



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACIONES MEDICAS**

**“SINERGISMO DE CLONIDINA Y KETOROLACO TROMETAMINA PARA
CONTROL DE DOLOR POSTCOLECISTECTOMIA POR LAPAROSCOPIA”**

TESIS

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MÉDICO ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA**

PRESENTA:

DRA. REYNA TATIANA GUERRERO GUZMÁN

**TUTOR DE TESIS: DR. FRANCISCO GONZALO BUTRÓN LÓPEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ANESTESIOLOGÍA**

HOSPITAL GENERAL TACUBA, ISSSTE, D.F.

MÉXICO, D.F.

AGOSTO 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.

AUTORIZACIONES

JEFE DE INVESTIGACIÓN DE LA UNIDAD

Dr. Arturo Baños Sánchez

INVESTIGADORES RESPONSABLES:

Dra. Reyna Tatiana Guerrero Guzmán

Dr. Francisco Gonzalo Butrón López

INVESTIGADORES ASOCIADOS:

Dr. Francisco Javier Suárez Serrano

Dr. De la Peña Méndez Silverio

INDICE	PÁGINA
AGRADECIMIENTOS.....	4
RESUMEN.....	5
ABSTRACT.....	8
INTRODUCCION.....	11
OBJETIVO	12
ANTECEDENTES.....	13
METODOLOGÍA.....	17
RESULTADOS	19
DISCUSION.....	26
CONCLUSION.....	29
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30

AGRADECIMIENTOS

En mi formación académica profesional han estado personas que incondicionalmente me han impulsado a lograr mis objetivos y sueños. Agradezco a mi madre: Rosa Guzmán Tapia, padre: Rey David Guerrero Chávez, esposo: Víctor Manuel Ruíz Hernández, hermanas: Eva, Candi, Nazareth, Alma y Alexa que con su amor, apoyo incondicional, respaldo y consejo han sido los pilares para lograr este objetivo tanto en los momentos de éxito y fracaso, a mis cuñadas: Mayra, Gaby y concuño Luis Manuel por su asesoramiento, tiempo y paciencia. A mis maestros del Hospital ISSSTE Tacuba, con especial mención al Dr. Francisco Gonzalo Butrón López por su dedicación y paciencia. Pero sobre todo gracias a Dios por permitirme lograr uno mas de mis sueños profesionales acompañado de los personales.

RESUMEN:

INTRODUCCIÓN. La presente investigación se diseñó para evaluar el sinergismo que produce el uso concomitante de la clonidina administrada vía oral como medicación preanestésica con el Ketorolaco trometamina para el alivio del dolor postoperatorio de la colecistectomía por laparoscopia.

El ketorolaco trometamina droga antiinflamatoria no esteroidea empleada para el control del dolor leve a moderado en el postoperatorio, ha sido utilizado en colecistectomía por laparoscopia y aunque por si solo ha demostrado un potente poder analgésico el uso concomitante con narcóticos opioides u otros analgésicos para el control de dolor postoperatorio ha sido necesario para el control del dolor postoperatorio en colecistectomías por laparoscopia.

La clonidina agonista α_2 -adrenérgica, en un acuerdo general produce el efecto antinociceptivo espinal debido principalmente a una inhibición postsináptica en las neuronas espinaláticas. Existen tres subtipos de receptores α_2 -adrenérgicos conocidos como receptores α_2A , α_2B y α_2C . Los α_2A se localizan en las neuronas espinaláticas, cuando son ocupados por la norepinefrina rectifican la conductancia del potasio dejándolo salir de la célula y bloquean la entrada de calcio, lo anterior produce una despolarización de la membrana, lo cual inhibe la acción de los mediadores excitatorios provenientes de la aferente primaria como son el glutamato, la sustancia P, o la proteína relacionada con el gen de la calcitonina. Lo anterior constituye la farmacodinamia de la clonidina y la razón por la cual ejerce la potencialización de los efectos de otros analgésicos y anestésicos como puede ser el Ketorolaco trometamina.

OBJETIVO. Investigar el posible sinergismo entre ketorolaco trometamina IV y clonidina por vía oral en el control del dolor postoperatorio en colecistectomía por laparoscopia.

METODOLOGIA. Ensayo clínico controlado, doble ciego, logitudinal, experimental, realizado en pacientes del Hospital General ISSSTE Tacuba sometidos a colecistectomía por laparoscopia de forma electiva, adultos, ambos sexos, ASA I, ASA II y ASA III, cuya colecistectomía se llevo a cabo por laparoscopia de cuatro puertos, bajo anestesia general balanceada y que el paciente acepto medicación preanestesica y firma de consentimiento informado.

Principal variable del estudio: intensidad del dolor, cuyas unidades de medición fueron tomadas de la escala visual análoga (EVA) en la que 0 = ausencia de dolor, 10 = dolor más intenso que se pueda experimentar además se valoró el requerimiento de analgésico de rescate y eventos adversos.

Tamaño de la muestra 44 pacientes, divididos aleatoriamente en 2 grupos de 22 pacientes cada uno. El grupo en estudio premedicado con clonidina 150 µg VO 1 hr antes de la inducción anestésica y el grupo control con placebo (acido ascorbico 150 mg VO), para el control del dolor posoperatorio ambos grupos recibieron una dosis inicial de 60 mg de ketorolaco trometamina IV después de la inducción anestésica y antes de la incisión quirurgica de ahí cada 6 hrs 30 mg IV (4 dosis en total). Durante las 24 hrs del postoperatorio se valoró el valor de dolor de acuerdo a la Escala Visual Análoga del dolor (EVA) al recuperar la conciencia posterior al término de la cirugía, a los 20, 40, 60, 90 y 120 min en la unidad de cuidados postanestésicos (UCPA), a las 6, 12, 18 y 24 hrs en hospitalización; la variable anterior se registró junto con la tensión arterial sistólica y diastólica, frecuencia cardiaca, también edad, peso y estatura de los pacientes, así como la necesidad de uso de analgésico de rescate utilizando Tramadol 100 mg IV en caso de que la valoración de la Escala Visual Análoga del dolor (EVA) reportará un valor mayor a 6.

El análisis estadístico se hizo mediante la prueba de hipótesis paramétrica conocida como Análisis de Varianza (ANOVA) de una vía de la variable de intervalo EVA comparando los dos grupos, las diferencias estadísticamente significativas se consideraron a partir de valores de $P < 0.05$. A las variables discontinuas se les calculo frecuencias porcentuales y a las continuas promedio y desviación estandar.

