

Universidad Autónoma de Baja California

**Eficacia analgésica post-operatoria de ketorolaco mas
tramadol (10 mg/25mg) vs dexketoprofeno (50 mg) en
cesáreas en el Hospital General de Tijuana**

Trabajo terminal que para obtener la especialidad de:

Anestesiología

presenta

Dr. Fernando Isaac Moreno Domínguez

Director de Tesis

Dr. Rogelio Marroquín Romero

Asesor de Tesis

Dr. Bianca Elisa García Fragoso

Universidad Autónoma de Baja California

Facultad de Medicina Mexicali

Instituto de Servicios de Salud Pública del Estado de Baja California

Departamento de Enseñanza e Investigación



Eficacia analgésica post-operatoria de ketorolaco mas tramadol (10 mg/25mg) vs dexketoprofeno (50 mg) en cesáreas en el Hospital General de Tijuana

**Trabajo Terminal que para obtener la especialidad de:
Anestesiología**

Presenta: Dr. Fernando Isaac Moreno Domínguez

Director de tesis: Dr. Rogelio Marroquín Romero

Asesor de tesis: Dr. Bianca Elisa García Fragoso

Mexicali, Baja California, Febrero 2009

DEDICATORIA:

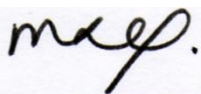
Quiero agradecer a dios, por prestarme la vida y ensalzarme con sus cualidades y su amor.

Esta obra está dedicada a mi familia, mi esposa Lic. Rosalba Valle y a mi hija Astrid por su apoyo incondicional y por ser el impulso, soporte y motivación para cada día.

A Mis suegros Sr. José Valle Gómez y Sra. Micaela Gutiérrez Marín por su incondicional apoyo y confianza. A mi madre Iris Domínguez por su apoyo y amor, a mi Padre y Hermanos.

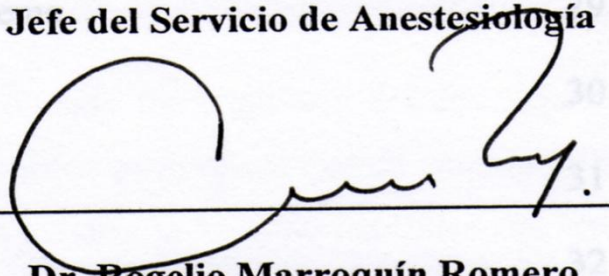
Quiero dedicar esta obra a mis maestros, compañeros y directivos del Hospital General de Tijuana por su dedicación y aporte a mi formación profesional, así también a los pacientes que entregaron su disposición a la enseñanza académica.

Hoja de Firmas



Dr. María Luisa García Pérez

Jefe del Servicio de Anestesiología



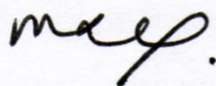
Dr. Rogelio Marroquín Romero

Director de Tesis



Dr. Bianca Elisa García Fragoso

Asesor de Tesis



Dr. María Luisa García Pérez

Profesor Titular del Curso de Postgrado



Dra. Leticia Falcón Noriega

Jefatura de Enseñanza e Investigación

Índice de Contenido

| | |
|----------------------------|----|
| Dedicatoria. | 3 |
| Hoja de firmas | 4 |
| Introducción | 6 |
| Marco teórico | 8 |
| Justificación | 27 |
| Planteamiento del problema | 29 |
| Objetivos | 30 |
| Hipótesis | 31 |
| Material y método | 32 |
| Análisis estadístico | 35 |
| Resultados | 36 |
| Discusión | 43 |
| Conclusiones | 45 |
| Recomendaciones | 46 |
| Referencias bibliográficas | 47 |
| Anexos | 52 |

INTRODUCCIÓN

El dolor postoperatorio es un problema muy difundido y constante en los cuidados del paciente quirúrgico y a pesar de que los analgésicos son utilizados de modo general para el control del dolor postoperatorio, la mayoría de los pacientes siguen experimentando alivio incompleto del mismo. (2, 3, 6, 26, 45, 50, 54)

Últimamente se ha utilizado el concepto de Analgesia Preventiva, el cual está basado en experimentos que sugieren que el tratamiento analgésico previo a la aplicación de un estímulo nocivo reduce o elimina el dolor subsiguiente. (5, 7, 15, 37, 58)

Se ha demostrado que los impulsos dolorosos provenientes de los tejidos profundos provocan cambios prolongados en la excitabilidad de la medula espinal. La analgesia preventiva evitaría la hiperexcitabilidad del sistema nervioso central lo que traería consigo una disminución de las necesidades de analgésicos postoperatorios. (1, 2, 3, 4)

El empleo de los AINES en el dolor postoperatorio viene determinado por las características de los mismos y las circunstancias existentes que avalan su uso. Está comprobado que el mecanismo de los AINES, incluyendo al Ketorolaco más Tramadol que probó un efecto sinérgico de un AINE a dosis mínima efectiva mas un opioide de efecto central y Dexketoprofeno Trometamol producen su efecto analgésico por inhibición de las ciclooxigenasas (COX-1YCOX-2), previniendo la producción de mediadores algésicos periféricos. (25, 27, 30, 33, 34, 47)

El Ketorolaco es un derivado del ácido acético y acetamida. El Tramadol analgésico de acción central cuyo nombre químico es Cis-2-(dimetilamino)metil-1-(3-metoxifenil) ciclohexanol clorhidrato. Peso molecular de 299.8. Es un polvo blanco soluble en agua y etanol con un pKa de 9.41 y con un coeficiente de partición n-octanol/agua es 1.35 con un pH de 7. (5, 6, 7, 9)

El Dexketoprofeno deriva del ácido propiónico y se trata de un AINE que muestra acción analgésica, antiinflamatoria y menor actividad antipirética. Sumacion analgésica se consigue con una dosis 10 veces menor a la necesaria para reducir la inflamación. El Dexketoprofeno trometamol es la sal trometamina del S-(+)-2-(3 benzoifenil) del acido propionico. Es el dextraenantiomero de la molécula racemica, responsable de sus propiedades terapéuticas, así mismo inhibe la síntesis de prostaglandinas. Específicamente inhibe la transformación del acido araquidonico a

endoperoxidos cíclicos, PGG_2 y PGH_2 , los cuales producen prostaglandinas PG_1 , PG_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$ y PGD_2 ; Prostaciclina PGI_2 , y tromboxanos, TxA_2 y TxB_2 . La forma inyectable por vía IV alcanza su concentración plasmática pico en 12.6 minutos. Comparte efectos secundarios con los AINES. (7, 9, 10, 18, 20)

MARCO TEORICO.

La *International Association for the Study of Pain* (IASP) ha definido el dolor como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a lesión tisular real o potencial, o descrita en los términos de esa lesión” (1, 2, 3, 4)

La justificación para el tratamiento del dolor postoperatorio está basada en los siguientes parámetros:

- Disminución de la morbi-mortalidad del paciente.
- Bienestar del paciente.
- Disminución de costos.
- Disminución de estancia hospitalaria.

El dolor postoperatorio es un dolor de carácter agudo que aparece fundamentalmente a consecuencia de la estimulación nociceptivas resultante de la agresión quirúrgica.

Sin embargo, hay que considerar otras posibles fuentes de dolor, como la distensión vesical o intestinal, los espasmos musculares, lesiones nerviosas secundarias a tracciones indebidas durante el acto operatorio o patologías médicas diversas, ya que todas ellas pueden afectar al paciente y dificultar el tratamiento adecuado del dolor. Este dolor se genera tanto por mecanismos directos (sección de terminaciones nerviosas a nivel de las diferentes estructuras afectadas por la manipulación quirúrgica) como indirectos (liberación de sustancias algógenas capaces de activar y/o sensibilizar los receptores encargados de procesar la sensación nociceptiva. (2, 3, 20, 21) El nivel donde tienen lugar estos mecanismos permite distinguir tres tipos de dolor:

- a) Dolor superficial o cutáneo.
- b) Dolor somático profundo.
- c) Dolor visceral.

A partir de estos niveles se origina lesión tisular local con liberación de sustancias algogénicas (prostaglandinas, histamina, serotonina, bradiquinina y sustancia P) y la generación de estímulos nocivos que son traducidos por nociceptores en impulsos nerviosos y transmitidos al sistema nervioso central (SNC) por fibras nerviosas A-delta y C. La transmisión posterior está determinada por influencias moduladoras complejas en la médula espinal. (15) Algunos impulsos nociceptivos pasa al asta anterior y al asta antero lateral paradesencadenar respuestas

reflejas segmentarias. Otros son transmitidos a los centros superiores a través de los tractos espino-reticulares y espino-reticulares, donde producen respuestas suprasegmentarias y corticales (1, 2, 4). Estas respuestas definen la reacción del organismo frente a la agresión y constituyen la base que explica los problemas quirúrgicos ligados a la presencia de dolor. (2)

Efectos adversos del dolor postoperatorio.

Alteraciones respiratorias.

La cirugía que afecta a la región abdominal alta o al tórax produce una serie de alteraciones respiratorias como reducción de la capacidad vital, del volumen corriente, del volumen residual, de la capacidad residual funcional y del volumen espiratorio máximo en un segundo. Las incisiones quirúrgicas dolorosas localizadas en la región superior del abdomen producen un aumento reflejo del tono de los músculos abdominales durante la espiración y una disminución de la función diafragmática. (14, 16) La consecuencia es una reducción de la distensibilidad pulmonar, del soporte muscular, incapacidad para respirar profundamente o toser con fuerza y, en algunos casos, hipoxemia, hipercapnia, retención de secreciones, atelectasias y neumonía. El aumento del tono muscular contribuye al aumento del consumo de oxígeno y de la producción de ácido láctico. El intestino distendido asociado a íleo postoperatorio o fajas o vendajes ajustados pueden dificultar aún más la ventilación, y el miedo a producir o agravar el dolor hace que los pacientes eviten respirar profundamente o toser. (16) La incidencia oscila entre el 20 y el 60% según los métodos diagnósticos utilizados. La importancia de las mismas es tal que contribuyen en un 25% a la mortalidad postoperatoria. (13)

Alteraciones Cardiovasculares.

Son el resultado de la secreción catecolaminérgica secundaria a la hiperactividad simpática ocasionada por el dolor. Consisten en un aumento de la frecuencia cardíaca, del volumen sistólico, de la presión arterial media, del índice cardíaco y del consumo miocárdico de oxígeno. Todas estas alteraciones pueden adquirir considerable importancia en pacientes afectados de cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca, en los cuales la presencia de dolor puede precipitar una

descompensación aguda de su estado, aumentando el riesgo de isquemia o infarto de miocardio. Por otro lado, los trastornos vasculares secundarios al vaso espasmo y la inmovilidad adoptada por el paciente por el miedo a aumentar el dolor, son factores que contribuyen a empeorar la circulación periférica y favorecer la aparición de trombosis venosa profunda, con el consiguiente riesgo de trombo embolismo, especialmente en presencia de arteriosclerosis y/o insuficiencia venosa. (13, 20, 21)

Alteraciones digestivas y urinarias.

Los reflejos segmentarios a consecuencias de la estimulación nociceptiva, así como la inmovilidad del paciente en el postoperatorio inmediato, conducen a la aparición de una serie de complicaciones, entre las que se encuentran la distensión abdominal, náuseas, vómitos e íleo paralítico. El dolor puede generar hipo motilidad de la uretra y de la vejiga, con la consiguiente dificultad de la micción. Estos efectos pueden ser muy desagradables para los pacientes y, especialmente en el caso del íleo, pueden prolongar la estancia hospitalaria. (13,21)

Alteraciones neuroendocrinas y metabólicas.

Las respuestas reflejas suprasegmentarias al dolor producen un aumento del tono simpático, estimulación hipotalámmica, aumento de la secreción de catecolamina (adrenalina, noradrenalina) y hormonas catabólicas (cortisol, ACTH, ADH, GH, glucagón, aldosterona, renina, angiotensina II) y disminución de la secreción de insulina, testosterona y tiroxina durante el postoperatorio. Todas estas alteraciones neurohormonales dan como resultado la aparición de hiperglucemia, glucosuria, retención de sodio y agua. Oliguria, lipólisis con liberación de ácidos grasos, aumento de cuerpos cetónicos y ácido láctico. El metabolismo y el consumo de oxígeno aumentan y los sustratos metabólicos son movilizados a partir de los depósitos de almacenamiento. Si el proceso continúa se produce un estado catabólico y un balance nitrogenado negativo.

Alteraciones hematopoyéticas.

La estimulación hipotalámica produce un aumento de la agregación plaquetaria y de la coagulación sanguínea, favoreciendo la incidencia de flebotrombosis. Se incrementa la concentración plasmática de fibrinógeno, como

consecuencia del aumento de la síntesis proteica en el hígado y disminuye la fibrinólisis. (13)

Alteraciones psicológicas.

No es sorprendente que el dolor postoperatorio sea la mayor fuente de miedo y ansiedad de los pacientes hospitalizados. Cuando se prolonga, puede generar cólera, rencor y una relación hostil hacia el personal médico y de enfermería, quienes son percibidos como los que niegan el alivio del dolor. El insomnio se puede unir a este proceso, deteriorando aún más la recuperación. Estas situaciones pueden desencadenar situaciones de agresividad y/o de agitación en ciertos pacientes, preferentemente los más jóvenes, y de postración o desorientación temporero espacial y los de mayor edad, lo cual puede dificultar su recuperación y prolongar la estancia hospitalaria. En algunos casos, el hecho de comunicar que el dolor ha aumentado revela el intento de los pacientes para conseguir alivio farmacológico para esos problemas. (13, 21, 22)

Factores que modifican el dolor postoperatorio.

Existe una serie de factores que pueden influir en la intensidad, calidad y duración del dolor postoperatorio. Los más importantes son:

1. La localización, la naturaleza y la duración de la cirugía.
2. El tipo y magnitud de la incisión y otros traumatismos quirúrgicos.
3. El contexto fisiológico y psicológico del paciente.
4. La preparación preoperatorio psicológica, fisiológica y farmacológica del paciente.
5. La presencia de complicaciones relacionadas con la cirugía.
6. El tratamiento anestésico antes, durante y después de la cirugía.
7. La calidad de la atención postoperatoria.
8. El tratamiento preoperatorio para suprimir los estímulos dolorosos antes de la cirugía (analgesia preventiva).

