

**SECRETARÍA DE SALUD
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI**

**TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN:
“ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE PARECOXIB Y KETOROLACO PARA
ANALGESIA EN PACIENTES POSTOPERADAS DE CESÁREA”**

**TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ANESTESIÓLOGO**

**PRESENTA:
DR. MARIO FELIPE FIGUEROA GARCÍA**

**ASESOR:
DR. EDUARDO VÉRTIZ CORDERO**

MEXICALI, B.C. MARZO 2005

AGRADECIMIENTOS:

A Dios, por ser mi guía en cada uno de mis actos.

A mi esposa, por aceptarme con mis defectos y virtudes, por soportar los momentos que tuvimos que estar separados y por haberme dado ánimos para seguir adelante en mi especialidad.

A mi próximo primer hijo, por que serás mi mejor estímulo para ser mejor cada día como médico, como persona y espero que el mejor papá del mundo.

A mis padres, porque les debo todo lo que soy hasta el momento y les estaré agradecido toda la vida, espero que estén orgullosos de mí tanto como yo de ustedes.

Por último, pero no por eso menos importante, a los maestros que tuvieron la paciencia y dedicación para enseñarme, y a mis compañeros, que hicieron más llevaderos los difíciles años de especialidad. Solo otro residente comprende por lo que uno tiene que pasar.

FIRMAS

DR. ISMAEL ÁVILA IÑIGUEZ

DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI

DRA. CARMEN GORETY SORIA RODRÍGUEZ

JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. HUGO MARTÍNEZ ESPINOZA

JEFE DE SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA

DR. EDUARDO VÉRTIZ CORDERO

ASESOR DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

DR. MARIO FELIPE FIGUEROA GARCÍA

RESIDENTE DE ANESTESIOLOGÍA

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN -----	5
ANTECEDENTES -----	13
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA -----	43
JUSTIFICACIÓN -----	43
HIPÓTESIS -----	44
OBJETIVO GENERAL -----	44
OBJETIVOS ESPECÍFICOS -----	45
MATERIAL Y MÉTODOS -----	45
RESULTADOS -----	48
DISCUSIÓN -----	49
CONCLUSIÓN -----	50
BIBLIOGRAFÍA -----	52
ANEXOS -----	57

INTRODUCCIÓN

El dolor es la queja que los pacientes presentan con mayor frecuencia. Sin embargo, muchos científicos, apoyados en la investigación, han observado continuas deficiencias en el manejo clínico del dolor.

En particular, la preocupación mas común se enfoca en los reportes de submedicación en individuos con dolor agudo, y la sobremedicación en sujetos con dolor crónico no asociado con enfermedad maligna.

Cada enfermedad produce un patrón característico de daño tisular; por lo tanto, el diagnóstico, la evaluación de las opciones de tratamiento y la evaluación de la respuesta al tratamiento son influenciados sustancialmente por la calidad, duración y ubicación del dolor y la sensibilidad asociada.

La función de los sistemas sensoriales del dolor es detectar, localizar e identificar los procesos de daño tisular. Los avances recientes en la investigación medica han dilucidado los papeles de numerosos mediadores del dolor, tales como bradicinina, sustancia P y serotonina.

Estos mediadores del dolor están implicados en la sensibilización periférica, y pueden estar involucrados indirectamente en la sensibilización central, la cual es el resultado de un cambio en la sensibilidad de las neuronas de la propia médula espinal.

Durante la última década, el control adecuado del dolor, se ha convertido en un importante componente del cuidado integral del paciente. Múltiples modalidades de tratamiento están ahora disponibles para proveer analgesia superior cuando son comparadas con administración intramuscular u opioide PRN.

Más hoy por hoy la administración sistémica del analgésico continúa a la cabeza en el manejo del dolor agudo, por el dominio de ésta vía por los diferentes grupos involucrados en el manejo del paciente.

Nuevos tratamientos farmacológicos para el manejo del dolor agudo cambiarán el cuidado perioperatorio en el futuro. Dentro del manejo del dolor agudo se encuentran los analgésicos no opioides (AINE) en el que se incluyen: salicilatos, paraaminofenoles, derivados del ácido indolacético, pirazonas, fenamatos, derivados del ácido pirrolacético, derivados del ácido propiónico, fenotiacinas y benzotiacinas. Otra forma de dividir a los AINEs es de acuerdo a su habilidad para inhibir a la COX I ó COX 2 ya sea en forma absoluta ó proporcional. Sabemos que la inflamación es la principal respuesta al trauma; incluye liberación de: enzimas, mediadores de la inflamación, extravasación de líquido, migración celular, daño tisular y reparación. La prostaglandina E2 es el eucosanoide de mayor producción durante el trauma, es un factor esencial en la producción de inflamación y dolor. Siendo esta porción en la cadena del dolor la más conocida y estudiada, es el punto de ruptura principal para eliminar el dolor agudo. Los AINEs inhiben la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas y mediadores proinflamatorios de tal forma que se rompe el ciclo fisiopatológico del dolor.

La cirugía cesárea es la cirugía obstétrica que se realiza con mayor frecuencia en todo el mundo incluyendo nuestro medio, por lo que cobra importancia el manejo del dolor en este procedimiento en particular. Ya sea que se realice en sus diferentes modalidades incisionales en la piel o por sus múltiples indicaciones, es una cirugía en la cual se manipulan la mayoría de los órganos pélvicos incluyendo el peritoneo el cual está involucrado en un gran porcentaje en la producción de

dolor postoperatorio el cual puede ir desde moderado hasta severo dependiendo de múltiples factores como duración de la cirugía, grado de manipulación, extensión de la incisión quirúrgica y personalidad de la paciente.

El dolor se define como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño, real o potencial, a los tejidos.

Su importancia es tal, que además de causar angustia a quien lo sufre, puede inducir reacciones orgánicas que llegan a poner en riesgo la vida misma. Por esta razón, existe hoy en día la referencia de considerar al dolor como el quinto signo vital que debe ser considerado por todo facultativo de la salud.

El dolor agudo está asociado con respuestas fisiológicas de todo el organismo, las cuales incluyen incrementos en la presión sanguínea, frecuencia cardiaca, diámetro pupilar y niveles plasmáticos de cortisol. Además, frecuentemente se observa contracción muscular local (por ejemplo flexión de los miembros, rigidez de la pared abdominal), traduciéndose en un patrón de angustia e inquietud para el paciente y sus familiares.

Describir la sensación que produce el dolor no es tan sencillo, de ahí que al dolor se puede describir en términos de un proceso penetrante o de daño tisular (por ejemplo puñaladas, quemaduras, torceduras) o de una reacción corporal o emocional (por ejemplo náusea y vómito).

A lo anteriormente mencionado, debemos agregar que inicialmente, el dolor puede ser impulsado por la nocicepción (la detección de daño tisular), pero puede persistir aún después de que ha desaparecido o cicatrizado el daño tisular. De ser así, entonces el dolor se convierte en fuente de incapacidad o pérdida funcional.

Tres métodos actualmente utilizados para la clasificación del dolor, identifican los síndromes dolorosos de acuerdo con las partes del cuerpo afectadas (se hacen distinciones entre los diferentes tejidos implicados por ejemplo piel, músculo, articulación o víscera); duración del dolor(agudo versus crónico y neuropático crónico); y el agente causal (por ejemplo cáncer o cambios patológicos en las neuronas nociceptivas). La clasificación agudo versus crónico es la más comúnmente utilizada para fines clínicos .

Recientemente, se ha propuesto una nueva clasificación del dolor, con base en su mecanismo. Una clasificación mecanicista puede dar respuesta a muchas preguntas pertinentes, tales como ¿Cuál es la contribución de la sensibilización aferente primaria al dolor? ¿Está involucrado el sistema nervioso simpático? ¿Existe evidencia de sensibilización central o de inhibición por el sistema nervioso central?.

Con un sistema basado en el mecanismo, se pueden identificar amplias categorías de dolor y el mecanismo que lo causa. Por ejemplo, en uno de tales sistemas, las tres principales categorías de dolor son dolor transitorio (por ejemplo el pinchazo con un alfiler), dolor causado por daño tisular (por ejemplo condiciones inflamatorias) y el dolor causado por lesión al sistema nervioso (por ejemplo el daño a los nervios periféricos en la neuropatía diabética). Los mecanismos posiblemente involucrados en estos tipos de dolor pudieran ser especialización del

nociceptor, sensibilización de las neuronas aferentes primarias o sensibilización central y desaferentación de neuronas de segundo orden, respectivamente.

Quienes proponen una clasificación mecanicista creen que este sistema pudiera tener profundas implicaciones clínicas, al permitir el desarrollo de nuevos fármacos que tengan como blanco distintos mecanismos del dolor. La clasificación mecanicista no reemplazaría a los sistemas de clasificación existentes, sino más bien actuaría como una nueva herramienta de investigación para ser utilizada paralelamente con los sistemas estándar.