RESULTADOS. En el grupo 1 que recibió medicación preanestésica con clonidina 150 mcg VO el 100% de la muestra fue del sexo femenino, edad promedio de 43.95 ± 15.93 años, estatura promedio 1.59 ± 0.081 metros y peso promedio de 67.36 ± 13.76 kilogramos, comparado con el grupo 2 que manejo medicación preanestésica con placebo (ácido ascórbico 150 mg VO) el 90.91% de los pacientes fueron del sexo femenino, 9.09% del sexo masculino, edad promedio de 49.40 ± 12.91 años, estatura promedio 1.55 ± 0.096 metros y peso promedio de 70 ± 16.33 kilogramos, las presiones arteriales sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca se mantuvieron entre límites normales excepto en una paciente del grupo 1 de 75 años cuyas presiones arteriales llegaron a elevarse hasta 170/92 mmHg. En el grupo 1 el 40% de los pacientes requirió de analgesico de rescate y en el grupo 2 el 64% de los pacientes, no se presentaron efectos advesos ni complicaciones en el postoperatorio en ninguno de los 2 grupos.

Respecto a la valoración de la intensidad del dolor durante las primeras 12 hrs del postoperatorio hubo una diferencia estadísticamente significativa en la escala de valoración del EVA con $p < 0.05$ a $p < 0.001$ a favor del grupo de clonidina.

CONCLUSIONES. El uso de clonidina 150 mcg vía oral como medicación preanestésica sí potencializa el efecto analgésico del ketorolaco trometamina administrado vía intravenosa para el manejo del dolor postoperatorio en las Colectomías por vía laparoscópica, disminuyendo también el uso de analgésico de rescate.

ABSTRACT:

INTRODUCTION. The present investigation was designed to evaluate the synergism produced by the concomitant use of clonidine administered orally as premedication with ketorolac tromethamine for postoperative pain relief in laparoscopic cholecystectomy.

Ketorolac tromethamine drug antiinflammatory nonsteroidal used to control mild to moderate pain postoperatively, has been used in laparoscopic cholecystectomy and although alone has proven a powerful analgesic potency concomitant use of opioid narcotics or other analgesics for control postoperative pain has been necessary for the control of postoperative pain in laparoscopic cholecystectomy.

The clonidine α_2 -adrenergic agonist, in general agreement produces spinal antinociceptive effect mainly due to postsináptica inhibition in spinothalamic neurons. Three α_2 -adrenergic receptor subtypes known as α_2A , α_2B and α_2C receptors. The α_2A are located in spinothalamic neurons, where they are held by norepinephrine rectifying potassium conductance from going out of the cell and block the entry of calcium, the foregoing results in membrane depolarization, which inhibits the action of excitatory mediators from primary afferent such as glutamate, substance P, or a related protein calcitonin gene. This is the pharmacodynamics of clonidine and why exercises potentiation of the effects of other analgesics and anesthetics such as ketorolac tromethamine.

OBJECTIVE. To investigate the possible synergism between ketorolac tromethamine IV and oral clonidine in controlling postoperative pain in laparoscopic cholecystectomy.

METHODOLOGY. Controlled pilot clinical trial, double-blind, logitudinal, in patients of The General Hospital ISSSTE Tacuba undergoing surgery laparoscopic cholecystectomy electively, adults, male and female, ASA I, ASA II and ASA III, whose cholecystectomy

was carried out by four-port laparoscopy, under general anesthesia and the patient agree preanesthetic medication and signed informed consent.

Main outcome study: pain intensity, whose units of measurement were taken from a visual analogue scale (VAS) in which 0 = no pain, 10 = worst pain you can experience also the requirement of rescue analgesic was assessed and adverse events.

Sample size 44 patients, randomly divided into 2 groups of 22 patients each. One premedicated with clonidine 150 mg PO 1 hr before induction of anesthesia, and another control group premedicated with placebo (ascorbic acid 150 mg PO), for postoperative pain both groups received an initial dose of 60 mg of ketorolac tromethamine IV after induction anesthetic and before surgical incision, then 30 mg IV every 6 hrs (4 doses in total). During 24 hours of postoperative pain value according to the Visual Analog Pain Scale (VAS) to regain consciousness back at the end of surgery, at 20, 40, 60, 90 and 120 min was measured in the Post Anesthesia Care Unit (PACU), at 6, 12, 18 and 24 hrs in hospital; the previous variable was recorded with the systolic and diastolic blood pressure, heart rate, also age, weight and height of patients, as well as the need for use of rescue analgesic using Tramadol 100 mg IV if the valuation of the Visual Analog pain scale (VAS) report greater than 6.

The statistical analysis was done by parametric hypothesis testing known as Anaisis of Variance (ANOVA) one-way variable interval VAS comparing the two groups, differences were considered statistically significant from values of $P < 0.05$. A discontinuous variables was reckon percentage frequencies and variables continuous average and standard deviation.

RESULTS. In group 1 than preanesthetic medication management with clonidine 150 mcg VO 100% of the sample were female, mean age 43.95 ± 15.93 years, mean height $1.59 \pm$

0.081 meters and average weight of 67.36 ± 13.76 kg, compared with 2 group handling premedication with placebo (ascorbic acid 100 mg PO) on 90.91% of patients were female, 9.09% male, mean age 49.40 ± 12.91 years, average height 1.55 ± 0.096 meters and average weight of 70 ± 16.33 kg, systolic blood pressure, diastolic and pulse rate remained between normal limits except in one patient in group 1 than 75 years whose blood pressure reached 170/92 mmHg rise up. In group 1, 40% of patients required rescue analgesic in group 2 and 64% of patients, no adverse effects or postoperative complications occurred in any of the 2 groups.

Regarding the assessment of pain intensity during the first 12 hrs postoperatively there was a statistically significant difference in VAS rating scale with $p < 0.05$ to $p < 0.001$ in favor of the clonidine group.

CONCLUSIONS. The use of 150 mcg oral clonidine as premedication itself potentiates the analgesic ketorolac tromethamine administered intravenously for the management of postoperative pain in laparoscopic cholecystectomies, also decreasing the use of rescue analgesic.

INTRODUCCION:

El ketorolaco trometamina es uno de los analgésicos empleados para el alivio del dolor postoperatorio de la Colecistectomía por laparoscopia, sin embargo frecuentemente el grado de analgesia producido por esta droga es insuficiente para el control adecuado del dolor. Por lo anterior se ha basado el sinergismo de varias drogas para aumentar su poder analgésico. Ketorolaco trometamina puede combinarse con algunos opioides, drogas sedantes o con anestésicos locales. Por otro lado los agonistas α_2 -adrenérgicos han mostrado desde hace tiempo que son capaces de producir un importante sinergismo con diferentes drogas empleadas en Anestesiología que van desde agentes inhalados, anestésicos locales, narcóticos opioides y los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos. Por lo anterior en esta ocasión investigamos el posible sinergismo que se pudiera observar con el uso concomitante entre ketorolaco-trometamina y clonidina.