Teniendo en cuenta la forma en que afecta cada uno de esos factores a cada paciente concreto, la posibilidad de lograr una atención óptima es más probable. (1, 2, 3, 6)

Sistemas neuroquímicos que participan en la transmisión y modulación del dolor: Bases fisiológicas para el tratamiento farmacológico del dolor.

La anatomía y la fisiología del dolor son complejas; sin embargo, aunque sea de manera simplificada, diremos que el sistema del dolor se puede dividir en:

1. *Receptores especializados*, llamados nociceptores, situados en la periferia del sistema nervioso que detectan y filtran la intensidad y el tipo de estímulo nociceptivo.
2. *Fibras aferentes primarias* (A-delta y C), que transmiten el impulso nociceptivo hacia el asta posterior de la médula.
3. *Tractos nociceptivos ascendentes*, que conducen el estímulo nociceptivo a centros superiores del SNC.
4. *Centros superiores*, los cuales están involucrados en la discriminación del dolor, en los componentes afectivos del dolor, en su memoria y en el control motor relacionado con el estímulo doloroso.
5. Un medio para procesar y modificar la información y los impulsos aferentes, llamados modulación del dolor, que incluye a los sistemas descendentes. (1).

Los cuatro procesos fisiológicos principales implicados son pues:

1. Transducción (nociceptores).
2. Transmisión (fibras aferentes primarias, asta posterior y vías ascendentes).
3. Interpretación (procesamiento cortical y procesamiento límbico).
4. Modulación (control descendente y mediadores neurohumorales). (2, 20, 21, 22)

La comunicación de la información nociceptiva desde la periferia hasta el cerebro se produce mediante la liberación de sustancias químicas (neurotransmisores) que se unen a receptores específicos e inducen cambios en la permeabilidad iónica de la membrana post sináptica. Dichos cambios (despolarización, hiperpolarización) determinan el nivel de actividad neuronal y como consecuencia, su capacidad de transmitir información a otras neuronas. En la actualidad se conoce que en la transmisión y modulación del dolor participan múltiples neurotransmisores y receptores.

Sin embargo, debido a la complejidad de los sistemas implicados, el número preciso de neurotransmisores, su interrelación y el vínculo específico con un determinado tipo de dolor, se desconocen en parte. El estudio y esclarecimiento de los mecanismos neuroquímicos de la nocicepción y antinocicepción endógena

constituyen la base para el avance de la terapéutica farmacológica del dolor. La investigación de los mecanismos fisiológicos que participan en la transmisión y modulación de los impulsos nociceptivos tiene especial importancia como base para el desarrollo y el uso racional de nuevos analgésicos, evitando la utilización empírica de fármacos y modalidades terapéuticas. (20,21) La transmisión y/o modulación nociceptiva se procesa básicamente a tres niveles anatómicos: periféricos, espinal y supraespinal. A nivel periférico, la respuesta local a la reacción inflamatoria ha sido estudiada extensamente. La lesión tisular induce extravasación de plasma y cambios en el medio que rodea las terminaciones nerviosas (nociceptores). Como consecuencia se produce edema, enrojecimiento e hiperalgesia, esta última en relación al aumento de excitabilidad de los nociceptores poli modales C y A-delta. En el tejido lesionado se liberan sustancias algógenas a partir del mismo tejido, de las células inmunes y de las terminaciones nerviosas que se activan por reflejos axónicos locales. Las sustancias liberadas pueden producir la activación directa de las terminaciones sensoriales (e inducir dolor) o bien una “facilitación” de la activación de dichas fibras, produciendo un aumento en la magnitud de la respuesta evocada por un determinado estímulo o “hiperalgesia”. (1, 2, 3, 20, 21, 22)

Entre estas sustancias se encuentran iones (hidrogeniones y potasio); neurotransmisores (serotonina, noradrenalina); mediadores químicos: eicosanoides (prostaglandinas E₂, prostaciclina, leucotrieno B₄), purinas, indolaminas, interleucinas, factor de necrosis tumoral; aminoácidos (el aminoácido estimulante de la nocicepción más importantes es el glutamato); péptidos: sustancia P (SP), péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), bradicinina, péptidos opioides endógenos (POE); y factor de crecimiento nervioso. Los mediadores de la inflamación tiene por tanto gran importancia para explicar la presencia de dolor durante la lesión periférica. (2, 20, 21, 22)

Según este planteamiento, podríamos producir analgesia periférica, por inhibición de los mecanismos excitatorios, es decir: impedir la síntesis/liberación de mediadores (fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), Dexametasona, capsaicina, inhibidores de la enzima óxido nítrico sintetasa); antagonizar su efecto sobre la terminación sensorial (antagonistas de receptores, bradicinina, serotonina) impedir la excitación de los nociceptores (anestésicos locales) o bien antagonizar la acción de los neuropéptidos sobre las células efectoras (antagonistas SP, CGRP). Sin embargo, debido a la cantidad de mediadores implicados y a la complejidad de los

mecanismos de transmisión nociceptiva a este nivel, sólo se ha utilizado con más o menos éxito, la aplicación local de anestésicos locales, AINES, capsaicina y esteroides. En la médula espinal la transmisión nociceptiva a través de la primera sinapsis se produce por la liberación de aminoácidos excitatorios (AAE) y/o péptidos. Estas sustancias coexisten en las terminaciones sensoriales, se liberan simultáneamente y probablemente actúan de forma sinérgica. Una vez liberadas, se unen a receptores específicos (post-sinápticos), activan la neurona de segundo orden y de esta forma se transmite la información nociceptiva. Las sustancias bioquímicas que modulan por tanto, la nocicepción a nivel del asta posterior, incluyen tanto agentes excitatorios como inhibitorios, liberados por las terminaciones centrales de las aferencias primarias, interneuronas del asta dorsal y proyecciones axonales descendentes de sitios supraespinales. También aquí es muy elevado el número de sustancias propuestas como neurotransmisores. Entre los péptidos tienen relevancia la SP, el CGRP, somatostatina, colecistoquinina (CCK), neuropéptido Y (NPY), bombesina, péptido intestinal vaso activo (VIP) y galanina. (1) 2, 3, 20, 21)

Por otra parte, en la actualidad se acepta que en la médula espinal, los AAE glutamato y aspartato son los principales transmisores excitatorios. El glutamato, en particular, es el principal responsable de la transmisión sináptica rápida, siendo liberado a partir de la despolarización de las terminales de las aferencias primarias en el asta dorsal; se une a receptores post sinápticos para despolarizar las neuronas de segundo orden y así transmitir la señal nociceptiva al SNC. Sus concentraciones en la hendidura sináptica están estrechamente controladas por transportadores que rápidamente lo movilizan desde la sinapsis. El glutamato es un aminoácido relacionado con distintas funciones fisiológicas: la memoria, el aprendizaje y mecanismos fisiopatológicos como la epilepsia. Los efectos del glutamato en la neurotransmisión se complican por la variedad de receptores a los que se une. Mucho se sabe acerca de los mismos, incluyendo estructura molecular, anatomía, fisiología y función en varias áreas del cerebro. Los receptores del glutamato, como todos los receptores, son proteínas que unidas a un agonista inician una respuesta celular. Con el desarrollo de técnicas de biología molecular, tenemos la capacidad de describir un amplio número de subtipos de receptores de glutamato, basados en alteraciones mínimas en la secuencia de aminoácidos o en la composición de subunidades de estas proteínas. Todos los receptores en general, pueden ser clasificados dentro de dos categorías funcionales, ionotrópicos y metabotrópicos. (1, 2, 3, 23)

La acción del glutamato en las vías del dolor está mediada en su mayor parte a través de receptores ionotrópicos, es decir, receptores que forman un canal en la membrana de la célula, y cuando un agonista se une a ellos, sufren un cambio conformacional permitiendo el paso de iones a través de la membrana celular, con los consiguientes cambios en el potencial de membrana (despolarización o hiperpolarización). Los más importantes receptores ionotrópicos de glutamato son: el N-methyl-D-aspartato (NMDA), μ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate (AMPA) y Kaínicos. En menor medida, por receptores metabotrópicos (grupos I, II y III), acoplados a la proteína G como segundo mensajero y responsables de procesos metabólicos. Los receptores no-NMDA (AMPA, y kainato) median la activación a corto plazo de las neuronas de segundo orden; actúan por tanto rápidamente y desde el punto de vista electrofisiológico dan respuestas en pico (“Spike”). Los receptores NMDA son canales del calcio voltaje-dependientes y como tales solo conducen iones cuando la célula está parcial o totalmente despolarizada. En condiciones de reposo, este receptor está ocupado por iones de magnesio que se movilizan y salen cuando se despolariza la célula, lo que favorece la acción del glutamato sobre el receptor. Como consecuencia, entran iones de calcio dentro de la célula que provocan cambios prolongados en la misma; entre ellos, alteraciones enzimáticas, inducción de ciertos genes (“c-fos”) y la síntesis de proteínas específicas “fos”, consideradas como terceros mensajeros. La activación de este tipo de receptores provoca respuestas lentas (en “plateau”) y en la actualidad se cree que mediarían el fenómeno de facilitación (“wind-up”, sensibilización central), en el cual la estimulación repetida induce un aumento progresivo de la descarga neuronal hasta llegar a la activación espontánea de las neuronas. Esta es una de las hipótesis para explicar ciertos tipos de dolor crónico, que aparecen en ausencia de patología periférica. (20, 21)

Los péptidos (SP, CGRP, somatostatina, CCK, NPY, bombesina, VIP y galanina) implicados en la transmisión nociceptiva a nivel del asta dorsal de la médula espinal, actuarían como moduladores de los AAE a nivel de la sinapsis primaria. El mejor estudiado es la SP que incrementa el efecto excitatorio del glutamato, contribuyendo a los cambios prolongado inducidos por el mismo cuando interacciona con receptores NMDA. Podría decirse por tanto, que los dos tipos de transmisores (AAE y péptidos) “cooperan” para originar los cambios neuronales necesarios con el fin de llevar a cabo la transmisión nociceptiva. La correlación entre

la actividad de una cierta población de neuronas espinales y el comportamiento doloroso, ha sido descrita recientemente al demostrar que la estimulación nociceptiva induce la expresión del proto-oncogen “c-fos” en el asta dorsal de la médula espinal. La proteína “fos” producida por este gen puede teñirse y visualizarse mediante técnicas inmuno histoquímicas y es un buen marcador de la actividad neuronal. Esta proteína se encuentra en el núcleo celular y aparentemente regula la transcripción de otros genes que participan en la transmisión y modulación de la nocicepción, entre los que se encuentran el de la proencefalina y el de la prodinorfina. En ausencia de dolor los niveles basales de esta proteína son bajos y su expresión aumenta con el estímulo doloroso, considerándose como un posible marcador para localizar y caracterizar la actividad de las neuronas que procesan información nociceptiva.

La expresión del “c-fos” solo ha podido ser demostrado tras estimulación de las fibras pobremente mielinizadas que poseen un umbral alto de activación pero no tras la estimulación de fibras mielínicas gruesas que poseen umbrales más bajos de activación. Estas observaciones ponen de manifiesto la especificidad del oncogen “c-fos” y sugiere que su inducción solo tiene lugar cuando un estímulo es percibido como nocivo. De esta forma, tras un estímulo nociceptivo periférico se observan concentraciones elevadas de proteína “fos” en las láminas II-IV del asta dorsal, así como en la lámina V y el asta ventral. No todas las neuronas se activan simultáneamente, existiendo varias ondas de reclutamiento. Además, distintos estímulos nociceptivos inducen patrones diferentes de expresión de “fos”. El aumento de intensidad del estímulo en una región determinada aumenta el número de neuronas que expresan el “c- fos” de forma exponencial. Sin embargo, la falta de una correlación precisa entre el efecto analgésico de los opiáceos, por ejemplo, y los niveles de “fos”, sugiere que existen otros factores y mecanismos implicados en la transmisión del dolor y la analgesia. Las neuronas del asta dorsal de la médula espinal que proyectan al tronco del encéfalo, contienen péptidos y AAE. Se han descrito fibras que contienen SP que tienen su origen en el tronco del encéfalo y proyectan a los núcleos parafascicular y centro medial del tálamo. Por otra parte, la microinyección de glutamato en áreas donde terminan las vías ascendentes mesencefálicas, induce dolor en animales de experimentación sugiriendo un papel importante para los receptores NMDA a este nivel. Sin embargo, debido a la

complejidad de los sistemas implicados, falta información precisa respecto a la transmisión del dolor a nivel supraespinal. (1,3, 20, 21)

El receptor NMDA con sus múltiples sitios reguladores y sus sub unidades con diferente perfil farmacológico resulta una diana muy atractiva para el diseño de nuevos fármacos analgésicos. Los receptores NMDA pueden ser bloqueados por *Ketamina* y *Dextrometorfano* abriendo una nueva vía al tratamiento del dolor. Sin embargo, la amplia distribución de receptores AMPA a lo largo del SNC ha limitado la utilización de los antagonistas de este receptor como arma terapéutica. En los tres niveles anatómicos, el estímulo nociceptivo está sujeto a influencias excitatorias e inhibitorias que aumentan o atenúan la respuesta observada. Estos sistemas interactivos alteran la codificación del mensaje aferente y como consecuencia modifican la percepción del estímulo nociceptivo. La modulación fisiológica inhibitoria de la información nociceptiva tiene especial interés desde el punto de vista farmacológico, pues su activación produce analgesia efectiva. Los sistemas moduladores inhibitorios se encuentran a nivel periférico, segmentario espinal y supraespinal y se activan en presencia del estímulo nocivo. Existen además “sistemas inhibidores descendentes” que desde centros supraespinales, se proyectan al asta dorsal de la médula espinal. Los diversos sistemas se denominan según el neurotransmisor involucrado, siendo los mejor conocidos el opiáceo, el noradrenérgico, el serotoninérgico, el GABAérgico y el colinérgico. Están constituidos por transmisores y receptores específicos; el aumento de la liberación de los transmisores y/o la activación de los receptores mediante agonista, produce analgesia al mimetizar la acción fisiológica de los sistemas inhibitorios. Los distintos sistemas inhibitorios son independientes pero desde el punto de vista fisiológico actúan simultánea y sinérgicamente; este hecho podría justificar, al menos en parte, el uso de asociaciones medicamentosas el tratamiento del dolor. En base a los mecanismos neuroquímicos implicados en la transmisión y modulación del dolor, se podría obtener analgesia por dos mecanismos generales.

a) Inhibición de la transmisión excitatoria (antagonistas NMDA, de la SP, AINES, Inhibidores de la óxido nítrico sintetasa, etc.).

b) Estimulación de los sistemas moduladores inhibitorios.

