

11202
141



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL GENERAL TACUBA
I.S.S.S.T.E

"ANALGESIA PREVENTIVA DEL DOLOR
POSTOPERATORIO CON KETOROLAC VS.
PARECOXIB INTRAMUSCULAR EN EL
PREOPERATORIO Y KETOROLAC VS VALDECOXIB
POR VIA ORAL EN EL POSTOPERATORIO"

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALIDAD EN ANESTESIOLOGIA

PRESENTA
DR. ANTONIO B. VAZQUEZ LABASTIDA

ASESOR DE TESIS:
DR. FRANCISCO GONZALO BUTRON LOPEZ

MEXICO, DF

2003



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Vo Bo.

DR. JESUS CRUZ SANTOS
Coordinador del departamento
de enseñanza e investigación
del Hospital General Tacuba
I.S. S. S. T. E.



Vo. Bo.

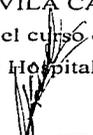
DR. FRANCISCO GONZALO BUTRON LOPEZ
Asesor de tesis.
Profesor titular de curso de
Postgrado en Anestesiología
del hospital General Tacuba
I.S. S. S. T. E.



DR. FRANCISCO JAVIER SUAREZ SERRANO
Jefe del servicio de Anestesiología
del Hospital General Tacuba
I.S. S. S. T. E.



DR. ALBERTO AVILA CASTILLO
Profesor Adjunto del curso de Postgrado en
Anestesiología del Hospital General Tacuba.
I.S. S. S. T. E.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

I.S.S.S.T.E.
COORDINACION DE
ENSEÑANZA E INVESTIGACION
* OCT. 10 2003 *
HOSPITAL GENERAL TACUBA

B

DEDICADA A:

MI ESPOSA LOURDES

Por su amor, apoyo y comprensión,
que me ayuda a lograr y
compartir mis sueños.
Gracias amor.

MI HIJO RECIEN NACIDO

Mi objetivo de lucha y esperanza.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

AGRADECIMIENTOS:

A DIOS

Por darme vida y salud
y por darme lo mejor de la vida.

A MIS PADRES

Por darme vida, por cuidarme
y permitir lograr mis objetivos.

A MIS HERMANOS

Por todo el apoyo brindado.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A todos los

MEDICOS ANESTESIOLOGOS

Del Hospital general Tacuba
por compartir sus enseñanzas y
experiencias durante mis tres años
de residencia.

A mis compañeros y amigos

MEDICOS RESIDENTES
por los momentos compartidos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**Un agradecimiento especial a mi
Asesor de tesis**

DR. GONZALO BUTRON LOPEZ

**Por su dedicación comprensión y enseñanza
durante mis tres años de formación
como especialista en anestesiología.**

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

F

INDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCION	3
MATERIAL Y METODOS	9
RESULTADOS	12
DISCUSION	16
ILUSTRACIONES	
BIBLIOGRAFIA	20

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



RESUMEN

Objetivo: Se compararon los efectos analgésicos de ketorolac trometamina VS. parecoxib-valdecoxib administrados por vía intramuscular (IM) en el preoperatorio y por vía oral (VO) en el postoperatorio para tratar el dolor postoperatorio utilizando la técnica de analgesia preventiva.

Material y Métodos: Se estudiaron 60 pacientes adultos, sometidos a diferentes tipos de cirugía bajo anestesia general o analgesia regional. Fueron divididos en 2 grupos de 30 sujetos cada uno. Al grupo 1, una hora antes de iniciar la anestesia se le administraron 30 Mg de ketorolac IM, y en el postoperatorio recibieron 10 Mg de ketorolac VO cada 6 horas durante 48 horas. Al grupo 2, una hora antes de iniciar la anestesia se le administraron 40 Mg de parecoxib sódico (prodroga del valdecoxib) IM, y en el postoperatorio recibieron 40 Mg de valdecoxib VO cada 12 horas durante 48 horas. Durante ese período la intensidad del dolor se midió cada 8 horas mediante una escala visual análoga.

