

11202



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

53

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL TACUBA  
I S S T E

KETOROLAC Y PARECOXIB COMO  
COADYUVANTES DE LA ANESTESIA  
GENERAL BALANCEADA: SUS EFECTOS  
SOBRE LOS REQUERIMIENTOS  
TRANSOPERATORIOS DE FENTANEST.

TRABAJO DE INVESTIGACION  
PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA  
P R E S E N T A  
DR. LUIS ARTURO GOMEZ BLANCO

A S E S O R :  
DR. FRANCISCO GONZALO BUTRON LOPEZ



MEXICO, D. F.

2003



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**DR. FRANCISCO GONZALO BUTRON LOPEZ**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ANESTESIOLOGIA  
HOSPITAL GENERAL TACUBA

ISSSTE  
ASESOR DE TESIS  
U.N.A.M.

**DR. FRANCISCO JAVIER SUAREZ SERRANO**

JEFE DE SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA  
HOSPITAL GENERAL TACUBA  
ISSSTE

**DR. ALBERTO AVILA CASTILLO**

COORDINADOR ADJUNTO DEL CURSO DE ANESTESIOLOGIA  
HOSPITAL GENERAL TACUBA  
ISSSTE

**DR. JESUS CRUZ SANTOS**

JEFE DE ENSEÑANZA  
HOSPITAL GENERAL TACUBA  
ISSSTE

7100  
GRADO  
CUCINA  
U.N.A.M.

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

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

A mi esposa Tere  
por disfrutar de  
la vida a su lado.

A mis Padres  
por el ejemplo de vida  
otorgado, mil gracias.

A mis hermanos  
por la fortuna de seguir juntos.

A los pacientes y la institución  
por permitirme acercar a la verdad

A mi maestro y amigo  
Dr. Francisco Gonzalo Butrón López  
por los momentos compartidos.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recensional.

NOMBRE: GONZALEZ BLANCO

LUIS ARTURO

FECHA: 13 OCTUBRE 2003

FIRMA: 

TEXTO CON  
FALLA DE ORIGEN

## INDICE

RESUMEN	5
INTRODUCCION	7
MATERIAL Y METODOS	12
RESULTADOS	14
DISCUSION	22
REFERENCIAS	28

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Investigar si el uso de ketorolac o parecoxib como coadyuvantes de la anestesia general balanceada son seguros y disminuyen los requerimientos transoperatorios de fentanest.

**MATERIAL Y METODOS:** Se estudiaron 60 pacientes adultos sometidos a cirugía bajo anestesia general balanceada, los cuales fueron divididos aleatoriamente en 3 grupos de 20 sujetos cada uno. Al iniciar la anestesia un grupo recibió por vía IV 30 mg de ketorolac, otro 40 mg de parecoxib IV y el otro que sirvió como control recibió un placebo IV. A todos los pacientes se les hicieron pruebas de coagulación (tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina) antes de la cirugía y a las 24 horas del postoperatorio. Durante el transoperatorio se calculó el sangrado y se registraron la presión arterial y la frecuencia cardíaca así como los requerimientos totales de fentanest en  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ , y en el postoperatorio inmediato se midió el tiempo requerido para que la intensidad del dolor fuera  $\geq 5$  según la escala visual análoga.

**RESULTADOS:** En ninguno de los grupos se observaron cambios en las pruebas de coagulación, el sangrado transoperatorio se mantuvo en cantidades aceptables para el tipo de cirugía (rango de 128 a 288 ml), los signos vitales se mantuvieron dentro de la normalidad; parecoxib y ketorolac disminuyeron los requerimientos totales de fentanest, pero solo ketorolac los disminuyó de una manera estadísticamente significativa ( $P < 0.05$ ), de igual manera prolongó la analgesia en el postoperatorio inmediato ( $P < 0.05$ ).

**CONCLUSIONES:** ketorolac y parecoxib mostraron su seguridad en el transoperatorio evaluada a través de las pruebas de coagulación y la cantidad del sangrado, pero sólo ketorolac disminuyó significativamente los requerimientos de fentanest y prolongó por más tiempo la analgesia en el postoperatorio inmediato.

Palabras clave: ketorolac, parecoxib, requerimientos de fentanest, anestesia general balanceada

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## INTRODUCCION

En la actualidad la técnica que se emplea con mayor frecuencia para administrar anestesia general en todo el mundo es la que se conoce como *anestesia general balanceada*. El término y el concepto los introdujo Lundy<sup>1</sup> en 1925 para referirse al uso concomitante de diferentes drogas para alcanzar el estado de anestesia; la lógica de la técnica era disminuir los requerimientos de las diferentes drogas con el fin de minimizar los eventos adversos que pudieran derivar del uso de dosis altas de una sola de ellas.

A través del tiempo, el concepto de anestesia general balanceada se ha ido adaptando a los diferentes progresos substanciales de la práctica de la anestesia como fueron la introducción de inductores como el tiopental,<sup>2</sup> los relajantes musculares,<sup>3</sup> el uso de opiáceos,<sup>4,5</sup> agentes anestésicos fluorados inhalados,<sup>6,7</sup> y benzodiazepinas.<sup>8</sup> De tal manera que hemos vuelto al concepto original de Lundy adaptándolo a las drogas anestésicas y sus coadyuvantes que utilizamos en la actualidad. Hoy en día, esta técnica generalmente incluye la siguiente secuencia de drogas: 1) medicación preanestésica con algún tranquilizante como diazepam o midazolam, 2) una narcosis de base con opiáceos (generalmente fentanest), 3) un agente inductor de la anestesia como propofol, etomidato o tiopental, un relajante muscular como vecuronio, atracurio o cisatracurio para facilitar la intubación de la traquea y ofrecer relajación muscular transoperatoria, 5) una mezcla de O<sub>2</sub> y algún anestésico inhalado como sevoflurano, desflurano, isoflurano o enflurano y 6) durante el transanestésico dosis subsecuentes del opiáceo fentanest ya sea en bolos o en infusión continua.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



La gran popularidad de esta técnica se basa en que la administración de benzodiazepinas como medicación preanestésica y la dosis inicial del opiáceo como narcosis de base disminuyen substancialmente los requerimientos del agente inductor, y el uso subsecuente del opiáceo y del relajante muscular en el transoperatorio contribuyen a disminuir los requerimientos del agente inhalado, dando como resultado una mayor estabilidad cardiovascular durante este período.