Ambos mecanismos son susceptibles de manipulación farmacológica a los tres niveles de procesamiento de la información nociceptiva y constituyen la base actual y probablemente futura para el tratamiento farmacológico del dolor. (20, 21)

Analgesia preventiva del dolor postoperatorio.

El enfoque tradicional de la analgesia postoperatoria consiste en iniciar el tratamiento cuando la cirugía ha terminado y se experimenta el dolor. La evidencia reciente señala las ventajas de administrar analgésicos potentes o técnicas de bloqueo nervioso antes de la estimulación quirúrgica. La analgesia preventiva se basa en experimentos científicos que demuestran que la intervención analgésica previa a un estímulo nocivo, pueden reducir, o incluso evitar, el dolor subsecuente, simplificando su tratamiento. (3, 20, 21)

El concepto de “plasticidad del sistema nervioso” es esencial para la comprensión de la analgesia preventiva. La plasticidad del sistema nervioso es un proceso de cambios estructurales y funcionales como respuesta a traumatismos u otros estímulos. La plasticidad es posible porque el sistema nervioso no está preconectado ni preprogramado. (2, 20, 21) La sistematización de la fisiopatología del dolor nos puede llevar a pensar, que el sistema nervioso se ciñe a una reglas rígidas y definidas, nada más alejado de la realidad. La estimulación lesiva periférica altera las propiedades funcionales de los nociceptores que quedan sensibilizados a estímulos posteriores. La estimulación de los nociceptores por un daño tisular, libera una serie de sustancias, que pueden variar dependiendo de la localización e intensidad de la lesión. La activación de los nociceptores va a desencadenar una serie de impulsos nerviosos, que van a ser intensamente modulados en el asta posterior de la médula, donde las inter neuronas y los neurotransmisores aferentes juegan un papel importante, al que tenemos que añadir la modulación ejercida por las vías eferentes y sus respectivos neurotransmisores. A esta compleja interrelación hay que sumar una nueva variante, como va a ser la corta o larga duración del estímulo nociceptivo.

Cuando el estímulo periférico se mantiene en el tiempo, se producen modificaciones de las propiedades de las neuronas espinales, que no sólo traduce el aumento de la activación de los nociceptores, sino que también contribuye a producir alteraciones funcionales intrínsecas en las redes neuronales espinales. Los cambios inducidos en el SNC por lesiones nerviosas periféricas, pueden producir y/o amplificar el dolor que se mantiene tras la curación de la lesión primaria. Estos cambios están inducidos fundamentalmente en las neuronas de segundo orden de las vías de dolor por descargas prolongadas de fibras C. Diversos estudios han mostrado,

que las fibras aferentes realizan conexiones en dirección ventral y caudal de la región, estando sus campos receptivos representados en el mapa somatotópico.

Estas proyecciones realizan conexiones sinápticas. Cuando se produce una lesión nerviosa aumentan los brotes colaterales que realizan conexiones inapropiadas. Esto explica parcialmente la secuela dolorosa de las lesiones nerviosas. Todos estos fenómenos conducen a la pérdida de la especificidad y la somatotopía, al aumento de la capacidad de respuesta y a la sensibilización. Cuando el dolor se perpetúa las modificaciones se acentúan aún más, haciendo evidente la gran plasticidad del sistema nervioso. Se producen degeneración neuronal, disminución del umbral de excitación de los nociceptores, aumento de la amplitud dependiente de la frecuencia y de la velocidad de las descargas, fenómenos de post-descargas prolongadas, aumento de las áreas receptivas periféricas, reclutamiento de nuevas sinapsis excitadoras, se potencian los mecanismos de transducción intraneuronal y puede haber un aumento del número de nociceptores. A nivel espinal hay un aumento del tamaño de los campos receptores cutáneos de ciertas neuronas, se produce un aumento de la excitabilidad neuronal y una pérdida de la capacidad codificadora de los impulsos nociceptivos. (1, 2, 3, 4, 20,21) Todas estas modificaciones se denominan *sensibilización central o neuroplasticidad*, la cual se ha asociado a los fenómenos de hiperalgesia. La hiperalgesia es la consecuencia sensorial más inmediata del daño tisular. La manera más adecuada de definir la hiperalgesia es como una desviación a la izquierda de la función psicofísica que relaciona a la intensidad de un estímulo con la magnitud de la sensación dolorosa evocada. Como consecuencia de esta desviación, las zonas hiperalgésicas muestran un umbral al dolor más bajo y los estímulos dolorosos producen sensaciones más intensas que en las zonas normales. La zona de hiperalgesia producida por una lesión periférica comprende dos áreas bien determinadas. La primera es la zona que incluye y rodea inmediatamente a la lesión tisular, la denominada hiperalgesia primaria; la segunda abarca una zona mucho más amplia que se extiende más allá de la lesión e incorpora zonas normales de la superficie corporal, la denominada hiperalgesia secundaria. En la zona de hiperalgesia primaria todo tipo de estimulación (mecánica, térmica, química) produce dolor mientras que en la zona de hiperalgesia secundaria sólo se evoca dolor mediante estimulación mecánica (dolor evocado por el tacto). Los mecanismos neurofisiológicos responsables de estas dos formas de hiperalgesia son diferentes. La hiperalgesia primaria se debe prácticamente en su totalidad, a la

sensibilización de los nociceptores periféricos. La hiperalgesia secundaria es el resultado de alteraciones centrales del procesamiento de la información sensorial por las cuales mecano receptores de bajo umbral, que normalmente evocan sensaciones de tacto, pasan a evocar sensaciones de dolor. A ello se añade una segunda alteración central por la cual la activación normal de mecano nociceptores produce sensaciones exageradas de dolor. (17,20) Por todo lo dicho anteriormente, vemos que como respuesta a estímulos nocivos, tienen lugar profundos cambios en la anatomía y bioquímica del sistema nervioso; se producen cambios moleculares en el asta posterior de la médula espinal en varios péptidos y sistemas receptores; así como alteraciones en cualquier vía de transmisión nociceptiva. El significado exacto de estas alteraciones, sobre todo en su aspecto biológico, aún no se comprende totalmente. Sin embargo, la plasticidad probablemente contiene la “memoria” del estímulo nocivo, lo que provoca una hipersensibilidad del SNC a consecuencia de dicho estímulo (un fenómeno que puede causar un incremento del dolor en la fase del postoperatorio). Mediante la analgesia preventiva, se pueden prevenir dichos cambios en las vías de transmisión de los impulsos nociceptivos con el simple uso de agentes analgésicos antes de la incisión quirúrgica, previniendo o reduciendo la “memoria dolorosa” y reduciendo los requerimientos analgésicos postoperatorios. (4, 5, 20) A pesar de la controversia existente sobre la analgesia preventiva, la evidencia de su efectividad ha surgido de la investigación con animales. En 1983, Woolf y sus colaboradores mostraron, mediante experimentos en animales, que los impulsos nocivos que proceden de los tejidos profundos pueden provocar grandes cambios en la excitabilidad de la médula espinal. Una vez se ha establecido esta hipersensibilidad se necesitan grandes dosis de opiáceos para suprimirla, mientras que administrando pequeñas dosis de los mismos en la médula espinal antes de que se produzcan esos impulsos nocivos, se previene este estado. Sin embargo, los resultados de estudios clínicos en humanos son dispares. Es por ello que se requieren más estudios al respecto. Entre los términos comúnmente usados en los estudios de analgesia preventiva destacan:

Sensibilización central: Cambios persistentes en el sistema nervioso central, después de una lesión, que dan lugar a hipersensibilidad dolorosa.

Hiperexcitabilidad central: Respuesta exagerada y prolongadas de neuronas a entradas aferentes normales, después de un daño tisular.

Tratamiento preincisional: Tratamiento que empieza antes del inicio de la incisión quirúrgica.

Tratamiento postincisional: Empieza inmediatamente después del final de la operación. En cualquier estudio clínico, los dos requerimientos básicos para una adecuada analgesia preventiva son:

1. Verificación de la efectividad del efecto farmacológico directo de un tratamiento, por ejemplo, midiendo el grado de diferencia entre los grupos control y el tratado.

2. Extensión del tratamiento antinociceptivo dentro del período postoperatorio inicial, cuando la generación del estímulo nociceptivo por el proceso inflamatorio puede ser muy intenso durante 12 a 48 horas, dependiendo del tipo de cirugía.

Las definiciones de *analgesia preventiva* están lejos de ser uniformes. Ha sido definida como tratamiento que:

1. Empieza antes de la cirugía.
2. Previene el establecimiento de la sensibilización central causada por la lesión de la incisión (cubre sólo el período de la cirugía).
3. Previene el establecimiento de la sensibilización central causada por las lesiones de la incisión y la inflamación (cubre el período de cirugía y el período postoperatorio inicial).

La primera definición puede ser errónea pues no refleja los requerimientos básicos de una adecuada analgesia preventiva. Un bloqueo aferente insuficiente no puede ser preventivo aunque esté administrado antes de la incisión. La segunda definición representa analgesia preventiva en un sentido estrecho debido a que excluye la sensibilización central causada por la respuesta inflamatoria en el período postoperatorio inicial. Algunos autores que creen que la analgesia preventiva no es clínicamente importante basan sus estudios sobre esta definición. La tercera definición proporciona un tratamiento efectivo del dolor postoperatorio, pues previene el establecimiento de la sensibilización central causada por la incisión y la respuesta inflamatoria de la lesión; empieza antes de la incisión y cubre tanto el tiempo de la cirugía como el período postoperatorio inicial. El balance entre la injuria de la incisión y la de la respuesta inflamatoria depende de la naturaleza de la cirugía; en determinadas condiciones, la lesión inflamatoria puede ser el factor dominante. (22) La analgesia preventiva previene o reduce el dolor patológico que es

diferente del dolor fisiológico en varios aspectos: es excesivo en intensidad, extensión y puede ser activado por estímulos de baja intensidad. Algunos agentes farmacológicos que no tienen ningún efecto en el dolor fisiológico agudo, sin embargo, pueden cambiar el curso de la sensibilización central y así influir en el dolor patológico. (21, 22)

Fases del Dolor Postoperatorio (DP).

Sin entrar en abordajes complejos el DP presenta a menudo dos estadios álgidos bien definidos, que deben ser tratados de forma bien distinta.

Primer estadio álgico

Entre las primeras 4-24 horas (máximo 48), fase de mayor intensidad álgica (EVA > 5). No ingestión oral y fluido terapia parenteral.

Segundo estadio álgico

Oscila entre las 24 horas y varios días, intensidad álgica es menor (EVA < 5), posible ingestión oral. Las consecuencias del dolor postoperatorio intenso derivan de la estimulación del sistema nervioso simpático, provocando taquicardia, hipertensión arterial y aumento de las resistencias periféricas con aumento del consumo de oxígeno. Sobre el intestino se provoca íleo paralítico con náuseas y vómitos y en el aparato respiratorio disminuye la capacidad vital, la capacidad residual funcional y la de toser, aumentando la probabilidad de acumulo de secreciones e infección respiratoria. (2, 13, 21)

Recomendaciones generales de utilización analgésica en el DP.

- 1) Conocimiento de la fuente álgica y evaluación del dolor. Conocer la intervención practicada y realizar una valoración y registro de la intensidad.
- 2) Prevención del dolor. Actuación inmediata, aconsejando suministrar el analgésico durante la intervención o justo al acabar la misma y antes de que surja el dolor. Hoy día se utiliza cada vez más la "pre-emptive analgesia", aplicando el analgésico incluso antes de comenzar la intervención.
- 3) Vía:
 - Primer estadio álgico: parenteral, espinal
 - Segundo estadio de dolor: oral/ rectal

4) Dosis inicial de carga. Suficiente para alcanzar la ventana terapéutica

5) Régimen de prescripción:

- *Primer estadio*: pauta uniforme y horaria de analgésicos, no dejándolo nunca "si dolor" (todas las intervenciones quirúrgicas por el mero hecho de serlas ocasionan dolor en mayor o menor proporción). Sólo utilizable en pacientes informados previamente y seleccionados.
- *Segundo estadio*: horaria y luego "a demanda" según las necesidades de cada paciente.

Diversos tipos de vías: SC, i.v, espinal. Pueden ser empleados AINE y/o opiáceo. Dos modalidades:

- a) Dosis carga + perfusión analgésica + bolos extras.
- b) Dosis a demanda según el criterio del enfermo con intervalos de 5-30 min.
- c) *Analgesico de rescate*, con dosis extras pautadas por si aparece más dolor, administrada por especialistas, como pueden ser los anestesiólogos, las infiltraciones en los bordes de la herida, cuya efectividad y eficiencia se ha probado sobradamente, está al alcance de todos los cirujanos, con bajo coste y enorme eficacia.

La perfusión espinal de anestésicos locales, solos o asociados a los opiáceos, aunque pueda emplearse por vía subaracnoidea, la vía escogida habitualmente es la epidural. El opiáceo más indicado durante el postoperatorio es el fentanilo, aunque pueden servir la morfina, el tramadol y el alfentanilo. La dosificación estará en relación con la edad del paciente, existencia o no de patología respiratoria grave y el tipo de agresión quirúrgica. (13, 14, 15)

Analgesia según la cirugía.

