó que la administración de ketorolaco junto con un régimen multimodal es efectiva para el alivio del dolor postoperatorio (36).

Las prostaglandinas son de los primeros mediadores químicos del dolor en ser liberados, y por la gran disponibilidad que posee el ácido araquidónico, son los más abundantes, por lo que se piensa que utilizando un AINE (Antiinflamatorio no esteroideo) que bloquea la ciclooxigenasa, administrado de manera anticipada al estímulo nocivo doloroso, disminuirá la liberación de los mediadores como las prostaglandinas, y en consecuencia se verán disminuidas todas las reacciones biológicas presipitadas por el estrés quirúrgico.

Esta teoría está sustentada por los trabajos de Nordblach en 1991, Fletcher en 1995 y Likar en 1999, en los cuales se observó una disminución significativa en la valoración de la escala visual análoga así como una disminución en la analgesia de rescate y se prolongó el tiempo para la primera dosis de analgésico suplementario comparado con la administración del mismo AINE posterior a la incisión quirúrgica (34).

Por lo tanto, además de ser lo correcto, la optimización del dolor perioperatorio tiene la posibilidad de influir sobre la recuperación durante el período postoperatorio en forma favorable, lo que causa:

- 1) Reducción de la reacción metabólica.
- 2) Reducción de las complicaciones tromboembólicas.
- 3) Reducción de las complicaciones cardiovasculares.
- 4) Preservación de la función cognitiva.

- 5) Recuperación acelerada de la función gastrointestinal.
- 6) Movilización y rehabilitación acelerada.
- 7) Reducción en la estancia hospitalaria y costos del hospital.
- 8) Prevención crónica del dolor.

Si no se controla el dolor agudo postoperatorio puede producir morbilidad en los sistemas cardiovascular, respiratorio, gastrointestinal, metabólico y el balance hidroelectrolítico.

En este contexto se puede observar un aumento de la frecuencia cardiaca, la resistencia vascular periférica, la presión arterial, la glucemia, la lipólisis, la oxidación lipídica, la contractilidad miocárdica y, por ende, el consumo de oxígeno por el miocardio, efectos que serán proporcionales a la intensidad del estímulo ocasionado por la lesión quirúrgica (3, 25,26).

Existen múltiples factores asociados con la variabilidad del dolor en estas pacientes como, por ejemplo, el estado de ansiedad, la predisposición a la somatización de síntomas, la edad y factores genéticos (2). Una adecuada evaluación del dolor postoperatorio de las pacientes ginecológicas permitirá realizar intervenciones analgésicas oportunas con una mayor satisfacción y en una menor frecuencia de aparición de dolor crónico. A pesar de los progresos en la anestesiología, la farmacología y la fisiopatología, el alivio del dolor postoperatorio sigue siendo muy precario.

## **5. Justificación.**

En el servicio de ginecología y obstetricia del hospital general de Morelia “Dr. Miguel Silva” en promedio se realizan dos OTB diariamente dentro de un marco de absoluta libertad y respeto a la decisión de las pacientes.

Actualmente se cuenta con una amplia gamma de métodos de planificación familiar, entre los métodos de contracepción definitivos esta la oclusión tubaria bilateral, la cual ha tenido buena aceptación debido a que es un procedimiento quirúrgico menor, de bajo riesgos quirúrgico.

El temor principal de las pacientes que se someten a un procedimiento quirúrgico de oclusión tubarica bilateral es la anestesia y el dolor postquirúrgico y en efecto hasta un 80% de las pacientes, presentan algun grado de dolor que va desde leve, moderado o incluso severo. Con los conocimientos actuales de la fisiopatología y farmacología del dolor no es aceptable lo anterior.

Existen controversias sobre la eficacia de la analgesia preventiva para el tratamiento del dolor postoperatorio, por lo que, en el presente trabajo se pretende demostrar su mayor eficacia, usando analgésico previo a la incisión quirúrgica en la oclusión tubaria bilateral.

Con los recursos que se cuenta en nuestro hospital podemos realizar un adecuado manejo del dolor postquirúrgico secundario a la oclusión tubaria bilateral.

## **6. Hipótesis.**

### **Hipótesis nula (Ho).**

La analgesia preventiva con ketorolaco endovenoso es menos eficaz que la analgesia postoperatoria en pacientes sometidas a Oclusión Tubaria Bilateral bajo bloqueo subaracnoideo.

### **Hipótesis alternativa.**

La analgesia preventiva con ketorolaco endovenoso es igual o más eficaz que la analgesia postoperatoria en pacientes sometidas a Oclusión Tubaria Bilateral bajo bloqueo subaracnoideo.

### **7. Objetivos.**

#### **Objetivo general.**

Comparar la eficacia del ketorolaco administrado de forma preventiva versus administrado en el postoperatorio en pacientes sometidas a oclusión tubaria bilateral bajo anestesia regional con bloqueo subaracnoideo.

#### **Objetivos específicos.**

1. Evaluar la eficacia analgésica en pacientes que recibieron ketorolaco antes de la incisión quirúrgica, utilizando la escala EVA.
2. Evaluar la eficacia analgésica en pacientes que recibieron ketorolaco en el postoperatorio, utilizando la escala EVA.
3. Comparar parámetros hemodinámicos en ambos grupos. (PAS, PAD, PAM y FC).
4. Evaluar los efectos adversos.
5. Evaluar tiempo de estancia intrahospitalaria en ambos grupos.
6. Conocer variables demográficas en ambos grupos (edad, peso, talla y estado físico ASA).

## 8. Material y métodos.

### Diseño del estudio.

Estudio clínico, prospectivo, doble ciego, comparativo, longitudinal y aleatorizado.

### Universo o población.

Este estudio se realizó en el Hospital General de Morelia Michoacán “Dr. Miguel Silva” en pacientes del sexo femenino con indicación de OTB, ASA I-II que reunieron los criterios de inclusión y que estuvieron dispuestas a participar en el estudio.