OBJETIVO:

Aunque se dice que la potencia analgésica del Ketorolaco trometamina puede ser semejante a la de algunos analgésicos narcóticos como la morfina, con frecuencia no alivia por completo el dolor postoperatorio de la colecistectomía por laparoscopia por lo que la asociación con clonidina mejorará la calidad de la analgesia de los pacientes posoperados de la colecistectomía por laparoscopia. Lo cual justifica investigar el sinergismo entre el agonista α_2 -adrenérgico clonidina y el Ketorolaco.

ANTECEDENTES:

El dolor agudo postoperatorio podemos considerarlo como una compleja reacción fisiológica al daño tisular, o a la distensión visceral. Los pacientes a menudo perciben el dolor postoperatorio como uno de los aspectos mas ominosos e inevitables de la cirugía. Por otro lado, su tratamiento no era una prioridad para los cirujanos y anestesiólogos, lo cual tenía como consecuencia que los pacientes aceptarían al dolor como una parte desagradable y no deseable del acto quirúrgico. Aunque la nocicepción, la cual se refiere a todos los aspectos fisiológicos y fisiopatológicos que están involucrados en la transducción del dolor, transmisión, modulación y detección del dolor es extremadamente compleja; la evolución en su entendimiento ha dejado ver que hay varias clases de fibras aferentes primarias (A, B y C) que también comprenden varios subtipos (α , β , γ , δ), y que sus velocidades de conducción son diferentes;^{1,2} hay aferentes primarias que en sus terminaciones periféricas transducen estímulos nocivos de múltiples modalidades, incluyendo a energías químicas, térmicas o mecánicas, entre ellas se incluyen a las fibras C y A δ , las cuales generan potenciales de acción que se propagan al sistema nervioso central. El hecho de que las energías estimulantes tienen naturaleza distinta predispone a que asumamos que hay múltiples mecanismos para la transducción de señales en los nociceptores terminales;³ por otro lado hoy se sabe que en la periferia de las aferentes primarias hay receptores para péptidos opioides, los cuales se expresan cuando hay inflamación,^{4, 5} lo anterior nos conduce a pensar que en la periferia de las aferentes primarias no solo se lleva a cabo la transducción del dolor, si no que a ese nivel también hay modulación del dolor. Después de la transducción del dolor, sigue la transmisión del mismo a través de una corriente electroquímica a lo largo del axón, a este respecto podemos comentar que desde que Hodgkin y Huxley en 1952 describieron un modelo para la propagación del potencial de acción en el que se involucraban los flujos de sodio,⁶

en la actualidad la tecnología de genética molecular combinada con los avances en los modelos electrofisiológicos han dado el justo valor a las triunfantes propuestas de Hodgkin y Huxley. Se ha establecido el papel esencial de los canales de sodio voltaje-dependientes en la propagación del potencial de acción, ahora la atención está puesta en los mecanismos físicos por los cuales estos canales son activados,⁷ sin embargo nos estamos enfrentando a un nuevo nivel de complejidad, a este nivel pues se ha identificado una gran familia de canales de sodio voltaje-dependiente con diferencias sutiles, algunos de los cuales son coexpresados en las mismas células. Se conocen al menos 12 canales para sodio y se han comenzado a describir los patrones de expresión y sus propiedades farmacológicas en las neuronas sensitivas y su posible significancia en la nocicepción.⁸ En la actualidad se han identificado al menos tres canales de sodio distintos tanto cinética como farmacológicamente en las neuronas sensitivas primarias.^{9,10}

Los aspectos más importantes para la presente investigación son los mecanismos fisiológicos de la nocicepción que suceden a nivel medular y del puente; al respecto podemos mencionar que a nivel medular se lleva a cabo la modulación del dolor, lo que implica que la neurotransmisión nociceptiva está sujeta a modulaciones tanto facilitadoras como inhibitorias las que se inician en varios núcleos del puente y médula.¹¹ La inhibición descendente de regiones supraespinales hacia la médula espinal juega un papel importante en el dolor y la analgesia pues las manipulaciones gruesas como son las lesiones, enfriamiento o transección sugieren que la inhibición es dominante. La inervación noradrenérgica de la médula espinal viene de núcleos noradrenérgicos colocados en el tallo cerebral, los cuales incluyen al locus ceruleus (LC) y los núcleos noradrenérgicos A5 y A7.^{12, 13} Las técnicas neuroanatómicas han demostrado que cada uno de los núcleos noradrenérgicos inervan a la médula espinal con patrones específicos. Los axones del LC pasan por el funículo ventral medial para terminar en las láminas VII y VIII del asta ventral, en las motoneuronas de la lámina X y XI. Las neuronas del grupo A5

inervan las láminas IV-VI del asta dorsal, la zona intermedia (lámina VII) a la lámina X, y a la columna de células intermedia lateral.¹⁴ El núcleo A7 inerva el asta dorsal superficial, láminas I-IV.¹⁵ La actividad de las neuronas noradrenérgicas del A5, A7 y LC puede ser disminuida por agonistas que actúan en los receptores adrenérgicos α_2 de sus cuerpos celulares.¹⁶ La modulación de la actividad de estas neuronas puede alterar la actividad en las terminales de sus axones a nivel de la médula. Por lo tanto, los sitios blancos anatómicos en el sistema nervioso central (SNC), en los cuales los ligandos α_2 adrenérgicos pueden influir en el proceso del dolor y de ahí en la percepción del dolor incluyen a las astas dorsales de la médula, y a los núcleos del tallo cerebral.