1º Grupo (Cirugía menor y ambulatoria poco agresiva)

AINE: dosis repetidas/perfusión Rescate: tramadol

2º Grupo (Cirugía más agresiva, con dolor moderado)

Perfusión: AINE + Opiáceo (Tramadol) Rescate: Propacetamol / Cloruro mórfico

3º Grupo (Cirugía larga y muy agresiva, con dolor intenso)

Dosis repetidas: Opiáceo (Cloruro mórfico) + AINE

Perfusión: Opiáceo (Cloruro mórfico) + AINE

Analgesia controlada paciente (PCA) Técnicas analgesia regional. Rescate: Cloruro mórfico. (2, 3, 20)

Fármacos analgésico-antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos.

Se encuentran entre los fármacos más usados en el mundo; este grupo está constituido por un conjunto de fármacos químicamente muy heterogéneo y con diverso grado de actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética. Los Antiinflamatorios No Esteroideos (AINE) representan el grupo de analgésicos más utilizados de forma rutinaria en el ámbito hospitalario y extrahospitalario, si bien a menudo se confunde la eficacia antiflogística y analgésica de los mismos. (2, 3, 20, 21, 22)

Características generales de los AINES mecanismo general de acción.

Todos estos fármacos inhiben la actividad de la cicloxigenasa. Esta enzima convierte el ácido araquidónico en endoperóxidos cíclicos (PGG₂ y PGH₂), los cuales se transforman en prostaglandinas, prostaciclina y/o tromboxanos. Sin embargo el mecanismo íntimo de inhibición es diferente entre ellos: el ácido acetil salicílico es un inhibidor irreversible, por acetilación de un residuo de serina del centro activo; los demás AINE inhiben a la cicloxigenasa de forma competitiva y estereoespecífica, por tanto de forma reversible, siendo el grado de reversibilidad variable entre ellos. (1, 3, 5)

Características del Ketorolaco Trometamina.

Es un potente analgésico, es uno de los pocos AINES en presentación parenteral y enteral. Es un inhibidor de la biosíntesis de prostaglandinas. Tiene actividad antipirética, antiinflamatorio y analgésica. Su actividad analgésica es mayor que su efecto antiinflamatorio. Es asociado a tolerancia. Tiene una vida media de 4 – 6 horas. Se elimina en un 90% por vía renal y el 10% permanece sin cambios y es eliminado como conjugado de glucuronido. La dosis intravenosa es de 15 a 30mg. Es indicado para manejo del dolor, solamente durante un corto plazo (menos

de 5 días) y no es aconsejado su uso para dolor crónico. Puede producir discinesia, cefalea, dolor gastrointestinal, dispepsia, náuseas, dolor en el sitio de inyección y daño renal por disminución de prostaglandinas renales. (5, 14, 17, 19, 20)

Características de Tramadol.

El Tramadol es un agonista débil de los receptores opioides, las dosis analgésicas de tramadol no tienen efecto depresor respiratorio comparado con morfina. La potencia del tramadol en relación con la morfina es de 1/6 a 1/10. El clorhidrato de tramadol tiene un volumen de distribución de 2.7 L/kg, se fija a proteínas en un 20%, es extensamente metabolizado por CYP2D6 y CYP3A4, así como la conjugación del compuesto primario y sus metabolitos. Es excretado por la orina, con una vida media plasmática de 6.3 a 7.4 horas. En sobredosis puede producir sedación, náusea y vómito. (6, 16, 20)

Características del Dexketoprofeno Trometamol.

Fármaco analgésico, antiinflamatorio y antipirético perteneciente a la familia de los AINES derivados del ácido propiónico. Su mecanismo de acción se relaciona con la disminución de la síntesis de prostaglandinas mediante la inhibición de la vía de la ciclooxigenasa (COX1 y COX2). Además, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas podría tener efectos sobre otros mediadores de la inflamación como las quininas, ejerciendo una acción indirecta que se sumaría a su acción directa. Este alcanza su efecto analgésico máximo durante los primeros 45 minutos. La duración del efecto analgésico después de la administración de 50 mg es normalmente de 8 horas hasta un máximo de 12 horas. (7, 8, 9, 18, 20)

Efectos secundarios de los AINES

La administración de los AINES debe ser cuidadosamente valorada, ya que producen una gran variedad de efectos secundarios. Hay que destacar, por su frecuencia y por su trascendencia clínica, la patología digestiva y más concretamente la que incide sobre la mucosa gastroduodenal. No existe una dosis segura que evite el efecto secundario. Los efectos secundarios de los AINES más comunes son:

- Anorexia, náuseas, vómitos.
- Pirosis, distensión abdominal.
- Dolor abdominal.

- Ulceraciones en tracto digestivo.
- Hemorragia oculta o masiva.
- Perforación.
- Diarrea, esteatorrea.
- Antiagregación plaquetaria.
- Ictericia.
- Cefalea, mareos, vértigo, tinnitus.
- Obnubilación, confusión mental, angustia, ansiedad, depresión, insomnio.
- Alucinaciones, psicosis.
- Erupciones cutáneas.
- Neutropenia, trombocitopenia, anemia aplástica, anemia auto inmune.
- Inhibición de la excreción de litio.
- Retención de agua y sodio.
- Disminución de los efectos hipotensores de los β -bloqueantes y diuréticos.
- Hipertensión. (4, 20, 21, 22)

JUSTIFICACION

En el periodo postoperatorio, los pacientes, sus familiares, cirujanos y personal paramédico, esperan que se produzca dolor, por tal motivo se han utilizado numerosas técnicas para tratar el dolor postoperatorio, entre ellas están los bloqueos regionales, opiodes y AINES, entre otros.

Sin embargo, a pesar de la disponibilidad de métodos efectivos para controlar el dolor, el alivio del dolor postoperatorio no ha variado en los últimos 25 años. 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. En muchos hospitales, el método más utilizado para el control del dolor posterior a la cirugía sigue siendo la inyección intramuscular o intravenosa de un analgésico prescrito por el cirujano y administrado por el personal de enfermería cuando el paciente tiene dolor. Sin embargo, la “*ineficacia*” de este método *para el control del dolor* es reconocida. Esta técnica permite un tratamiento inefectivo, con *dosis inadecuadas e intervalos inapropiados* entre dosis, teniendo como resultado una *recurrencia en el ciclo de dolor* (alivio gradual, sedación excesiva y regreso del dolor). El objetivo fundamental del *tratamiento adecuado del dolor postoperatorio*, es proporcionar buena analgesia con un mínimo o ausencia de efectos secundarios. 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. 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.

Recientemente se ha destacado la importancia de la *prevención del dolor postoperatorio*, mediante la *premedicación* como una medida eficaz para tratarlo, y que al combinar esta técnica con diversos fármacos, las dosis de cada uno de ellos se reducen y por tanto la aparición de efectos secundarios proporcionados por cada uno disminuye de igual manera.

En este principio radica la *importancia del presente estudio, cuyo propósito* es “*demostrar la eficacia de la asociación entre Ketorolaco y tramadol*, un analgésico no esteroideo más un opiode respectivamente, *en comparación con el*

uso de dexketoprofeno, otro antiinflamatorio no esteroideo, ambos administrados en forma preventiva en pacientes programadas para realización de cesárea, intervención quirúrgica cuyo despertar anestésico se acompaña de dolor intenso, inestabilidad hemodinámica e irritabilidad entre otras, buscando así el “mejor efecto analgésico posible en el postoperatorio”, con lo que se pretende disminuir la necesidad de uso de analgésicos de rescate aunado al menor número de efectos secundarios posibles.

PLANEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿La premedicación con Ketorolaco asociado a tramadol o el uso solo del dexketoprofeno proporcionan analgesia postoperatoria en las pacientes para cesárea?

¿Cuál de los dos tratamientos proporciona una mejor y más efectiva analgesia postoperatoria, la asociación de Ketorolaco con tramadol o el uso solo de dexketoprofeno?

¿Cuál de los dos tratamientos genera el menor número de efectos secundarios, la asociación entre un antiinflamatorio no esteroideo como el Ketorolaco mas el uso de un opiode a dosis bajas o el uso solo de un AINE como dexketoprofeno a dosis plenas?

¿Con cuál de los dos tratamientos, Ketorolaco mas tramadol o dexketoprofeno, se requiere el menor número de dosis adicionales de analgésico de rescate por vía intravenosa en periodo postoperatorio de cesárea?

OBJETIVOS:**OBJETIVO GENERAL:**

Evaluar el efecto analgésico preventivo sobre el periodo postquirurgico, mediato e inmediato, ofrecido por la administración intravenosa de ketorolaco mas tramadol en comparación con el Dexketoprofeno, ambos aplicados antes del estímulo doloroso provocado por la intervención quirurgica en pacientes sometidas a cesárea en el Hospital General de Tijuana.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. **Comparar la intensidad del dolor** postquirurgico mediante la escala visual análoga en las pacientes sometidas a cesárea lectiva tras la administración de Ketorolaco mas tramadol contra las que utilizaron Dexketoprofeno antes del estímulo doloroso.
2. Determinar **la presentación e intensidad de efectos secundarios**, en cada grupo, relacionados con la administración de los analgésicos.
3. Valorar la **necesidad de dosis adicionales de analgésicos** (de rescate) en el postoperatorio y tiempo de inicio de los mismos en cada caso.

HIPOTESIS

El uso de ketorolaco mas tramadol (10mg/25mg) por via intravenosa puede producir mayor analgesia preventiva en comparación a la administración intravenosa de dexketoprofeno (50mg), ambos aplicados antes de la lesion quirúrgica en pacientes sometidas a cesárea. El uso de ketorolaco mas tramadol (10mg/25mg) por via intravenosa disminuye el uso de analgésicos adicionales utilizados en el postoperatorio inmediato (hasta las 12 horas), en comparación a la administración intravenosa de dexketoprofeno (50 mg), ambos aplicados antes de la lesión quirúrgica en pacientes sometidas a cesárea. El uso de ketorolaco mas tramadol (10mg/25mg) por via intravenosa disminuye el numero de efectos secundarios a su uso, en comparación a la administración intravenosa de dexketoprofeno (50mg), ambos aplicados antes de la lesion quirúrgica en pacientes sometidas a cesárea.

HIPOTESIS NULA

El uso de ketorolaco mas tramadol (10mg/25mg) por via intravenosa NO puede producir mayor analgesia preventiva en comparación a la administración intravenosa de dexketoprofeno (50mg), ambos aplicados antes de la lesión quirúrgica en pacientes sometidas a cesárea. El uso de ketorolaco más tramadol (10mg/25mg) por via intravenosa NO disminuye el uso de analgésicos adicionales utilizados en el postoperatorio inmediato (hasta las 12 horas), en comparación a la administración intravenosa de dexketoprofeno (50mg), ambos aplicados antes de la lesión quirúrgica en pacientes sometidas a cesárea. El uso de ketorolaco más tramadol (10mg/25mg) por via intravenosa NO disminuye el numero de efectos secundarios a su uso, en comparación a la administración intravenosa de dexketoprofeno (50mg), ambos aplicados antes de la lesion quirúrgica en pacientes sometidas a cesárea.

MATERIALES Y METODO:

Tipo de estudio: Ensayo clínico controlado (prospectivo, longitudinal, comparativo, experimental), aleatorizado, triple ciego controlado.

Periodo del estudio: Comprende 1 de Julio 2007 al 30 de Septiembre 2007.

Población del estudio: Todas las pacientes, mujeres, mayores de edad, pertenecientes al Hospital General de Tijuana, que se encontraran cursando embarazo a término y que tuvieran indicación de realización de cesárea.

Muestra: Se escogió una muestra a conveniencia de 80 pacientes las cuales fueron asignadas aleatoria mente. Esta muestra fue dividida en dos grupos con 40 pacientes cada uno.

- Grupo A: recibió ketorolaco mas tramadol (10mg/25mg) IV antes del estímulo quirúrgico nociceptivo.
- Grupo B: recibió dexketoprofeno 50mg IV antes del estímulo quirúrgico nociceptivo.

Criterios de inclusión:

- Mujeres embarazadas de entre 18 y 45 años de edad.
- Programadas para cirugía electiva cesárea.
- A partir de las 38 semanas de gestación.
- Con técnica anestésica programada de tipo neuroaxial sin uso de opioides.
- ASA I-II
- Negaran hipersensibilidad a cualquiera de los fármacos utilizados.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no quisieran participar en el estudio.
- Complicaciones transquirúrgicas que ameritaran cambio de técnica anestésica.
- Necesidad de reintervención quirúrgica por complicaciones inherentes a la cirugía programada.
- Egreso hospitalario de la paciente antes de concluir estudio.
- Uso crónico de analgésicos.
- Pacientes ASA III-IV
- Adición de opioides durante la técnica neuroaxial.

Procedimiento:

Una vez que se informo a la paciente y esta aprobó con su consentimiento informado, se procedió en sala de operaciones bajo monitoreo tipo I (PANI, FC, Sat O2), previo a la administración de la anestesia neuroaxial, se administro aleatoriamente uno de los dos fármacos en estudio por vía intravenosa (IV) un medico residente (R1) preparo los medicamentos diluidos en 20ml de agua inyectable, rotulando la jeringa con letra “A” para el grupo A, y con la letra “B” para el grupo B, el residente de anestesiología que administro el fármaco no sabia el nombre del fármaco que administro a la paciente.

Preparación:

- Ketorolaco mas tramadol 10mg/25mg, presentación farmacológica en 1ml, se diluyo con 19ml de agua inyectable.
- Desketoprofeno trometamol 50mg, presentación farmacológica en 2ml, se diluyo con 18ml de agua inyectable.
- Se administro en bolo, lento, velocidad de 0.5ml por segundo.

El orden de administración fue, paciente 1 = A, paciente 2 = B, paciente 3 = B y paciente 4 = A. y asi sucesivamente. Los fármacos utilizados para cada grupo fueron proporcionados por los laboratorios que los distribuyen:

- Ketorolaco mas tramadol (10mg/25mg) **GAMMADOL** por Laboratorios Shering-Plough®.
- Dexketoprofeno (50mg) **STADIUM** por Laboratorios Sanfer®.