### Muestra

Se incluyeron 80 pacientes, aleatorizadas en dos grupos; grupo I y grupo II, cada grupo incluye 40 pacientes.

Se empleó la siguiente fórmula para el cálculo del tamaño de la muestra:

$$n = \frac{Z^2 p \cdot q \cdot N}{Ne^2 + Z^2 p \cdot q}$$

Dónde: **n** es el tamaño de la muestra

**Z** nivel de confianza

**p** probabilidad a favor

**q** probabilidad en contra

**N** universo

**e** error de estimación

### **Criterios de inclusión.**

- Indicación de OTB.
- Edad entre 18 y 40 años.
- Primigestas y multigestas.
- ASA I-II.
- Que acepten participar en el estudio
- Que no tengan contraindicación para el bloqueo subaracnoideo.

### **Criterios de exclusión.**

- Edad menor de 18 y mayor de 40 años.
- ASA mayor a III.
- Alergias conocidas a los AINES
- Antecedentes de úlcera péptica, sangrado gastrointestinal reciente, alteraciones renales, insuficiencia hepática.
- Cardiopatías (coronariopatía, valvulopatías, insuficiencia cardiaca).
- Hipertensión de cualquier causa.
- Coagulopatías (Coagulación intravascular, trombocitopenia).
- No acepten participar en el estudio.

### **Criterios de eliminación.**

- Falla del bloqueo subaracnoideo
- Utilización de otra técnica.
- Reacción alérgica a los fármacos o soluciones administradas.
- Pacientes que aceptaron participar en el estudio y posteriormente se retiraron.

### **Variables del estudio.**

- a) Dolor quirúrgico (EVA).
- a) Presión Arterial (Sistólica, diastólica y media).
- b) Frecuencia cardiaca.
- c) Número de pacientes que recibieron analgesia de rescate.
- d) Duración de analgesia postoperatoria en horas.
- e) Efectos adversos del ketorolaco.
  - 1. Cefalea.
  - 2. Somnolencia/ sedación (escala de Ramsay).
  - 3. Sangrado GI (como presente o ausente).
- f) Estancia intrahospitalaria (en horas).
- g) Demográficas (edad, peso, talla y estado físico ASA)

### **VARIABLES CUALITATIVAS**

<b>VARIABLE</b>	<b>MEDIDA</b>
Dolor quirúrgico	Escala EVA: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10.
Sedación	Escala de Ramsay: 1, 2, 3, 4, 5, 6.
Cefalea	SI NO
Sangrado Gastrointestinal	SI NO
Reacción Alérgica	SI NO
Estado físico ASA	I, II

### **VARIABLES CUANTITATIVAS**

<b>VARIABLE</b>	<b>MEDIDA</b>
Presión Arterial	En mmHg. Basal, final de la cirugía, 0.30, 3, 6 horas.
Frecuencia Cardíaca	LPM Basal, final de la cirugía, 0.30, 3, 6 horas.
Duración de la analgesia.	En Horas: 0.30, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24.
Estancia hospitalaria	En horas
Edad	Años
Peso	Kilogramos
Talla	Metros

## **Definición de criterios y variables**

**Dolor:** es una experiencia sensorial y emocional asociada con un daño tisular actual o potencial descrito en términos de daño.

### **Presión Arterial:**

Es la fuerza ejercida por la sangre contra cualquier unidad de área de la pared del vaso sanguíneo. Se mide en milímetros de mercurio (mmHg).

### **Frecuencia cardiaca:**

Número de contracciones del corazón por minuto.

El ritmo intrínseco normal del nodo sinoauricular en los adultos jóvenes es de 60-100 latidos por minuto, pero disminuye con la edad de acuerdo a la siguiente formula:

Frecuencia cardiaca intrínseca normal =  $118 \text{ latidos/minuto} - (0.57 \times \text{edad})$ .

## **Estandarización de los instrumentos de medición y los procedimientos de medición.**

**Presión Arterial.** Se midió la sistólica, diastólica y media con monitor automático WELCH ALLYN en los tiempos; basal, 3 minutos, 5 minutos y a partir de este momento cada 5 minutos hasta el término del procedimiento y posterior a esto cada 3 horas hasta el alta de la paciente. Estos procedimientos fueron realizados por el anestesiólogo de base o residente de anestesia.

**Frecuencia Cardiaca.** Se registró por residente o médico de base que realizó procedimiento. Se registró en los mismos tiempos que la Tensión Arterial.

### **Escala de Ramsay.**

La escala de Ramsay ha sido adoptada como un método estándar para evaluar y comparar la eficacia de fármacos sedantes. Esta escala incluye seis niveles de función neurológica cognoscitiva.

Nivel 1. Paciente ansioso, agitado.

Nivel 2. Paciente cooperador, orientado y tranquilo.

Nivel 3. Paciente dormido con respuesta a las órdenes.

Nivel 4. Dormido con breves respuestas a la luz y al sonido.

Nivel 5. Dormido con sólo respuesta al dolor.

Nivel 6. Ausencia total a respuestas.

### **Escala Visual Análoga.**

La “Escala EVA, ideada por Scott Huskinson en 1976, es el método de medición empleado con más frecuencia en muchos centros de evaluación del dolor. Consiste en una línea de 10 cm que representa el espectro continuo de la experiencia dolorosa. La línea puede ser vertical u horizontal y termina en ángulo recto en sus extremos. Sólo en los extremos aparecen descripciones, “no dolor” en un extremo y “el peor dolor imaginable” en el otro, sin ninguna otra descripción a lo largo de la línea. Su principal ventaja estriba en el hecho de que no contienen números o palabras descriptivas. Al paciente no se le pide que describa su dolor con palabras específicas, sino que es libre de indicarnos sobre una línea continua la intensidad de su sensación dolorosa en relación con los dos extremos de la misma.

### **Estado físico ASA (American Society of Anesthetists)**

#### **Estado físico I.**

Paciente sano

**Estado físico II.**

Paciente con enfermedad sistémica leve, controlada y no incapacitante.

**Estado físico III.**

Paciente con enfermedad sistémica grave, pero no incapacitante.

**Estado físico IV.**

Paciente con enfermedad sistémica grave e incapacitante, que constituye además amenaza constante para la vida, y que no siempre se puede corregir por medio de la cirugía.

**Estado físico V.**

Se trata del enfermo terminal o moribundo, cuya expectativa de vida no se espera sea mayor de 24 horas, con o sin tratamiento quirúrgico.

**Cefalea:**

Es un síntoma que se refiere generalmente como dolor que, semánticamente, debería englobar a todos los dolores localizados en la cabeza pero que en la práctica se restringe a molestias originadas en la bóveda craneana, de características e intensidad variables dependiendo de la causa que las origina.

**Reacción Alérgica:**

Es cualquier efecto perjudicial o indeseado, que ocurre tras la administración de una dosis de un fármaco normalmente utilizado para la profilaxis, diagnóstico y/o tratamiento.

## **Procedimiento**

Este estudio se realizó en el departamento de Anestesiología del Hospital General “Dr. Miguel Silva” de Morelia Michoacán. Se incluyeron a 80 Pacientes, que reunían los criterios de inclusión y que tenían indicación de OTB y decidieron participar en el estudio en el periodo comprendido del 01 de enero del 2013 al 01 de enero de 2014.

Previa aceptación de comité de ética e investigación de la Institución, se aleatorizo a las pacientes en dos grupos mediante tabla de números aleatorios, el investigador fue cegado al estudio y previa autorización y supervisión por el medico anestesiólogo de base, el procedimiento se realiza por los residentes de anestesia.

El grupo I de 40 Pacientes se les administro 30 mg de ketorolaco endovenoso lento y diluído 30 minutos antes de la cirugía.

El grupo II de 40 Pacientes recibieron 30 mg de ketorolaco en el postoperatorio inmediato (al término de la cirugía).

Todas las pacientes fueron premedicadas con 50 mg de ranitidina endovenosa y 10 mg de metoclopramida I.V. Posterior a esto a las pacientes de ambos grupos se les manejo con anestesia regional con Bloqueo Subaracnoideo con aguja Whitacre 25 corta, en espacio lumbar L2-L3, y se les administro dosis de 6 mg de bupivacaína hiperbárica más 25 microgramos de fentanil.

Se registraron las variables Frecuencia Cardiaca, Prensión Arterial y Frecuencia respiratoria desde el ingreso de la paciente a la sala de quirófano (basal), cada 5 minutos hasta el término de la cirugía y cada 3 horas hasta el alta de la paciente.

La analgesia postoperatoria continuó en su servicio con ketorolaco 30 mg IV cada 8 horas hasta el alta de la paciente.

La valoración de la analgesia se evaluó mediante la EVA, a los 30 minutos del término de la cirugía y a partir de este momento cada 3 horas hasta el egreso de la paciente. Como analgésico de rescate se usó metamizól sódico 1 gr IV, éste fármaco se administró solo en paciente con EVA de 4 o más. Se midió el tiempo transcurrido desde el término de la cirugía hasta la primera administración de dosis de rescate y el tiempo de estancia hospitalaria de las pacientes.

### **Fuentes de información.**

Expediente clínico, Interrogatorio directo. Hoja de recolección de datos y hoja de registro anestésico.

### **Consideraciones éticas.**

En el presente estudio, el consentimiento informado del paciente fue fundamental. De acuerdo al código de Núremberg, es indispensable que en presencia de imposibilidad del paciente para ejercer su voluntad, deberá existir un representante legal; no podrá haber coacción, fraude, engaño o presión sobre los probandos. El investigador debe proporcionar una información comprensible relacionada con la naturaleza, la duración, el propósito, el método utilizado, las molestias, los inconvenientes, los daños y los efectos en la salud de las personas que participan en el protocolo de investigación. En este código se espera que los experimentos obtengan buenos resultados para la comunidad, que se estudie la historia natural de la enfermedad y que deba evitarse el sufrimiento físico y mental de las personas.

Este proyecto de investigación se realizó bajo las normas que rige la investigación clínica en el Estado en base a la Ley General de Salud, las buenas prácticas clínicas, la declaración de Helsinki, entre otros. Con la aprobación de los comités de Investigación y de Ética de esta institución.

Este estudio no se realizó en personas en situaciones de riesgo de muerte o daño incapacitante. El grado de riesgo nunca excedió el grado de importancia del experimento. El paciente tuvo la libertad de retirarse en el momento que lo decidiera y el investigador se mantuvo conciente que el cualquier momento pudo haber terminado su estudio.

## **9. Análisis estadístico.**

Se realizó estadística descriptiva reportándose promedio y desviación estándar. Para la comparación entre grupos se realizó estadística inferencial, para las variables cuantitativas se utilizó la t de student y para las variables cualitativas la U de Mann Whithney. Considerándose como significativo el valor de p menor a 0.05.

## **10. Resultados.**

Se incluyeron 80 pacientes del sexo femenino, aleatorizadas en dos grupos de 40 pacientes cada uno. Grupo I analgesia preventiva y Grupo II analgesia postoperatoria. El diagnostico de las 80 pacientes fue puerperio fisiológico inmediato y paridad satisfecha, razón por la cual solicitaron OTB.

En las variables demográficas se incluyen los siguientes datos; edad, peso, talla e índice de masa corporal, no se encontró diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (Tabla 1).