El daño tisular produce la estimulación de terminaciones nerviosas (nociceptores), que transmiten la información al cerebro a través de un complejo sistema nervioso. Podemos distinguir dos tipos de nociceptores: los mecanociceptores y los nociceptores polimodales. Los primeros se localizan en la piel, y se activan por estímulos mecánicos intensos o por aplicación de calor. Transmiten la información dolorosa de forma rápida, a través de pequeñas fibras mielinizadas (fibras delta A). Los nociceptores polimodales, se encuentran ampliamente distribuidos por todos los tejidos, respondiendo ante la lesión tisular, ya sea mecánica, térmica, química o a los mediadores formados durante esta lesión. Transmiten la información más lentamente, a través de fibras sin mielina (fibras tipo C). Son responsables del llamado segundo dolor, dolor lento, prolongado, mantenido, pobremente localizado y con gran componente afectivo. No tienen umbral de estimulación, respondiendo a diferentes intensidades de dolor y además pueden presentar fatigabilidad y adaptación, lo que explicaría la gran variabilidad interpersonal en la percepción del dolor.(18,19)

El estímulo nociceptivo se transmite al asta dorsal de la médula, donde se encuentran los cuerpos neuronales de las fibras mencionadas, la mayoría de éstas terminan en la sustancia gris medular, estratificándose en diferentes láminas (láminas de Rexed). Las fibras delta A, predominan en la lámina I, y las C se sitúan inferiormente, principalmente en la lámina gelatinosa. La mayoría de las fibras mencionadas sinapsan entre ellas, directamente o a través de neuronas moduladoras situadas en capas más profundas (predominando en la lámina V). Algunos impulsos nociceptivos pasan a las neuronas del asta anterior o anterolateral, donde estimulan motoneuronas y neuronas sinápticas preganglionares.

En el asta posterior de la médula espinal se procesa la primera señal dolorosa, que también puede ser inhibida por conexiones interneuronales inhibitorias o por vías descendentes analgésicas, que liberan péptidos opioides endógenos con actividad analgésica.

Por tanto, el dolor es el resultado de una sensación somática periférica, modulada en el asta posterior por mecanismos de control inhibitorios o amplificadores locales o generados a distancia en el tronco encefálico, en el sistema límbico o en la corteza.

El estímulo lesivo puede activar directamente al nociceptor, o hacerlo a través de la liberación local de mediadores. La modulación química del impulso nociceptivo es compleja, quedando por definir el papel de muchos neurotransmisores involucrados en la producción-inhibición del dolor.

A grandes rasgos se pueden dividir estos mediadores químicos en tres grupos:

Sustancias algésicas periféricas. Proceden de los tejidos lesionados, células inflamatorias y también de las propias neuronas nociceptivas. Activan o sensibilizan a los nociceptores. Están involucradas la acetilcolina, histamina, serotonina, bradiquinina, prostaglandinas, adenosina o iones como el hidrógeno y potasio.

Neuropéptidos. Unos, implicados en la producción y modulación del dolor como la sustancia P, angiotensina II, colecistoquinina y péptido intestinal vasoactivo, y otros con un papel principalmente analgésico, como las endorfinas, somatostatina y péptido generador de calcitonina.

Monoaminas. Incluyen aminoácidos como la glicina, glutamato, aspartato y derivados de la tirosina y serotonina, que activan la transmisión simpática y sensibilizan los nociceptores.

Dentro de todos los neurotransmisores destacan los péptidos opioides endógenos, descritos en 1975(20,21) y los llamados así por su capacidad de interaccionar con los receptores opiáceos, descubiertos con anterioridad. Se han descrito tres grupos distintos de neurotransmisores, que comparten una secuencia común de aminoácidos. Proceden de los precursores inactivos que se almacenan en los cuerpos neuronales y transportan al axón terminal, donde se liberan.

Las *encefalinas* tienen el mayor peso molecular, y derivan de la proencefalina A. Se han descrito dos tipos: la metaencefalina y la leuencefalina. Estimulan preferentemente a los receptores delta y se localizan principalmente en el asta dorsal, la amígdala cerebral y los núcleos pálido y estriado. Tienen un papel importante en la percepción del dolor.

Las dinorfinas derivan de la proencefalina B o prodinorfina. También se han descrito dos subtipos: dinorfina y alfaneoendorfina. Estimulan los receptores kappa y se encuentran en altas concentraciones en hipotálamo, la sustancia gris periacueductal, la sustancia reticular mesencefálica y el asta posterior medular. Tienen un papel importante en la nocicepción espinal.

Las *betaendordinas*, derivan de la propiomelacortina. Estimulan preferentemente a los receptores mu y se localizan sobre todo en la hipófisis, la sustancia gris periacueductal y el locus coeruleus. Probablemente no juegan un papel en la percepción del dolor, pero sí en la modulación.

La interacción entre los neurotransmisores propios de los aferentes primarios y los opioides endógenos es de vital importancia para la génesis y transmisión de la información nociceptiva. Su manipulación sea o no farmacológica es la clave para el tratamiento del dolor.

El dolor postoperatorio tiene características propias a las que se debe dar respuesta, ya que ocurre en una situación controlada, en la que el paciente espera del equipo que lo atiende una actuación coordinada en cuanto a atención y eficacia. Sin embargo, a pesar del aumento de la sensibilidad hacia este tema, numerosos estudios evidencian que los pacientes continúan padeciendo dolor postoperatorio moderado o intenso. Un estudio reciente describe que 64% de los pacientes sufrió dolor clínicamente relevante, mientras que solo se realizaron evaluaciones del dolor en 54% de ellos.(1)

La situación que atraviesa un paciente en el periodo postoperatorio complica en gran medida la valoración del dolor, un tema por si mismo difícil. La situación

postanestésica se acompaña de disminución de expresividad y de la capacidad cognitiva . Las respuestas fisiológicas al dolor pueden provocar un funcionamiento orgánico incorrecto, lo que influye directamente sobre los resultados de una intervención quirúrgica, especialmente en pacientes críticos, y aumenta la estancia hospitalaria(2). La morbilidad vinculada con el dolor postoperatorio puede tener un mayor impacto a largo plazo del que se estima habitualmente, mientras que un buen control del dolor puede producir una recuperación más rápida con reiniciación precoz de las actividades normales y de regreso al trabajo.(3)

El grado de satisfacción del paciente con el proceso quirúrgico depende en gran medida del control que se ejerza sobre la sintomatología asociada. Si a pesar del éxito de la intervención y la anestesia, el paciente no encuentra atención y tratamiento eficaz en la fase postoperatoria, lo considerará como una mala experiencia anestésico-quirúrgica.

ANTECEDENTES

El origen del término cesárea es oscuro. Se sugirieron tres explicaciones principales:

1. De acuerdo con la leyenda, Julio Cesar nació de este modo, por lo cual el procedimiento se conoció como operación cesareana. Varias circunstancias debilitan esta explicación. Primero, la madre de Julio Cesar vivió muchos años

después de su nacimiento en el año 100aC, y hasta por lo menos el siglo XVII, la operación era casi siempre fatal. En segundo lugar, ningún escritor médico menciona la operación, ya sea en un vivo o en un muerto, antes de la Edad Media. Los detalles históricos del origen del nombre familiar de Cesar se encuentran en la monografía de Pickrell.

2. Se creyó que el nombre de la operación proviene de una ley romana, que supuestamente creó Numa Pompilius (siglo VIII aC), en la que ordenaba que se realizara este procedimiento entre las mujeres que morían en las últimas semanas del embarazo, con la esperanza de salvar al niño. Entonces, esta explicación apoya la *lex regia*, como primero se denominó, que luego se convirtió en la ley cesárea con los emperadores, y la operación se comenzó a conocer como operación cesárea. El término alemán *Kaiserschnitt* (“corte del Kaiser”) refleja esta derivación.

3. La palabra cesárea provino en algún momento de la Edad Media del verbo latino *caedere*, “cortar”. Una derivación obvia es la palabra *caesura*, un corte o una pauta en una línea de un verso. Esta explicación del término cesárea parece más lógica, pero no se sabe cuándo se utilizó en forma exacta la operación. Como “sección” proviene del verbo latino *seco*, que también significa “cortar”, el término sección cesárea sería una redundancia.(4)

Las indicaciones más frecuentes para una cesárea son fallo al progresar el parto, sufrimiento fetal agudo, desproporción cefalopélvica, cesárea previa, productos

gemelares, producto pélvico, desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, placenta previa, prolapso de cordón umbilical y cirugía uterina previa. La elección del procedimiento anestésico depende de la urgencia del procedimiento y la condición de la madre y el producto.

Anestesia Regional

1. El bloqueo subaracnoideo es una técnica simple, rápida y fiable para proporcionar insensibilidad en una cesárea, si no existen contraindicaciones. Se hidrata a la paciente y se le administra metoclopramida y un antiácido no particulado. La paciente puede estar sentada o en decúbito lateral. Un anestésico local normalmente utilizado es la bupivacaína al 0.5% en glucosa o bupivacaína pesada como se conoce habitualmente. Para procedimientos quirúrgicos que duran menos de 45 minutos se ha utilizado lidocaína al 5%, pero se ha informado de una incidencia incrementada de neurotoxicidad asociada con la administración subaracnoidea de dicho anestésico. Se busca un nivel T4, aunque la paciente puede todavía manifestar malestar visceral con la exteriorización del útero. La adición de pequeñas cantidades de narcóticos, como el fentanilo, de 10 a 25 mcg. al anestésico local puede disminuir la incidencia de malestar durante la cirugía. La morfina subaracnoidea 100 a 250 mcg., puede mezclarse con el anestésico local para la analgesia postoperatoria. Si se utiliza, debe establecerse un protocolo para monitorizar una depresión respiratoria tardía y para el tratamiento de efectos secundarios agravantes como el prurito.(5,6,7,8,9,10,11,12)

2. El bloqueo peridural es una alternativa para pacientes que se someten a cesáreas electivas. La dosis de anestésico puede valorarse y repetirse tanto como sea necesario. Para las cesáreas electivas puede utilizarse lidocaína al 2% o bupivacaína al 0.5%. La adición de fentanilo, 50 a 100 mcg., es útil para reducir el malestar de la manipulación uterina. Una epidural puede utilizarse efectivamente para una cesárea de emergencia en una paciente que ya haya tenido un catéter para la analgesia en el parto. Se puede usar una dosis de lidocaína al 2%. Para un comienzo rápido, puede añadirse bicarbonato sódico, 1 ml para cada 10 ml. Se puede añadir morfina, 3 mg., después que el cordón se corte para proporcionar analgesia postoperatoria. Si se utiliza la morfina, debe establecerse un protocolo para monitorizar una depresión respiratoria retrasada y para tratar efectos secundarios agravantes.(13)

3. La anestesia general es la técnica de elección para cesáreas de emergencia cuando la anestesia regional se rechaza o está contraindicada, cuando se prevea hemorragia importante o cuando se requiere una relajación uterina.

Ventajas:

- a. La inducción rápida permite que la cirugía se inicie de inmediato.
- b. Se asegura el control opcional de la vía aérea.

- c. Se observa la disminución de la incidencia de hipotensión en la paciente hipovolémica.

Desventajas:

- a. La incapacidad para intubar la traquea sigue siendo una causa mayor de morbilidad y mortalidad materna. La incidencia de una intubación fallida en pacientes obstétricas puede ser hasta ocho veces mayor que en las no embarazadas.
- b. El riesgo de aspiración aumenta.
- c. Los anestésicos generales pueden causar depresión neonatal.
- d. La conciencia es posible bajo la anestesia para la cesárea, ya que se utiliza anestesia ligera y la incisión se realiza inmediatamente después de la inducción.

TECNICA

- a. Antes de la inducción se administran 30ml. de un antiácido no particulado. Si el tiempo lo permite; se puede administrar metoclopramida, 10 mg., o ranitidina 50 mg. i.v. Se utiliza un catéter de amplia luz (calibre 16) i.v. y monitorización estándar. Se coloca a la paciente en posición decúbito supino con desplazamiento uterino izquierdo.

- b. La paciente respira oxígeno al 100% durante 3 minutos, si hay tiempo, o efectúa 5 a 6 respiraciones profundas si el tiempo es primordial. Los cirujanos deben prepararse y cubrir el abdomen en este momento.
- c. Se realiza una intubación de secuencia rápida con presión cricoidea con 4 a 5 mg/kg de tiopental i.v. (menos, si la paciente está hipotensa) y 1.5 mg/kg de succinilcolina i.v.
- d. Hasta la expulsión se utiliza una mezcla al 50% de óxido nitroso y de oxígeno con enflurano o isoflurano 0.75-1% y un relajante muscular no despolarizante de acción corta. Debe evitarse la hiperventilación, debido a sus efectos adversos en el flujo sanguíneo uterino.
- e. Se añade oxitocina (10 a 20 unidades) a la solución y se administra después de la expulsión de la placenta, para estimular las contracciones uterinas.
- f. Se pueden utilizar agentes halogenados en dosis bajas para mantenimiento de la anestesia después que la infusión de oxitocina haya comenzado, teniendo en cuenta que pueden disminuir el tono uterino. Como una alternativa, una vez que el cordón se corta, puede elegirse una técnica de óxido nitroso-narcótico-relajante.
- g. Se coloca una sonda orogástrica para vaciar el estómago. La extubación se realiza cuando la paciente esta despierta.(14,15,16,17)

La ***evaluación del dolor agudo*** es muy compleja, su análisis es difícil debido a que es un síntoma subjetivo. Sin embargo debe hacerse una evaluación antes y después del tratamiento, para poder justificar la eficacia del mismo.

El dolor se caracteriza por su intensidad y duración, se puede calificar mediante escalas unidimensionales que evalúan una de sus características, su intensidad. Estas también tienen la ventaja de la sencillez y rapidez de utilización. Se pueden clasificar en categoriales, numéricas y visuales analógicas.

Las escalas categoriales atribuyen un calificativo a la intensidad dolorosa, al cual se le puede asignar un porcentaje. Son simples de utilizar pero pueden ser sugestivas para el paciente y el evaluador, que puede incitar u orientar las respuestas, incluso inconscientemente.

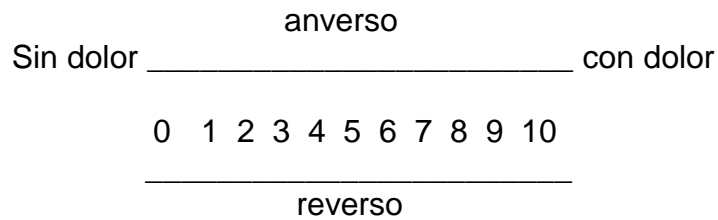
Las escalas numéricas graduadas de 0 a 100 asignan un porcentaje a la intensidad del dolor.

Las escalas visuales analógicas (EVA) son las que más se utilizan en la actualidad y es la que utilizaremos en este protocolo.

ESCALA VISUAL ANALÓGICA. (De 0 a 10).

Esta es fundamental a la hora de evaluar el dolor del paciente; en general un nivel de dolor menor de 5/10 se considera aceptable y se correlaciona con una alta actividad, preservación del sueño entre otros. Por supuesto que debemos esforzarnos por producir niveles de dolor de 0/10, con efectos colaterales mínimos.

Tomando en cuenta que el valor de cero es para ausencia de dolor y 10 es un dolor muy intenso.



Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) inhiben la síntesis de prostaglandinas que tienen una función importante en la mediación de las respuestas al dolor. Al inhibir la producción de estos metabolitos mediadores del dolor, los AINEs pueden desempeñar un papel importante en el tratamiento del dolor postoperatorio. Los AINEs convencionales se utilizan a menudo en el tratamiento del dolor agudo y las exacerbaciones agudas del dolor crónico causado por numerosos factores, como cirugía, traumatismos, artritis y cáncer. Los AINEs convencionales son analgésicos eficaces que no producen depresión respiratoria, dependencia física o tolerancia, que normalmente están asociadas con el uso de los opiáceos.(26)

Sin embargo, a diferencia de los opiáceos, los AINEs tienen un techo analgésico, esto es, que al aumentar la dosis después de un cierto nivel no produce analgesia creciente. Por esta razón, la monoterapia con AINEs no puede producir suficiente analgesia para algunos tipos de dolor severo.

Los AINEs, están asociados con varios eventos adversos potenciales, incluyendo:

Toxicidad gastrointestinal.

Efectos antiplaquetarios.

Trastornos renales.

Toxicidad hepática.

Reacciones dermatológicas, de hipersensibilidad, y de médula ósea.

Toxicidades en el sistema nervioso central.

Muchas de estas toxicidades, como las toxicidades gastrointestinales y los efectos sobre las funciones plaquetaria y renal, tienen que ver con la inhibición de prostaglandinas citoprotectoras en los tejidos normales. Sin embargo, otras toxicidades, incluso anomalías de la función hepática, rash y depresión de la médula ósea, pueden estar relacionadas con otros aspectos de la acción de las mismas sales.

PARECOXIB

Parecoxib es el primer producto de uso parenteral perteneciente a la nueva generación de analgésicos de alta eficacia y rapidez que inhiben específicamente a la enzima prostaglandina-endoperoxidasa H, sintetasa-2 (ciclooxigenasa-2; COX-2), a través de una interacción única con el sitio activo de COX-2, que lo hace completamente diferente a los analgésicos actualmente utilizados en el manejo del dolor. (27,28)

Parecoxib produce analgesia a través de la inhibición de la COX-2 en el sitio periférico de inflamación y en la médula espinal.

Parecoxib sódico químicamente se identifica como la sal sódica de (N-[[4-(5-metil-3-fenil-4-isoxazolil) fenil] sulfonil] propanamida) con la siguiente fórmula estructural:

(N-[[4-(5-metil-3-fenil-4-isoxazolil) fenil] sulfonil] propanamida), sal sódica. La fórmula empírica de parecoxib sódico es $C_{19}H_{17}N_2 NaO_4S$.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS: Analgésico.

Manejo (prevención y tratamiento) del dolor agudo. Parecoxib puede ser usado en el preoperatorio para prevenir o reducir el dolor postcirugía o ser utilizado concomitantemente con analgésicos opioides para reducir los requerimientos de éstos.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA:

Propiedades farmacodinámicas:

Parecoxib es un profármaco de valdecoxib. El mecanismo de acción de valdecoxib es mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandinas mediadas por la ciclooxigenasa-2 (COX-2). La ciclooxigenasa es la responsable de la generación de prostaglandinas. Se han identificado dos isoformas, la COX-1 y la COX-2. La COX-2 es la isoforma de la enzima que ha demostrado iniciar el estímulo pro-inflamatorio y se ha postulado como el responsable primario para la síntesis de los mediadores prostanoideos del dolor, la inflamación y la fiebre. Valdecoxib es activo en los modelos animales del dolor, inflamación y fiebre dependientes de las prostaglandinas. A dosis terapéuticas, valdecoxib es un inhibidor específico de la

COX-2 de ambas prostaglandinas, periféricas y centrales y no inhibe la COX-1, no afectando así los procesos fisiológicos dependientes de la COX-1 en tejidos, particularmente el estómago, el intestino y las plaquetas. También se piensa que la COX-2 está involucrada en la ovulación, la implantación y algunas otras funciones relacionadas con el sistema nervioso central (inducción de la fiebre y percepción del dolor). La COX-2 se ha identificado en los tejidos alrededor de las úlceras gástricas en el hombre, pero no se ha establecido su importancia para sanar las úlceras.

En modelos animales, la actividad analgésica del valdecoxib no es reversible por la naloxona, y en los estudios *in vitro*, valdecoxib no compite por los receptores opiáceos. Por lo tanto, no se espera que parecoxib muestre los riesgos de abuso, sedación, estreñimiento o depresión respiratoria observados con los agentes analgésicos opiáceos.

Manejo del dolor: La eficacia de parecoxib se estableció en estudios de dolor después de cirugía oral, ginecológica (histerectomía)(34), ortopédica (reemplazo de rodilla y cadera), e implantación de *bypass* arterial coronario. El inicio de la analgesia se presentó de 7-14 minutos después de la administración de 20 mg o 40 mg I.V. de parecoxib en los estudios orales, ginecológicos y ortopédicos de una sola dosis oral; la magnitud del efecto analgésico de la dosis de 40 mg fue comparable a la de ketorolaco 60 mg I.M. o ketorolaco 30 mg I.V. Adicionalmente, el tiempo para repetir la medicación después de la administración de 40 mg I.V. de parecoxib en los estudios orales, ginecológicos y ortopédicos fue de 15-22 horas, 6½ horas y 5-8 horas, respectivamente.

En general, una sola dosis de parecoxib 40 mg I.V. fue más eficaz que 20 mg I.V. Sin embargo, en la fase de tratamiento de dosis múltiple, 40 mg dos veces al día fue comparable a 20 mg cuatro veces al día en magnitud de efecto analgésico y ambos regímenes de dosificación fueron similares en efectividad de ketorolaco 30 mg cuatro veces al día.(37)

La administración de dosis únicas de parecoxib 30 a 45 minutos antes de la cirugía retrasó el desarrollo de dolor postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía oral, y cirugía ortopédica (artroplastía total de cadera)(35,36). El perfil de seguridad de parecoxib administrado preoperatoriamente no fue diferente del observado con la administración postoperatoria en modelos quirúrgicos similares.

Efectos de disminución de opiáceos: Parecoxib al usarse en combinación con los opiáceos redujo significativamente el consumo de opiáceos. Cuando se administró inmediatamente después de la cirugía de reemplazo de rodilla o a 30 minutos de completar la histerectomía abdominal o la artroplastía total de cadera, parecoxib 40 mg I.V. cada 12 horas proporcionó una reducción de 28-36% en la cantidad total de morfina empleada en 24 horas y un control del dolor estadísticamente significativo y mejor (menor intensidad del dolor) en comparación al grupo que recibió solamente morfina.

Después de la cirugía de colocación del *bypass* arterial coronaria vía esternotomía media, el tratamiento con parecoxib 40 mg cada 12 horas por un mínimo de tres días se demostró haber obtenido el efecto de disminución de opiáceos manteniendo al mismo tiempo una reducción significativa en la intensidad del dolor

en estos pacientes.

Efectos gastrointestinales: En los estudios de endoscopia a corto plazo (7 días) con pacientes jóvenes o geriátricos (> 65 años) sanos, el tratamiento con parecoxib proporcionó un número significativamente menor de úlceras gastroduodenales que el ketorolaco o el naproxeno. La incidencia de úlceras gastroduodenales observadas endoscópicamente en pacientes jóvenes sanos a los que se les administró parecoxib 20 mg o 40 mg dos veces al día (0-2%) fue similar al placebo (0%) y menor que con ketorolaco 30 mg cuatro veces al día como se requiere (28-39%) o naproxeno 500 mg dos veces al día (17%).

En pacientes geriátricos sanos, el tratamiento con parecoxib 40 mg dos veces al día proporcionó una incidencia de úlceras gastroduodenales (0%) similar al placebo (0%) y se demostró ser estadísticamente significativo menor que ketorolaco 15 mg cuatro veces al día como se requiere (23%) en estos pacientes geriátricos.

Estudios en plaquetas: En pacientes jóvenes y geriátricos (> 65 años), dosis únicas y dosis múltiples de parecoxib 20 mg y 40 mg dos veces al día por hasta 7 días, no tuvieron efectos sobre la agregación de plaquetas o tiempo de hemorragia. Parecoxib 40 mg dos veces al día no mostró efecto clínicamente significativo sobre la inhibición de la función plaquetaria mediada por el ácido acetilsalicílico.

Propiedades farmacocinéticas:

Después de la administración de la inyección I.V. o I.M., parecoxib rápidamente se convierte a valdecoxib, la sustancia farmacológicamente activa, mediante la hidrólisis enzimática en el hígado.

La farmacocinética del profármaco, parecoxib sódico, y su sustancia activa, valdecoxib, se ha evaluado en más de 1,600 individuos, incluyendo pacientes con dolor agudo, enfermedades hepáticas y enfermedades renales, y en pacientes jóvenes y geriátricos sanos.

Absorción: La exposición de valdecoxib después de dosis únicas de parecoxib, medido tanto por el área bajo la curva de concentración plasmática contra tiempo (ABC) y la concentración máxima (C_{máx}), es aproximadamente lineal en el rango de las dosis clínicas. El ABC y la C_{máx} después de la administración diaria son lineales hasta 50 mg I.V. y 20 mg I.M. Las concentraciones plasmáticas de valdecoxib en el estado estacionario se obtuvieron a los 4 días con dosificación dos veces al día.

Después de dosis I.V. e I.M. de parecoxib sódico 20 mg, la C_{máx} de valdecoxib se alcanza en aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 1 hora, respectivamente. La exposición a valdecoxib fue similar en términos de ABC y C_{máx} después de la administración I.V. e I.M.

Distribución: El volumen de distribución de valdecoxib después de su administración I.V. es aproximadamente 55 l (mayor que el agua corporal total). La unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente del 98% en el rango de concentración obtenido con la mayor dosis recomendada, 80 mg/día. Valdecoxib,

pero no parecoxib, se distribuye extensamente en los eritrocitos.

Metabolismo: Parecoxib se convierte rápida y casi completamente a valdecoxib y ácido propiónico *in vivo* con una vida media plasmática de aproximadamente 22 minutos. La eliminación de valdecoxib es mediante un metabolismo hepático extenso involucrando diferentes vías, incluyendo las isoenzimas de citocromo P-450 (CYP) 3A4 y CYP2C9 y la glucuronidación independiente de la CYP (cerca del 20%) de la unidad sulfonamida.

Un metabolito hidroxilado de valdecoxib (vía la ruta CYP) se ha identificado en plasma humano que es activo como inhibidor de la COX-2. Éste representa aproximadamente 10% de la concentración de valdecoxib; debido a la baja concentración de este metabolito, no se espera que éste contribuya a un efecto clínico significativo después de la administración de dosis terapéuticas de parecoxib sódico. Éste sufre un metabolismo extenso, con menos del 5% de la dosis excretada en orina y heces.

Eliminación: Valdecoxib se elimina vía metabolismo hepático con menos del 5% del fármaco sin cambio recuperado en orina. No se ha detectado parecoxib sin cambio en orina y solamente cantidades de trazas en las heces. Cerca de 70% de la dosis se excreta en orina como metabolitos inactivos. La depuración plasmática (CLp) para valdecoxib es cerca de 6 l/h. Después de la dosificación I.V. o I.M. de parecoxib sódico, la vida media de eliminación ($t_{1/2}$) de valdecoxib es aproximadamente de 8 horas.

CONTRAINDICACIONES:

En el tercer trimestre de embarazo.

Pacientes con daño hepático severo.

Pacientes con úlcera péptica activa o hemorragia gastrointestinal.

PRECAUCIONES GENERALES: Parecoxib se debe usar con cuidado en pacientes con daño renal severo (depuración de creatinina < 30 ml/min) o con daño hepático moderado (escala de Child-Pugh 7-9).

Dado que la inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede provocar el deterioro de la función renal y la retención de líquidos, se debe tener cuidado al administrar parecoxib en pacientes con función renal, cardíaca o hepática comprometida u otra condición con predisposición a la retención de líquidos.

Se debe tener cuidado al iniciar el tratamiento con parecoxib en pacientes con deshidratación. En este caso, es aconsejable hidratar primero a los pacientes y luego iniciar la terapia con parecoxib.

Derivado del leve efecto antipirético que ofrece parecoxib, se debe tener cuidado respecto al monitoreo de la incisión respecto a signos de infección en pacientes operados que reciben parecoxib.

No se ha establecido la seguridad en pacientes con enfermedades inflamatorias de intestinos.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO:

El uso de parecoxib está contraindicado durante el último trimestre del embarazo debido a que al igual que con otros fármacos que se sabe inhiben la síntesis de prostaglandinas, puede provocar el cierre prematuro de los conductos arteriosos.

No se cuenta con datos adecuados sobre su uso en mujeres embarazadas o durante el parto. Parecoxib no se debe usar durante el embarazo o en el trabajo de parto al menos que sea claramente necesario.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

Reacciones adversas: De los pacientes tratados con parecoxib en los estudios controlados: 1,962 eran pacientes con dolor posquirúrgico. Más de 1,500 pacientes han recibido parecoxib como dosis de 20 mg o 40 mg únicas o múltiples, hasta 80 mg/día.

Las siguientes reacciones relacionadas al fármaco tuvieron un índice de presencia igual o mayor que el placebo y se han reportado entre los 1,543 pacientes a los que se les administró parecoxib de 20 mg o 40 mg como dosis única o dosis múltiple (hasta 80 mg/día) en 12 estudios controlados con placebo en donde se incluyó poscirugía oral, postcirugía ginecológica, poscirugía ortopédica (reemplazo de rodilla o cadera), cirugía para el implante de un *bypass* arterial coronario así como la administración preoperatoria en cirugías orales y ortopédicas. El índice de discontinuación debido a reacciones adversas en estos estudios fue de 5.0% para los pacientes que recibieron parecoxib y de 4.3% para los pacientes que recibieron placebo.

Comunes (> 1/100, < 1/10):

Trastornos del sistema nervioso autónomo: hipertensión, hipotensión.

Cuerpo en general, trastornos generales: dolor de espalda, edema periférico.

Trastornos del sistema nervioso central y periférico: hiperestesia.

Trastornos del sistema gastrointestinal: osteítis alveolar, dispepsia, flatulencia.

Trastornos metabólicos y nutricionales: incremento de la creatinina, hipocalcemia.

Trastornos psiquiátricos: agitación, insomnio.

Trastornos de los glóbulos rojos: anemia postoperatoria.

Trastornos respiratorios: faringitis, insuficiencia respiratoria.

Trastornos de la piel y relacionados: prurito.

Trastornos del sistema urinario: oliguria.

No comunes (> 1/1,000, < 1/100):

Trastornos del sistema nervioso autónomo: hipertensión agravada.

Cuerpo en general, trastornos generales: drene anormal de heridas serosas, infección de heridas.

Trastornos de la frecuencia y ritmo cardíaco: bradicardia.

Trastornos hepáticos y sistema biliar: incremento en SGOT, incremento en SGPT.

Trastornos metabólicos y nutricionales: incremento en BUN.

Plaquetas, hemorragia y coagulación: equimosis, trombocitopenia.

Trastornos vasculares (extracardíaco): trastornos cerebrovasculares.

Pacientes con cirugía para la colocación de *bypass* arterial coronario con historial de enfermedades cerebrovasculares, pueden tener un riesgo mayor de reacciones adversas serias con parecoxib.

Efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de parecoxib (o su sustancia activa valdecoxib): La exposición plasmática (ABC y $C_{m\acute{a}x}$) al valdecoxib se incrementó (62% y 19%, respectivamente) al coadministrarse con fluconazol, indicando que la dosis de parecoxib sódico se debe reducir en pacientes que reciben terapia de fluconazol.

La exposición plasmática (ABC y $C_{m\acute{a}x}$) al valdecoxib se incrementó (38% y 24%, respectivamente) cuando se coadministró con ketoconazol; sin embargo, generalmente no es necesario un ajuste de dosis para los pacientes que estén recibiendo ketoconazol.

Efecto de parecoxib (o su sustancia activa valdecoxib) sobre la farmacocinética y/o farmacodinámica de otros productos: Parecoxib no tiene efectos sobre la inhibición de la coagulación o tiempo de hemorragia mediado por el ácido acetilsalicílico. Los estudios clínicos indican que parecoxib se puede administrar con bajas dosis de ácido acetilsalicílico (< 325 mg). Debido a la falta de efectos sobre las plaquetas, parecoxib no es sustituto del ácido acetilsalicílico para la profilaxis cardiovascular.

Los AINEs pueden reducir el efecto de los fármacos diuréticos y antihipertensivos. Al igual que con los AINEs, el riesgo de insuficiencia renal aguda se puede incrementar cuando los inhibidores de la ECA se coadministran con parecoxib

sódico.

Anestésicos inyectables: La coadministración de parecoxib sódico 40 mg I.V. con propofol (sustrato de la CYP2C9) o midazolam (sustrato de la CYP3A4) no afectó la farmacocinética (metabolismo y exposición) ni la farmacodinamia del propofol I.V. o del midazolam I.V. Adicionalmente, la coadministración con parecoxib sódico I.V. no tuvo efecto significativo sobre la farmacocinética del fentanilo I.V. ni del alfentanilo I.V. (sustratos de CYP3A4).

ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO:

Parecoxib no afecta la función plaquetaria. En estudios clínicos, administrando dosis únicas de hasta 80 mg de parecoxib o dosis repetidas del orden de 40 mg dos veces al día, no se observó la presencia de efectos sobre la agregación plaquetaria, ni sobre el tiempo de coagulación comparada con placebo.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Manejo del dolor agudo: La dosis generalmente recomendada es de 40 mg de inicio administrados por vía intravenosa (I.V.) o intramuscular (I.M.), seguido por 40 mg cada 12 horas conforme sea necesario, no excediendo 80 mg/día. La inyección del bolo I.V. se puede dar rápida y directamente en la vena o en alguna línea I.V. existente. No se ha establecido la seguridad y la eficacia del uso de parecoxib por más de 7 días. Debido a la falta de efecto sobre la función de las plaquetas, parecoxib 40 mg también se puede administrar I.V. o I.M. preoperatoriamente 45 minutos antes de la incisión quirúrgica, para ayudar al manejo del dolor postoperatorio. La medicación postoperatoria con parecoxib

administrada como se describió anteriormente puede ser necesaria para el mantenimiento de la analgesia.

Al ser administrada a las dosis recomendadas para el manejo del dolor agudo, el inicio de la analgesia fue de 7-14 minutos, llegando al máximo efecto a las 2 horas. Después de una dosis única, la duración de la analgesia fue dependiente del modelo de dosis y dolor clínico, variando desde 6 hasta más de 12 horas.

Uso pediátrico: No se ha estudiado parecoxib en pacientes menores de 14 años, por lo que su uso no está recomendado en estos pacientes. (29,30,31,32,33)

KETOROLACO

INDICACIONES TERAPÉUTICAS: Analgésico no narcótico. Está indicado para el tratamiento a corto plazo del dolor.

Cuando se administra por vía intramuscular o intravenosa, no administrar por más de 5 días.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA:

Farmacodinamia: El ketorolaco trometamina es un agente antiinflamatorio no esteroideo, que muestra actividad analgésica, antiinflamatoria y débil actividad antipirética.

El ketorolaco es un miembro del grupo de fármacos antiinflamatorios no esteroideos. El nombre químico del ketorolaco trometamina es el de ácido (±)-5-bencil-2, 3 dihidro-1H, pirrolizina-1-carboxílico, 2-amino-2-(hidroxi-metil)-1, 3-

propanodiol. Ketorolaco es una mezcla racémica de los enantiómeros [-]S y [+]R, de los cuales el primero es el que posee actividad analgésica.

Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la ciclooxigenasa y, por consiguiente, de la síntesis de las prostaglandinas. Ketorolaco inhibe la síntesis de prostaglandinas y no tiene ningún efecto sobre los receptores de los opiáceos. Además, no afecta de forma importante al SNC en los animales y carece de propiedades sedantes y ansiolíticas. Ketorolaco no es un opiáceo ni se ha descrito ningún efecto suyo sobre los receptores centrales para los opioides. Carece de efectos intrínsecos sobre la respiración y no potencia la sedación ni la depresión respiratoria relacionada con los opioides.

Farmacocinética:

Absorción:

Inyección intramuscular: El ketorolaco se absorbe de forma rápida y completa tras su administración I.M. en voluntarios jóvenes sanos; la concentración plasmática máxima se alcanza a los 50 minutos, por término medio, de una dosis única de 30 mg.

Inyección intravenosa: Tras la administración I.V. en bolo de una dosis única de 10 mg de ketorolaco en voluntarios jóvenes sanos, la concentración plasmática - máxima se alcanzó al cabo de 5.4 minutos por término medio.

Distribución: En voluntarios jóvenes sanos, la farmacocinética del ketorolaco es lineal tras su administración por vía I.V. o I.M. en dosis únicas o múltiples. El

equilibrio de las concentraciones plasmáticas se alcanza después de la cuarta dosis cuando se administra en inyección en bolo I.V. cada 6 horas a voluntarios jóvenes sanos.

Más del 99% del ketorolaco presente en el plasma se haya unido a las proteínas, con un volumen medio de distribución de 0.15 l/kg tras la administración de dosis únicas de 10 mg por vía I.V. e I.M. en voluntarios jóvenes sanos.

Prácticamente la totalidad del fármaco circulante en el plasma lo hace en forma de ketorolaco (96%) o su metabolito inactivo p-hidroxiketorolaco.

El ketorolaco atraviesa la placenta en 10% aproximadamente. Se ha detectado también ketorolaco en concentraciones bajas en la leche humana .

Metabolismo: El ketorolaco sufre una amplia metabolización hepática. La principal vía metabólica del ketorolaco en el ser humano es su conjugación con ácido glucurónico. La p-hidroxilación es otra vía metabólica de menor importancia.

Eliminación: El ketorolaco y sus metabolitos se eliminan principalmente por vía renal; en torno al 92% de la dosis se recupera en la orina (aproximadamente 40% en forma de metabolitos y 60% restante en forma de ketorolaco inalterado). Con las heces se elimina alrededor de 6% de la dosis administrada. En voluntarios jóvenes sanos, la vida media plasmática del ketorolaco es de 5.3 horas por término medio (intervalo: 2.4-9.2 horas), y la depuración plasmática total de 0.023 l/h/kg, también por término medio.

Farmacocinética en situaciones especiales:

Insuficiencia renal: La eliminación del ketorolaco está disminuida en los pacientes con insuficiencia renal, lo cual se traduce en una prolongación de la vida media plasmática y una disminución de la depuración plasmática total, en comparación con los voluntarios jóvenes sanos.