La muestra fue de pacientes esta se dividió en dos grupos constituido por 40 pacientes cada uno. Grupo A (n = 40): recibió Ketorolaco 30mg IV, Grupo B (n = 40): recibió Dexketoprofeno Trometamol 50mg IV. Todas las pacientes fueron sometidas a anestesia neuroaxial sin opioide o algún aditivo intratecal con fines de analgésica postoperatoria.

La valoración del dolor en el posquirúrgico se realizó en las primeras 24 horas a través de 3 visitas evaluativas. La primera evaluación se realizó en sala de recuperación, comprendía la segunda hora posquirúrgica, cuando ya la paciente estaba sin efecto anestésico, se le interrogó si ¿existe dolor?

Si refería dolor, se le evaluaba con la Escala Visual Analógica (EVA).

Segunda evaluación se realiza en sala general de Obstetricia, en el quinto piso del hospital general de Tijuana, correspondiente a las 12 y 24 horas del evento quirúrgico, se le interrogó si ¿existe dolor?

Si refería dolor, se le evaluaba con la Escala Visual Analógica (EVA).

Así mismo se valora si existió el consumo de analgésicos de rescate, así como el horario en el que se requirió, después de la cirugía, ya sea para el grupo A.-ketorolaco mas tramadol (10mg/25mg) y para el grupo B.-Desketoprofeno 50mg.

Durante todas las evaluaciones se investigo la presencia o no de efectos secundarios al fármaco utilizado. (nausea, vomito, estreñimiento, otros). Todas las pacientes incluidas en este estudio recibieron previamente orientaciones sobre el mecanismo de la escala visual análoga (EVA). El fármaco de rescate fue el Metamizol 1gr via de administración endovenosa.

Recolección de la información:

Ficha recolectora de datos. (*Ver anexos*).

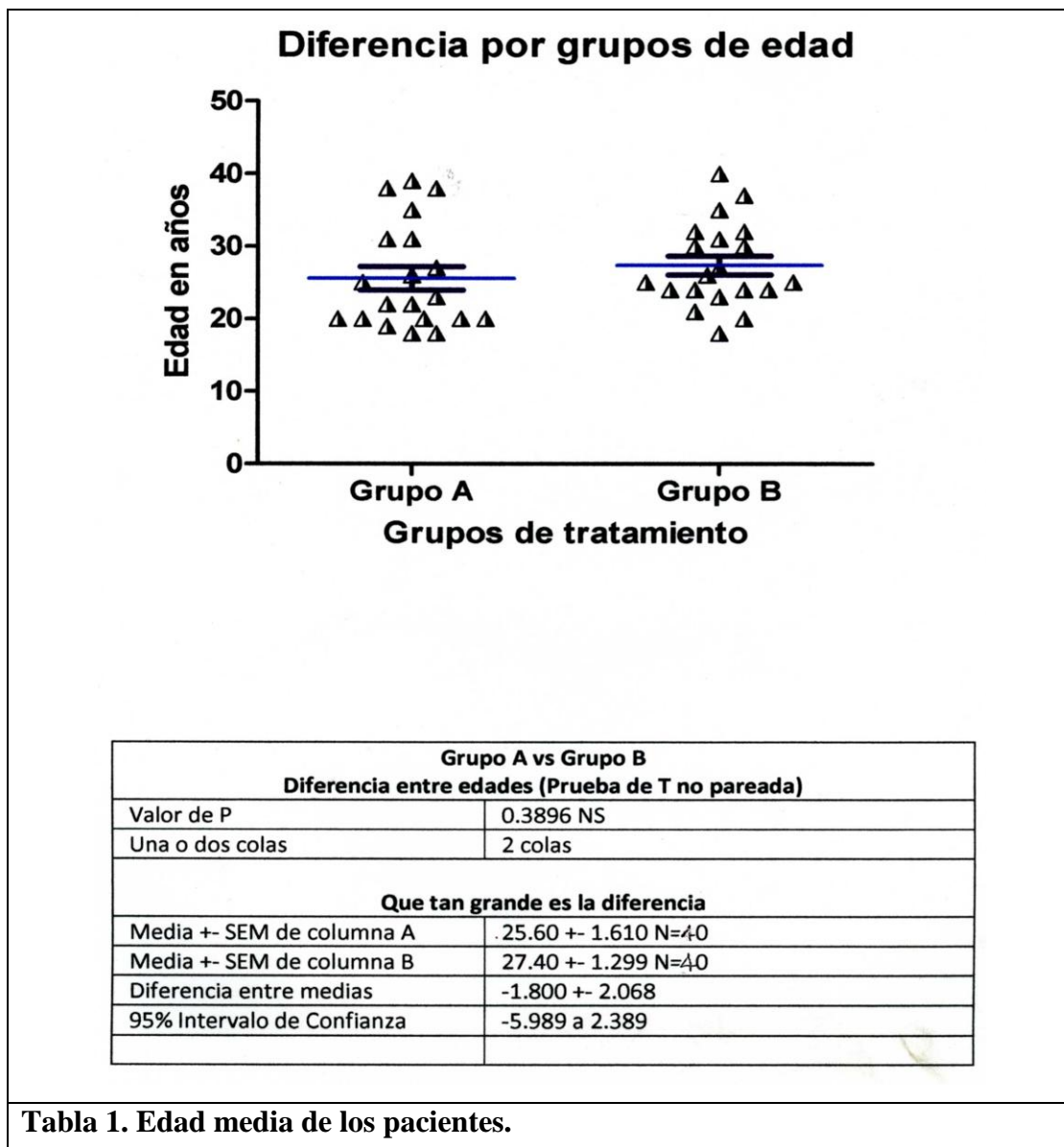
ANALISIS ESTADISTICO:

Con los resultados que se obtuvieron en cada grupo y en cada momento de la evaluación se crearon tablas de contingencia para su análisis ulterior por la prueba exacta de Fisher con una confiabilidad del 95% (error alfa= 0.05), esto para la comparación de los resultados de la medición de EVA. Para realizar dicho análisis se empleo el paquete de programas de GraphPad Prism 5 for Windows Versión 5.01.

RESULTADOS

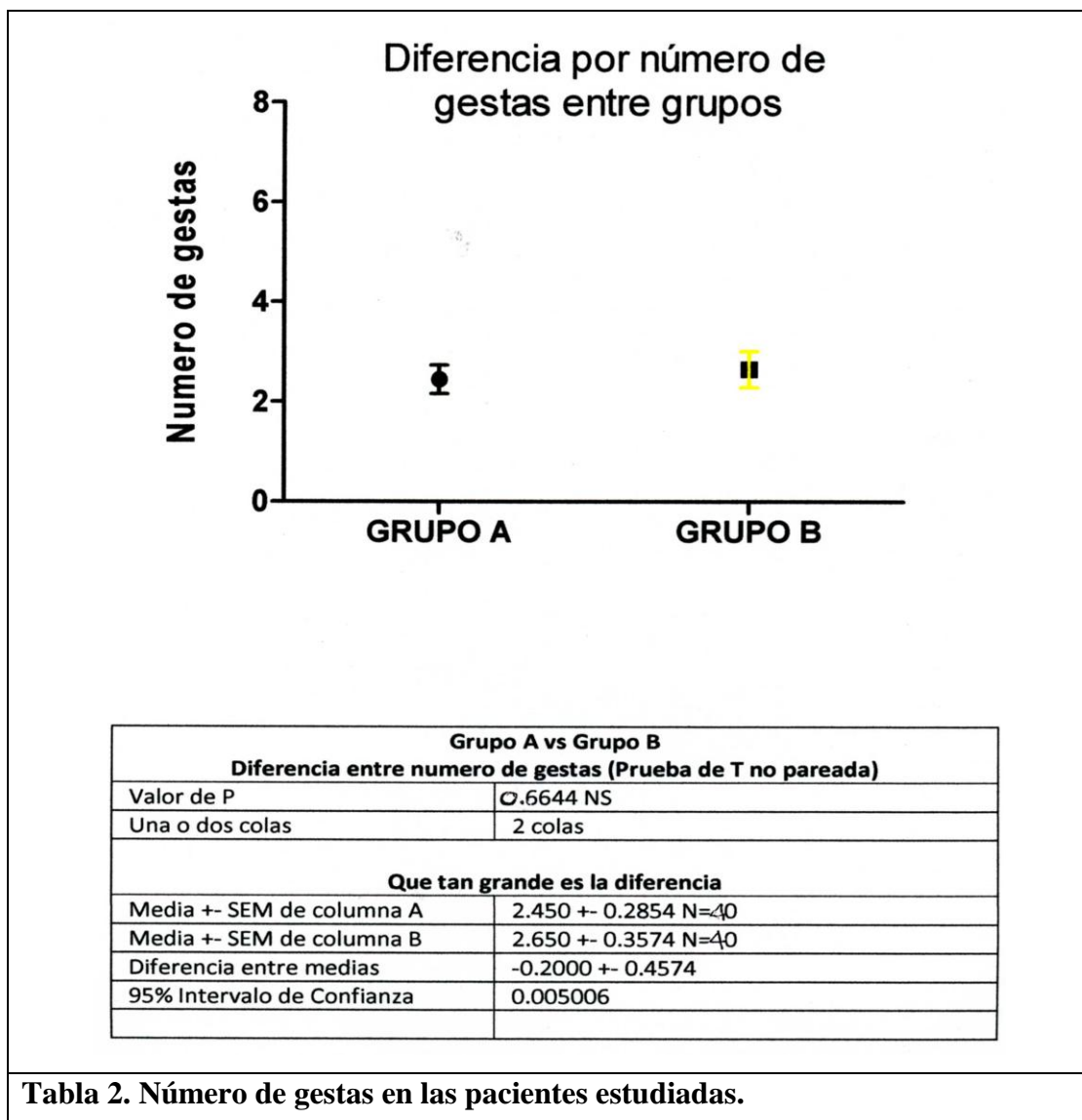
Se estudiaron 80 pacientes programadas para interrupción de embarazo por vía abdominal (cesárea), divididas en forma aleatoria en dos grupos; Grupo A (n = 40 pacientes) que recibió Ketorolaco 10 mg mas 25mg de tramadol en una presentación combinada y Grupo B (n = 40 pacientes) que recibió Dexketoprofeno Trometamol 50 mg, ambos administrados por vía endovenosa 20min antes de la aplicación de la anestesia regional.

Las pacientes presentaron una edad promedio de 25.6+-1.610 años para el grupo A, contra 27.40+- 1.299 años del grupo B, no existiendo diferencia significativa entre ambos grupos ($p = 0.3896$) (tabla 1).



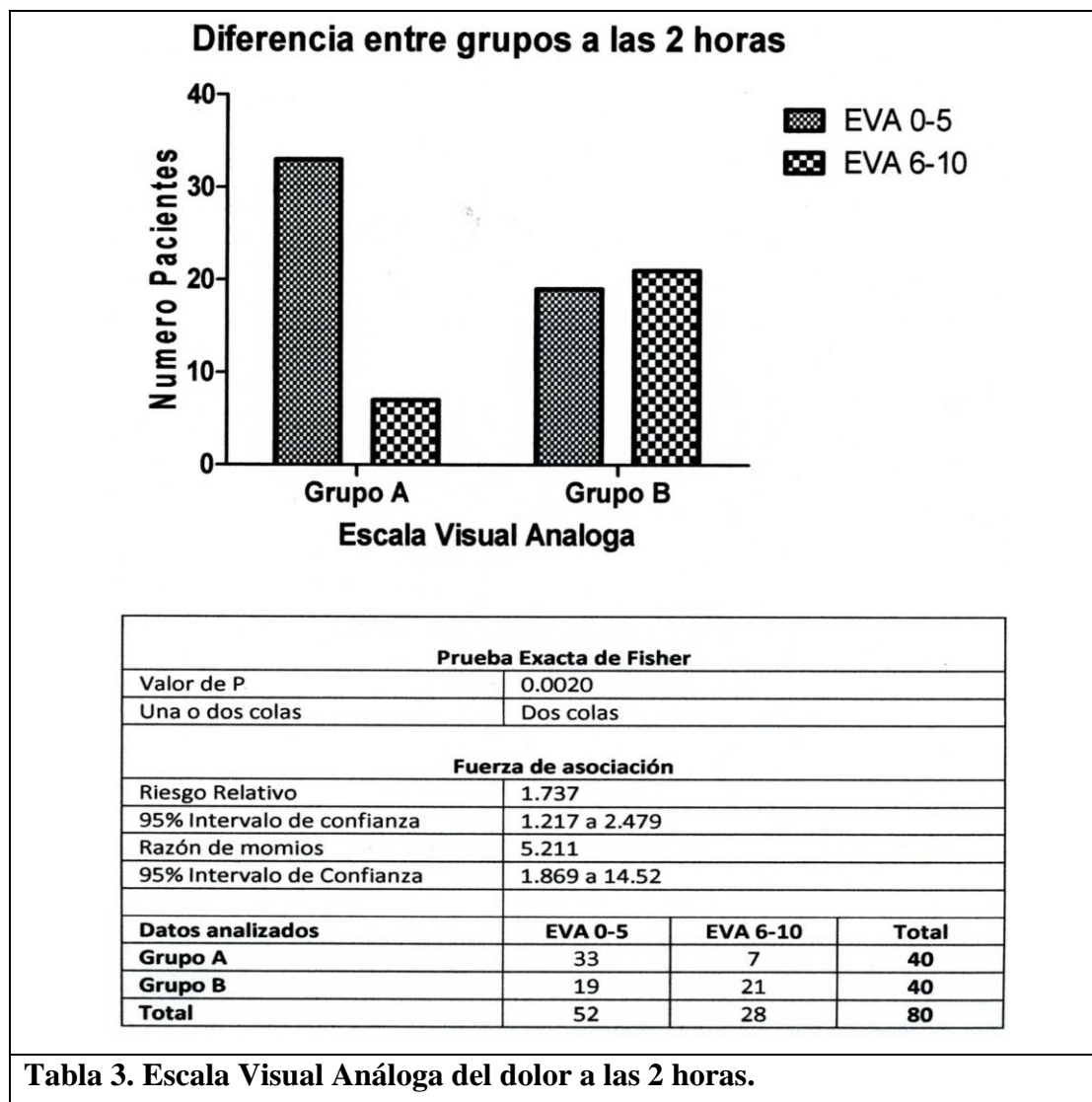
Así mismo no existió diferencia significativa ($p=0.6644$) entre el número de gestas previas entre ambos grupos con una media de 2.450 ± 0.2858 embarazos del grupo A, en comparación con los 2.650 ± 0.374 embarazos del grupo B. (tabla 2).

Igualmente pudo constatar que el 77.5% de los casos, fue causa materna la indicación de cesárea, ocupando el mayor porcentaje; la cesárea previa (CP) y desproporción céfalo-pélvica (DCP). El 22.5% restante fue ocupado por indicación del producto, siendo el sufrimiento fetal el principal motivo de interrupción de embarazo.

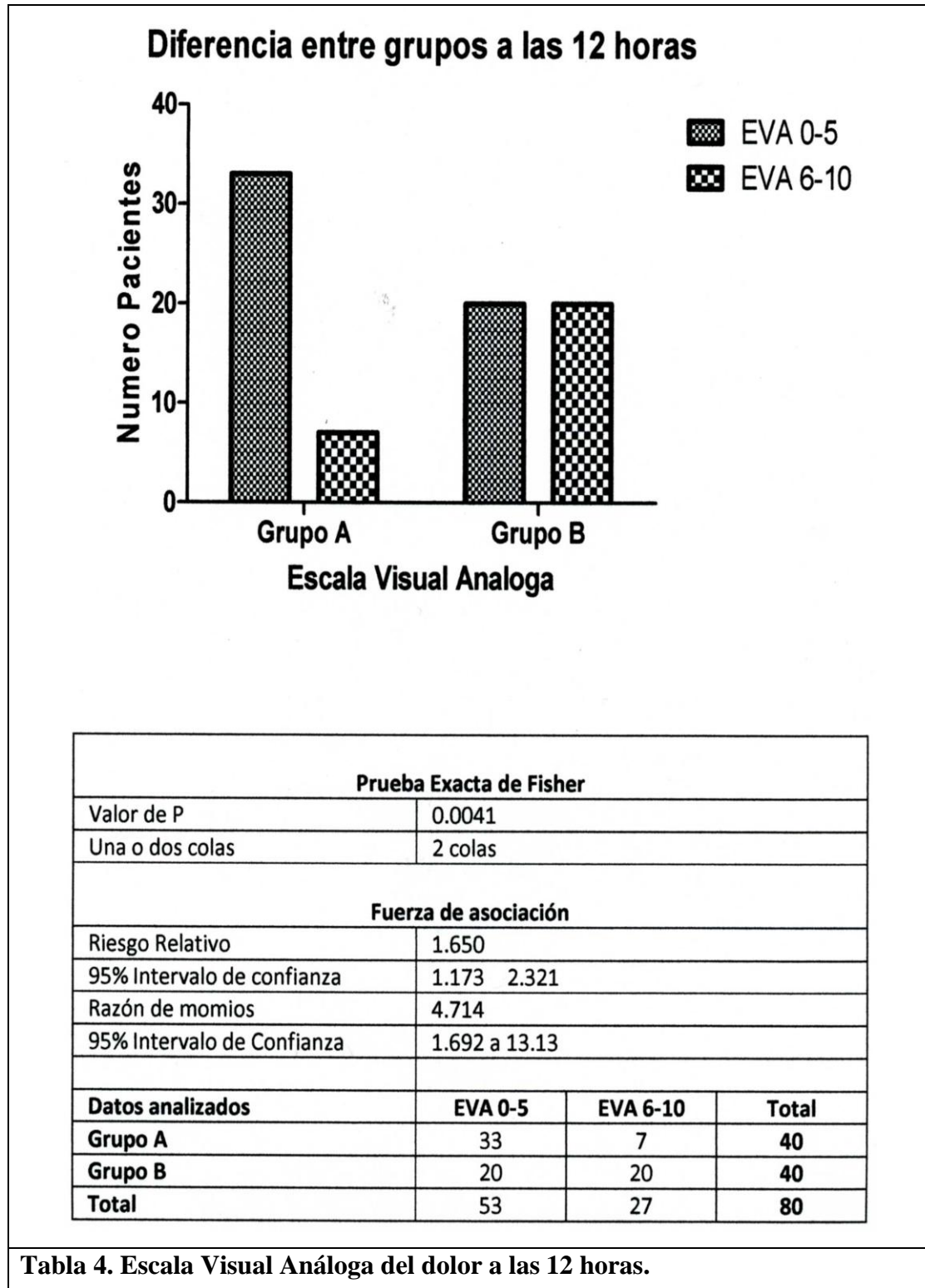


Todas las pacientes en este estudio recibieron el mismo manejo anestésico regional para la intervención quirúrgica programada. Ninguna paciente se perdió durante el estudio. Ninguna de ellas requirió nuevo procedimiento quirúrgico por alguna complicación. Todas las pacientes se mantuvieron vigiladas en puerperio patológico sin requerir valoración por algún otro servicio.

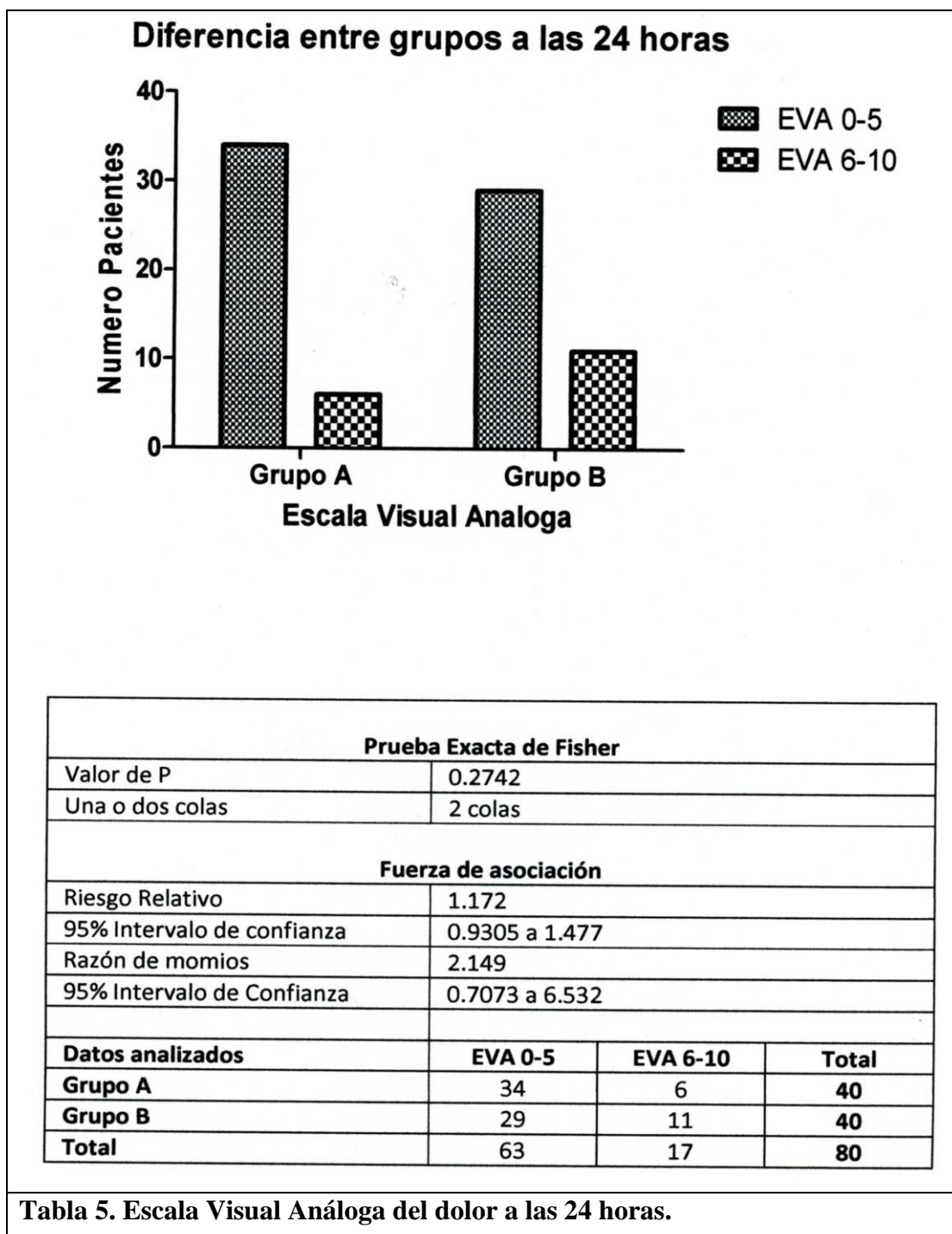
Al evaluarse el grado de dolor a las 2 horas de haber concluido el procedimiento quirúrgico, 7 de las 40 pacientes pertenecientes al grupo A refirieron dolor severo catalogado como de 6 o más en base a la Escala Visual Análoga (EVA), contra 21 de las 40 pacientes pertenecientes al grupo B, con una diferencia significativa de $p = 0.0020$ (RR 1.737; IC 95% de 1.217 a 2.479) (tabla 3).



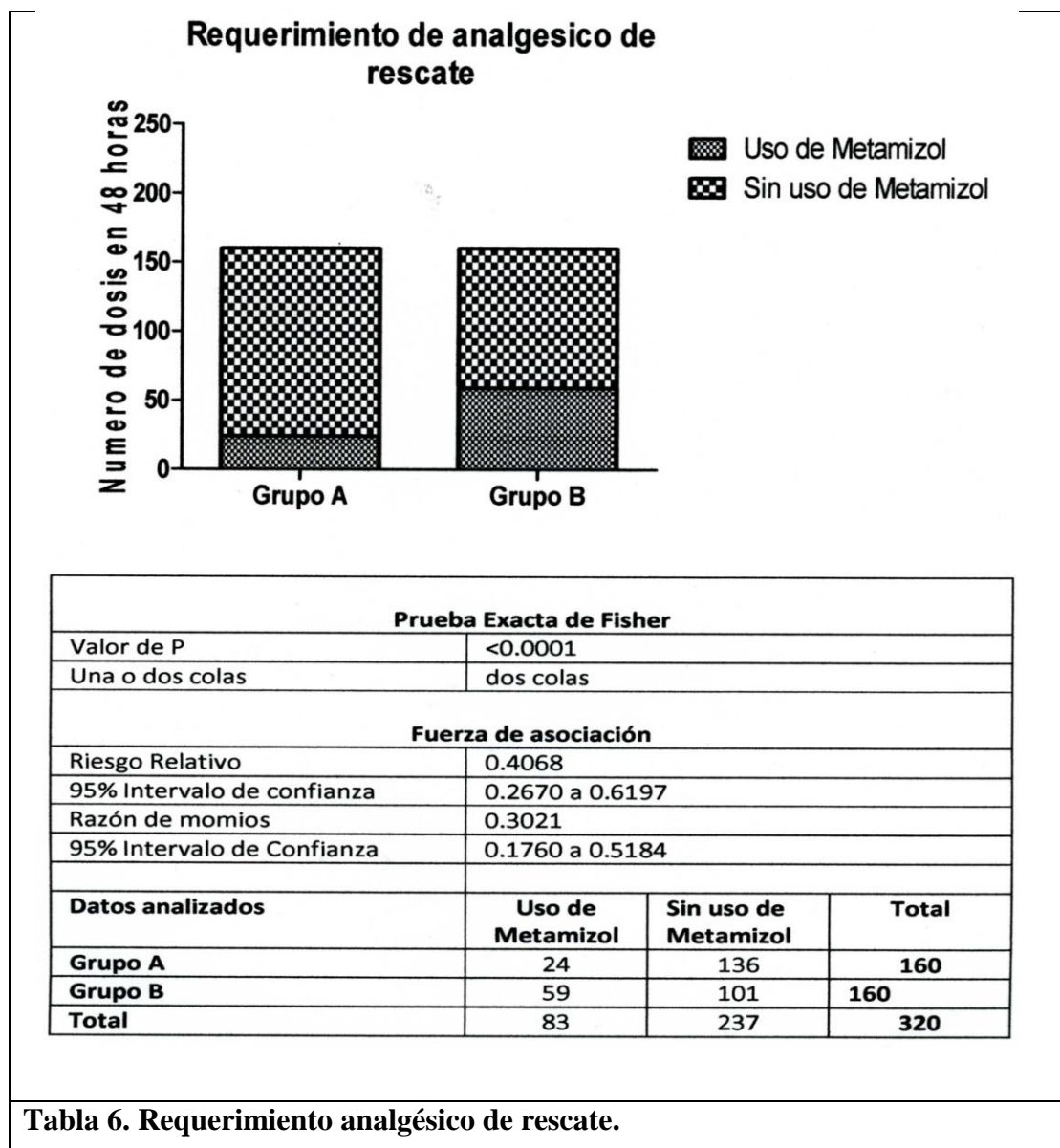
A las 12 horas se mantuvo casi la misma tendencia con 7 de las 40 pacientes refiriendo dolor severo del grupo A, contra las 20 de las 40 pacientes del grupo B, alcanzando una diferencia estadística de $p=0.0041$ (RR 1.650; IC 95% 1.173 a 2.321). (tabla 4).



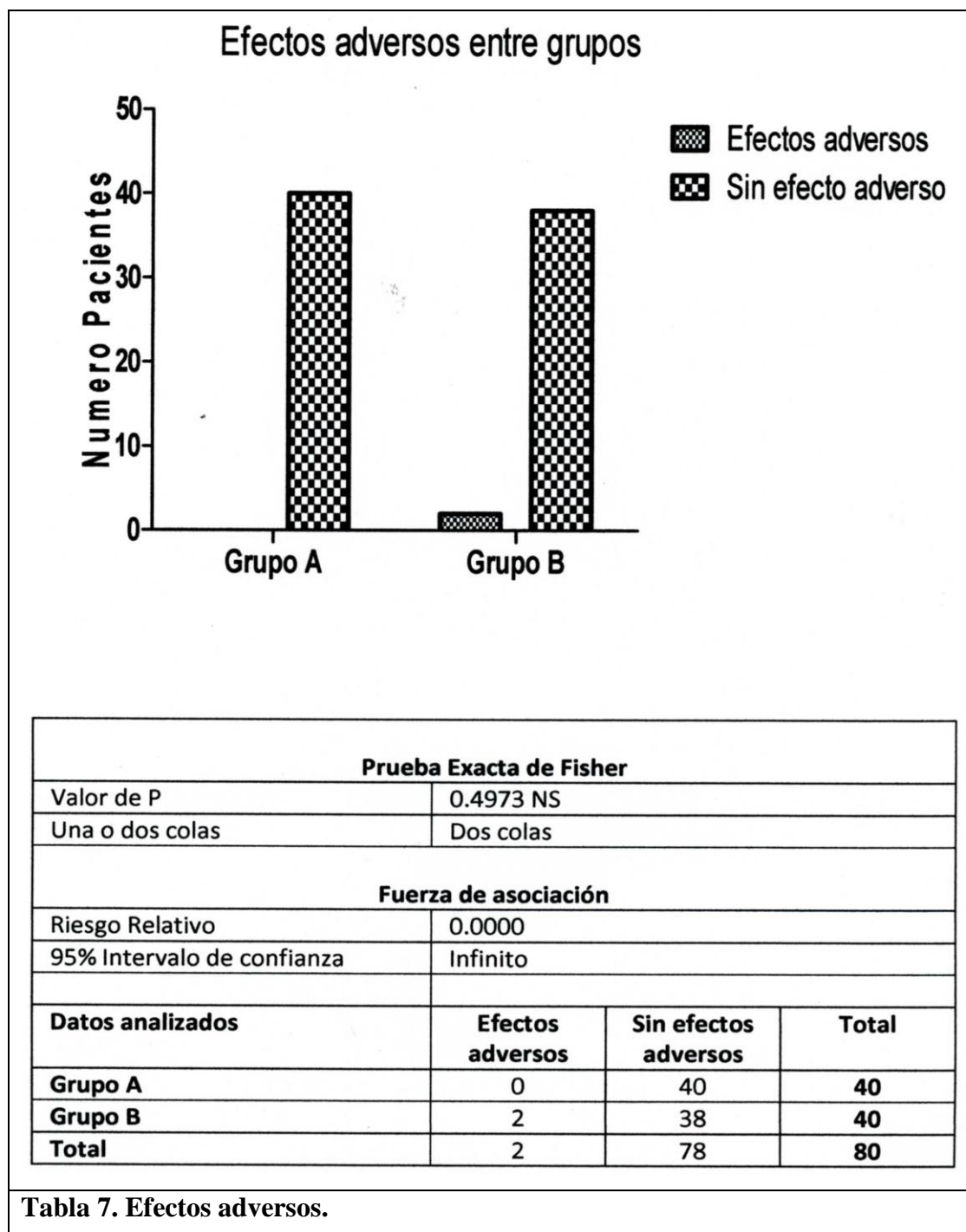
A las 24 horas la presentación del dolor severo en el grupo A fue de 6 pacientes respectivamente, contra 11 pacientes del grupo B, en las mismas horas, ambos no generaron diferencia significativa con $p= 0.2742$ (RR 1.172; IC 95% de 0.9305 a 1.477) (tabla 5).



Los requerimientos de analgésicos de rescate se cuantificaron en base a las dosis adicionales requeridas de metamizol por cada paciente, posterior a la realización del EVA a las 2, 12 y 24 horas, siendo este administrado cada vez que se superaba los 6 puntos. Se encontró que al grupo A le administraron 24 dosis a lo largo del estudio, mientras que para el grupo B, 59 dosis de metamizol fueron requeridas con una diferencia significativa de $p < 0.0001$ (RR 0.4068 con IC del 95% 0-2670 a 0.6197) (tabla 6).



Los efectos secundarios al tratamiento instituido solo pudo verificarse en 2 pacientes de las 80 participantes, siendo gastritis y flebitis, los únicos efectos reportados, en ambos casos las pacientes eran pertenecientes al grupo B, sin alcanzar con esto alguna significancia estadística con reporte de $P= 0.4973$ (RR 0-000 IC del 95% infinito) (tabla 7)



DISCUSION:

El control casi total del dolor postquirúrgico es posible con la administración de una técnica analgésica equilibrada preventiva que actué bloqueando los procesos fisiológicos de la transducción, la transmisión y la modulación, empleando anestésicos locales, antiinflamatorios no esteroideos (AINE's) y opiáceos.

En este sentido, nuestra revisión bibliográfica coincide con la realizada por Kehlet y Dahl, quienes observan que en más del 95% de los estudios publicados en la literatura sobre tratamiento del dolor posoperatorio, éste consiste en terapia unimodal.

Por esta razón, Dahl hace énfasis en que el alivio del dolor de forma total y óptima no puede lograrse con una sola droga o un solo método sin producir efectos secundarios importantes; recomienda, entonces, la utilización de regímenes combinados de analgésicos debido a sus efectos aditivos y sinérgicos entre sí, y destaca que algo muy importante de esta técnica es que sus efectos secundarios son diferentes, por lo que disminuye la suma de efectos no deseados.

En base a esto, Guevara-López U y cols. promueven que para el control del dolor peri operatorio, en las pacientes obstétricas el uso de dos o más técnicas analgésicas en conjunto, especialmente cuando diversos mecanismos de acción están involucrados en la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos, o cuando los efectos se potencian.^{14,18,25} Este método puede tener como resultado una adecuada analgesia con una disminución importante de los efectos colaterales.
14, 18, 25

El presente estudio demuestra que a lo largo de las 24 horas de estancia postquirúrgica de las pacientes que fueron programadas para cesárea, se observó una disminución progresiva del dolor que resulta significativa, estadísticamente hablando, cuando utilizamos dosis menores de Ketorolaco, de 15mg comparado con las dosis habituales recomendadas de 30mg, siempre y cuando estas se encuentren acompañadas a otro analgésico en este caso a 25mg de tramadol, dando como resultado una sinergia positiva para control del dolor con la nula presentación de efectos secundarios a dicha asociación.

Así mismo contrasta con los resultados obtenidos en otros estudios donde la eficacia en cuanto a la comparación sobre analgesia entre diferentes tipos de AINES, siempre era inexistente y equiparable. La Asociación Interamericana para el Estudio

del Dolor, ha definido este, como una experiencia sensitiva y emocional desagradable, asociada a una lesión hística o potencial o bien expresada en términos de dicha lesión.

El dolor es una de las experiencias humanas más apremiantes, que solo puede ser valorada por el propio individuo que la sufre y no puede ser medido directamente, ya que suelen presentarse variaciones individuales en la percepción del dolor, sin embargo esta experiencia posee tres dimensiones: sensitiva, evaluativa y activa, que representan a su vez los componentes cualitativo, emotivo y de intensidad.

El dolor postoperatorio es una variante del dolor agudo nociceptivo, que suele carecer de importancia diagnóstica, ya que la causa próxima del dolor es obvia, es decir, el daño tisular causado por el trauma quirúrgico.

El dolor postoperatorio depende sobre todo del trauma directo que la operación causa a los tejidos y se agrava más por el espasmo muscular reflejo asociado o por distensión visceral. Andrews (1984:34): “Se han descrito dos tipos de dolor, uno sordo y uniforme cuando el paciente está en reposo, y otro grave y agudo asociado al movimiento. Casi todo el dolor postoperatorio es auto limitado, mas grave en las primeras 24 horas y es mínimo después de 3-4 días”

El control casi total del dolor postquirúrgico es posible con la administración de una técnica analgésica equilibrada preventiva que actué bloqueando los procesos fisiológicos de la transducción, la trasmisión y la modulación, empleando anestésicos regionales, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y opiodes. En este sentido, nuestra revisión bibliográfica coincide con la realizada por Kehlet y Dahl, quienes observan que en más del 95% de los estudios publicados en la literatura sobre el tratamiento del dolor postoperatorio, este consiste en terapia unimodal. Por esta razón, Dahl hace énfasis en que el alivio del dolor de forma total y óptima NO puede lograrse con una sola droga o un solo método sin producir efectos secundarios importantes; recomienda entonces la utilización de regímenes combinados de analgésicos debido a su efecto aditivo y sinérgicos entre sí, y destaca que algo muy importante de esta técnica es que sus efectos secundarios son diferentes, por lo que disminuye el número de efectos no deseados.

CONCLUSIONES

El Ketorolaco es un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo (AINE) que al administrarse en combinación con el tramadol, un opiode sintético de actividad moderada, alcanzan a generar una sinergia que les confiere una intensa actividad analgésica y al utilizarse previo al evento quirúrgico, logran reducir el dolor postoperatorio inmediato en Cirugía de Obstétrica (Cesárea).

Las dosis del Ketorolaco y Tramadol pueden reducirse de manera confiable con la intención de disminuir los efectos secundarios conferidos a cada uno de ellos en dosis en dosis habituales sin perder con esto su actividad analgésica.

La administración de dexketoprofeno, un antiinflamatorio no esteroideo, tiene una efectividad moderada sobre el control del dolor postoperatorio al administrarse de manera preventiva antes del procedimiento quirúrgico obstétrico como es la cesárea. El poder analgésico postquirúrgico fue mayor en el grupo de estudio que recibió la combinación de Ketorolaco mas tramadol que el que alcanzo el grupo que recibió dexketoprofeno solo, *diferencia notoria en las primeras 12 horas* del postoperatorio de Cesárea.

Las necesidades de analgésicos de rescate en el postoperatorio inmediato y mediato de cesárea se vieron reducidos ante la administración conjunta de Ketorolaco más tramadol en comparación a las dosis requeridas de manera habitual con el uso de un solo antiinflamatorio no esteroideo como es el dexketoprofeno.

La mayor incidencia de efectos secundarios adversos observadas en la sala de cuidados post anestésicos fue en el grupo de analgesia preventiva con dexketoprofeno y fueron trastornos del sistema digestivo que no ponen en peligro la vida del paciente y que se presentaron en pocos pacientes por la premedicación adecuada en el pre quirúrgico.

RECOMENDACIONES

Utilizar dentro del protocolo anestésico la analgesia preventiva para obtener los beneficios propios de esta práctica. Es necesario familiarizarse al abordaje multimodal del dolor que incluya además del uso de técnicas regionales, una combinación de analgésicos como paracetamol, AINE's no específicos o COX-2 y opiodes, haciendo una elección responsable dependiendo el tipo de paciente, del abordaje quirúrgico así como de los efectos adversos previstos, con la finalidad de ofrecer una mejor analgesia a los pacientes.

Realizar una guía práctica para este hospital en base a la evidencia clínica obtenida para mantener un manejo uniforme del dolor de cada uno de los procedimientos que se realizan en esta unidad.

Abastecer las salas de operaciones y de cuidados postanestésicos de Ketorolaco más tramadol para el manejo del dolor postoperatorio.

Protocolizar el uso de la Escala Visual Análoga (EVA) como guía en la sala de cuidados postanestésicos para la adecuada aplicación de analgésicos de rescate.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. González O; González E; Toro R. Fisiopatología del dolor. Rev Ven Anest 1998; 3: 26-33.
2. Arbaiza D. Neurofisiología del dolor, curso de algología. 2005.
3. Ibarra E. Una nueva definición del dolor. Un imperativo en nuestros días. Rev Soc Esp Dolor 2006;2:65-72.
4. González M, Analgesia multimodal postoperatoria. Rev Soc Esp Dolor 2005; 12: 112-118.
5. Butron-López, Vázquez-Labastida, Avila-Castillo. Analgesia preventiva del dolor postoperatorio con ketorolaco trometamina versus parecoxib sodico IM en el preoperatorio y ketorolaco trometamina versus valdecoxib oral en el postoperatorio. Rev Mex Anestesiología 2005: 27-31.
6. Montes A, Warner W, Puig M. Use of intravenous patient-controlled analgesia for the documentation of synergy between tramadol and metamizol. Brit J Anestesiología 2000; 85: 217-23.
7. Marengo JL; Martinez FG. A multicenter, randomized, double-blind study compare the efficacy and tolerability of Dexketoprofen trometamol versus Diclofenac in the symptomatic treatment of knee osteoarthritis. Clinical Drug Investigation 2000.
8. Sanchez C, Sesma S. Comparision of dexketoprofen trometamol and dipyron in treatment of renal colic. Clinical Drug Investigation 2003.
9. Miranda HF, Dursteler C, Prieto JC. Dexketoprofen-induced antinociception in animal models of acute pain: synergy with morphine and paracetamol. Neuropharmacology 2007; 52(2): 291-6.
10. Zippel H, Wagenitz A. Comparison of efficacy and safety of intravenously administered Dexketoprofen Trometamol and Ketoprofen in the management of pain after orthopaedic surgery. Clinical Drug Investigation 2006.
11. Forrest JB, Camu F. El ketorolaco y ketoprofeno son igualmente seguros para el tratamiento del dolor despues de cirugía mayor abdominal. Brit J Anestesiología 2002; 88: 227-33.
12. Brendan C, Larry C. Valdecoxib for postoperative pain management alter cesarean delivery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Obstetric Anesthesia 2006; 103: 664-670.