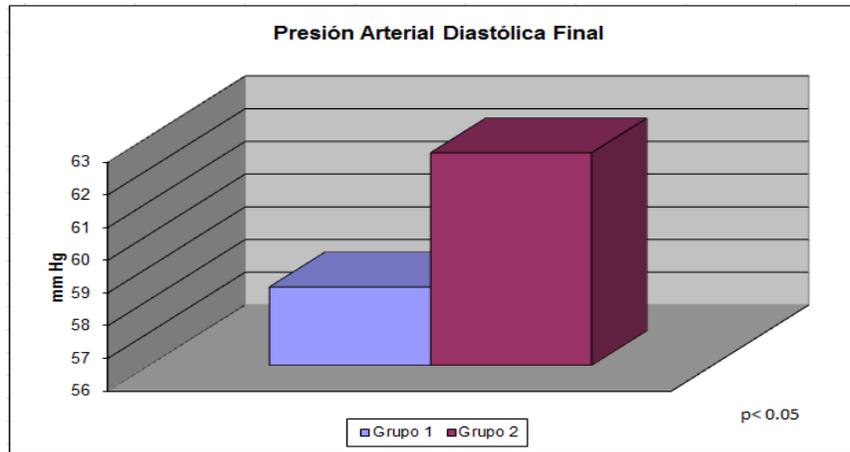
En cuanto al rango de edad fue de 21 años a 40 años para ambos grupos, para el Grupo I la media fue de 29.03 años, y para el Grupo II la media fue de 29.33 años.

**Tabla 1.** Variables demográficas por Grupo

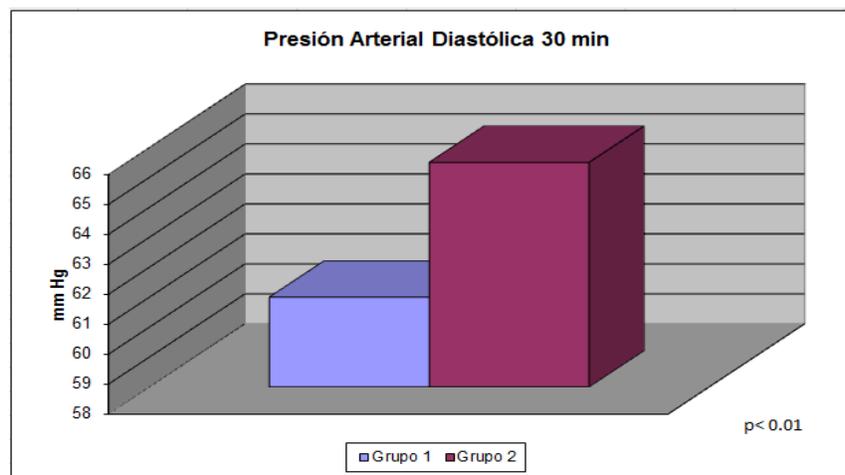
Variable	Grupo I N = 40 $\bar{X} \pm D.E$	Grupo II N = 40 $\bar{X} \pm D.E$	Sig
Edad (años)	29.03 $\pm$ 0.82	29.33 $\pm$ 0.87	.804
Peso (kg)	67.88 $\pm$ 1.55	69.05 $\pm$ 1.98	.643
Talla (mts)	1.61 $\pm$ 0.01	1.59 $\pm$ 0.01	.213
IMC	26.24 $\pm$ 0.57	27.24 $\pm$ 0.80	.312

De acuerdo al estado físico ASA, para el Grupo I el 77.5% fue ASA I y el 22.5% ASA II, para el Grupo II el 80.25% fue ASA I y el 19.75 % ASA II.

En cuanto a la presión arterial diastólica se observó una diferencia estadísticamente significativa al término de la cirugía (PAD final) y a los 30 minutos del postanestésico, como se muestra en las siguientes figuras.



**Figura 1.** Presión arterial diastólica PAD Final (término de la cirugía)



**Figura 2.** Presión arterial diastólica (PAD) a los 30 minutos del periodo postoperatorio.

En cuanto a la presión arterial media se observó una diferencia estadísticamente significativa ( $p$  0.040) a los 30 minutos del postanestésico, tal como se muestra en la tabla 2.

**Tabla 2.** Presión Arterial Media (PAM) por grupo.

Momento	Grupo I N = 40 $\bar{X} \pm D.E$	Grupo II N = 40 $\bar{X} \pm D.E$	Sig
Basal	82.83 $\pm$ 1.90	85.43 $\pm$ 2.46	.406
Final	74.30 $\pm$ 1.36	78.03 $\pm$ 1.72	.095
30 min.	76.85 $\pm$ 1.12	80.55 $\pm$ 1.37	.040*
3 hrs.	80.75 $\pm$ 1.08	82.68 $\pm$ 1.27	.253
6 hrs.	83.50 $\pm$ 1.14	85.08 $\pm$ 1.32	.371
Alta	85.60 $\pm$ 0.91	86.03 $\pm$ 0.95	.749

\* Cifra estadísticamente significativa ( $P < 0.05$ )

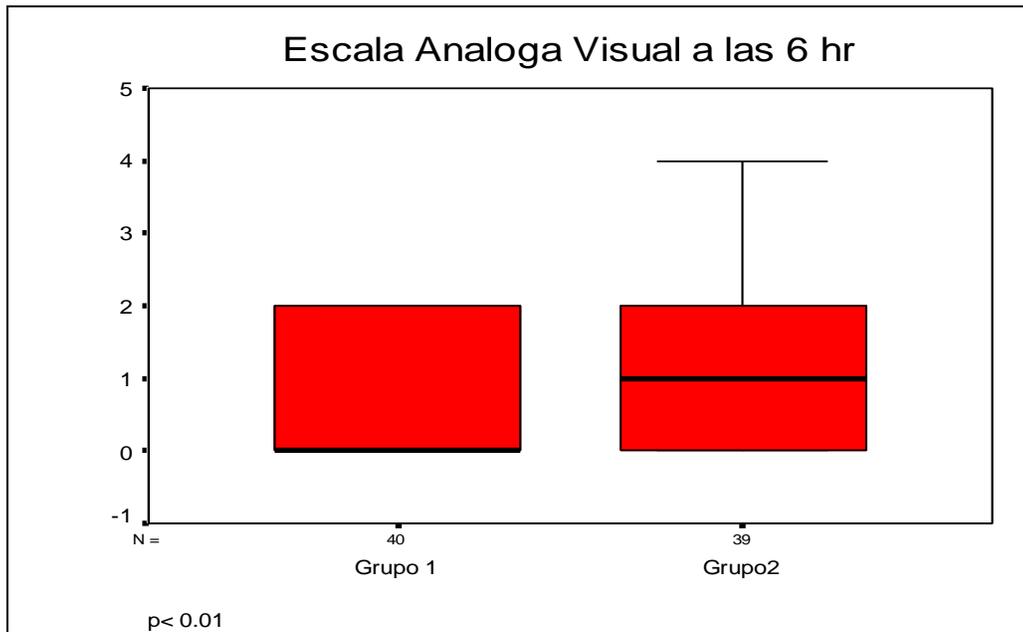
Con la frecuencia cardiaca también se observó una diferencia estadísticamente significativa ( $p$  0.040) a las 6 horas del postanestésico. Tabla 3.

**Tabla 3.** Muestra la Frecuencia Cardiaca por Grupo.

Momento	Grupo I N = 40 $\bar{X} \pm D.E$	Grupo II N = 40 $\bar{X} \pm D.E$	Sig
Basal	74.38 $\pm$ 1.96	74.20 $\pm$ 2.09	.952
Final	68.45 $\pm$ 1.08	72.78 $\pm$ 2.29	.092
30 min.	73.03 $\pm$ 1.17	74.85 $\pm$ 1.61	.364
3 hrs.	73.90 $\pm$ 1.29	75.58 $\pm$ 1.56	.412
6 hrs.	74.93 $\pm$ 1.13	78.83 $\pm$ 1.48	.040*
Alta	73.65 $\pm$ 0.65	72.85 $\pm$ 0.80	.443

\* Cifra estadísticamente significativa (P<0.05)

El dolor se evaluó mediante la escala visual análoga (EVA), observándose que no existieron diferencias en las evaluaciones basal, 30 minutos, 3 horas y al alta, solo observándose una diferencia estadísticamente significativa entre los 2 grupos a las 6 horas, como puede apreciarse en la figura 3.



**Figura 3.** Escala visual analógica a las 6 horas del periodo postoperatorio.

No se presentaron efectos secundarios graves, tampoco se observó la presencia de alergias, cefalea, sangrado gastrointestinal, etc.

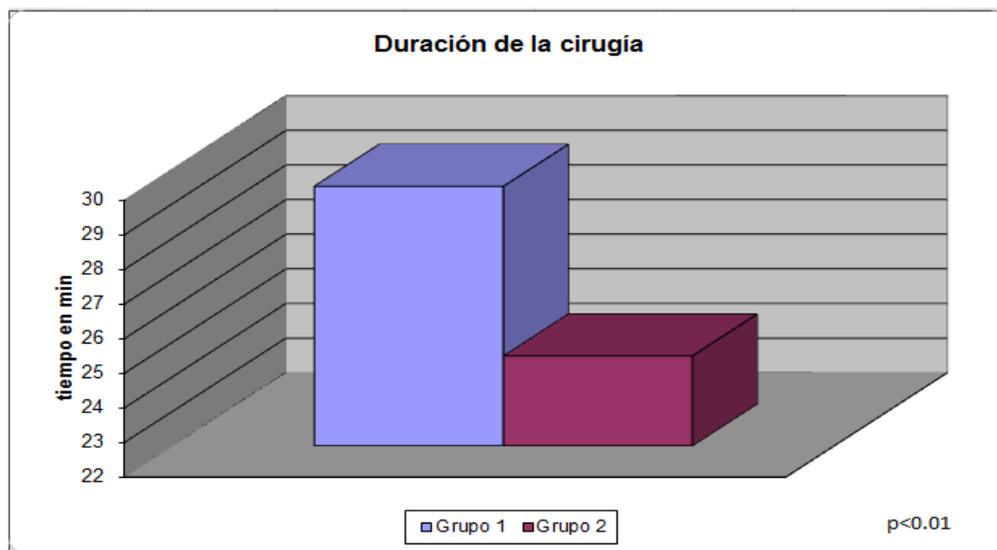
El tiempo quirúrgico fue mayor para el Grupo I, lo cual fue estadísticamente significativo (Tabla 4 y Figura 4).

La duración de la estancia intrahospitalaria fue similar para ambos grupos (Tabla 4).

**Tabla 4.** Duración de la cirugía y duración de la estancia hospitalaria.

Momento	Grupo I N = 40 $\bar{X} \pm D.E$	Grupo II N = 40 $\bar{X} \pm D.E$	Sig
Duración OTB (min)	29.50 $\pm$ 1.36	24.50 $\pm$ 1.30	.010*
Tiempo transcurrido Cx y Alta (hrs)	11.93 $\pm$ 0.69	13.58 $\pm$ 0.70	.099

\* Cifra estadísticamente significativa ( $P < 0.05$ ).



**Figura 4.** Duración de la cirugía para ambos grupos

## 11. Discusión.

Las intervenciones ginecológicas como la oclusión tubaria bilateral (OTB) son frecuentes en el hospital general de Morelia. Por lo regular es un procedimiento quirúrgico simple, poco invasivo, el cual se asocia con diversos grados de dolor postoperatorio, que va desde leve hasta severo.

Demográficamente las pacientes que acuden a este hospital para OTB se encuentran en un rango de edad es de 21 a 40 años, con media de 29.18, similar a los resultados de la ENSANUT México, 2012(13). En lo que respecta al peso el rango fue de 43 a 104 kg, con media de 68.46, y para la talla el rango es de 1.48 a 1.79 metros con media de 1.60.

El período preoperatorio es estresante, con muchas alteraciones fisiopatológicas que hacen a los pacientes vulnerables a varios procesos que pueden llegar a ser adversos.

El dolor postoperatorio es una variante del dolor agudo nociceptivo, originado a partir de una lesión, en este caso la herida quirúrgica que incluye piel, tejido y vísceras.

Como refiere Simón (2) la intensidad del dolor postoperatorio no se ve influenciado por la raza, el sexo, la edad o por la existencia de operaciones anteriores, lo que influye es el tipo o localización de la incisión, factores emocionales psicológicos, la preparación preoperatoria, el lugar y la naturaleza de la operación (2).

Bonica, en 1983 mencionaba que entre el 5% y el 20% de los pacientes que han sido intervenidos quirúrgicamente sufren dolor mínimo; entre el 25% y el 40% experimentan dolor moderado, y los restantes, del 40% al 70%, padecen dolor intenso. Retomando la frase de Quevedo, todavía el dolor postoperatorio sigue generando sufrimiento humano con una frecuencia aterradora.

El objetivo fundamental del tratamiento adecuado del dolor postoperatorio, es proporcionar buena analgesia con un mínimo o ausencia de efectos secundarios.

Dicho objetivo fue una de las metas fundamentales del presente trabajo, administrando 30 mg de ketorolaco de forma preventiva. Como se ha citado anteriormente, esta teoría está sustentada por los trabajos de Nordblach, Fletcher y Likar, en los cuales se observó una disminución significativa en la valoración de la escala visual análoga así como una disminución en la analgesia de rescate y se prolongó el tiempo para la primera dosis de analgésico suplementario comparado con la administración del mismo AINE posterior a la incisión quirúrgica (34).

Teóricamente la analgesia preventiva se sustenta con el hecho de que las prostaglandinas son de los primeros mediadores químicos del dolor en ser liberados, y por la gran disponibilidad que posee el ácido araquidónico, son los más abundantes, por lo que se piensa que utilizando un AINE (ketorolaco) que bloquea la ciclooxigenasa 1 y 2, administrado de manera anticipada al estímulo nocivo doloroso, disminuirá la liberación de los mediadores como las prostaglandinas, y en consecuencia se verán disminuidas todas las reacciones biológicas precipitadas por el estrés quirúrgico.

En el presente trabajo se logró establecer claramente la mayor eficacia analgésica usando la técnica de analgesia anticipada comparado con los pacientes que recibieron analgésico en el periodo postoperatorio inmediato.

El EVA más alto reportado en el presente trabajo fue de 5, en este caso se realizó rescate farmacológico con metamizol sódico logrando con ello satisfacción analgésica. No se recurrió al empleo de opioides. El uso de estos fármacos deber ser muy cauteloso, debido a que el embarazo, el parto y la lactancia afectan a las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los opioides.

El presente estudio no altero el curso natural de la lactancia con uso del ketorolaco. La American Academy of Pediatrics sugiere que es compatible con la lactancia Wichnic, et al (1989).

Aunque los efectos teratógenicos de los opioides parecen ser mínimos, se pueden emplear en cualquier etapa del embarazo, parto y lactancia. El fentanil y la morfina aparecen concentrados en la leche materna con una relación entre la concentración en la leche y en el plasma de 2:1 a 3:1, el efecto narcótico en el recién nacido parece insignificante (40).

La extensión de la respuesta al estrés y la intensidad del dolor postoperatorio está influenciada por muchos factores, como el tipo de anestesia y la intensidad de la lesión quirúrgica, la duración de la cirugía, con una respuesta al estrés proporcional al grado de traumatismo quirúrgico.

Para el Grupo I la aplicación del estímulo algico fue mayor, comparado con el Grupo II, y a pesar del estímulo doloroso más intenso, y basados en los resultados que se obtuvieron en este trabajo, es de notar que solo las 6 horas del postoperatorio se observó una diferencia estadísticamente significativa, por lo que se puede inferir que la eficacia analgésica a esa hora, fue mayor para el Grupo I que para el grupo II, debido a que con la analgesia preventiva se evitó el desarrollo de la sensibilización central así como la hiperexcitabilidad que se producen después de la incisión quirúrgica y que son responsables de la amplificación del dolor postoperatorio.

La duración de la analgesia está directamente relacionada con la vida media del ketorolaco.

La cirugía produce lesiones tisulares con la consiguiente liberación de histamina y de mediadores inflamatorios como citocinas, prostaglandinas, leucotrienos, factor de necrosis tumoral alfa y neurotransmisores como la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina que inducen vasodilatación.

Bloquear este evento biológico con ketorolaco desde antes de la lesión tisular quirúrgica reduce la respuesta simpática y reduce el estrés hemodinámico.

Clínicamente se traduce a una menor morbilidad en los sistemas cardiovascular, respiratorio, gastrointestinal, metabólico y el balance hidroelectrolítico, favoreciendo una recuperación postoperatoria más temprana.

Los AINES no están exentos de efectos adversos, ya que se ha demostrado que en pacientes con riesgo pueden inducir IAM, arritmias, Stroke, disfunción renal y plaquetaria, etc. (41, 42,43).

## **12. Conclusiones.**

La eficacia analgesica fue mayor con la técnica de analgesia anticipada. El momento ideal para iniciar la analgesia con ketorolaco fue 30 minutos antes de la incisión quirúrgica. El rescate farmacológico es mínimo. Los efectos secundarios graves no se presentaron.

La duración de la estancia hospitalaria en horas para el grupo de analgesia preventiva fue de  $11.93 \pm 0.69$  y para el grupo de analgesia postoperatoria de  $13.58 \pm 0.70$ , menor para el Grupo I ( $p 0.099$ ).

### 13. Referencias bibliográficas.

1. John D. Loeser, M.D. Chair. IASP Task Force on Taxonomy, Seattle. Last Updated. 22/May/2012. Disponible en: <http://www.iasp-pain.org/termsp.html>.
2. Christopher L Wu, Srinivasa N Raja. Treatment of acute postoperative pain. *Lancet* 2011; 377: 2215–25.
3. Eugene R. Viscusi, MD. Transdermal PCA in Acute Postoperative Pain Management. *Anesthesiology news*. March 2013.
4. Secretaria de Salud. Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva. [Cnegsr.gob.mx](http://Cnegsr.gob.mx). 2013.
5. Wheatley R. Analgesic effect of intravenous Ketorolac in lower abdominal surgery. *Anesthesiology*. 1992; 77: 818.
6. Cohen S. Ketorolac and Spinal Morphine for post-cesarean analgesia. *Anesthesiology*. 1992; 79: A 1025.
7. Severino F. Postoperatorio pain control with intermittent dosing of intravenous Ketorolac in combination with Morphine PCA. *Anesthesiology*. 1992; 77: A 820.
8. Flores J. Estudio Comparativo: Ketorolaco vs. Buprenorfina Intravenosa para Analgesia Postoperatoria inmediata en pacientes sometidos a Colectomía simple. *Revista Mexicana de Anestesiología*. 1997; 20: 173-179.
9. Temple A. Early analgesic effects of parecoxib versus ketorolac following laparoscopic sterilization: a randomized controlled trial. *British Journal of Anaesthesia* 2004; 92 (6): 846-9.
10. Butrón-López FG. Analgesia preventiva con ketorolaco vs valdecoxib. *Revista Mexicana de Anestesiología*. Vol. 28. No. 1 Enero-Marzo 2005 pp 27-31.

11. Planned Parenthood. Historia de los métodos de control de natalidad. Federation of America, 2006.
12. Peterson HB. Sterilization. *Obstet Gynecol.* 2008; 111(1):189- 203.
13. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales.
14. Norma Oficial Mexicana de los Servicios de Planificación Familiar. NOM005-SSA 2-1993. D.O. 30 de mayo de 1994.
15. Vega DG, Fernández JM, Vázquez LA. Obstrucción tubaria bilateral. *Rev Esp Med Quir* 2009;14(1):17-21
16. Joshi GP, Ogunnaike BO. Consequences of inadequate postoperative pain relief and chronic persistent postoperative pain. *Anesthesiol Clin North Am.* 2005; 23: 21-36.
17. Wilder-Smith OH, Arendt-Nielsen L. Postoperative hyperalgesia: its clinical importance and relevance. *Anesthesiology.* 2006; 104: 601-607.
18. Moreno Brea. TNF y citocinas y dolor: más allá de la inflamación tisular. *Reumatol Clin.* 2009; 05:1-4 - vol.05 núm Extra2.
19. Michaela Kress. Nociceptor Sensitization by Proinflammatory Cytokines and Chemokines. *The Open Pain Journal.* 2010; 3, 97-107.
20. Yehuda Shavit. Postoperative Pain Management and Proinflammatory Cytokines: Animal and Human Studies. *Journal of Neuroimmune Pharmacology.*
21. Wilder-Smith OH, Arendt-Nielsen L. Postoperative hyperalgesia: its clinical importance and relevance. *Anesthesiology.* 2006; 104: 601-607.
22. David AB, Gayle M. Passmore. Some new insights into the molecular mechanisms of pain perception. *The journal of clinical investigation.* May 2010; Volumen 120, number 5.
23. Sota Omoigui. The biochemical origin of pain – Proposing a new law of pain: The origin of all pain is inflammation and the inflammatory response. Part 1 of 3 – A unifying law of pain. *Medical Hypotheses* 2007. Disponibles en: [elsevierhealth.com/journals/mehy](http://elsevierhealth.com/journals/mehy).

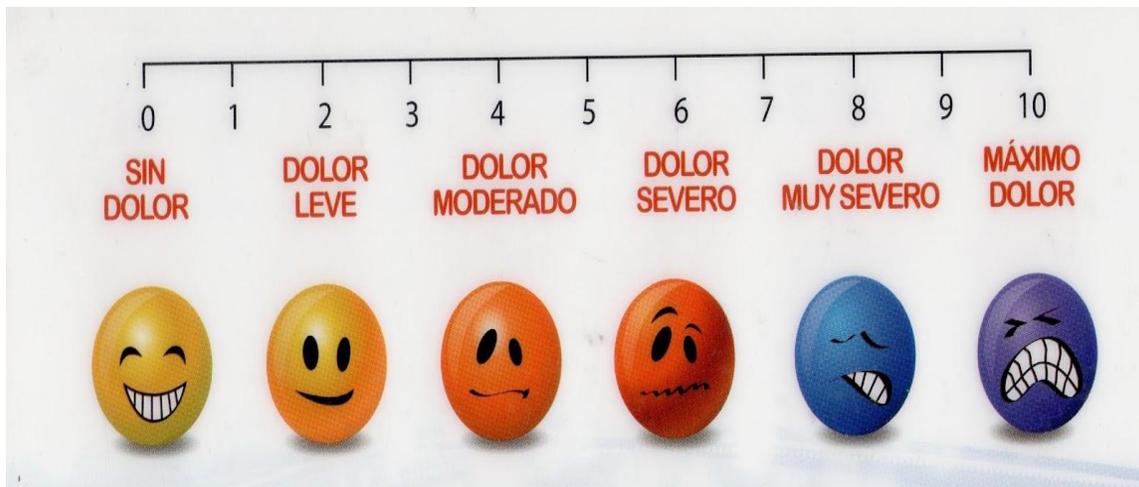
24. McHugh RN, Jeannette M. Pain: Neuroanatomy, Chemical Mediators, and Clinical Implications. AACN Clinical Issues: Advanced Practice in Acute & Critical Care: May 2000; Volume 11 - Issue 2 - pp 168-178.
25. Nalini Vadivelu. Recent Advances in Postoperative Pain Management. Yale Journal of Biology and Medicine. 2010; 83, pp.11-25.
26. Briseño MC. Niveles de glucemia en pacientes con analgesia preventiva programados para cirugía de otorrinolaringología. Revista Mexicana de Anestesiología. 2009; 32. pp 247-252.
27. Praveen Rao PN. Evolution of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs): Cyclooxygenase (COX) Inhibition and Beyond. J Pharm Pharmaceut Sci. 2008; 11 (2): 81s-110s.
28. Michel Batlouni. Antiinflamatorios No Esteroides: Efectos Cardiovasculares, Cerebrovasculares y Renales. Arq Bras Cardiol 2010; 94(4): 538-546.
29. Emanuela Ricciotti and Garret A. FitzGerald. Prostaglandins and Inflammation. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011; 31:986-1000.
30. Zavaleta ME. Ketorolaco. Artículo de revisión. Fundación Clínica Médica Sur, México, D.F. 2007; 14, núm. 1.
31. Emilio PD. Comparación de ketorolaco sublingual contra metamizol endovenoso en el manejo del dolor posoperatorio en cirugía de corta estancia. Cir Ciruj 2009; 77, 45-49.
32. Martínez VJ, Torres LM. Prevalencia del dolor posoperatorio. Alteraciones fisiopatológicas y sus repercusiones. Rev. Soc. Esp. Dolor. 2000; 7: 465-476.
33. Muñoz BF. Complicaciones del dolor posoperatorio. Rev. Soc. Esp. Dolor 2001; 8, 194-211.
34. Kissin I. Preemptive analgesia. Anesthesiology. 2000;93:1138-1143
35. Moiniche S, Kehlet H, Dahl J. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief. Anesthesiology. 2002; 2:725-741.

36. Gildasio S. De Oliveira. Perioperative Single Dose Ketorolac to Prevent Postoperative Pain: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Anesth Analg.* August 12, 2011.
37. Adrienne ED. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *J Clin Invest.* 2010; 120(11):3760–3772.
38. Nilesh BP. Physiology of Pain. *Guide to Pain Management in Low-Resource Settings.* IASP, Seattle, 2010.
39. Charlotte ES. The anatomy and physiology of pain. *Surgery.* 2009; 27:12.
40. Wittels BB, Scott DT, Sinatra RS. Exogenous opioids in human breast milk and acute neonatal neurobehavior: a preliminary study. *Anesthesiology.* 1990; 73:864-869.
41. Patricia McG. Cardiovascular Risk and Inhibition Cyclooxygenase. A Systematic Review of the Observational Studies of Selective and Nonselective Inhibitors of Cyclooxygenase 2. *JAMA.* 2006; 296:1633-1644.
42. Jingjing Zhang, Eric L. Ding. Adverse Effects of Cyclooxygenase 2 Inhibitors on Renal and Arrhythmia Events Meta-analysis of Randomized Trials. *JAMA.* 2006; 296:1619-1632.
43. Chia HC, Wen YS. Increased Risk of Stroke Associated With Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *AHA.Stroke.* 2010; 41:1884-1890.

## 14. Anexos.

### ANEXO 1

#### ESCALA VISUAL ANALOGA



ANEXO 2

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Lugar \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto aleatorizado doble ciego de investigación, con el título siguiente: **EFICACIA DE LA ANALGESIA PREVENTIVA VS ANALGESIA POSTOPERATORIA CON KETOROLACO ENDOVENOSO PARA EL CONTROL DE DOLOR EN PACIENTES SOMETIDAS A OTB BAJO BLOQUEO SUBARACNOIDEO**. Realizado por el **Residente de Anestesiología Silvestre Mince E**.

Este proyecto de investigación se realizará bajo las normas que rige la investigación clínica en el Estado en base a la Ley General de Salud, las buenas prácticas clínicas, la declaración de Helsinski, entre otros. Con la aprobación de los comités de Investigación y de Ética de esta institución.

El objetivo de este estudio es comparar la **eficacia** del **ketorolaco** administrado antes o inmediatamente después de la cirugía en pacientes sometidas a oclusión tubaria bilateral bajo anestesia regional con bloqueo subaracnoideo.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en la cooperación con las instrucciones para la realización de la técnica anestésica, y contestar verazmente las preguntas realizadas en el preanestésico y transanestésico. Declaro que se me ha explicado los posibles riesgos (cefalea, sedación, sangrado gastrointestinal y alergia farmacológica), inconvenientes, molestias y beneficios (analgesia de calidad, deambulacion temprana, menor tiempo de estancia hospitalaria, disminucion en los costos) derivados del estudio.

El investigador principal se ha comprometido a darme la información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo cuando sea ventajoso para mi tratamiento, así como responder a cualquier pregunta y cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios, o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención medica que recibo del hospital.

El investigador principal me ha asegurado que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pueda hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

---

Nombre y firma del paciente

---

TESTIGO

---

TESTIGO

**ANEXO 3**

**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**

Grupo de estudio: Grupo 1 ( ) Grupo 2 ( )

Nombre \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_

Sexo \_\_\_\_\_ Dirección \_\_\_\_\_

Teléfono \_\_\_\_\_ Peso \_\_\_\_\_ Talla \_\_\_\_\_ Expediente \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Hora de inicio de la analgesia \_\_\_\_\_

Hora de inicio del BSA \_\_\_\_\_

Hora de inicio de la OTB \_\_\_\_\_

ASA I II

**CONSTANTES VITALES TRANSANESTESICO.**

Tiempo Minutos	Basal	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
PAS													
PAD													
PAM													
FC													
EVA													
RAMSAY													

**CONSTANTES VITALES POSTANESTESICO.**

Tiempo Horas	0.30	3	6	9	12	15	18	21	24
PAS									
PAD									
PAM									
FC									
EVA									
RAMSAY									

UTILIZO MEDIDAS DE RESCATE SI ( ) NO ( )

TIEMPO EN QUE FUE RESCATADA \_\_\_\_\_

MEDICAMENTO \_\_\_\_\_ DOSIS TOTAL \_\_\_\_\_

COMPLICACIONES ASOCIADO AL KETOROLACO: SI ( ) NO ( )  
TIPO \_\_\_\_\_

TIEMPO EN HORAS EN QUE ES DADA DE ALTA LA PACIENTE DESPUES DE LA CIRUGIA \_\_\_\_\_