Paralelamente a la evolución de las técnicas de anestesia, fue desarrollándose la investigación acerca de un grupo de drogas con propiedades analgésicas y antiinflamatorias conocido como analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AAINES), cuyas principales características favorables<sup>9</sup> se muestran en la Tabla 1.

A través del tiempo se han ido diseñando un número considerable de este tipo de drogas entre las cuales tenemos al metamizol, naproxen, ibuprofen, diclofenac, ketorolac trometamina,<sup>10</sup> y los de más reciente introducción como celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, etoricoxib y parecoxib.<sup>9</sup>

Los avances en el campo de los AAINES no se ha limitado a la obtención de nuevas drogas, sino también al entendimiento de su o sus mecanismos de acción; a este respecto, inicialmente se descubrió que los AAINES actuaban inhibiendo a la enzima ciclooxigenasa (COX) la cual cataliza el paso inicial del metabolismo del ácido araquidónico para la producción de prostaglandinas.<sup>11,12,13</sup> El gen de la COX fue clonado a fines de la década de los 80s.<sup>14,15,16</sup>

FALLA DE ORIGEN

Hoy sabemos que la actividad de la COX está asociada a dos isoformas de la enzima conocidas como COX-1 y COX-2.<sup>17,18,19</sup> Estas dos formas de la isoenzima son similares pero no idénticas en sus sitios de actividad.<sup>20</sup> La COX-1 se expresa constitutivamente en muchas partes del organismo y juega un papel importante en la protección gastrointestinal, función renal y agregación plaquetaria.<sup>21</sup> La COX-2 es inducible y se expresa predominantemente en células inflamatorias y está involucrada en la síntesis de prostaglandinas relacionadas con procesos patológicos como el dolor, la inflamación, la fiebre y la carcinogénesis.<sup>22, 23</sup> Lo anterior dio lugar al diseño de un nuevo grupo de AAINES conocido como coxibs,<sup>9</sup> los cuales tienen la característica de ser inhibidores selectivos de la COX-2, y de una manera hipotética se esperaba que produjeran menos eventos adversos y un efecto analgésico significativo.

Pero el tratar de explicar tanto la eficacia como la seguridad de los AAINES basados únicamente en sus efectos sobre la síntesis de prostaglandinas es una manera demasiado simplista de ver las cosas, pues antes del advenimiento de los coxibs, existía al menos un AAINES conocido como ketorolac trometamina, el cual desde su introducción en la clínica en 1990 mostró tener un gran poder analgésico, el cual es semejante al producido por opioides como la morfina y meperidina.<sup>24, 25, 26, 27</sup>

Para explicar esta potencia analgésica del ketorolac se buscaron otros posibles mecanismos de acción diferentes a la inhibición de la COX, y hoy sabemos que ketorolac también tiene una acción central activando receptores  $\kappa$  para opioides, probablemente induciendo la liberación de opioides endógenos que activan a los receptores  $\kappa$ ,<sup>28</sup> y que su

actividad terapéutica también está relacionada con sus propiedades ionofóricas sobre el calcio,<sup>29</sup> y además parte del efecto antinociceptivo del ketorolac está relacionado con la síntesis local de óxido nítrico.<sup>30</sup> Pero también algunos de los nuevos coxibs, como el parecoxib sódico el cual es una prodroga del valdecoxib para ser usado parenteralmente posee efectos analgésicos potentes.<sup>31,32</sup> Los perfiles farmacológicos de ketorolac y parecoxib se mencionarán posteriormente.

Por otro lado, la asociación de AAINes convencionales con opiáceos tanto en animales,<sup>33, 34,35,36</sup> como en el humano<sup>37,38,39</sup> han mostrado que tienen efectos de potenciación para tratar el dolor agudo; se han hecho estudios similares en animales con algunos de los nuevos coxibs.<sup>40</sup>

El potente efecto analgésico de ketorolac y de parecoxib, así como su formulación para ser usados por vía parenteral aunados a las evidencias preclínicas obtenidas en nuestro País por López Muñoz y su grupo<sup>40</sup> en relación a la potenciación analgésica de la asociación de AAINes y opioides, abren el campo para investigar el uso potencial de los AAINes como coadyuvantes de la anestesia general balanceada. Permittiéndonos plantear la siguiente interrogante: ¿Será posible que la administración IV de 30 mg de ketorolac o de 40 mg de parecoxib como coadyuvantes de la anestesia general balanceada logren que se reduzcan los requerimientos totales transanestésicos del opiáceo fentanest, que la analgesia persista hasta el postoperatorio inmediato y que no alteren el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo parcial de tromboplastina (TPT)?