Esta disminución de la eliminación guarda una relación proporcional con el grado de deterioro de la función renal, excepto en los pacientes con insuficiencia renal grave, en los que la depuración plasmática del ketorolaco es mayor de lo calculado de acuerdo con el grado de deterioro de la función renal .

Insuficiencia hepática: En los pacientes con insuficiencia hepática, la farmacocinética del ketorolaco no se altera de forma importante.

CONTRAINDICACIONES: Al igual que otros AINEs, ketorolaco está contraindicado en los pacientes con úlcera gastroduodenal activa, hemorragia digestiva reciente, perforación gastrointestinal reciente o antecedentes de úlcera gastroduodenal o hemorragia digestiva.

Ketorolaco está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad demostrada a los AINEs, así como en pacientes con antecedentes de alergia al ácido acetilsalicílico u otros inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, pues se han descrito reacciones anafilactoides graves en estos pacientes. Por su efecto antiagregante plaquetario, está contraindicado como analgésico profiláctico antes de la intervención o durante la intervención quirúrgica, dado el riesgo de

hemorragia.

La formulación parenteral está contraindicada para administración epidural o intratecal, debido a que contiene alcohol.

PRECAUCIONES GENERALES:

Úlcera gastroduodenal, hemorragia digestiva y perforación gastrointestinal:

Puede lesionarse la mucosa gastrointestinal. En los pacientes tratados con AINEs , pueden presentarse en cualquier momento efectos secundarios graves de tipo digestivo, como irritación gastrointestinal, hemorragia digestiva, ulceración o perforación, en ocasiones sin síntoma previo alguno.

Al igual que sucede con otros AINEs, la incidencia y la gravedad de las complicaciones digestivas aumentan conforme lo hacen la dosis y la duración del tratamiento con ketorolaco. El riesgo de hemorragia digestiva grave depende de la dosis. Esto es especialmente cierto en el caso de los ancianos tratados con dosis medias de ketorolaco superiores a 60 mg/día. La frecuencia de complicaciones gastrointestinales durante el tratamiento con ketorolaco es mayor en los pacientes con antecedentes de úlcera gastroduodenal.

Efectos renales: Al igual que sucede con otros AINEs, ketorolaco debe utilizarse con precaución en los pacientes con insuficiencia renal o antecedentes de nefropatía, dado que se trata de un potente inhibidor de la síntesis de prostaglandinas. Se ha descrito toxicidad renal en pacientes con enfermedades causantes de hipovolemia y reducción del flujo sanguíneo renal. Los pacientes con

mayor riesgo de padecer esta complicación son los que presentan ya un deterioro de la función renal, hipovolemia, insuficiencia cardiaca o disfunción hepática, así como los pacientes sometidos a tratamiento diurético y los ancianos. La función renal suele regresar a sus valores previos tras suspender el tratamiento con ketorolaco.

Reacciones anafilácticas o anafilactoides: Pueden presentarse reacciones anafilácticas o anafilactoides, tanto en pacientes con antecedentes como sin antecedentes de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico u otros AINEs. Estas reacciones adversas pueden presentarse también en personas con antecedentes de angioedema, hiperreactividad bronquial y pólipos nasales. Las reacciones anafilactoides, como la anafilaxia, pueden llegar a ser mortales en este tipo de pacientes.

Efectos hematológicos: Ketorolaco inhibe la agregación plaquetaria, disminuye la concentración de tromboxano y prolonga el tiempo de sangrado. A diferencia de la acción prolongada del ácido acetilsalicílico, la función plaquetaria regresa a sus valores normales en un plazo de 24-48 horas después de suspender el tratamiento.

Debe utilizarse con gran precaución y estrecho seguimiento en los pacientes con trastornos de la coagulación. Aunque no se ha demostrado ninguna interacción importante entre ketorolaco y la warfarina o la heparina, es posible que el riesgo de hemorragia aumente si ketorolaco se asocia a otros fármacos que afectan a la hemostasia, como la warfarina en dosis terapéuticas, la heparina profiláctica en

dosis bajas (2,500-5,000 unidades cada 12 horas) y los dextransos.

Retención hídrica y edema: Se han descrito casos de retención hídrica, hipertensión arterial y edema, por lo que debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial u otras enfermedades cardiovasculares.

La incidencia de complicaciones gastrointestinales aumenta con el incremento en la dosis y duración del tratamiento.

Los pacientes tratados con ketorolaco pueden presentar los siguientes efectos secundarios:

Tubo digestivo: Dolor abdominal, molestias abdominales, anorexia, estreñimiento, diarrea, dispepsia, flatulencia, sensación de plenitud, gastritis, hemorragia digestiva, hematemesis, náuseas, esofagitis, pancreatitis, úlcera gastroduodenal, perforación gástrica o intestinal, estomatitis, vómitos, rectorragia, melena.

Sistema nervioso central y aparato locomotor: Sueños anormales, alteración del pensamiento, ansiedad, meningitis aséptica, convulsiones, depresión, mareo, somnolencia, sequedad de boca, euforia, polidipsia, alucinaciones, cefalea, hipercinesia, disminución de la capacidad de concentración, insomnio, mialgia, nerviosismo, parestesias, reacciones psicóticas, sudoración, vértigo.

Aparato urinario: Insuficiencia renal aguda, síndrome hemolítico urémico, hiperpotasemia, hiponatremia, polaquiuria, retención urinaria, nefritis intersticial,

síndrome nefrótico, oliguria, elevación de las concentraciones séricas de urea y creatinina.

Al igual que sucede con otros inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, pueden aparecer signos de insuficiencia renal (por ejemplo, elevación de las concentraciones de creatinina y potasio).

Aparato cardiovascular: Bradicardia, hipertensión arterial, palidez, palpitaciones, hipotensión arterial, dolor torácico.

Aparato respiratorio: Disnea, edema pulmonar.

Aparato hepatobiliar: Alteración de las pruebas funcionales hepáticas, hepatitis, ictericia colestásica, insuficiencia hepática.

Piel: Dermatitis exfoliativa, síndrome de Lyell, exantema maculopapular, prurito, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria.

Reacciones de hipersensibilidad: Anafilaxia, broncoespasmo, eritema facial, exantema, hipotensión arterial, edema laríngeo, angioedema, reacciones anafilactoides. Las reacciones anafilactoides como la anafilaxia pueden llegar a ser mortales.

Reacciones hematológicas: Púrpura, trombocitopenia, epistaxis, hematomas, hemorragia posquirúrgica, prolongación del tiempo de sangrado.

Órganos de los sentidos: Disgeusia, alteraciones de la vista, acufenos, hipoacusia.

Otros efectos secundarios: Astenia, edema, reacciones en el lugar de la inyección, aumento de peso, fiebre.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO: El riesgo de efectos secundarios graves relacionados con los AINEs puede estar aumentado en caso de tratamiento simultáneo con ácido acetilsalicílico u otros AINEs .

El riesgo de hemorragia aumenta cuando ketorolaco se asocia a la pentoxifilina .

Con la administración simultánea de probenecid se ha descrito una disminución de la depuración plasmática y el volumen de distribución del ketorolaco, así como un aumento de su concentración plasmática y su semivida.

Se han descrito también elevación de las concentraciones plasmáticas de litio en algunos pacientes tratados con ketorolaco.

El ketorolaco no altera la fijación de la digoxina a las proteínas plasmáticas. Las concentraciones terapéuticas de digoxina, warfarina, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam, paracetamol, fenitoína y tolbutamida no alteran la fijación del ketorolaco a las proteínas plasmáticas.

Aunque no se ha demostrado ninguna interacción importante entre ketorolaco y la warfarina o la heparina, es posible que el riesgo de hemorragia aumente si se asocia a otros fármacos que afectan a la hemostasia, como la warfarina en dosis terapéuticas, la heparina profiláctica en dosis bajas (2,500-5,000 unidades cada 12 horas) y los dextranos .

La formulación parenteral de ketorolaco disminuyó en 20% la respuesta diurética a la furosemida.

Con otros AINEs se ha descrito un aumento del riesgo de insuficiencia renal cuando se administran simultáneamente con IECA (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina). Es posible que el ketorolaco se comporte igual en este sentido.

Se ha demostrado que disminuye las necesidades de analgesia con opioides cuando se administra para aliviar el dolor postoperatorio.

ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO:

Efectos renales: Pueden presentarse elevaciones del nitrógeno de urea y la creatinina sérica como signos de daño renal. En los pacientes con deterioro significativo de la función renal, la administración queda a criterio del médico. No se recomienda su uso en pacientes con concentraciones de creatinina sérica arriba de 5.0 mg/dl.

En pacientes con valores de creatinina sérica entre 1.9 a 5.0 mg/dl, la dosis diaria total debe ser reducida a la mitad. La dosis diaria total no deberá exceder de 60 mg al día.

Se puede precipitar insuficiencia renal aguda en pacientes hipovolémicos o en pacientes con volumen circulante efectivo disminuido.

Efectos hematológicos: Inhibe la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de

sangrado. La administración concomitante de anticoagulantes, incluyendo dosis bajas de heparina y warfarina, pueden incrementar el riesgo de sangrado postoperatorio.

Efectos hepáticos: Pueden presentarse elevaciones de una o más pruebas de la función hepática. Estas anomalías pueden progresar, permanecer inalteradas o ser transitorias mientras se continúa el tratamiento.

Duración del tratamiento: En los adultos, el tratamiento con inyecciones en bolos I.V. o I.M. no debe superar en total los 5 días, pues los efectos secundarios aumentan con su uso prolongado. La dosis diaria máxima no debe superar los 120mg.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es el fármaco con mayor efectividad tanto en potencia como en duración para analgesia en pacientes postoperadas de cesárea?

JUSTIFICACIÓN

Durante muchos años, ha existido la necesidad de un analgésico que se administre presentando la menor cantidad de efectos secundarios, con un efecto analgésico potente y con una duración adecuada para disminuir lo más posible la cantidad de dosis administradas y así reducir tanto el costo hospitalario como por parte del paciente, esto se ha buscado para todo tipo de cirugías.

En lo particular, la operación obstétrica cesárea es un procedimiento quirúrgico que se realiza con mucha frecuencia tanto en institución como en el medio particular por lo que se presenta la necesidad de administrar un medicamento analgésico que tenga potencia y duración adecuados, además de tomar en cuenta la menor cantidad de efectos secundarios posibles, costo del medicamento, dosis subsecuentes y, en este caso en particular, la seguridad de administrar el fármaco sin que la paciente evite la lactancia.

El ketorolaco ha sido durante mucho tiempo uno de los principales analgésicos que se ha utilizado para tratar el dolor postoperatorio en pacientes operadas de cesárea ya que tiene una efectividad adecuada, pocos efectos secundarios, costo adecuado, y se puede administrar en la paciente en periodo de lactancia, pero con el inconveniente de necesidad de administración de dosis subsecuentes más frecuentes. El parecoxib es una alternativa con las mismas propiedades, pero con la ventaja de una duración del efecto analgésico más prolongada.

HIPÓTESIS

La analgesia postoperatoria proporcionada por el parecoxib, provee igual o mayor efectividad en cuanto a potencia analgésica con una duración mayor comparada con la proporcionada por el ketorolaco.

OBJETIVO GENERAL

Comparar la efectividad de parecoxib contra ketorolaco para analgesia en pacientes postoperadas de cesárea.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Establecer que el parecoxib es más efectivo que el ketorolaco para analgesia en pacientes postoperadas de cesárea.

Determinar con cual medicamento se presentan menos efectos colaterales.

Determinar cual medicamento proporciona analgesia durante más tiempo antes de administrar una dosis subsecuente.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO

Es un estudio experimental, prospectivo, longitudinal, comparativo, aleatorio.

POBLACIÓN Y MUESTRA

Se tomaron dos grupos de 30 pacientes cada uno con embarazo de 38 a 42 semanas de edad gestacional que asistieron al Hospital General de Mexicali para atención de su situación obstétrica de noviembre de 2003 a octubre de 2004, y en las cuales estaba indicado realizar la operación cesárea.

La población elegida fue del área de labor del servicio de ginecología y obstetricia eligiendo a pacientes que tuvieran las características que posteriormente se mencionarán y la muestra fue asignada al azar para la administración del medicamento ya fuera del grupo I ó del grupo II de manera alternativa conforme se fueran proponiendo para la realización de la cirugía.

Se administró al grupo 1 analgesia postoperatoria con parecoxib 40mg. i.v., al grupo 2 se administró analgesia postoperatoria con ketorolaco 60mg. i.v.

Técnica:

Se administró anestesia regional a la paciente por medio de bloqueo peridural, bloqueo subaracnoideo o bloqueo mixto.

El protocolo de manejo transanestésico de las pacientes fue el mismo en todos los casos e individualizado de acuerdo a sus pesos y tallas utilizando soluciones cristaloides de 10 a 20ml/kg de precarga para evitar o disminuir la hipotensión, administración de efedrina 100mcg./kg en caso de presentar hipotensión(TA media menor a 60mHg), administración de oxitocina i.v. posterior al nacimiento del producto y al momento de pinzar el cordón, y administración de una benzodiazepina, generalmente midazolam, a dosis de sedación (20 a 40mcg/kg) posterior al nacimiento del producto. Por último se administró parecoxib 40mg. i.v. o ketorolaco 60mg. i.v. según sea el grupo, para analgesia postoperatoria al momento de terminar el acto quirúrgico.

Se evaluó durante el postoperatorio la calidad analgésica mediante la escala visual análoga del dolor(EVA). Se monitorizó a las pacientes y se recabaron datos como la saturación de oxígeno por oximetría de pulso, presión arterial, frecuencia cardiaca y frecuencia respiratoria. Las mediciones se llevaron a cabo desde el momento de la administración del fármaco y posteriormente a las 6, 12 y 24 hrs. Se registró la presencia de efectos colaterales como náusea, vómito, hipotensión, dolor abdominal, prurito. Se administró dosis de rescate con ketorolaco 30mg a cualquier paciente que presentara EVA por arriba de 5. Se visitó a las pacientes a las 6, 12 y 24 horas para conocer su estado y valorar el dolor.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes de 18 a 35 años de edad.

Pacientes con embarazo de 38 a 42 semanas de edad gestacional.

Pacientes con indicación de cesárea.

Pacientes con estado físico ASA II, es decir, que tuvieran una enfermedad sistèmica compensada.

Pacientes programadas o no programadas.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

No aceptar ser incluida en el protocolo.

Hipersensibilidad a cualquiera de los analgésicos estudiados.

Contraindicación de administración de los analgésicos estudiados.

Pacientes que fueran ser sometidos a otro tipo de cirugía que no fuera únicamente cesárea durante el mismo acto quirúrgico.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes a las que se les hubiera administrado algún otro tipo de analgésico durante la recuperación y que no hubiera sido indicado por el anesthesiólogo.

VARIABLES

VARIABLES DEPENDIENTES

1.Dolor: con medición ordinal por medio de EVA.

VARIABLES INDEPENDIENTES

1.Parecoxib 40mg. i.v.

2.Ketorolaco 60mg. i.v.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó prueba t de Student. Se tomó como medida estadísticamente significativa una P menor de 0.05. Para representar las diferentes variables se realizaron gráficas de barras.

ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se realizó una vez aprobado por el comité de ética del Hospital General de Mexicali. Se solicitó además el consentimiento informado de la paciente para administración del medicamento.

RESULTADOS

Las 60 pacientes completaron el estudio. La edad media materna en el grupo 1(parecoxib) fue de 23.1 años y en el grupo 2(ketorolaco) de 23.7 años.

A las 6 horas los dos grupos se encontraban por debajo de 3 en la EVA. Las pacientes del grupo 1 presentaron un promedio de 1.3 a las 6 horas en la EVA. Las pacientes del grupo 2 presentaron un promedio de 3.0 a las 6 horas en la EVA (Gráfica 1 y 2)(P= 0.05).

A las 12 horas los dos grupos se encontraban por debajo de 5 en la EVA. Las pacientes del grupo 1 presentaron un promedio de 1.9 a las 12 horas en la EVA.

Las pacientes del grupo 2 presentaron un promedio de 4.0 a las 12 horas en la EVA.(Gráfica 1 y 2)(P=0.0003)

A las 24 horas los dos grupos se encontraban por debajo de 3 en la EVA. Las pacientes del grupo 1 presentaron un promedio de 1.9 a las 24 horas en la EVA. Las pacientes del grupo 2 presentaron un promedio de 2.5 a las 24 horas en la EVA.(Gráfica 1 y 2)(P=0.04)

Clínicamente el mejor efecto analgésico se presentó en las pacientes del grupo 1 (parecoxib), siendo identificado con un promedio de 1.5 en la EVA, comparado con un promedio de 3.4 en la EVA de las pacientes del grupo 2 (ketorolaco).(Gráfica 4) En el grupo 2, se requirieron dosis de rescate en 2 pacientes.

No se observaron datos de depresión respiratoria en ningún grupo, ya que la saturación de oxígeno promedio a las 6, 12 y 24 horas fue de 99% en ambos grupos.

No se detectaron alteraciones hemodinámicas, ya que la frecuencia cardiaca promedio en el grupo 1 fue de 87.7 y en el grupo 2 de 83 respectivamente, además la tensión arterial sistólica promedio en el grupo 1 fue de 114 contra 109 del grupo 2. La tensión arterial diastólica promedio en el grupo 1 fue de 72 contra 66 del grupo 2.

Ninguna paciente presentó cefalea postpunción o secuelas neurológicas adversas.

DISCUSIÓN

Los AINEs han sido utilizados durante mucho tiempo para tratar el dolor postoperatorio en cualquier tipo de cirugía. El ketorolaco ha mostrado ser más

efectivo como analgésico que como antiinflamatorio, comparada su potencia con la de la morfina, lo que lo ha hecho uno de los medicamentos de elección para tratar el dolor postoperatorio, sobre todo en cirugías de leve a moderado trauma quirúrgico como la cesárea. Tiene la ventaja de ser un analgésico accesible, con pocos efectos secundarios, pocas contraindicaciones y fácil administración y dosificación, siendo el estándar con el que se comparan otros tipos de analgésicos potentes no opiáceos.

Se han desarrollado nuevos tipos de analgésicos que tengan los mismos beneficios pero que tengan la menor cantidad de efectos secundarios o contraindicaciones. El parecoxib ha mostrado ser un analgésico potente con los mismos beneficios del ketorolaco pero con una duración analgésica mayor.

En este estudio no solo se ha demostrado que el efecto analgésico del parecoxib es más prolongado sino que más potente conforme lo muestran los resultados.

Ninguno de los pacientes de los 2 grupos refirió algún efecto secundario.