Resultados: La prueba t de Student mostró que de las 8 a las 32 horas del postoperatorio el ketorolac produjo una mayor disminución del dolor la cual fue estadísticamente significativa cuando se le comparó con la producida por

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

valdecoxib. Conclusiones: con ketorolac la analgesia alcanzada fue mayor y no se requirió del uso de opioides de rescate. Con valdecoxib la analgesia fue menos intensa y en el 20% de los casos se tuvieron que usar opioides de rescate.

Palabras clave: Analgesia postoperatoria preventiva, ketorolac, valdecoxib.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCIÓN

Los avances en el conocimiento de las vías nociceptivas permitió que se definieran con mayor precisión los conceptos de transducción, transmisión, modulación y percepción cognoscitiva del dolor,¹ e influyeron para que se desarrollara la idea de las técnicas de *analgesia preventiva* en los pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos, las cuales tiene su principal aplicación en el control del dolor postoperatorio. Este tipo de manejos incluyen desde infiltración de un anestésico local en la herida, bloqueos peridurales o subaracnoideos con anestésicos locales, opioides o ambos, hasta la administración preoperatoria por vía oral (VO) o parenteral de opiáceos, analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AAINes) o ketamina.²

La idea de *analgesia preventiva* nos conduce a pensar que probablemente el mejor tratamiento del dolor postoperatorio debe iniciarse en el preoperatorio. En general las habilidades y conocimientos de los anestesiólogos los han convertido en los mejores especialistas para tratar el dolor postoperatorio. Como mencionamos anteriormente

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

son varias las técnicas y drogas que se pueden emplear para tratar este tipo de dolor. En esta ocasión prestaremos atención a lo que está sucediendo en el campo de los AAINÉS, en el cual se han realizado investigaciones que indican que este tipo de medicamentos además de su mecanismo de acción común que es la inhibición de la enzima ciclooxigenasa, algunos de ellos tengan además otros mecanismos de acción diferentes,^{3,4,5} y por ejemplo en el caso de ketorolac es posible que otro de sus mecanismos de acción sea a través de la liberación de opiáceos endógenos,^{6,7} y que la síntesis local de óxido nítrico también esté involucrada en el efecto analgésico del mismo.⁸

Por otro lado, desde hace algún tiempo se sabía que la ciclooxigenasa es una isoenzima, lo cual implica el concepto de que en realidad son dos enzimas conocidas como ciclooxigenasa-1 (COX-1) y ciclooxigenasa-2 (COX-2),^{9,10,11} la diferencia entre ellas es que la COX-1 se expresa constitutivamente casi en todas las células y se encuentra sobre todo en estómago, riñones y vasos sanguíneos y que las prostaglandinas que se producen en esos sitios por la

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

acción de la COX-1 sobre el ácido araquidónico tienen cierto efecto protector sobre dichos órganos, es por eso que la inhibición prolongada de esta isoforma puede en algunos pacientes dar como eventos adversos síntomas gástricos como pirosis, náuseas, dispepsia o úlceras gástricas o bien insuficiencia renal, y la COX-2 no se encuentra normalmente pero cuando hay inflamación puede ser inducida por algunos factores séricos como las citosinas y los factores de crecimiento, este efecto puede ser inhibido por glucocorticoides endógenos.¹² Recordemos que las COXs transforman al ácido araquidónico en las diferentes prostaglandinas y el papel que juegan estas en la aparición del dolor es en la transducción del mismo, a través de sensibilizar a las terminaciones periféricas de la aferente primaria.¹