La acción analgésica mediada por los receptores α_2 adrenérgicos se lleva a cabo a nivel medular en donde frecuentemente se ha demostrado que dicha analgesia tiene una eficacia y/o potencia similar a la de los opioides tanto en animales como en ensayos clínicos.^{17,18,19} La administración subaracnoidea de agonistas α_2 adrenérgicos muestran tener un considerable potencial clínico, y la analgesia que producen puede acrecentarse cuando se coadministra con opioides, inhibidores de la colinesterasa o serotonina.²⁰ El manejo perioperatorio y postoperatorio del dolor es uno de los campos clínicos en donde se han utilizado los agonistas α_2 adrenérgicos ya sea por vía subaracnoidea y peridural, y por ejemplo la clonidina ha sido aprobada en los EEUU para ser usada por vía peridural para tratar el dolor por cáncer que no ha respondido al uso de opioides.²⁰

Existe un acuerdo general en que el efecto antinociceptivo espinal que producen los agonistas α_2 adrenérgicos se debe principalmente a una inhibición postsináptica en las neuronas espinotalámicas. Existen tres subtipos de receptores α_2 adrenérgicos conocidos como receptores α_2A , α_2B y α_2C . Los α_2A se localizan en las neuronas espinotalámicas, cuando son ocupados por la norepinefrina rectifican la conductancia del potasio dejándolo salir de la célula y bloquean la entrada de calcio, lo anterior produce una despolarización de la membrana²¹, lo cual inhibe la acción de los mediadores excitatorios

provenientes de la aferente primaria como son el glutamato, la sustancia P, o la proteína relacionada con el gen de la calcitonina.²² Lo anterior constituye la farmacodinamia de la clonidina y la razón por la cual ejerce la potencialización de los efectos de otros analgésicos y anestésicos como puede ser el Ketorolaco trometamina.

Por otro lado el ketorolaco trometamina, una droga antiinflamatoria no esteroidea ha sido empleada ampliamente para el control del dolor postoperatorio, y se ha mencionado que su potencia analgésica es comparable a la de la morfina y que posee una duración de acción relativamente larga.^{23,24}

Cuando se compara el Ketorolaco con los potentes analgésicos opioides, el uso del primero se ha asociado con una estabilidad cardiorespiratoria en el periodo postoperatorio.^{25,26}

Sin embargo, hay estudios para el control del dolor postoperatorio después de colecistectomía por laparoscopia en los que se utilizó Ketorolaco, en los cuales si bien es cierto que su uso disminuyó el requerimiento de analgésicos narcóticos de rescate, el Ketorolaco no alivia por completo el dolor postoperatorio cuando se administra solo.^{27,28,29}

Con base en lo anterior decidimos diseñar la presente investigación para evaluar el sinergismo que produce el uso concomitante del agonista α_2 -adrenérgico conocido como clonidina con el Ketorolaco trometamina para el alivio del dolor postoperatorio de la colecistectomía por laparoscopia.

METODOLOGIA:

Se estudiaron 44 pacientes adultos de ambos sexos los cuales fueron divididos aleatoriamente en 2 grupos de 22 pacientes cada uno, los cuales fueron intervenidos quirúrgicamente de Colectomía por laparoscopia. En ambos grupos el riesgo anestésico quirúrgico se registró según los lineamientos de la American Society of Anesthesiologists (ASA). El presente fue un estudio doble ciego controlado. El grupo en estudio recibió como medicación preanestésica 1.5 comprimidos de clonidina por vía oral (150 mcg) 1 hr antes de la inducción de la anestesia; y el grupo control recibió como medicación preanestésica un placebo 1.5 comprimidos (ácido ascórbico 150 mg por vía oral) también 1 hora antes de la inducción de la anestesia. Los manejos anestésicos en ambos grupos fueron: inducción con citrato de Fentanest y Propofol, como bloqueador neuromuscular Vecuronio o Rocuronio, y mantenimiento con Sevoflurano y bolos de Fentanest. Para el control del dolor postoperatorio ambos grupos recibieron 60 mg intravenoso de ketorolaco-trometamina después de la inducción de la anestesia, durante las primeras 24 horas de periodo postoperatorio en ambos grupos se administraron dosis de 30 mg de ketorolaco-trometamina intravenoso cada 6 horas (4 dosis en total). Para registrar la intensidad de la analgesia postoperatoria se utilizó la escala visual analógica (EVA) en la que 0=ausencia de dolor y 10= el dolor intenso más intenso percibido.

La intensidad del dolor se registró por primera vez cuando los pacientes llegaban a la unidad de cuidados postanestésicos (UCPA) y posteriormente cada 20 minutos durante la primera hora, posteriormente a los 90 y 120 minutos, posteriormente se registró cada 6 horas durante las primeras 24 horas del postoperatorio. En los mismos tiempos que se registró la intensidad del dolor se registró la tensión arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardíaca.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La variable en estudio fue la intensidad del dolor postoperatorio, para la cual se utilizó la Escala Visual Analoga, y por lo tanto dicha variable se considero como de intervalo y su comparación entre ambos grupos se hizo a través de la prueba de hipótesis paramétrica conocida como Análisis de Varianza (ANOVA) de una vía. Las diferencias estadísticamente significativas se consideraron con valores de $P < 0.05$.

A las variables discontinuas se les calculo frecuencias porcentuales.

RESULTADOS.

- El grupo 1 que recibió medicación preanestésica con clonidina 150 mcg VO estuvo constituido por 22 pacientes de los cuales todos fueron del sexo femenino, ASA I fueron 6 pacientes 27.27%, ASA II 12 pacientes 54.54%, ASA III 4 pacientes 18.18%, con edad promedio de 43.95 ± 15.93 años, con estatura promedio 1.59 ± 0.081 metros y peso promedio de 67.36 ± 13.76 kilogramos representado en el cuadro I. Los valores de la intensidad del dolor registrados a su llegada, a los 20, 40, 60, 90 y 120 minutos en la unidad de cuidados postanestésicos y posteriormente a las 6, 12, 18 y 24 hrs del postoperatorio se muestran en el cuadro II y en la Fig. 1. Las presiones arteriales sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca registradas a los mismos tiempos que los registros de la intensidad del dolor se muestran en el cuadro III, IV, V y Fig. 2, 3, 4 respectivamente; las tensiones arteriales se mantuvieron entre límites normales excepto en una paciente de 75 años cuyas presiones arteriales llegaron a elevarse hasta 170/92 mmHg.

Para buscar diferencias estadísticamente significativas en relación a la intensidad del dolor entre grupos durante las primeras 24 hrs del postoperatorio se empleó la prueba de hipótesis paramétrica conocida como análisis de varianza (ANOVA) la cual indicó que durante las primeras 12 hrs del postoperatorio hubo una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$ a $p < 0.001$) Fig.1 a favor del grupo tratado con clonidina.

El 40% de los pacientes requirió de analgésico de rescate y no se presentaron efectos adversos ni complicaciones en el postoperatorio cuadro I.