CONCLUSIÓN

Se concluye que el parecoxib es mejor analgésico al mostrar en el estudio ser más potente y con una mayor duración de su efecto que el ketorolaco para tratar el dolor en pacientes postoperadas de cesárea, además de no mostrar efectos secundarios. Con respecto a las ventajas en relación a precios, una caja de ketorolaco (Dolac) con 3 ampolletas tiene un costo aproximado de \$280.00, con lo que se proporciona analgesia por 16 horas administrando 2 ampolletas al inicio de la analgesia y posteriormente otra a las siguientes 8 horas, es decir, para cubrir las 24 horas de analgesia, se requieren 2 cajas, lo que arroja un costo para el

paciente de \$560.00 aproximadamente. El parecoxib (Dynastat) caja con dos frascos ámpulas tiene un costo aproximado de \$300.00, por lo que se cubre un periodo analgésico de 24 horas administrando un frasco ámpula cada 12 horas. Con esto concluyo que en relación al precio, es más conveniente la utilización de parecoxib debido al ahorro significativo que representa para el paciente, además de la ventaja antes mencionada en relación a su mayor efectividad analgésica.

En el Hospital General de Mexicali se utiliza generalmente metamizol sódico a dosis de 10-20 mg/kg c/6-8hrs para manejar el dolor postoperatorio presentando la ventaja de tener un precio bastante accesible para la institución pero con la desventaja para el paciente de ser un analgésico relativamente débil y con muchos efectos secundarios como son: hipotensión, reacciones alérgicas y en algunos casos aplasia medular por lo que lo convierte en un medicamento ineficaz y riesgoso para muchos de los procedimientos y de los pacientes ya que en ocasiones se han presentado situaciones en las cuales ha habido necesidad de administrar otro analgésico en forma concomitante o dosis de rescate con mucha frecuencia además de tener que manejar la hipotensión con administración de soluciones cristaloides ó efedrina y por último, casos en los que se requiere tratar al paciente por una reacción alérgica ó reacción anafiláctica. El estudio realizado demuestra la eficacia de ambos medicamentos, presentando una menor cantidad de efectos secundarios que a la larga representaría un ahorro para la institución pero lo mejor de todo saber que se administra un medicamento efectivo y menos riesgoso para el paciente. El costo, a pesar de ser mayor en ambos medicamentos, representaría un ahorro mayor la administración de parecoxib ya que una caja cuenta con dos frascos ámpulas como lo había mencionado, por lo

que cubriría la analgesia de dos pacientes por un periodo de 12 horas que en un dado momento se consideraría el tiempo crítico del manejo del dolor postoperatorio y utilizar un analgésico más débil ya sea IV ó VO para el dolor que se presente después de ese tiempo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carroll KC, Atkins PJ, Herold GR, Mleck CA, Shively M, Clopton P, Glaser DN, Pain assessment and management in critically ill postoperative and trauma patients a multisite study. *Am J Crit Care* 1999; 8: 105-17.
2. Jayr C. Repercution of postoperative pain, benefits and attending treatment. *Ann Fr Anesth Reanim* 1998; 17: 540-54.
3. Wood GJ, Lloyd JW, Bullingham RES, Britton BJ, Finch DRA. Postoperative analgesia for day-case herniorrafy patients. *Anaesthesia* 1981; 36: 603.
4. F. Gary Cunningham, Norman F. Gant, Keneth J Leveno, Larry C. Hills III, John C. Hauth, Catherine D. Wenstrom. *Williams Obstetrics* 2001; 23:481-483.
5. Marx GF, Luykx WM, Cohen S. Fetal-neonatal status following caesarean section for fetal distress. *Br J Anaesth* 1984; 56: 1009.
6. Rout CC, Akoojee SS, Rocke DA, Gows E. Rapid administration of crystalloid preload does not decrease the incidence of hypotension alter spinal anaesthesia for elective caesarean section. *Br J Anaesth* 1992; 68: 394.

7. Caritis SN, Abouleish E, Edelstone DI, Mueller-Heubach E. Fetal acid-base state following spinal of epidural anaesthesia for caesarean section. *Obstet Gynecol* 1980; 56: 610.
8. Russell IF. Levels of anaesthesia and intraoperative pain at caesarean section under regional block. *Int J Obstet Anesth* 1995; 4:71.
9. Carpenter RL, Hogan QH, Liu SS, Crane B, Moore J. Lumbosacral cerebrospinal fluid volume is the primary determinant of sensory block extent and duration during spinal anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 89:24.
10. Shnider TW, Minto CF, Bruckert H, Mandema JW. Population pharmacokinetic modeling and covariate detection for central neural blockade. *Anesthesiology* 1996; 85:502.
11. Furst SR, Reisner LS. Risk of high spinal anesthesia following failed epidural block for caesarean delivery. *J Clin Anesth* 1995; 7:71.
12. Stoneham M, Souter A. Spinal anesthesia for caesarean section in women with incomplete extradural analgesia. *Br J Anesth* 1996; 77:301.
13. Practice guidelines for obstetrical anesthesia. A report by the American Society of Anesthesiologists' task force on obstetrical anesthesia. *Anesthesiology* 1999; 90:600.
14. Hawkins JL, Koonin LM, Palmer SK, Gibbs CP. Anesthesia-related deaths during obstetric delivery in the United States, 1979-1990. *Anesthesiology* 1997; 86:277.
15. Gin T, Mainland P, Chan GTV, Short TG. Decreased thiopental requirements in early pregnancy. *Anesthesiology* 1997; 86:73.

16. Bland BAR, Lawes KG, Duncan PW, Warnell I, Downing JW. Comparison of midazolam and thiopental for rapid sequence induction for elective caesarean section. *Anesth Analg* 1987; 66:1165.
17. Ravlo O, Carl P, Crawford ME, Bach V, Mikkelsen BO, Nielsen HK. A randomized comparison between midazolam and thiopental for elective caesarean section anesthesia. II. Neonates. *Anesth Aalg* 1989; 68:234.
18. Castañeda Casado. *Medicina Crítica Práctica. Sedación y analgesia en el paciente grave*. Ed. Auroch, 1999.
19. Bruce Scout. *Técnicas de anestesia regional*. 2da edición. 1995.
20. Douglas, Joanne MD; Choi Descree. Spinal anesthesia for obstetrics: discovery, rediscovery. *Can J Anesth* 2000/47/833-36.
21. Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW, et.al. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 1965; 258: 577-79.
22. Gillis JC, Brogden RN. Ketorolac: a reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in pain management. *Drugs*. 1997; 53: 139-188.
23. Strom BL, Berlin JA, Kinman JL, et al. Parenteral ketorolac and risk of gastrointestinal and operative site bleeding: a postmarketing surveillance study. *JAMA*. 1996; 275:376-382.
24. Buckley MMT, Brogden RN. Ketorolac: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential. *Drugs*. 1990; 39: 86-109.

25. Feldman HI, Kinman JL, Berlin JA, et al. Parenteral ketorolac: the risk for acute renal failure. *Ann Intern Med.* 1997; 126: 193-199.
26. Bowdle TA. Adverse effects of opioids agonists and agonists-antagonists in anesthesia. *Drug safety.* 1998; 19:173-189.
27. Power I, Barratt S. Analgesic agents for the postoperative period: nonopioids. *Surg Clin North Am.* 1999; 79: 275-295.
28. Talley JJ, Bertenshaw SR, Brown DL, et al. N-5-Methyl-3-phenylisoxasol-4-yl)-phenylsulfonylpropanamide, sodium salt, Parecoxib sodium: a potent and selective inhibitor of COX-2 for parenteral administration. *J Med Chem.* 2000; 43: 1661-1663.
29. Clinical pharmacokinetic profile of Parecoxib sodium: summary report of all data and overall conclusions. G.D. Searle&Co.; Report No. n93-00-07-807; August 17, 2000.
30. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biol.* 1971; 231: 232-239.
31. Vane JR, Botting RM. Overview: mechanisms of action of antiinflammatory drugs. In: Vane J, Botting J, Botting R, eds. *Improved Nonsteroid Anti-inflammatory Drugs: COX-2 Enzyme Inhibitors.* Boston, Massachusetts: Kluwer Academic Publishers; 1996: 1-27.
32. Cheer SM, Goa KL. Parecoxib(Parecoxib sodium). *Drugs.* 2001; 61: 1133-1141.
33. Jain KK. Evaluation of intravenous Parecoxib for the relief of acute postsurgical pain. *Expert Opin Investig Drugs.* 2000; 9: 2717-2723.

34. Langland F, Turpin M, Waller P, et al. A comparative analgesic efficacy study of Parecoxib, a new COX-2 specific inhibitor, in post-gynecologic surgery patients. Poster presented at American Pain Society, Atlanta, Georgia, November 3, 2000.
35. Desjardins PJ, Grossman EH, Kuss ME, et al. The injectable cyclooxygenase-2-specific inhibitor Parecoxib sodium has analgesic efficacy when administered preoperatively. *Anesth Analg.* 2001;93:721-727.
36. Final report for a double-blind, placebo-controlled evaluation of the analgesic activity of Parecoxib 20mg IV and Parecoxib 40mg IV administered preoperatively in a postsurgical orthopedic pain model. G.D. Searle & Co.; Report No. N93-00-06-037; August 8, 2000.
37. Harris SI, Kuss M, Hubbard RC, Goldstein JL. Upper gastrointestinal safety evaluation of Parecoxib sodium, a new parenteral cyclooxygenase-2-specific inhibitor, compared with ketorolac, naproxen, and placebo. *Clin Ther.* 2001; 23: 1422-1428.