13. Martínez-Vázquez de Castro; Torres LM, Prevalencia del dolor postoperatorio. Alteraciones fisiopatológicas y sus repercusiones. Rev Soc Esp Dolor 2000; 7: 465-476.
14. Castro F, Pardo D, Mosquera G. Tratamiento del dolor postoperatorio con PCA en cirugía del abdomen superior: estudio comparativo, tramadol versus metamizol y ketorolaco. Rev Soc Esp Dolor 2000, 7:12-16.
15. Gómez M, Godínez P. Analgesia perioperatoria peridural, infusión vs analgesia única en el perioperatorio de operación cesárea. Rev Mex Anestesiol 2003; 26 (4).
16. Castro F, Barreto P. Ensayo clínico controlado, aleatorio, comparativo y a doble ciego para valorar el efecto preventivo de tramadol vs. Placebo en el tratamiento del dolor postquirúrgico ginecológico. Rev Soc Esp Dolor 2000; 7: 214-219.
17. Lowder JL, Shackelford DP. A randomized, Holbert D. Controlled trial to compare ketorolac tromethamine versus placebo alter cesarean section to reduce pain and narcotic usage. Am J Obstet Gynecol. 2003; 189(6):1559-62;discussion 1562.
18. Valles J, Artigas R, Crea A, Muller F. Clinical pharmacokinetics of parenteral dexketoprofen trometamol in healthy subjects. Methods find Exp Clin Phamacol. 2006; 28 suppl A: 7-12.
19. Arcos J, Castilla G, de Alba MR. Ketorolaco en analgesia postoperatoria de cesáreas. V reunión de la soc. Esp. Dolor. Granada 2001.
20. Gammadol, ketoloraco/tramadol sol iny. Monografía.
21. <http://www.iasp-pain.org/terms-p.html>.
22. <http://www.es.wikipedia.org/wiki/dolor>
23. Harrison Principios de medicina interna, Vol. I.14th Ed. McGraw Hill. 61-67.
24. International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. *Classification of Chronic Pain*. Pain 1986; 3 :S3-S12 y S216-S221.
25. Maciewicz R, Martin JB. Pain: pathophysiology and management. En Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, MartinJB, Fauci AS, Root RK (Eds) Principles of Internal Medicine. 12th edition. McGraw-Hill, New York, 1991.
26. Bonica JJ, Procacci P. General considerations of acute pain. Ibid pp 159-179.

27. Olofsson CI, Legeby MH, Nygard EB, Ostman KM. Diclofenac in the treatment of pain after caesarean delivery. An opioid-saving strategy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 88(2): 143-6
28. Dennis AR, Leeson-Payne CG, Hobbs GJ. Analgesia after caesarean section. The use of rectal diclofenac as an adjunct to spinal morphine. *Anaesthesia* 1995; 50(4): 297-9.
29. Bush DJ, Lyons G, MacDonald R. Diclofenac for analgesia after caesarean section. *Anaesthesia* 1992; 47(12): 1075-7.
30. Rorarius MG, Suominen P, Baer GA, Romppanen O, Tuimala R. Diclofenac and ketoprofen for pain treatment after elective caesarean section. *Br J Anaesth* 1993; 70(3): 293-7.
31. Cardoso MMS, Carvalho JCA, Amaro AR et al. Small dosis of spinal morphine combined with systemic diclofenac for post-operative analgesia alter cesarean delivery. *Anesth Analg* 1998; 86: 538-541.
32. Laitinen J, Nuutinen L, Kiskila et al. Comparacion of intravenous diclofenac, indomethacin and oxycodone as postoperative analgesics in patients undergoing knee surgery. *Europ Journal Anaesthesiolo*, 1998; 9: 29-34.
33. Rosarius MGF, Suominem P, Baer GA et al. Diclofenac and ketoprofen for pain tratament after elective caesarean section. *Br J Anaesth*, 1995; 70: 193-297.
34. Ostesen M, Husby G. Antirheumatic drug tratament during pregnancy and lactacion. *Scand J Rheumatol* 1995; 14: 1-7.
35. Peloso PM. Strategies and practice for use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Scand J Rhumatol*, 1996; 105: 29-48.
36. Mizuno H, Sakamoto C, Matsuda K et al. Induction of cicloxigenase 2 in gastric mucosal lesion and its inhibition by the specific antagonist delays healing in mice. *Gastroenterology* 1997; 112: 387-397.
37. Wallance JL – Selective COX-2 inhibitors: is the water becoming muddy? *Tips*, 1999; 20: 4-6.
38. Hirahara JT et al. Analgesia post-operatoria en cesáreas con la asociación de morfina subaracnóidea y antiinflamatorio no esteróide: diclofenaco versus cetoprofeno. *Rev Bras Anesthesiol* 2003; 53: 737-742.
39. Ortega JL, Nira F, Fisiología del dolor, En: Torres LM editor. *Anestesia y reanimacion*. Madrid; Ed. Aran Ediciones, 2001: 685-734.

40. Ortega JL, Neira F, Prevalencia medicion y valoración del dolor postoperatorio, En: Torres LM editor, Tratamiento del dolor `postoperatorio, Madrid. Ed: Ergon Ediciones, 2003: 31-56.
41. Closs SJ, Brig. M, Patients verbal descriptions of pain and discomfort following orthopedic surgery. *Int J Nurs Stud* 2002; 39(5): 354-363.
42. Idvall E. Post-operative patient in severe pain but satisfied with pain relief, *J Clin Nurs* 2002; 11(6): 841-2.
43. Pretto M, Gross T, Aeschbach A, Buttiker J, Zogg K, Marsh S. Optimising postoperative pain therapy on acute surgical wards. *Pflege* 2001; 14(4): 239-45.
44. Bringgs M, Dean Kl, A qualitative analysis of the nursing attitudes, *Nurs Stands* 1998; 7(2): 155-63.
45. Wild L, Pain management, *Crit Care Nurse Clin North Am* 1990; 2(4): 537-47.
46. Nendick M. Patients satisfaction wth post-operative analgesia. *Nurse Stands* 2000; 14(22): 32-7.
47. Mc Donell A, Nicholl J, Read SM, Acute pain teams and the management of postoperative pain: A systemic review and meta-analysis, *J Avd Nurs* 2003; 41(3): 261-73.
48. Andrews C. Tratamiento del dolor postoperatorio Clínica anestesiológica. Barcelona-España. Salvat Editores. 1984; 38.
49. Bolívar M. Organización de un Servicio de Analgesia Postoperatoria. Trabajo presentado en XXXVII Congreso de Anestesiología en Chile. 1997.
50. Barash P. Manual de anestesia clínica. México. Nueva Editorial Interamericana. 1993; 490-491.
51. Bates B. Propedéutica Médica. México. Nueva Editorial Interamericana. 1995; 180-200.
52. Carles B. Rol del Anestesiólogo en el Tratamiento del Dolor. *Revista Venezolana de Anestesiología*. 1998; 1: 55-56.
53. Cohen S. Ketorolac and Spinal Morphine for post-cesarean analgesia. *Anesthesiology*. 1992; 79: A 1025.
54. Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas. Barcelona-España. Salvat Editores. 1974; 813.

55. Flores J. Estudio Comparativo: Ketorolac vs. Buprenorfina Intravenosa para Analgesia Postoperatoria inmediata en pacientes sometidos a Colectomía simple. *Revista Mexicana de Anestesiología*. 1997; 20: 173-179.
56. Gillis J. Ketorolac: Una reevaluación de sus propiedades Farmacodinámicas y Farmacocinéticas y su uso Terapéutico en el manejo del dolor. *Drugs*. 1997; 53: 139-145.
57. Hernández, M. Metodología de la Investigación. 3ª Edición. México. McGraw Hill Editores. 1994; 68.
58. Laurence M. Técnicas Farmacológicas en el Tratamiento del Dolor. Tratamiento Práctico del Dolor. 2ª Edición. Madrid – España. Editorial Mosby. 1995; 589.
59. Ready B. Dolor Agudo Postoperatorio. ANESTESIA. 2ª Edición. Barcelona – España. Ediciones Doyma. 1993; 1945-1955.
60. Severino F. Postoperatorio pain control with intermittent dosing of intravenous Ketorolac in combination with Morphine PCA. *Anesthesiology*. 1992; 77: A 820.
61. Simón M. ¿De qué se quejan los pacientes en la UCPA?. *Rev Ven Anesthesiol*. 1998; 3: 199-206.
62. Splinter W. Reducing Pain After Inguinal Hernia Repair in Children: Caudal Anesthesia vs. Ketorolac. *Anesthesiology*. 1977; 87: 542-546.
63. Walleces P. The Management of Postoperative Pain. *Anaesth*. 1975; 47: 113.
64. Waters J, et al. Post-Cesarean pain relief with Ketorolac Tromethamine and epidural morphine. *Anesthesiology*. 1992; 77(3A): 813.
65. Wheatly R. Analgesic effect of intravenous Ketorolac in lower abdominal surgery. *Anesthesiology*. 1992; 77: 818.
66. Wilson P. Mecanismos del dolor: Anatomía y Fisiología. Dolor. Tratamiento Práctico del Dolor. 2ª Edición. Madrid – España. Editorial Mosby. 1995; 65-77.
67. Yasksh T. Analgesia Mediated by a Direct Spinal Action of Narcotics. *Science*. 1976; 192: 1357.

ANEXOS:

FECHA: ____ / ____ /2007.

FICHA RECOLECTORA DE DATOS

PACIENTE # ____

EFICACIA ANALGESICA POST-OPERATORIA DE KETOROLACO MAS TRAMADOL (10mg/25mg) VS DEXKETOPROFENO 50mg EN CESAREAS EN EL HOSPITAL GRAL. DE TIJUANA:**I. Características generales:**

Nombre: _____

Edad: ____ años Indicación de cesarea: _____

Grupo: A ____ Grupo: B ____

Valoración de ASA: (ASA I) (ASA II)

2 HORAS DEL POST-OPERATORIO :

| EVA | Efectos Adversos | Dosis de Rescate | Observaciones |
|-----|---|---|---------------|
| | (si) _(a) (no) _(b) | (si) _(a) (no) _(b) | |

12 HORAS DEL POST-OPERATORIO :

| EVA | Efectos Adversos | Dosis de Rescate | Observaciones |
|-----|---|---|---------------|
| | (si) _(a) (no) _(b) | (si) _(a) (no) _(b) | |

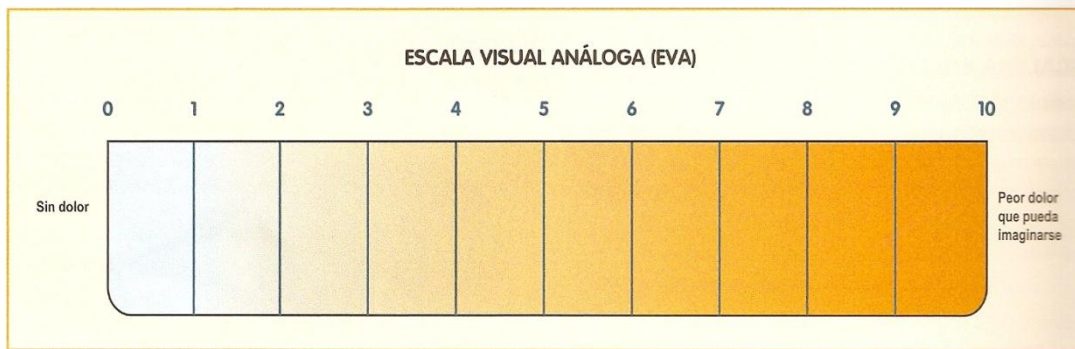


Figura 3. Escala Visual Análoga (EVA)

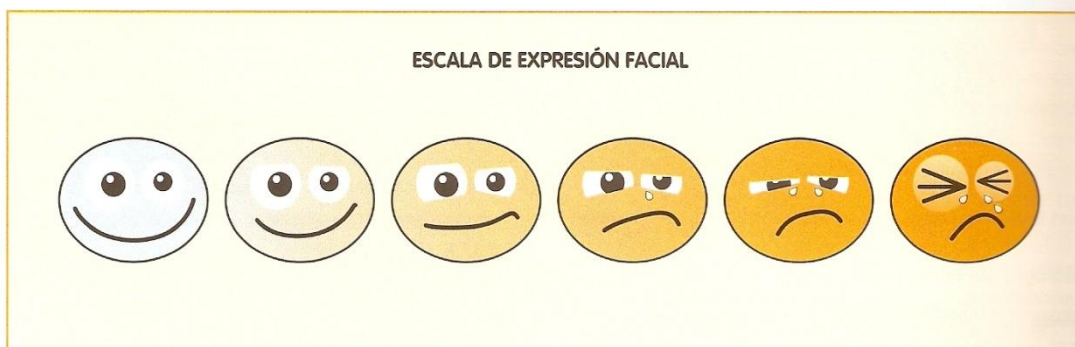


Figura 4. Escala de Expresión Facial o Escala Pediátrica

ANALGESIA PREVENTIVA, ENDOVENOSA EN CESAREAS EN EL HOSPITAL GRAL. DE TIJUANA.

Servicio de Anestesiología

Carta de consentimiento bajo información para realizar el protocolo de investigación:

Tijuana B.C. ___/___/2007.

Nombre: _____

Edad: _____ años. Cama: _____

Su participación en este estudio es voluntaria y puede rehusarse a participar en cualquier momento sin que esto conlleve a alguna penalidad o a la perdida de sus derechos y sin que se afecte la calidad y calidez de la atención medica. Ambos medicamentos se han comprobado un alto índice de efecto analgésico.

INFORMACION: USTED ESTA INVITADA A PARTICIPAR EN UN ESTUDIO SOBRE LA EFICACIA DE DOS ANALGESICOS PARA EL MANEJO DEL DOLOR POST-OPERATORIO: 1.- Ketorolaco mas tramadol (10mg/25mg)

2.-Desketoprofeno 50mg. EL MEDICO ANESTESIOLOGO LE ADMINISTRARA EL MEDICAMENTO Y EVALUARA LOS RESULTADOS DE UNA MANERA SENCILLA.

RIESGOS: LAS MOLESTIAS ASOCIADAS CON ESTE PROCEDIMIENTO SON: Dolor o irritación en el acceso venoso de la administración, reacción alérgica al medicamento, control inadecuado del dolor post-operatorio y en ocasiones nausea y/o vomito.

BENEFICIOS: La utilización de un esquema de manejo de dolor post-operatorio aumenta su comodidad post-operatoria inmediata y pronta recuperación.

CONFIDENCIALIDAD: El derecho de participar en este estudio confiere total confidencialidad y discreción.

CONSENTIMIENTO: HE LEIDO Y ENTENDIDO SOBRE ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACION, SIENDO ACLARADAS TODAS MIS DUDAS POR MI MEDICO ANESTESIOLOGO, POR LO QUE ESTOY DE ACUERDO EN PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO.

FIRMA DEL PACIENTE

ANESTESIOLOGO

TESTIGO

TESTIGO