- El grupo 2 que recibió medicación preanestésica con placebo (ácido ascórbico 150 mg VO) estuvo constituido por 22 pacientes de los cuales fueron 20 pacientes del

sexo femenino 90.91 % y 2 pacientes del sexo masculino 9,09 %, ASA I 1 paciente 4.54%, ASA II 18 pacientes 81.81%, ASA III 3 pacientes 13.63%, con edad promedio de 49.40 ± 12.91 años, con estatura promedio 1.55 ± 0.096 metros y peso promedio de 70 ± 16.33 kilogramos representado en el cuadro I. Los valores de la intensidad del dolor registrados a su llegada, a los 20, 40, 60, 90 y 120 minutos en la unidad de cuidados postanestésicos y posteriormente a las 6, 12, 18 y 24 hrs del postoperatorio se muestran en el cuadro II y en la Fig. 1. Las presiones arteriales sistólica, diastólica y frecuencia cardíaca registradas a los mismos tiempos que los registros de la intensidad del dolor se muestran en el cuadro III, IV, V y Fig. 2, 3, 4 respectivamente; las tensiones arteriales se mantuvieron entre límites aceptables. Para buscar diferencias estadísticamente significativas en relación a la intensidad del dolor entre grupos durante las primeras 24 hrs del postoperatorio se empleó la prueba de hipótesis paramétrica conocida como análisis de varianza (ANOVA) la cual indicó que durante las primeras 12 hrs del postoperatorio hubo una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$ a $p < 0.001$) Fig.1.

El 64% de los pacientes requirió de analgésico de rescate y no se presentaron efectos adversos ni complicaciones en el postoperatorio, cuadro I.

CUADRO I. CARACTERISTICAS GENERALES DE LA POBLACION ESTUDIADA

VARIABLE	GRUPO 1	GRUPO 2
	CLONIDINA	PLACEBO
NO. DE PACIENTES	22	22
ASA I	27.27 %	4.54 %
ASA II	54.54 %	81.81 %
ASA III	18.18 %	13.63 %
SEXO FEMENINO	100 %	90.91 %
SEXO MASCULINO	0 %	9.01 %
EDAD (AÑOS)	43.95 ± 15.93	49.40 ± 12.91
ESTATURA (M)	1.59 ± 0.081	1.55 ± 0.096
PESO (KG)	67.36 ± 13.76	70 ± 16.33
REQUERIMIENTO DE ANALGESICO DE RESCATE	40 %	64 %
COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS	0 %	0%

CUADRO II. VALORACION DE EVA (ESCALA VISUAL ANALOGA DE DOLOR)

	PROMEDIO Y DESVIACION ESTANDAR	PROMEDIO Y DESVIACION ESTANDAR	PRUEBA ESTADISTICA ANOVA
HORARIO	GRUPO CLONIDINA	GRUPO PLACEBO	VALOR DE P
LLEGADA A UCPA	0.59 ± 0.85	1.22 ±1.06	P=0.035
20 MIN	2.0 ± 1.44	2.86 ±1.42	P=0.053
40 MIN	2.86 ± 0.99	3.95 ±1.49	P=0.007
60 MIN	3.27 ±1.03	4.63 ±1.78	P=0.003
90 MIN	3.72 ± 1.24	5.13 ±1.48	P=0.001
120 MIN	3.77 ± 1.06	5.13 ±1.42	P=0.001
6 HRS	3.9 ±1.97	5.81 ± 1.05	P=0.001
12 HRS	3.54 ±1.29	4.36 ±1.49	P=0.058
18 HRS	3.27 ± 0.98	3.9 ± 1.5	P=0.107 NS
24 HRS	3.18 ±1.18	3.72 ± 1.54	P=0.189 NS

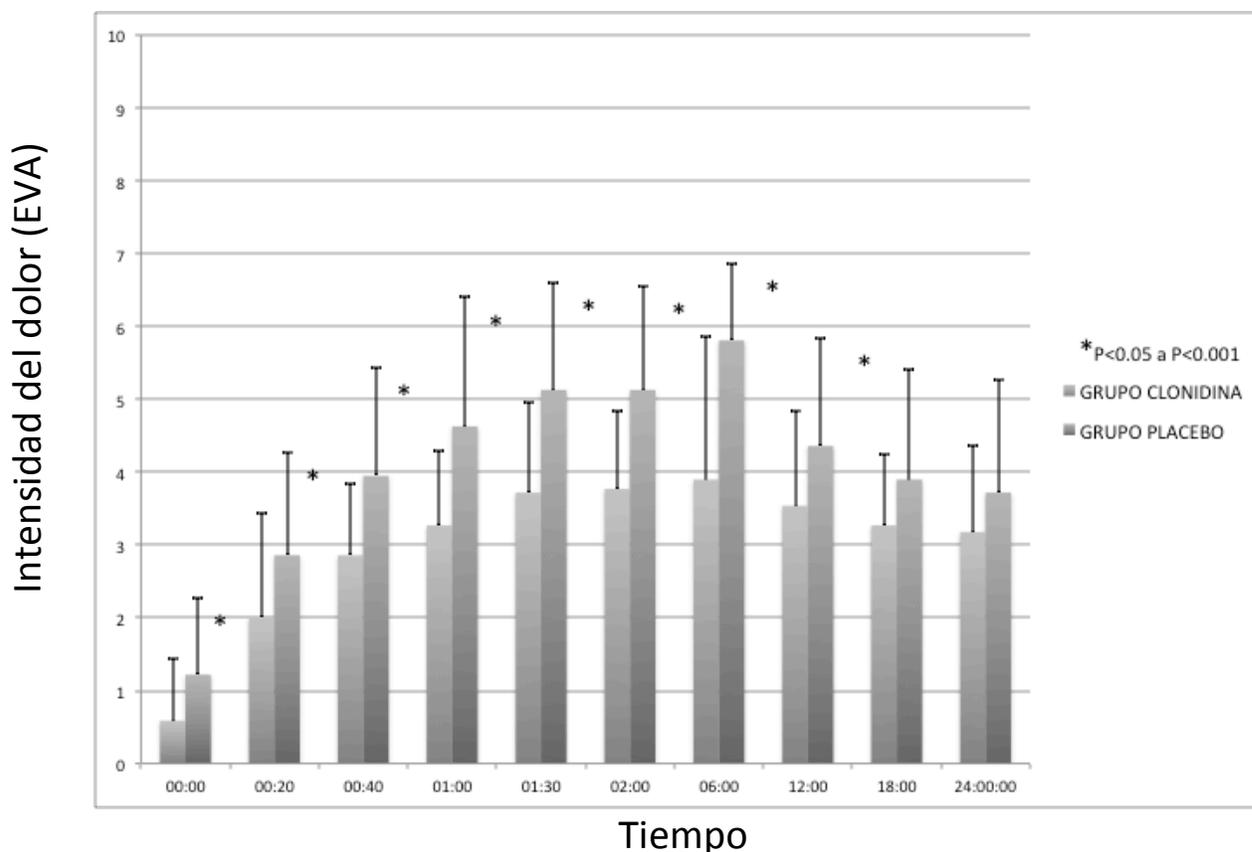


Fig. 1 Se muestran los promedios y desviaciones estándar de la intensidad del dolor en las primeras 24 horas del postoperatorio. La prueba de ANOVA mostró diferencias estadísticamente significativas durante las primeras 12 horas *(P<0.05 a P<0.001)