IMPRESO CON  
FALLA DE ORIGEN

**Tabla I** Características de Analgésicos Antiinflamatorios no Esteroides Convencionales

- ↓ la activación y sensibilización de los nociceptores
- ↓ la respuesta inflamatoria
- Pueden tener un efecto central
- No producen dependencia ni poseen potencial de adicción
- Efectos sinérgicos con opioides
- ↓ requerimientos de opioides (20 – 50%)
- Usados como parte de analgesia multimodal
- Usados para analgesia preventiva
- No producen depresión respiratoria
- Producen menos náuseas y vómito que los opioides
- Larga duración de acción
- Menos variabilidad en las dosis comparados con los opioides
- Alivian mejor que los opioides algunos tipos de dolor (dolor de huesos, dolor durante el movimiento)
- No producen cambios pupilares
- No alteran el área cognoscitiva

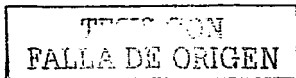
## MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron a 60 pacientes adultos de ambos sexos, con edades de 18 a 60 años, con riesgo anestésico quirúrgico según la American Society of Anesthesiologists (ASA) I a II, quienes fueron sometidos a cirugía mayor de las áreas de ginecología, cirugía general, ortopedia y otorrinolaringología bajo anestesia general balanceada.

Los pacientes fueron divididos aleatoriamente en 3 grupos de 20 individuos cada uno. Todos los pacientes fueron manejados con anestesia general balanceada que incluyó: 1) midazolam una dosis IV de 2 mg, 2) una narcosis de base con una dosis IV de fentanest de  $3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ , 3) inducción de la anestesia con una dosis de propofol IV de  $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ , 4) vecuronio IV dosis para intubación de  $0.1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ , 5) sevofluorano a concentraciones de 0.5 a 2.0 % y  $\text{O}_2$  (3 L·min) inhalados, 6) en el transoperatorio las dosis subsecuentes de fentanest IV en bolo se repitieron según los requerimientos del paciente y el juicio del anesthesiólogo.

El grupo 1 que sirvió como control recibió el manejo anestésico anteriormente descrito y antes de iniciar la anestesia se le administró un placebo por vía IV (20 ml de solución fisiológica).

El grupo 2 recibió el mismo manejo anestésico, pero antes de iniciar la anestesia se le administraron 30 mg de ketorolac trometamina IV diluidos en solución fisiológica hasta hacer un volumen de 20 ml.



El grupo 3 recibió el mismo manejo anestésico, pero antes de iniciar la anestesia se le administraron 40 mg de parecoxib sódico IV diluidos en solución fisiológica hasta hacer un volumen de 20 ml.

Los anestesiólogos que manejaron cada uno de los casos estaban enterados del objetivo y diseño del estudio, pero no sabían a que grupo pertenecía cada uno de los pacientes, y otro anestesiólogo distinto fue el que administró ya fuera cualquiera de los AAINEs o el placebo.

A todos los pacientes se les pidieron pruebas de coagulación (TP y TPT) antes de la cirugía y 24 horas después de la misma. Las variables que se registraron fueron: 1) requerimiento total de fentanest en el transoperatorio ( $\mu\text{g}\cdot\text{kg}$ ), 2) duración de la cirugía (min), 3) volumen del sangrado transoperatorio (ml), 3) presión arterial (mmHg) y frecuencia cardiaca antes de iniciar la anestesia (basal) y posteriormente para fines estadísticos cada 30 minutos durante el período transoperatorio, 4) tiempo de estancia en la sala de recuperación postanestésica (min), 5) tiempo (min) requerido en la sala de recuperación para que la intensidad del dolor postoperatorio fuera  $\geq 5$  en una escala visual análoga (EVA) de 0 a 10 en la que 0 = ausencia de dolor y 10 = el dolor más intenso, 6) cifras de TP y TPT (seg) antes y 24 horas después de la cirugía, 7) días de estancia en el hospital y 8) frecuencia de eventos adversos.

FINTE CON  
FALLA DE ORIGEN

## RESULTADOS

Las cifras de los resultados de todas las variables continuas se muestran como promedios  $\pm$  desviaciones estandar (DE).

El grupo 1 que sirvió como control, fue el que recibió el placebo como coadyuvante de la anestesia general balanceada y estuvo constituido por 15 mujeres y 5 hombres con edad promedio de  $42 \pm 11$  años, peso de  $62 \pm 7$  kg, talla de  $1.63 \pm 0.1$  metros. Las cifras de TP y TPT preoperatorias y a las 24 horas posteriores a la cirugía se muestran en la Tabla 2. El RAQ fue de I en 11 casos y de II en 9 casos; en relación a las intervenciones quirúrgicas, 13 fueron de cirugía general, 4 de ortopedia, 2 de ginecología y 1 de otorrinolaringología.

Las dosis de fentanest que se les administró por vía IV como narcosis de base fue de  $3.0 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  y en promedio por paciente fue de  $187 \pm 22 \mu\text{g}$ , en este grupo 20 pacientes requirieron de una primera dosis subsecuente de fentanest la cual fue en promedio de  $75 \pm 25 \mu\text{g}$  por paciente, 16 pacientes recibieron una segunda dosis subsecuente de fentanest la cual fue en promedio de  $59 \pm 20 \mu\text{g}$  por paciente, y 4 sujetos requirieron de una tercera dosis subsecuente de fentanest, la cual fue en promedio de  $50 \pm 0 \mu\text{g}$  por paciente. La dosis total de fentanest por paciente requerida en este grupo fue en promedio de  $320 \pm 58 \mu\text{g}$ . También se calculó en cada paciente la dosis total de fentanest por kilogramo requerida para todo el período transoperatorio, la cual fue en este grupo de  $5.641 \pm 1.12 \mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}$  (Fig 1). Las cifras de presión arterial se muestran en la Fig 2.

La frecuencia cardíaca en latidos por minuto de control (basal) fue de  $80 \pm 10$ , a los 30' fue de  $71 \pm 11$ , a los 60' fue de  $69 \pm 12$ , a los 90' de  $70 \pm 7$ , a los 120' de  $70 \pm 9$  y a los 150' de  $73 \pm 3$ .

Como eventos adversos durante el transoperatorio solamente se observaron dos casos de bradicardia, uno de esos casos fue una mujer de 43 años operada de histerectomía, la cual a los 75 minutos del transoperatorio llegó a tener una frecuencia cardíaca de 40 latidos por minuto, y el otro caso fue una mujer de 33 años operada de colecistectomía, la cual a los 45 minutos del transoperatorio llegó a tener una frecuencia cardíaca de 40, ambos casos respondieron adecuadamente a la administración de atropina IV.. En ningún caso hubo necesidad de antagonizar el efecto del fentanest con naloxona.

El tiempo quirúrgico fue de  $91 \pm 23$  (min), el sangrado transoperatorio fue de  $128 \pm 72$  (ml), el tiempo en minutos en la sala de recuperación postanestésica para que los sujetos manifestaran una intensidad del dolor  $\geq 5$  según la EVA fue de  $18 \pm 9$ , el tiempo de estancia en recuperación fue de  $75 \pm 12$  (min) y su estancia en hospitalización fue de  $2.0 \pm 0.0$  días.

El grupo 2 tratado con ketorolac estuvo constituido por 16 mujeres y 4 hombres con edad promedio de  $41 \pm 13$  años, peso de  $63 \pm 7$  kg, talla de  $1.54 \pm 0.05$  metros. Las cifras de TP y TPT se muestran en la tabla 2, cuando se compararon las cifras registradas en el preoperatorio con las del postoperatorio, la prueba t de Student para muestras apareadas no mostraron diferencias estadísticamente significativas para el TP ( $P = 0.079$ ) ni para el TPT



( $P = 0.955$ ), cuando se compararon los TP y TPT entre los 3 grupos antes y después de la cirugía, el Análisis de Varianza (ANOVA) no encontró diferencias estadísticamente significativas ( $P > 0.4$ ). El RAQ fue de I en 14 casos y de II en 6 casos; en relación a las intervenciones quirúrgicas, 10 fueron de cirugía general, 5 de ortopedia, 3 de otorrinolaringología y 2 de ginecología.

La dosis de fentanest que se usó como narcosis de base también fue de  $3.0 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  y en promedio por paciente fue de  $189 \pm 23 \mu\text{g}$ , en este grupo 15 pacientes requirieron de una primera dosis subsecuente de fentanest, la cual fue en promedio de  $77 \pm 30 \mu\text{g}$  por paciente, 8 pacientes requirieron de una segunda dosis subsecuente de fentanest la cual fue de  $59 \pm 18 \mu\text{g}$  por paciente, ningún sujeto de este grupo requirió de una tercera dosis subsecuente de fentanest. La dosis total de fentanest por paciente en este grupo 2 requerida para todo el transoperatorio fue de  $273 \pm 78 \mu\text{g}$ . También se calculó en cada paciente la dosis total de fentanest por kilogramo requerida para todo el período transoperatorio, la cual fue en este grupo de  $4.313 \pm 1.10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  (Fig 1), la prueba de ANOVA y la t de Bonferroni para comparaciones múltiples encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon los requerimientos totales de fentanest ( $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) de este grupo tratado con ketorolac con los del grupo control y el de parecoxib ( $P < 0.001$ ). Las cifras de presión arterial se muestran en la Fig 2. La frecuencia cardiaca basal fue de  $79 \pm 12$ , a los 30' de  $72 \pm 10$ , a los 60' de  $74 \pm 10$ , a los 90' de  $73 \pm 8$ , a los 120' de  $75 \pm 5$ , y a los 150' de  $73 \pm 3$ .

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Como eventos adversos en este grupo solamente se observó en una mujer de 25 años operada de colecistectomía un broncoespasmo tres minutos después de la extubación, el cual cedió espontáneamente. El tiempo quirúrgico fue de  $87 \pm 29$  (min), el sangrado transoperatorio fue de  $159 \pm 103$  (ml). El tiempo en la sala de recuperación postanestésica para que los pacientes de este grupo 2 manifestaran una intensidad del dolor  $\geq 5$  según la EVA fue de  $50 \pm 23$  (min) las pruebas de ANOVA y t de Bonferroni mostraron diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon estos tiempos con los del grupo control y el de parecoxib ( $P < 0.001$ ), el tiempo de estancia en recuperación fue de  $86 \pm 32$  (min), y su estancia en hospitalización fue de  $2.1 \pm 0.7$  días.

El grupo 3 tratado con parecoxib estuvo constituido por 11 mujeres y 9 hombres, con edad promedio de  $46 \pm 6$  años, peso de  $78 \pm 13$  kg y talla de  $1.61 \pm 0.1$  metros. Las cifras de los TP y TPT se muestran en la Tabla 2.

El RAQ fue de I en 5 pacientes y de II en 15 pacientes; en relación a las intervenciones quirúrgicas: 13 fueron de ortopedia, 5 de cirugía general y 2 de ginecología. La dosis de fentanest que se usó como narcosis de base también fue de  $3.0 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  y en promedio por paciente fue de  $234 \pm 38 \mu\text{g}$ ; en este grupo 19 pacientes requirieron de una primera dosis subsecuente de fentanest la cual fue en promedio de  $112 \pm 31 \mu\text{g}$  por paciente, 16 pacientes requirieron de una segunda dosis subsecuente de fentanest que fue de  $94 \pm 39 \mu\text{g}$  por paciente, y 7 sujetos requirieron de una tercera dosis subsecuente de fentanest que fue de  $82 \pm 37 \mu\text{g}$  por paciente. La dosis total de fentanest requerida por estos pacientes fue en promedio de  $446 \pm 125 \mu\text{g}$ .

COPIA CON  
FALLA DE ORIGEN

La dosis total de fentanest en ( $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) requerida para todo el período transoperatorio fue de  $5.641 \pm 1.12 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  (Fig 1), las pruebas de ANOVA y t de Bonferroni no mostraron diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon estos promedios de requerimientos de fentanest entre este grupo y el grupo control ( $P > 0.10$ ). Las cifras de presión arterial se muestran en la Fig 2. La frecuencia cardíaca basal fue de  $81 \pm 3$ , a los 30' de  $79 \pm 11$ , a los 60' de  $76 \pm 9$ , a los 90' de  $75 \pm 12$ , a los 120' de  $79 \pm 8$  y a los 150' de  $79 \pm 8$ .

Como eventos adversos en este grupo solamente se observó un caso de bradicardia en una mujer de 39 años que estaba siendo operada de colecistectomía y que llegó a tener una frecuencia cardíaca de 50 latidos por minuto los 45 minutos del transoperatorio. El tiempo quirúrgico fue de  $103 \pm 33$  (min), el sangrado transoperatorio fue de  $288 \pm 203$  (ml); ningún paciente requirió del uso de naloxona para antagonizar los efectos del fentanest. El tiempo en la sala de recuperación postanestésica para que los pacientes manifestaran una intensidad del dolor  $\geq 5$  según la EVA fue de  $16 \pm 8$  minutos, las pruebas de ANOVA y t de Bonferroni no mostraron diferencias estadísticamente significativas cuando se comparó el grupo control con el de parecoxib en este tiempo ( $P > 0.10$ ); el tiempo de estancia en recuperación fue de  $128 \pm 46$  minutos, y el de estancia en hospitalización de  $2.3 \pm 0.1$  días.

FECHA CON  
FALLA DE ORIGEN

**Tabla 2 Pruebas de coagulación. Preoperatorias y a las 24 Hs de Postoperatorio**

	Tiempo de Protrombina (seg)		Tiempo Parcial de Tromboplastina (seg)	
	Preoperatorio	24 horas	Preoperatorio	24 horas
Placebo	11.9 ± 0.5	12.1 ± 0.6	27.7 ± 1.1	27.6 ± 1.3
Ketorolac	11.9 ± 0.2	12.2 ± 0.3	31.6 ± 3.3	32.4 ± 3.7
Parecoxib	12.2 ± 0.4	12.3 ± 0.3	33.8 ± 9.4	34.2 ± 9.1

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

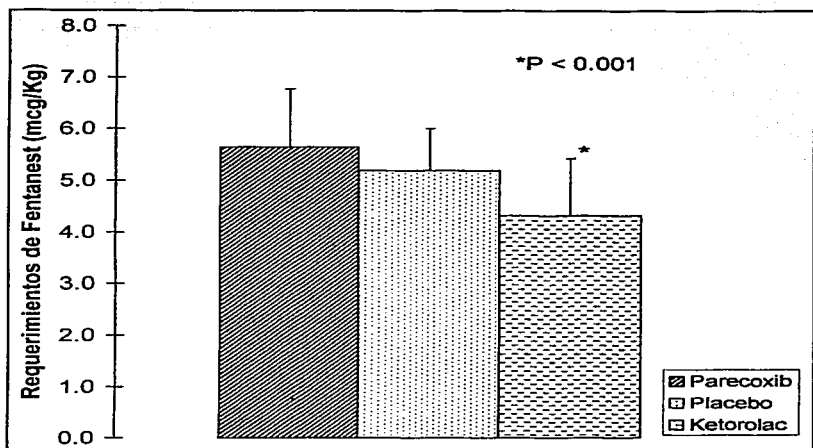


Fig 1. Se muestran los promedios  $\pm$  DE de los requerimientos de fentanest en el transoperatorio calculados como  $\mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}$  para todo el procedimiento quirúrgico. Las pruebas de ANOVA y t de Bonferroni encontraron que ketorolac disminuye de una manera estadísticamente significativa los requerimientos de fentanest cuando se le comparó con parecoxib y placebo. ( $P < 0.001$ ):

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

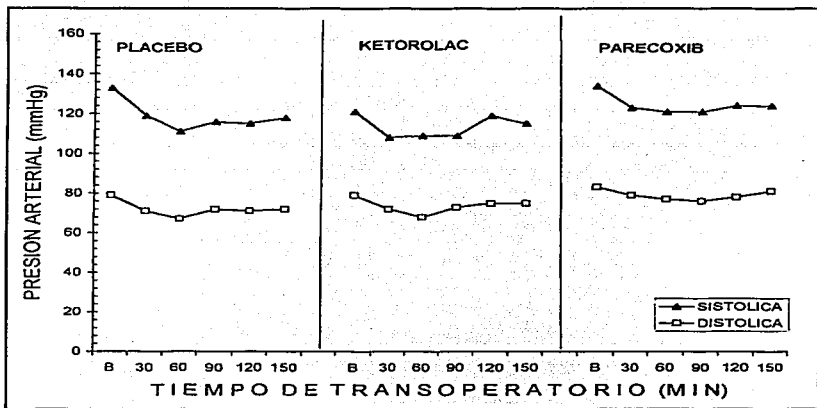


Fig 2. Se muestran los promedios  $\pm$  DE de las cifras de presión arterial sistólica y diastólica durante el transoperatorio. En los tres grupos la presión arterial se mantuvo en rangos de normalidad, aunque en el grupo con parecoxib fueron ligeramente más altas.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## DISCUSION

Las características básicas de los perfiles farmacológicos de ketorolac trometamina y parecoxib sódico que hacen posible su uso en el período transoperatorio son los siguientes.