Lo anterior estimuló el desarrollo de nuevas drogas que bloquearan de una manera más selectiva a la COX-2, y hoy en día contamos con un nuevo grupo de AAINes de este tipo conocidos como coxibs.^{13,14,15} De ellos tenemos registrados en México al celecoxib, etoricoxib, parecoxib y valdecoxib.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Por otro lado, la potencia analgésica de algunos AAINES como ketorolac trometamina^{16,17,18,19} y de parecoxib sódico (prodroga de valdecoxib)²⁰ se ha mostrado que puede ser semejante a la de algunos opioides. Los rasgos más importantes de los perfiles farmacológicos de ketorolac y de valdecoxib son los siguientes: ketorolac es un potente analgésico y su eficacia antiinflamatoria es moderada, inhibe la síntesis de prostaglandinas mediante el bloqueo de COXs, a diferencia de los opioides no genera tolerancia, efectos de abstinencia ni depresión respiratoria, inhibe la agregación plaquetaria. Tras la administración oral de una dosis única de 10 mg de ketorolac en ayuno, la concentración plasmática máxima (0.7 a 1.1 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}$) se alcanza al cabo de unos 44 minutos, más del 99% del ketorolac en el plasma se halla unido a proteínas, su volumen medio de distribución es de 0.15 L·Kg., casi la totalidad del fármaco circulante en el plasma lo hace en forma de ketorolac (96%) o su metabolito inactivo p-hidroxiketorolac. Ketorolac es metabolizado en el hígado y eliminado por vía renal, alrededor del 92 % de la dosis se recupera en la orina (un 40 % en forma de metabolitos y 60% como ketorolac inalterado), en las heces se elimina el

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

6% de la dosis administrada, la semivida plasmática temporal es en promedio 5.3 horas (rango de 2.4 a 9.4).

Por otro lado, valdecoxib es un inhibidor selectivo de COX-2 cuyas indicaciones terapéuticas son la prevención y tratamiento del dolor agudo, puede reducir los requerimientos de opiáceos al usarse concomitantemente para tratar el dolor agudo, también está indicado para el manejo de la dismenorrea primaria. Es una droga para ser usada por VO (tabletas de 40 mg), se absorbe rápidamente, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en aproximadamente 3 horas, su biodisponibilidad absoluta es de un 83 %, la unión a proteínas plasmáticas es de un 98 %, se metaboliza en el hígado y se ha identificado un metabolito menos activo que la droga madre en plasma humano. Es eliminado sobre todo por el metabolismo hepático. Aproximadamente el 70 % de una dosis es excretada en la orina como metabolitos y un 20 % como valdecoxib N-glucurónido. El tiempo medio de eliminación es de aproximadamente 8 a 11 horas.

Los antecedentes anteriores fueron la base para el diseño del presente estudio que está encaminado a comparar los

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

efectos analgésicos del ketorolac vs. Valdecoxib administrados por VO para tratar el dolor postoperatorio empleando la técnica de analgesia preventiva, por tratarse de pacientes quirúrgicos la primera dosis de ketorolac se administró por vía IM una hora antes de iniciar la anestesia y en el grupo en que se usó el valdecoxib por VO, la primera dosis de analgésico fue de parecoxib IM una hora antes de iniciar la anestesia. Estudios independientes han mostrado que estas drogas pueden llegar a tener una potencia analgésica semejante a la que producen algunos opioides. Pero no se han comparado las potencias analgésicas y la frecuencia de eventos adversos entre estas drogas en el tratamiento del dolor postoperatorio, lo cual justifica la presente investigación y nos dio la oportunidad de poder dar respuesta a la interrogante: ¿La intensidad de la analgesia alcanzada en el tratamiento del dolor postoperatorio es igual o diferente cuando se comparan ketorolac vs valdecoxib por VO en dosis equipotentes durante las primeras 48 horas posteriores a la cirugía?

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 60 pacientes adultos de ambos sexos con edades de 18 a 60 años, con riesgo anestésico quirúrgico según la American Society of Anesthesiologists I a III (RAQ-ASA) que fueron sometidos a cirugías mayores de las áreas de ginecología, cirugía general, ortopedia, urología y otorrinolaringología bajo anestesia general balanceada o bien bajo analgesia regional. Antes de la cirugía se les practicaron pruebas de coagulación, específicamente tiempo de protrombina (TP) y tiempo parcial de tromboplastina (TPT). Los pacientes fueron divididos aleatoriamente en dos grupos de 30 individuos cada uno. La diferencia entre ambos grupos fue la siguiente: El grupo 1, una hora antes de iniciar la anestesia recibió por vía IM una dosis de 30 mg de ketorolac, transcurridas seis horas después de la aplicación de esta primera dosis se continuó con 10 mg de ketorolac VO cada 6 horas durante las primeras 48 horas del postoperatorio; el grupo 2, una hora antes de iniciar la anestesia recibió por vía IM una dosis de 40 mg de parecoxib, transcurridas 12 horas después de la aplicación del parecoxib se continuó con 40 mg de valdecoxib VO cada