CUADRO III. TENSION ARTERIAL SISTOLICA

	PROMEDIO DESVIACION ESTANDAR	Y	PROMEDIO DESVIACION ESTANDAR	Y
HORARIO	GRUPO CLONIDINA		GRUPO PLACEBO	
LLEGADA A UCPA	125.40 ± 14.57		139.72 ± 13.72	
20 MIN	120.31 ± 11.23		130.77 ± 13.51	
40 MIN	115.81 ± 9.75		110.54 ± 12.28	
60 MIN	114.54 ± 9.35		108.59 ± 14.8	
90 MIN	116.95 ± 14.94		123.69 ± 14.15	
120 MIN	116.40 ± 14.94		122 ± 12.51	
6 HRS	114.68 ± 14.29		118.95 ± 10.23	
12 HRS	113.54 ± 16.6		115.45 ± 10.06	
18 HRS	110.81 ± 15.28		112.81 ± 9.57	
24 HRS	109.81 ± 10.54		110.5 ± 9.23	

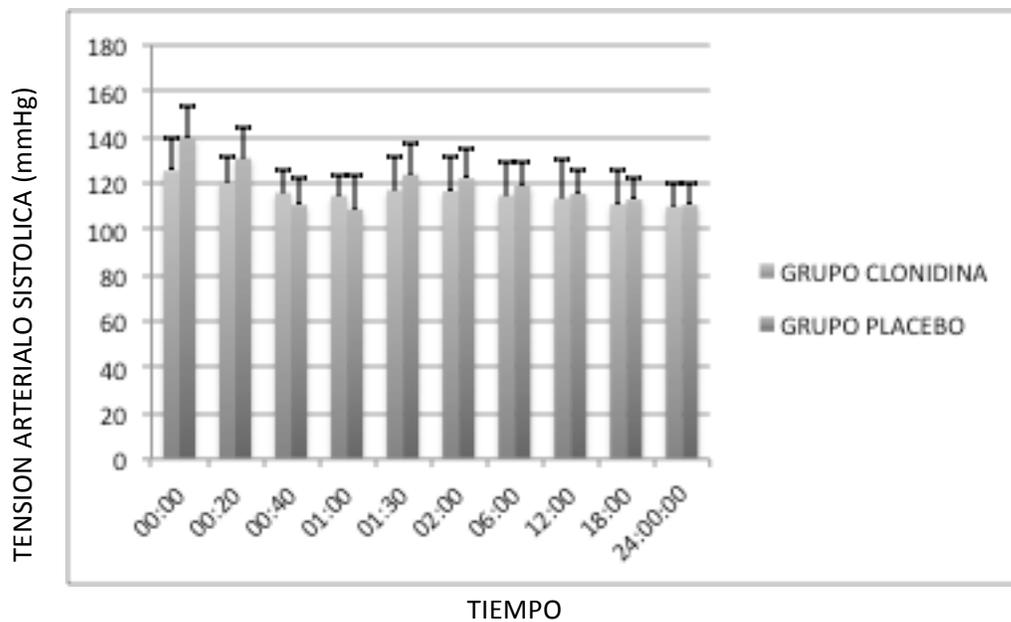


Fig. 2

CUADRO IV. TENSION ARTERIAL DIASTOLICA

	PROMEDIO DESVIACION ESTANDAR	Y	PROMEDIO DESVIACION ESTANDAR	Y
HORARIO	GRUPO CLONIDINA		GRUPO PLACEBO	
LLEGADA A UCPA	78.22 ± 10.41		79.22 ± 11.3	
20 MIN	73.59 ± 7.03		70.77 ± 10.16	
40 MIN	71.77 ± 8.85		66.09 ± 8.00	
60 MIN	71.22 ± 8.47		72.22 ± 8.02	
90 MIN	71.77 ± 7.06		75.09 ± 9.34	
120 MIN	72 ± 6.78		74.04 ± 7.53	
6 HRS	68.81 ± 9.56		72.5 ± 6.90	
12 HRS	68.86 ± 9.9		71 ± 8.01	
18 HRS	67.59 ± 7.83		69.45 ± 5.58	
24 HRS	67.59 ± 6.66		69.27 ± 5.32	