Ketorolac es un AAIINE del grupo de ácidos heteroarilacéticos en donde están incluidos diclofenac y tolmetín. Es un potente analgésico y su eficacia antiinflamatoria es moderada, inhibe la síntesis de prostaglandinas y la agregación plaquetaria. Hay formulaciones disponibles para uso parenteral, sublingual y oral. Tras la administración IV, las concentraciones máximas se alcanzan en promedio a los 5.4 minutos, en el plasma más del 99% del ketorolac se une a proteínas, su volumen medio de distribución es de 0.15 L-kg, casi la totalidad del fármaco circulante en plasma lo hace en forma de ketorolac (96%) o su metabolito inactivo p-hidroxiketorolac. 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 un 60% como ketorolac inalterado), en las heces se elimina el 6% de la dosis administrada, la semivida plasmática temporal es en promedio de 5.3 horas (rango de 2.4 a 9.4 horas).<sup>10</sup>

Por otro lado, el parecoxib sódico es una prodroga amídica del valdecoxib, es un nuevo inhibidor específico de COX-2 para ser usado parenteralmente. El parecoxib por sí mismo no tiene ningún efecto inhibitorio sobre COX-1 o COX-2; todos los efectos inhibitorios sobre la enzima se deben a la actividad del valdecoxib.

Su unión a proteínas plasmáticas es del 98% en el rango de concentraciones de 21 a 2384 ng/ml. Es metabolizado en el hígado y se ha identificado un metabolito menos activo que la droga madre en plasma humano. Aproximadamente el 70% de una dosis es excretada por la orina como metabolitos y un 20% como valdecoxib N-glucuronido. El tiempo medio de eliminación es de 8 a 11 horas.<sup>31,41</sup>

El primer paso para proponer el uso de ketorolac trometamina y parecoxib sódico en el período transoperatorio, era saber si dentro de su perfil farmacológico había rasgos importantes como deben ser la existencia de formulaciones para uso parenteral, inicio de acción rápido y potencia analgésica semejante o cercana a la que producen los opiáceos. Ambas drogas poseen esas características; en seguida se tenía que poner atención a la seguridad que ofrecen estos medicamentos al ser utilizados en procedimientos quirúrgicos, en relación a lo anterior, los estudios de farmacoepidemiología que han revisado detalladamente la patogénesis de los eventos adversos más importantes derivados del uso de los AAINES, han mostrado que drogas como el ketorolac utilizado por períodos cortos de tiempo para tratar el dolor postoperatorio generalmente no se asocian a daño gástrico y aunque los AAINES pueden llegar a provocar una disfunción plaquetaria dando como resultado un tiempo de sangrado prolongado, estas drogas no afectan la formación del coágulo.<sup>42</sup>

En relación a las pruebas de coagulación convencionales recordemos que el TP evalúa la actividad del fibrinógeno, la protrombina y los factores V, VII y X; y que su rango de normalidad es de 10 a 12 segundos.

TRUJILLO  
FALLA DE ORIGEN



En el TPT, la tromboplastina parcial es substituida por fosfolípidos plaquetarios y elimina la variabilidad de las plaquetas; mide la capacidad de coagulación de todos los factores en las vías intrínseca y común, excepto el factor XIII; esta prueba suele ser anormal cuando hay menos factores de la coagulación, el paciente está recibiendo heparina, o si hay anticoagulante presente en la circulación; sus valores normales son de 25 a 37 segundos.<sup>43</sup>

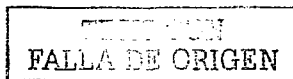
A pesar de que los TP y TPT pre y postoperatorios en los tres grupos de estudio se mantuvieron en límites de absoluta normalidad y que los volúmenes de sangrado transoperatorio registrados para el grupo control fueron de  $128 \pm 72$  ml (para un tiempo quirúrgico de  $91 \pm 23$  min), para el grupo de ketorolac fue de  $159 \pm 103$  ml (para un tiempo quirúrgico de  $87 \pm 29$  min) y para el grupo de parecoxib de  $288 \pm 203$  ml (para un tiempo quirúrgico de  $103 \pm 23$  min), los cuales desde el punto de vista clínico podemos considerarlos dentro de la normalidad.

Por otro lado para explicar las variaciones en los sangrados transoperatorios debemos tomar en cuenta factores que pueden influir como son los tipos de cirugía, los tiempos quirúrgicos y a los cirujanos mismos.

Es conveniente que no analicemos la seguridad de los AAINes en el transoperatorio de una manera demasiado simplista, para lo cual debemos apoyarnos en otros estudios que analizan de manera más específica los efectos de algunos AAINes como el ketorolac sobre otros aspectos de la coagulación y por ejemplo el trabajo de Thwaites et al,<sup>44</sup> investigó en

pacientes quirúrgicos sometidos a anestesia general el efecto que tenía sobre la función plaquetaria la administración de 60 mg de ketorolac o placebo en el transoperatorio, y aunque se sabía que ketorolac puede prolongar el tiempo de sangrado e inhibe la agregación plaquetaria y la producción de tromboxano a partir de las plaquetas en voluntarios sanos despiertos, también hay evidencias de que el estrés derivado de la cirugía y de la anestesia general pueden acentuar la función plaquetaria, lo anterior derivado de que las plaquetas contienen receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos en sus membranas, y es posible que el aumento de epinefrina y norepinefrina en el plasma durante la anestesia general y la cirugía así como en el período postquirúrgico sean los responsables del aumento de la agregación plaquetaria en el perioperatorio;<sup>45</sup> como quiera que sea, Thwaites y su grupo encontraron que el tiempo de sangrado (TS) disminuyó significativamente en el grupo control durante la cirugía, no así con el ketorolac, la agregometría plaquetaria (AP) con adenosin difosfato, y la tromboelastografía (TEG) no se modificaron en ambos grupos, sin embargo, los niveles de tromboxano B<sub>2</sub> sérico (TxB<sub>2</sub>) con el ketorolac disminuyó de  $106 \pm 96$  ng·ml a  $0.4 \pm 1.2$  ng·ml ( $P = 0.002$ ), y concluyen que la función plaquetaria en estos pacientes analizada mediante los TS, AP y TEG mostraron que dicha función no es inhibida a pesar de la casi abolición en la producción de TxB<sub>2</sub>.

La otra variable crucial en nuestro estudio era evaluar la efectividad de los AAINes empleados como coadyuvantes de la anestesia general balanceada analizada a través de la disminución en los requerimientos de fentanest para el transoperatorio, observamos que los requerimientos totales de fentanest para el transoperatorio incluyendo a la dosis que sirvió como narcosis de base fueron para el grupo control de  $320 \pm 58$   $\mu$ g, para el de ketorolac de



273 ± 78 µg y para el de parecoxib de 446 ± 125 µg, lo anterior indicó que ketorolac disminuyó en mayor grado los requerimientos de fentanest, sin embargo, el grupo tratado con parecoxib tenía un peso promedio un 19% mayor que los otros dos grupos, lo cual constituía un sesgo para el análisis de los resultados, de tal manera que para evitar ese sesgo calculamos los requerimientos totales de fentanest de cada paciente y lo dividimos entre el peso de cada uno de ellos con el fin de obtener los requerimientos totales de fentanest por kilogramo para todo el transoperatorio; una vez eliminado ese sesgo, observamos que los requerimientos de fentanest expresados en µg·kg<sup>-1</sup> para todo el transoperatorio fueron de 5.641 ± 1.125 para el grupo control, de 5.185 ± 0.810 para el parecoxib y de 4.313 ± 1.106 para el ketorolac. Y aunque ketorolac y parecoxib disminuyen los requerimientos de fentanest, las pruebas de hipótesis de ANOVA y t de Bonferroni indicaron que ketorolac es el que produce una disminución estadísticamente significativa de los requerimientos de fentanest cuando se le comparó con el control y con parecoxib. Por otro lado, el tiempo en la sala de recuperación para que la intensidad del dolor fuera ≥ 5 según la EVA fue mayor en el grupo tratado con ketorolac.

Estos hallazgos están de acuerdo con los estudios preclínicos de López-Muñoz y su grupo en relación a la potenciación analgésica de la asociación de los AAINES y los opiáceos,<sup>40</sup> y quizá la diferencia entre los grupos del presente estudio este apoyada por los diferentes mecanismos de acción del ketorolac.<sup>28,29,30</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Como quiera que sea la presente investigación nos muestra la seguridad de ketorolac y parecoxib utilizados como coadyuvantes en la anestesia general balanceada, así como la mayor efectividad de ketorolac en este campo, todo esto al menos en pacientes quirúrgicos con pruebas de coagulación normales y sin antecedentes de una posible disfunción plaquetaria preexistente.

Estudios como el presente, pensamos que aportan contribuciones para que se continúe investigando el uso potencial de algunos AAINes en el perioperatorio, el cual deberá seguir los lineamientos marcados por los estudios de farmacoepidemiología,<sup>42</sup> lo cual implica administrar las dosis mínimas efectivas, no usarlos en pacientes con disfunción plaquetaria, con antecedentes de sangrado de tubo digestivo, que estén tomando algún otro AAINe, que tengan disfunción renal o que estén en hipovolemia y en general en pacientes en estado crítico. Usarlos con precaución en viejos y asmáticos. Como quiera que sea, son muchos los pacientes quirúrgicos que pueden beneficiarse de la analgesia preventiva y un probable mejor control del dolor en el transoperatorio con estas técnicas.

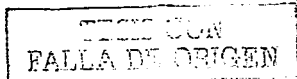
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## REFERENCIAS

1. Lundy J. Balanced anesthesia. Minn Med 1925;8:399-403.
2. Lundy J. Intravenous anesthesia. Preliminary report of the use of two new thiobarbiturates. Mayo Clin Proc 1935;10:536-541.
3. Griffith HR, Jonson GE. The use of curare in general anesthesia. Anesthesiology 1942;3:418-423.
4. Lowenstein E. "Morphine anesthesia". A prospective (editorial). Anesthesiology 1971;35:563-564.
5. Janssen PA. The development of new synthetic narcotics. In: Opioids in Anesthesia. Estefanous FG (ed). Boston Butterworth 1984. p-37.
6. Robbins J. Preliminary studies of the activity of fluorinated hydrocarbons. J Pharmacol Exp Ther 1946;86:197-204.
7. Raventos J. Action of fluothane-new volatile anesthetic. Br J Pharmacol 1956;11:394-398.
8. Brown SS, Dundee JW. Clinical studies of induction agents. XXV, Diazepam. Br J Anaesth 1968;40:108-112.
9. Gajraj NM. Cyclooxygenase-2 Inhibitors. Anesth Analg 2003;96:1720-1738.
10. Insel PA. Analgésicos-antipiréticos y antiinflamatorios y fármacos antigotosos. En: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Goodman GA, Hardmann JG, Limbird LE (eds). México, Mc Graw Hill Interamericana 8ª Ed 1996 pp 661-705.
11. Vane J. Inhibition of prostaglandins synthesis as a mechanism of action for the aspirine-like drugs. Nature 1971;231:232-235.

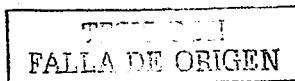
TRAZA CON  
FALLA DE ORIGEN

12. Mizuno K, Yamamoto S, Lands W. Effects of non-steroidal antiinflammatory drugs on fatty acid cyclooxygenase and prostaglandin hyperperoxidase activities. *Prostaglandins* 1982;23:743-757.
13. Needleman P, Turk J, Jakschik B, et al. Arachadonic acid metabolism. *Annu Rev Biochem* 1986;55:69-102.
14. Dewitt D, Smith WL. Primary structure of prostaglandin G/H synthase from sheep vesicular gland determined from the complementary DNA sequence. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:1412-1416.
15. Merlie J, Fagan D, Mudd J, Needleman P. Isolation and characterization of the complementary DNA for sheep seminal vesicle prostaglandin endoperoxide synthase deduced (ciclo-oxygenase). *J Biol Chem* 1988;263:3550-3557.
16. Yokoyama C, Takai T, Tanabe T. Primary structure of sheep seminal vesicle prostaglandin endoperoxide synthase deduced from cDNA sequence. *FEBS Lett* 1988;231:347-351.
17. Hla T, Neilson K. Human cyclooxygenase-2 cDNA. *Proc Natl Acad Scie USA* 1992;89:7384-7388.
18. Crofford L, Wilder R, Ristimaki A, et al. Cyclooxygenase-1 and -2 expression in rheumatoid synovial tissues: effects of interleukins-1b, phorbol ester, and corticosteroids. *J Clin Invest* 1994;93:1095-1101.
19. Vane J, Bakhle Y, Botting R. Cyclooxygenase 1 and 2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998;38:97-120.
20. Luong C, Miller A, Barnett J, et al. Flexibility of the NSAID binding site in the structure of human cyclo-oxygenase-2. *Natl Struct Biol* 1996;11:927-933.

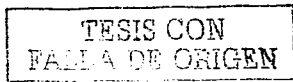


ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

21. Dewitt D. Prostaglandin endoperoxide synthase regulation of enzyme expression. *Biochim Biophys Acta* 1991;1083:121-134
22. Hay C, de Belleruche J. Carrageenan-induced hyperalgesia is associated with increased cyclooxygenase-2 expression in the spinal cord. *J Neuroreport* 1997;8:1249-1251.
23. Kundu N, Yang Q, Dorsey R, Fulton A. Increased cyclooxygenase-2 (COX-2) expression and activity in a murine model of metastatic breast cancer. *Int J Cancer* 2001;93:681-686.
24. 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.
25. Yee JP, Koshiver JE, Albon C, et al. Comparison of intramuscular ketorolac tromethamine and morphine sulfate for analgesia of pain after major surgery. *Pharmacotherapy* 1986;6:253-261.
26. Esthene B, Julien M, Charieux H, et al. Comparison of ketorolac, pentazocine, and placebo in treating postoperative pain. *Curr Ther Res* 1988;43:1173-1182.
27. 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.
28. Tripathi A, Welch SP. Blockade of the antinociceptive activity of centrally administered ketorolac by nor-binaltorphimine. *Eur J Pharmacol* 1995;278:27-32.
29. Chavez R, Bravo C, Zazueta C, Pichardo J, et al. Ionophoretic-like Properties of Ketorolac for Calcium. *J Pharmacol Exp Ther* 1993;267:1134-1139.



30. Granados SV, Flores MFJ, Castañeda HG, López MFJ. Evidence for the involvement of nitric oxide in the antinociceptive effect of ketorolac. *Eur J Pharmacol* 1995;277:281-284.
31. Cheer S, Gao K. Parecoxib (parecoxib sodium). *Drugs* 2001;61:1133-1141.
32. 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.
33. López-Muñoz FJ, Villalón CM, Terrón JA, et al. Analgesic interactions produced by combination of dypirone and morphine in the rat. *Proc West Pharmacol Soc* 1994;37:17-19.
34. López-Muñoz FJ, Castañeda HG, Villalón CM, et al. Analgesic effects of combinations contain opioid drugs with either aspirin or acetaminophen in the rat. *Drug Dev Res* 1993;29:229-304.
35. Mares TJ, Pechman PS, Meller ST, et al. Ketorolac potentiates morphine antinociception during visceral nociception in the rat. *Anesthesiology* 1994;80:1094-1101.
36. Sandrini M, Viltale G, Ottani A, et al. The potentiation of analgesic activity of paracetamol plus morphine involves the serotonergic system in rat. *Inflamm Res* 1999;48:53-58.
37. Weingart W, Sorkness C, Earhart R. Analgesia with oral narcotics and added ibuprofen in cancer patients. *Clin Pharmacol* 1985;4:53-58.
38. Sevarino, FB, Sinatra RS, Paige D, et al. The efficacy of intramuscular ketorolac in combination with intravenous PCA morphine for postoperative pain relief. *J Clin Anesth* 1992;4:285-288.





39. Sec WA, Fuller JR, Toner ML. An outcome study of patients controlled morphine analgesia, with or without ketorolac, following radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 1995;54:1429-1432.
40. López-Muñoz FJ. Interacción analgésica de un AAINE preferentemente selectivo COX-2 y morfina: evidencias preclínicas. Colegio Mexicano de Anestesiología. Memorias del XXVII Curso Anual de Actualización en Anestesiología. México, D.F. Jun 2001. pp1-6.
41. 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.
42. Camu F, Lauwers MH, Vanlersberghe C. Side effects of NSAIDs and dosing recommendations for ketorolac. *Acta Anaesthesiol Belg* 1996;47:143-149.
43. Ezequiel MR. Manual de Anestesiología. Nuevos lineamientos de la American Society of Anesthesiologists (ASA). Current Clinical Strategies Publishing. Ed 2002-2003. México.
44. Thwites BK, Nigus D, Bouska GW, et al. Intravenous ketorolac tromethamine does worsen platelet function during knee arthroscopy under general anesthesia. *Anesth Analg* 1995;81:119-124.
45. Rosenfeld BA, Faraday N, Campbell D, et al. Perioperative platelet reactivity and the effects of clonidine. *Anesthesiology* 1993;79:255-261.

THE TON  
FALLA DE ORIGEN