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

12 horas durante las primeras 48 horas del postoperatorio. En ambos grupos, la intensidad del dolor fue medida mediante una escala visual análoga (EVA) del 0 al 10, en la que 0 = ausencia de dolor y 10 = el dolor más intenso. En el caso de que durante las evaluaciones de la intensidad la calificación obtenida sea ≥ 5 se utilizó medicación de rescate a base de clorhidrato de nalbufina por vía IM a dosis de 5 a 10 mg según requerimientos del paciente.

Las principales variables que se midieron o contaron fueron: 1) intensidad del dolor y su evolución durante las primeras 48 horas del postoperatorio (EVA), 2) la presión arterial sistólica y diastólica (mmHg), 3) frecuencia cardiaca por minuto, 4) frecuencia respiratoria por minuto, 5) el tiempo de estancia (min.) en la sala de recuperación anestésica, 6) la frecuencia de eventos adversos (frecuencia porcentual), 7) la frecuencia con la que se utilizó la medicación de rescate, 8) la apreciación global de la tolerancia con una escala ordinal en la que: a) Excelente, sin efectos secundarios, b) Buena, efectos secundarios leves y c) Mala, presencia de efectos secundarios importantes,

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

9) Forma de terminación del estudio y 10) Opinión global acerca de la eficacia de los analgésicos dada por el Investigador y por el paciente según la escala ordinal: 4 = Excelente, 3 = bueno, 2 = moderado, 1 = inútil y 0 = malo. La intensidad del dolor y los signos vitales con fines estadísticos fueron registrados inicialmente en la sala de recuperación una vez que los pacientes se encontraban concientes o bien que había pasado el efecto del bloqueo regional, luego al ser dados de alta de la sala de recuperación y posteriormente cada 8 horas durante las primeras 48 horas del postoperatorio.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Todas las variables de intervalo se muestran en promedios \pm desviación estándar (DE). El grupo 1 tratado con ketorolac estuvo constituido por 19 mujeres y 11 hombres, las mujeres tuvieron una edad promedio de 43 ± 17 años, peso de 73 ± 10 Kg. y talla de 155 ± 7 cm.; la edad de los hombres fue de 33 ± 13 años, peso de 76 ± 5 Kg. y talla de 168 ± 1 cm. El RAQ fue de I en 17 casos, de II en 9 y de III en 4. En relación a las intervenciones quirúrgicas, 9 fueron de cirugía general, 8 de ortopedia, 3 de otorrinolaringología, 7 de ginecología y 3 de urología. El tiempo promedio de las intervenciones quirúrgicas fue de 65 ± 28 (min.), las cifras preoperatorias de TP fue de 11.88 ± 0.75 (seg.) y del TPT fue de 29.86 ± 1.62 (seg.), el tiempo de estancia en la sala de recuperación fue de 52 ± 12 (min.). Los resultados del alivio del dolor según la EVA se muestran en la Fig. 1, cuando se compararon los promedios del grado de analgesia entre el grupo tratado con ketorolac vs. el de valdecoxib, la prueba t de Student para muestras indepen-