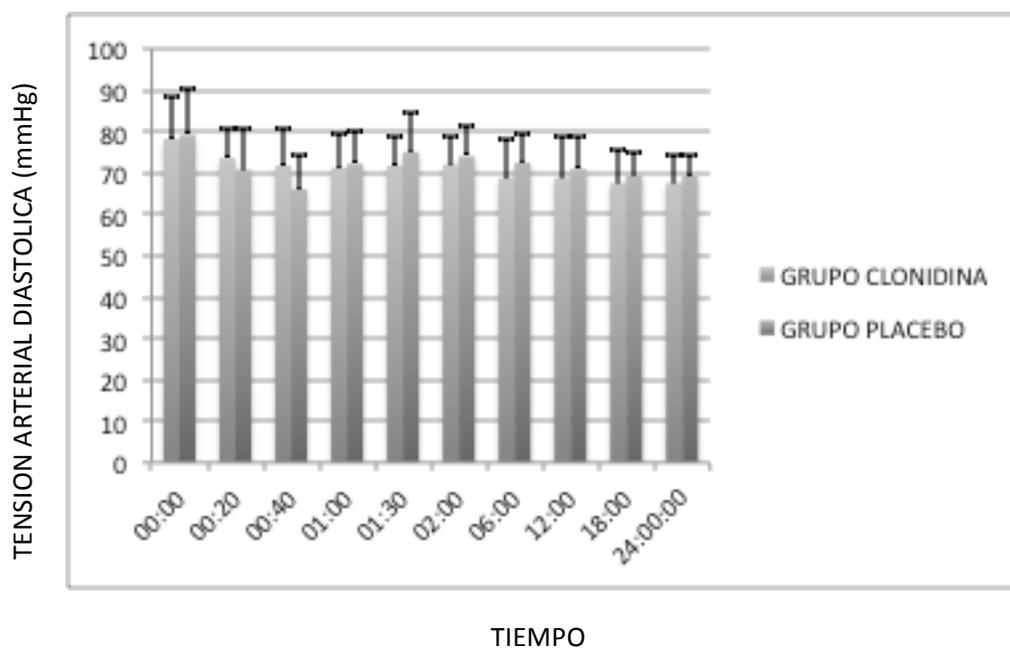


Fig. 3

CUADRO V. FRECUENCIA CARDIACA

	PROMEDIO DESVIACION ESTANDAR	PROMEDIO DESVIACION ESTANDAR
HORARIO	GRUPO CLONIDINA	GRUPO PLACEBO
LLEGADA A UCPA	76.9 ± 9.19	76.22 ± 9.01
20 MIN	73.9 ± 7.47	71.36 ± 7.97
40 MIN	72.13 ± 6.72	71.18 ± 8.81
60 MIN	71.63 ± 6.35	77.04 ± 8.49
90 MIN	72.13 ± 6.97	73.68 ± 7.50
120 MIN	71.95 ± 7.27	73.04 ± 7.46
6 HRS	72.75 ± 7.14	72.31 ± 7.44
12 HRS	71.04 ± 7.40	71.63 ± 6.57
18 HRS	70.59 ± 7.09	70 ± 5.71
24 HRS	69.22 ± 6.38	69.59 ± 5.36

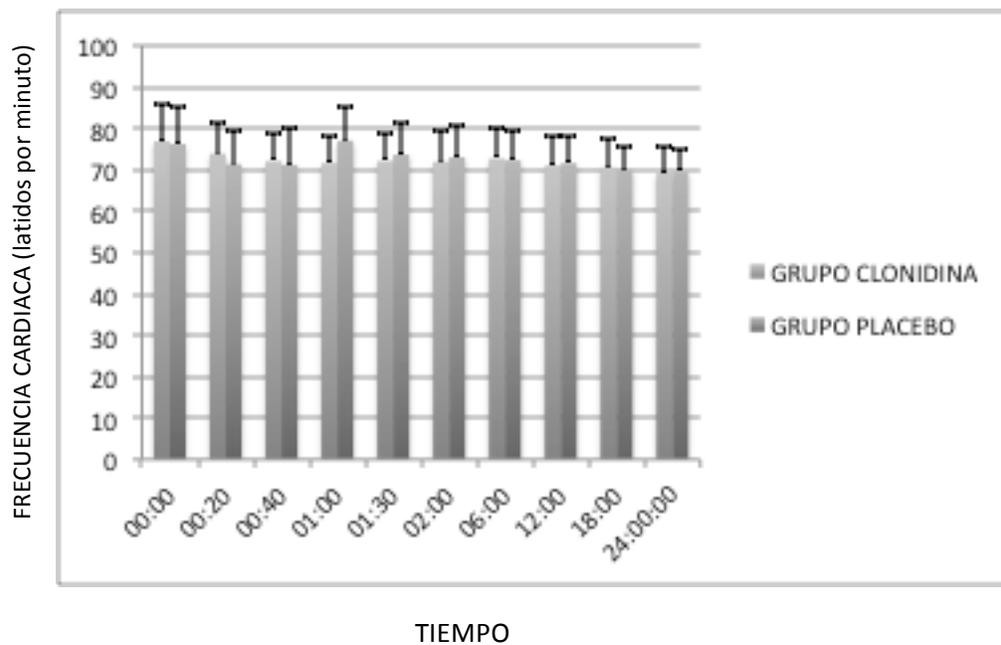


Fig. 4

DISCUSION:

El ketorolaco trometamina es una droga que se clasifica dentro de los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y cuando llego a la práctica clínica, hubo algunas investigaciones clínicas que indicaban que el poder analgésico se asemeja al de algunos opiáceos como la morfina, lo anterior era puesto en duda por la mayoría de anestesiólogos que trataban el dolor postoperatorio, sin embargo varios estudios clínicos controlados si llegaron a mostrar que el poder analgésico de la droga en situaciones especiales si se asemejaba a la morfina. Estos estudios se llevaron acabo utilizando la droga original conocida comercialmente en nuestro medio como Dolac, posteriormente llegaron varios genéricos del ketorolaco, a este respecto no estamos seguros si estos genéricos han tenido las suficientes pruebas de bioequivalencia, enfrentandonos a posibles variaciones en el poder analgésico de diferentes genéricos que nos llegan al sector salud. Por lo anterior en la actualidad aunque al ketorolaco trometamina lo consideramos un buen analgésico, se tiene la impresión de que administrado solo para el control del dolor postoperatorio frecuentemente es insuficiente.

Por otro lado los agonistas α_2 -adrenérgicos, y en especial la clonidina, inicialmente fue introducido en la práctica clínica como una droga antihipertensiva, pero algunos investigadores se dieron cuenta que cuando era inyectada por vía peridural o subaracnoidea mostraba potentes efectos analgésicos, lo anterior condujo a una serie de investigaciones encaminadas a dilucidar la farmacodinamia de este tipo de drogas en relación a su efecto analgésico, de una manera simplista podemos mencionar que dichos efectos se llevan acabo principalmente a nivel medular. A este nivel en las astas posteriores es en donde se realiza la modulación del dolor, pues la aferente primaria que conduce al dolor libera mediadores excitatorios como la sustancia P, el glutamato, el aspartato y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, estos mediadores

excitatorios tienen receptores en la siguiente interneurona del haz espinotalámico, sin embargo a este nivel presinápticamente hay sistemas encefalinergicos cuyas acciones son inhibitorias y también postsinápticamente (interneuronas del haz espinotalámicos) llegan sistemas inhibitorios noradrenérgicos provenientes de núcleos adreneérgicos como el A5 y A7 del tallo cerebral. El 80% de los subtipos de receptores α 2-adrenérgicos a nivel medular son del tipo α 2A y están colocados postsinápticamente en las interneuronas del haz espinotalámico y un 20% son receptores α 2B y α 2C y se encuentra presinápticamente.

La clonidina es un agonista de los receptores α 2A adrenérgicos por lo tanto la farmacodinamia de la clonidina se lleva acabo cuando ocupa los receptores α 2A postsinápticamente y produce una despolarización de la membrana, con lo cual se impide o se inhibe el efecto excitatorio de los mediadores excitatorios mencionados anteriormente. Hay un buen número de estudios clínicos que han mostrado que el uso de agonistas de los receptores α 2-adrenérgicos como la clonidina y la dexmedetomidina potencializan la acción analgésica y anestésica de muchas drogas incluyendo opiaceos, AINES, anestésicos inhalados y anestésicos locales. El sinergismo entre este tipo de drogas como la que se utilizó en la presente investigación puede estudiarse a través de estudios clinicos doble ciegos controlados o bien a través de análisis isobolográficos. A pesar de los sesgos que nos pueden ocasionar los genéricos en la presente investigación pudimos observar que el grupo que recibió clonidina tuvo menores requerimientos de analgésicos de rescate y el alivio del dolor que produjo durante las primeras 12 horas que el grupo que recibió el ketorolaco trometamina solo, por lo tanto podemos concluir que existe un sinergismo estadísticamente significativo en el alivio del dolor cuando se usa concomitantemente clonidina con ketorolaco-trometamina, por otro lado, durante el

transoperatorio no se presentaron cambios significativos en la frecuencia cardiaca y presión arterial de ambos grupos.

CONCLUSION:

El uso de clonidina 150 mcg vía oral como medicación preanéstésica sí potencializa el efecto analgésico del ketorolaco trometamina administrado vía intravenosa para el manejo del dolor postoperatorio en las Colecistectomías por vía laparoscópica, disminuyendo también el uso de analgésicos de rescate.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Tanner KD, Gold MS, Reichling JB, Levine JD. Transduction and excitability in nociceptors: Dynamic phenomena. In: Molecular Neurobiology of Pain. (Ed) Borsook D IASP Press, Seattle 1997. pp 79-105.
2. Meyer RA, Campbell IM, Raja SM. Peripheral neural mechanism of nociception. In: Wall ID, Melzack R (Ed). Textbook of Pain, 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1994. pp 13-56.
3. Heppelmann B, Messlinger K, Neiss WF, Schmidt RF. Ultrastructural three-dimensional reconstruction of group III and group IV sensory nerve endings ("free nerve endings") in the knee joint capsule of the cat: evidence for multiple receptive sites. *J Comp Neurol* 1990; 292: 103-116.
4. Levine JD, Taiwo YO. Involvement of the mu-opiate receptor in peripheral analgesia. *Neuroscience* 1989; 571-575.
5. Hassan AHS, Ableither A, Stein C, Hera A. Inflammation of the rat paw enhances axonal transport of opioid receptors in the sciatic nerve and increases their density in the inflamed tissue. *Neuroscience* 1993; 55: 185-195.
6. Hodgking AL, Huxley AF. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerves. *J Physiol* 1952; 116: 500-594.
7. Yang N, George AL, Horn R. Molecular basis of charge movement in voltage-gated sodium channels. *Neuron* 1996; 16:113-122.
8. Isom LL, De Jong KS, Patton DE, et al. Primary structure and functional expression of the beta 1 subunit of the rat brain sodium channel. *Science* 1992; 256: 839-842.
9. Nowycky MN. Voltage-gated ion channels in DRG neurons. In: Scott (Ed). *Sensory Neurons*. London: Academic Press, 1992.

10. Caffrey JM, Eng JL, Black JA, Waxman SG, Kocsis JD. Three types of sodium channels in adult rat dorsal root ganglion neurons. *Brain Res* 1992; 592: 283-297.
11. Fields HI, Heinricher MM, Mason P. Neurotransmitters in nociceptive modulatory circuits. *Ann Rev Neurosci* 1991;14: 219-245.
12. Proudfit HK, Clark FM. The projections of locus coeruleus neurons to the spinal cord. *Prog Brain Res* 1991; 88: 123-141.
13. Kwait GC, Basbaum AI. The origin of brainstem noradrenergic and serotonergic projection to the spinal cord dorsal horn in the rat. *Somatosens Mot Res* 1992; 9: 157-173.
14. Clark FM, Proud fit HK. The proyections of noradrenergic neurons in the A5 catecholamine cell group to the spinal cord in the rat: anatomical evidence that A5 neurons modulate nociception. *Brain Res* 1993; 616: 200-221.
15. Clark FM, Proudfit HK. Projections of neurons in the ventrolateral medulla to pontine catecholamine cell groups involved in the modulation of nociception. *Brain Res* 1991; 105-115.
16. Aghajanian GK, Vandermaelen CP. Alpha -2 adrenoceptor-mediated hyperpolarization of locus coeruleus neurons intracellular studies in vivo. *Science* 1982; 215:1394-1396.
17. Yaksh TL, Reddy SVR. Studies in the primate on the analgetic effects associated with intrathecal actions of opiates, alpha-adrenergic agonists and baclofen. *Anesthesiology* 1981; 54: 451-467.
18. Skingle M, Hayes A, Tykcs MB. Antinociception activity of clonidine in the mouse, rat and dog. *Life Sci* 1982;31: 1123-1132.
19. Eisenach JC, Dupen S, Dubois M. Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. *Pain* 1995; 61:391-399.

20. Eisenach JC, Dc Kock M, Klimscha W. Alpha-2 adrenergic agonists for regional anesthesia. *Anesthesiology* 1996;85: 655-674.
21. Ocana M, Bacyens JM. Differential effects of K⁺ channel blockers on antinociception induced by alpha-2-adrenoceptor GABA_B and kappa-opioid receptor agonists. *Br J Pharmacol* 1993; 110:1049-1054.
22. Kingery WS, Frances Davies M, Maze M. Molecular mechanism for the analgesic properties of alpha-2-adrenergic agonists. In: *Molecular Neurobiology of Pain*. Borsook D (6d), IASP Press, Seattle 1997. pp 275-304.
23. O'Hara DA, Fragen RJ, Kinner M, et al. Ketorolac tromethamine as compared with morphine sulfate for treatment of postoperative pain. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 41:556-61.
24. Yee JP, Koshiver JE, Allbon C, et al. Comparison of intramuscular Ketorolac tromethamine and morphine sulfate for analgesia of pain after major surgery. *Pharmacotherapy* 1986; 6: 253-61.
25. Murray AW, Brockway MS, Kenny GNC. Comparison of the cardiorespiratory effects of ketorolac and alfentanil during propofol anesthesia. *Br J Anaesth* 1989; 63:601-3.
26. Kenny GNC, McArdle CS, Aitken HH. Parenteral ketorolac opiate-sparing effects and lack of cardiorespiratory depression in the perioperative patientes. *Pharmacotherapy* 1990; 10:127s-31s.
27. Liu J, Ding Y, White P F, Feinstein R, Shear JM. Effects of ketorolac on Postoperative Analgesia and Ventilatory Function After Laparoscopic Cholecystectomy. *Anesth Analg* 1993; 76:1061-1066.
28. Brown CR, Moodie JE, Dickie G, et al. Analgesic efficacy and safety of single-dose oral and intramuscular ketorolac tromethamine for posoperative pain. *Pharmacotherapy* 1990; 10:59-70s.

29. Gillies GWA, Kenny GNC, Bullingham RES, McArdle CS. The morphine sparing effects of ketorolac tromethamine. A study of a new, parenteral non-steroidal anti-inflammatory agent after abdominal surgery. *Anaesthesia* 1987; 42: 727-31.