TESIS COM
FALLA DE ORIGEN

dientes mostró que de las 8 a las 32 horas del postoperatorio, el ketorolac produjo una mayor disminución del dolor que la obtenida con el valdecoxib, esa diferencia fue estadísticamente significativa ($P < 0.01$). Las cifras de presión arterial durante el estudio se mantuvieron dentro de límites normales y se muestran en la Fig. 2. La frecuencia cardíaca (FC) por minuto fue en promedio al tiempo de recuperarse de la anestesia de 78 ± 8 , al ser dados de alta de recuperación de 76 ± 7 , y durante las primeras 48 horas del postoperatorio en hospitalización se mantuvo en el rango de 74 ± 7 a 78 ± 7 . La frecuencia respiratoria (FR) varió durante el estudio de 17 ± 1 a 18 ± 1 . En este grupo 1 no hubo necesidad de usar el analgésico opioide de rescate, ni se observaron eventos adversos, la tolerancia fue registrada como excelente en todos los casos y no hubo pacientes que terminaran prematuramente el estudio. En relación a la eficacia según la escala empleada fue considerada en promedio por los investigadores de 3.9 ± 0.30 y por los pacientes de 3.4 ± 0.62 .

El grupo 2 tratado con parecoxib y valdecoxib estuvo constituido por 22 mujeres con edad promedio de 45 ± 15 años, peso de 72 ± 11 Kg. y talla de 160 ± 5 cm.; y por 8

hombres con edad de 40 ± 13 años, peso de 81 ± 6 Kg. y talla de 167 ± 4 cm. El RAQ fue de I en 13 casos, de II en 14 y de III en 3. En relación a las intervenciones quirúrgicas, 9 casos fueron de cirugía general, 12 de ginecología, 3 de ortopedia, 3 de otorrinolaringología y 3 de urología. El tiempo promedio de las intervenciones quirúrgicas fue de 72 ± 32 (min.), las cifras preoperatorias de TP fue de 11.69 ± 0.47 (seg.) y las de TPT fue de 30.13 ± 1.66 (seg.), el tiempo de estancia en la sala de recuperación fue de 69 ± 18 (min.). Los resultados del alivio del dolor según la EVA al tiempo de la recuperación de la anestesia, al ser dados de alta de la sala de recuperación y a las 8, 16, 24, 32, 40 y 48 horas del postoperatorio se muestran en la Fig. 1. Las cifras de presión arterial durante el estudio se mantuvieron dentro de límites normales y se muestran en la Fig. 2. La FC fue en promedio al recuperarse de la anestesia de 77 ± 8 , al ser dados de alta de recuperación de 76 ± 8 y durante las primeras 48 horas del postoperatorio en hospitalización estuvo en el rango de 75 ± 6 a 78 ± 8 . La FR varió durante el estudio de 16 ± 2 a 17 ± 2 . En este grupo², en 6 pacientes (20%) hubo necesidad de usar el analgésico de rescate, el rango de tiempo para que estos pacientes

requirieran el analgésico de rescate varió de 1 a 2 4 horas, en 3 de estos pacientes la dosis de nalbufina fue de 10 mg, en 1 de 7 mg, en 1 de 5 mg y 1 requirió 3 dosis de nalbufina de 10 mg cada una; cuando se tuvo la necesidad de usar el analgésico de rescate la intensidad del dolor según la EVA tuvo un rango de 5 a 8. En este grupo como eventos adversos se tuvieron 2 casos de nauseas, en ellos se uso nalbufina, pero las nauseas se presentaron antes de la administración del opioide. En relación a la apreciación global de la tolerancia fue considerada como excelente en el 83.3 % y como buena en 16.6 %. Dos casos terminaron prematuramente el estudio por nauseas, uno a partir de las 24 horas y otro a partir de las 32 horas. En relación a la eficacia según la escala empleada fue considerada en promedio por los investigadores de 3.55 ± 0.68 y por los pacientes de 3.26 ± 0.69 .

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN

Si bien es cierto que el uso de AAINes en el período perioperatorio ha despertado cierto tipo de controversias sobre todo derivadas por algunos de los efectos colaterales que estas drogas pueden llegar a producir, sobre todo los sangrados de tubo digestivo, la disfunción plaquetaria o daños renales²¹, no debemos olvidar que dichos eventos adversos suelen ocurrir por lo general con el uso crónico de dichas drogas para tratar por ejemplo padecimientos reumáticos, y que habitualmente no los observamos cuando las administramos por períodos muy cortos de tiempo como suele ser el tratamiento del dolor postoperatorio. Por otro lado, como lo indica Tamariz-Cruz²² al revisar los mecanismos fisiológicos de la modulación del dolor agudo postoperatorio, los AAINes como el ketorolac son los que tienen una alta probabilidad de prevenir el dolor postoperatorio. Por otro lado, los estudios de farmacoepidemiología²³ nos muestran guías para elegir los pacientes en los que está indicado el uso de AAINes en el perioperatorio, por ejemplo deben ser pacientes quirúrgicos de bajo riesgo, sin antecedentes de sangrado de tubo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

digestivo, que no tengan disfunción plaquetaria o renal, ni pruebas de coagulación alteradas como son el TP y TPT, que no tengan hipovolemia, que no estén tomando crónicamente otros AAINes, y en general no son recomendables en pacientes en estado crítico. Pero pensemos que hay un gran número de pacientes quirúrgicos de bajo riesgo incluyendo al cada vez mayor grupo de pacientes sometidos a cirugía ambulatoria que se van a casa el mismo día de la operación y en quienes los opioides pueden provocar eventos adversos indeseables como la somnolencia, náusea, vómito, íleo, depresión respiratoria y disfunción vesical.

En la presente investigación observamos que en relación a la efectividad para prevenir la aparición del dolor postoperatorio el ketorolac mantuvo durante todo el estudio niveles más bajos en la intensidad del dolor y la prueba de hipótesis mostró que las diferencias fueron estadísticamente significativas de las 8 a las 32 horas del postoperatorio, y desde el punto de vista clínico en el grupo tratado con ketorolac no hubo necesidad de usar el opioide de rescate. Estos resultados quizá deriven de que ketorolac tiene varios mecanismos de acción, pues además de la inhibición de las

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

COXs está involucrado en la liberación de opiáceos endógenos en especial los que activan a receptores κ ,^{6,7} y también contribuye a la síntesis local de óxido nítrico.⁸ Además se sabe que a diferencia de los coxibs como el valdecoxib, los AAINes convencionales inhiben tanto a COX-1 como a COX-2,^{24,25} y se ha hipotetizado que los inhibidores selectivos de COX-2 ofrecen las ventajas de los AAINes convencionales, pero no afectan la protección gastrointestinal o la homeostasis.²⁶ Evidencias clínicas como la presente nos induce a que no analicemos la seguridad y eficacia de los AAINes de una manera simplista que implique solamente a la síntesis de prostaglandinas, pues los factores farmacocinéticos también son importantes.²⁸ Pero también el campo de las COXs se está ampliando y actualmente se ha postulado que durante la fase de resolución de los procesos inflamatorios se produce una proteína que puede considerarse como una tercera isoforma de la COX y se le ha dado el nombre de COX-3 y puede ser el sitio de acción para el acetaminofen y otros AAINes.²⁸ Por último, aunque valdecoxib²⁹ y parecoxib³⁰ han resultado ser útiles en el tratamiento del dolor postoperatorio, concluimos que su efectividad es superada por la del ketorolac, sin

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

embargo el potencial benéfico de los coxibs se ha hecho patente a través de la menor frecuencia de eventos adversos cuando se usan por períodos prolongados,³¹ y sus direcciones futuras en investigación abarcan campos como la enfermedad de Alzheimer, cáncer de colon, recto, esófago y mama,³² pero estas consideraciones rebasan los propósitos del presente trabajo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS PRESENTADO PARA
OBTENER EL GRADO DE

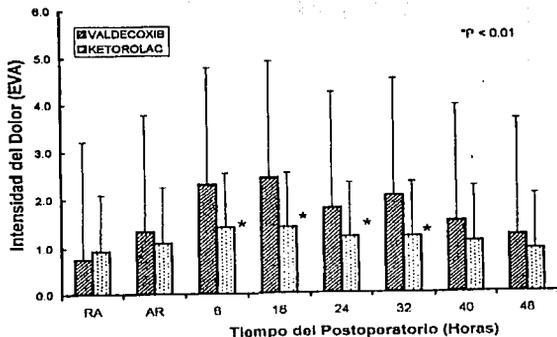


Fig. 1 Se muestran los promedios \pm de E de la intensidad del dolor según Eva. La prueba de t mostró un mayor alivio del dolor cuando se usó ketorolac de las 8 a las 32 horas del postoperatorio ($t < 0.01$).

TESIS CON
 FALTA DE ORDEN
 NO SE SEL

TESIS CON
FALLA DE CALIFICACION

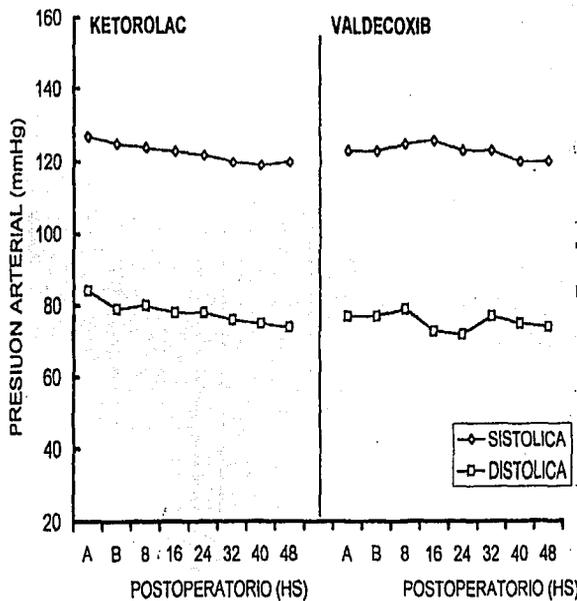


Fig. 2 Se muestra los promedios de la presión arterial sistólica y diastólica. Durante todo el estudio la presión arterial se mantuvo en rangos de normalidad en ambos grupos.

BIBLIOGRAFIA

1. Laurito CE, Pain: physiology and pharmacology. In: Basic science review of anesthesiology. Winberg GI (Ed). McGraw-Hill International Edition 1997. pp 173-185.
2. Gaeta RR, Brose WG. Tratamiento del dolor. En: Anestesiología Clínica. Morgan GE, Mikhail MS (Eds). El Manual Moderno 1ª ED. México 1995. pp 327-345.
3. Malmberg AB, Yaksh TL. Antinociceptive actions of spinal nonsteroidal anti-inflammatory agents on the formalin test in the rat. J Pharmacol Exp Ther 1992; 263:136-146.
4. McCormack K. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and spinal nociceptive processing. Pain 1994; 59:39-43.
5. Brune K, Menzel-Soglowek S, Zeilhofer HU. Differential analgesic effects of aspirine-like drugs. Drugs 1992; 44 Suppl 5:52-59.
6. Domer F. Characterization of the analgesic activity of ketorolac in mice. Eur J Pharmacol 1990;177:127-135.
7. Tripathi A, Welch SP. Blockade of the antinociceptive activity of centrally administered ketorolac by nor-binalorphimine. Eur J Pharmacol 1995;278,27-32.
8. Granados-Soto V, Flores MFJ, Castañeda HG et al. Evidence of the involvement of nitric oxide in the antinociceptive effect of ketorolac. Eur J Pharmacol 1995; 277:281-284.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

9. Smith WL. Prostanoid biosynthesis and mechanism of action. Am J Physiol 1992; 268:F181-F191.
10. Xie W, Chipman JG, Robertson DL et al. Expression of mitogen-response gene encoding prostaglandin synthase I regulated by mRNA splicing. Proc Natl Acad Sci USA 1991; 88: 2692-2696.
11. Hla T, Neilson K, Human cyclooxygenase-2 cDNA. Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89:7384-7389.
12. Masferrer JL, Seibert K, Zweifel B, et al. Endogenous glucocorticoids regulate an inducible cyclooxygenase enzyme Proc Natl Acad Scie USA 1992; 89:3917-3920.
13. Lesse PT, Hubbard RC, Karim A et al. Effects of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, on platelet functions in healthy adults: a randomized, controlled trial. J Clin Pharmacol 2000; 2:124-132.
14. Desjardins PJ, Grossman EH, Kuss ME, et al. The injectable cyclooxygenase-2-specificinhibitor parecoxib sodium has analgesic efficacy when administered preoperatively. Anesth Analg 2002; 93:721-727.
15. Chan CC, Boyce S, Brideau C. Rofecoxib [Vioxx:MK-0966; 4-[1-methylsulfonylphenyl] 1] 3-phenyl 1-2-(5H)-furanone]; a potent and orally active cyclooxygenase-2-inhibitor. Pharmacological and biochemical profiles. J Pharmacol Exp Ther 1999; 290:551-560.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

16. Fricke Jr J, Angelocci D, Fox K, et al. Comparison of the efficacy and safety of ketorolac and meperidine in the relief of dental pain. J Clin Pharmacol 1992;32:376-384.
17. Yee JP, Koshiver JE, Allbone C, et al. Comparison of intramuscular ketorolac tromethamine and morphine sulfate for analgesia of pain after surgery. Pharmacotherapy 1986; 6:253-261.
18. Estenne B, Julien M, Charieux H, et al. Comparison of ketorolac, pentazocine, and placebo in treating post-operative pain. Curr Ther Res 1988; 43:1173-1182.
19. O'Hara DA, Fragen RJ, Kinzer M, et al. Ketorolac tromethamine compared with morphine sulfate for treatment of postoperative pain. Clin Pharmacol Ther 1987; 41:556-561.
20. Cher SM, Goa KL. Parecoxib (Parecoxib Sodium). Drugs 2001; 61:1133-1141.
21. Souter AJ, Fredman B, White P. Controversies in the perioperative use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Anesth Analg. 1994; 79:1178-1190.
22. Tamariz-Cruz O. Control del dolor agudo postoperatorio. Lineamientos generales. En: Manual de Anestesiología. Jáuregui FLA, Tamariz-Cruz O, Zaragoza DJC (ED.). México, El Manual Moderno 2001.
23. Camu F, Lauwers MH, Vanlersberghe C. Side effects of NSAIDs and dosing recommendations for ketorolac. Acta Anesthesiol Belg 1996; 47:143-149.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

24. Laneuville O, Breuer D, Dewitt D, et al. Differential inhibition of human prostaglandin endo-peroxide H synthases-1 and 2 by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. J Pharmacol Exp Ther 1994; 271:927-934.
25. O'Neill G, Mancini J, Kargman S, et al. Overexpression of human G/H synthase-1 and 2 by recombinant vaccinia virus inhibition by nonsteroidal anti-inflammatory drugs and biosynthesis of 15-hydroxyveicosatetranic acid. Mol Pharmacol 1994; 37:179-186.
26. Dewitt D. COX-2 selective inhibitors: the new super aspirins. Mol Pharmacol 1999; 55:625-631.
27. Rainsford K. The ever-emerging antiinflammatories: have there been any real advances? J Physiol Paris 2001; 95:11-19.
28. Chandrasekharan NV, Dai H, Ross KLT, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. Proc Natl Acad Sci USA 2002 99:13926-13931.
29. Ormrod D, Wellington K, Wagstaff A. Valdecoxib new drug profile. Drugs 2002; 62:2059-2071.
30. Hubbard R, Teeny S, Grossman E, et al. Preoperative administration of parecoxib sodium effectively reduced postoperative pain in bunionectomy patients [abstract]. Anesthesiology 2001; 95:A812.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

31. Peura D. Gastrointestinal safety and tolerability of non selective anti-inflammatory agents and cyclooxygenase-2-selective. Cleve Clin J Med 2002;69 (Supp 1):S131-9
32. Gajraj NM. Cyclooxygenase-2 Inhibitors. Anesth Analg 2003; 96:1729-1738.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN