



## ANÁLISIS DE LA EFICACIA ANTINOCICEPTIVA DE PARECOXIB EN RATAS CON ARTRITIS DE TIPO GOTA

Dr. Gerardo Arzubide Dagdug,\* Dr. Francisco Javier López Muñoz,\*\* Dr. Unah Guevara López,\*\*\* Dra. Argelia Lara Solares,+ Dra. Zaida Acquart Arenas,++ Dr. Fortunato Aguirre Luviano,++ Dr. Marcelino Lecona de Paz,++ Dra. Gabriela Infante,++ Dr. Antonio Tamayo Valenzuela++

### RESUMEN

Nuestro objetivo ha sido enfocado para evaluar a través de un modelo de dolor en animales, el efecto antinociceptivo de parecoxib sódico a diferentes dosis. Se provocó dolor de tipo artrítico en ratas Wistar y se les obligó a caminar en un tambor rotatorio, conectándose a un electrodo en cada pata posterior del animal y el otro extremo a un aparato de conteo. El tiempo de contacto de cada pata posterior es medido por estos electrodos. Un motor eléctrico hace girar el tambor a una velocidad de 4 RPM. La disfunción generada refleja el proceso nociceptivo y la recuperación refleja el alivio generado por el tratamiento analgésico. Cuando el IF% (índice de funcionalidad) es igual a cero se administra el parecoxib intravenoso y se toman los registros cada media hora por dos minutos las siguientes 4 hrs. **Resultados:** Se estudiaron un total de 45 animales, la dosis se calculó en orden creciente con base logarítmica. La eficacia antinociceptiva se estimó en base al curso temporal y a la curva dosis-respuesta. Los cursos temporales mostraron un incremento gradual conforme se aumentó la dosis del agente. En cuanto a eficacia antinociceptiva se observó media hora después de la administración IV y se mantenía a través del tiempo. **Discusión:** No se observaron efectos adversos atribuibles al parecoxib con las dosis estudiadas. Se observó que es un agente del cual es necesario aumentar considerablemente la dosis para aumentar el efecto antinociceptivo, además de que mostró una relación dosis-dependiente. Los resultados del estudio no son concluyentes. Hacen falta más estudios que evalúen el efecto antinociceptivo del parecoxib en forma comparativa.

**Palabras clave:** Ciclooxigenasa-2, parecoxib, dolor, antinociceptivo.

### ABSTRACT

This study is aim to evaluate the antinociceptive effect of parecoxib sodium at different doses. We induced arthritic pain in Wistar rats and force them to walk in a rotatory drum. An electrode was attached to each hind paw between the plantar pads. Rats were allowed to recover from anesthesia and then were placed on a stainless steel cylinder of 30 cm of diameter. The time of contact of each hind paw was recorded by plantar electrodes. Data are expressed as the functionality index (FI). Which is the time of contact of the injected limb divided by the time of contact of the control left limb multiplied by 100. When FI was "zero" we administrated the agent intravenous and recorded each half an hour by two minutes the next 4 hours. **Results:** We studied a total of 45 animals. The doses were calculated with a logarithmic base in increasing order. The antinociceptive efficacy was estimated having two bases: The temporal course curved and dosage-answer curved. The temporals courses showed an increment in agreement with the increment dosages from the agent. The antinociceptive efficacy was observed half an hour after the administration and it was maintained across time. **Discussion:** We did not observe adverse effects by parecoxib in studied dosage. We observed that it is an agent that is necessary to increase significance the doses for increase the antinociceptive effect and moreover it showed a ratio dose-dependent. We considered that the results from this study are not conclusive because is necessary to have more experiments with parecoxib in comparative shapes.

**Key words:** Cyclooxygenase-2, parecoxib, pain, antinociceptive.

### INTRODUCCIÓN

**D**urante muchos años, la eficacia analgésica de los fármacos se ha medido usando la prueba de la sacudida de la cola de rata. Después de que cada rata ha sido inyectada con algún fármaco de prueba, se sumerge su cola en agua caliente. El tiempo entre la inmersión y el momento en que la rata saca la cola del agua se mide como un índice del dolor agudo.<sup>1-7</sup>

Existen numerosos fármacos utilizados para el control del dolor, dentro de los analgésicos no opioides más comúnmente utilizados son los fármacos analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos. Todos ellos tienen propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas.<sup>3,5,9-11</sup> La analgesia producida por los AINES puede ser explicada en parte por la inhibición de la ciclooxigenasa. Esta enzima controla la síntesis de prostaglandinas, involucradas en la excitación y sensi-

\* Alumno del Curso de Algología y Medicina Paliativa del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

\*\* Depto. de Farmacobiología del CINVESTAV-IPN Calz. Tenorios No. 235 Col. Granjas Coapa, Deleg. Tlalpan, México, D.F.

\*\*\* Médico Algólogo, Jefe de la Clínica del Dolor y Cuidados Paliativos. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

+ Anestesióloga y Algóloga, Médico adscrito a la Unidad de Medicina del Dolor y Paliativa del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

++ Alumnos del Curso. INSTITUCIONES: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Vasco de Quiroga 15 Col. Sección XVI Deleg. Tlalpan C.P. 14000 México, D.F. Tel. 55 73 12 00. Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN. Depto. de Farmacobiología. Calz. Tenorios No. 235 Col. Granjas Coapa. Deleg. Tlalpan México, D.F. Tel. (52) 55 54 83 28 55

Solicitud de sobretiros:

Dr. Gerardo Arzubide Dagdug, Insurgentes Sur No. 1657 B-101 Col. Gpe. Inn Deleg. Álvaro Obregón México, D.F. Tel. 56 62 24 02.

bilización del nociceptor, en el dolor y la hiperalgesia.<sup>1-4</sup> Por otra parte, se ha observado que en algunos casos la potencia analgésica no se correlaciona con la potencia de los AINES como inhibidores de la ciclooxigenasa en modelos de dolor en humanos y en animales.<sup>13</sup> Parecoxib sódico, la sal sódica de parecoxib es hidrosoluble y es la forma del medicamento que se administra en el marco clínico y paraclínico, es el profármaco inactivo de valdecoxib, un potente inhibidor específico de la Prostaglandina endo-peroxidasa H, sintetasa (conocida comúnmente como COX2). *In vivo*, parecoxib sódico es hidrolizado rápidamente en el hígado en valdecoxib después de la administración parenteral.<sup>1,2</sup> La nomenclatura química de parecoxib sódico es N-(4-5-metil-3-fenil4-isoxazolol-fenilo-sulfonil) propanaminda, sal sódica. La fórmula empírica para parecoxib sódico es C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub> y su peso molecular es 392.41. Parecoxib pertenece al grupo farmacoterapéutico de los analgésicos no narcóticos (Código ATC: NO2B). El mecanismo de acción de valdecoxib es a tres niveles: *nivel local* inhibición de prostaglandinas del dolor, se evita la ampliación del dolor al no producirse la sustancia P, Bradicinina, Histamina, etc. *Nivel medular*, al reducirse las prostaglandinas del dolor se disminuye la excitabilidad neuronal, reduciéndose la propagación del dolor. *Nivel cerebral*, tiene acción sobre las prostaglandinas centrales del dolor, además se reduce el estímulo derivado de los niveles local y medular. Existen varios reportes en la literatura mundial, de estudios clínicos con parecoxib sódico; sin embargo, nos fue difícil encontrar estudios paraclínicos o modelos de dolor en animales, debido a su escasez a nivel mundial.<sup>1,2</sup> Para hacer una buena evaluación del efecto farmacológico de un compuesto se requiere del empleo de modelos adecuados. Existen en la actualidad una serie de modelos que se utilizan para evaluar el dolor. Sin embargo, estos modelos solamente miden respuestas conductuales subsecuentes al estímulo doloroso. El efecto antinociceptivo se identifica como la supresión o el retardo en la aparición de las respuestas después de la aplicación del estímulo doloroso.

A pesar de las desventajas que presentan estos modelos, se han utilizado ampliamente para la evaluación de analgésicos en el manejo del dolor; sin embargo, es necesario que se utilicen en modelos más adecuados, en donde las evaluaciones de los compuestos no sean tan subjetivos.<sup>8-12</sup> La respuesta de un ser humano a un medicamento depende, entre otras cosas, de la dosis dada. Existen dosis, aun del principio activo más potente que no muestran ninguna respuesta, mientras que una dosis mayor producirá un efecto medible, y posiblemente la intensidad aumentará de acuerdo con el incremento de la dosis.

Una dosis relativamente mayor, provocará efectos no deseados al efecto original.<sup>14-16</sup> La relación entre la dosis y la respuesta es en realidad la piedra angular de la terapia farmacológica moderna. Cuando un paciente no responde a la terapia de una manera adecuada, entonces se considera administrarle una dosis mayor y más efectiva, en el caso en el que un paciente muestra efectos indeseables o efectos tóxicos, entonces se considera una disminución de la dosis para tener una mayor seguridad. La optimización de la terapia farmacológica, es un método empírico utilizado en el tratamiento de muchas enfermedades, Aunque ésta no es la manera adecuada para la optimización de la terapéutica en un paciente, frecuentemente es utilizada por los médicos. En donde en algunas ocasiones se tiene éxito con la modificación de la dosis administrada, mientras que en otras ocasiones los resultados van acompañados de efectos adversos. Este sistema utilizado para la optimización de la terapia farmacológica es costoso, y en algunas ocasiones el periodo para el ajuste de la dosis es bastante largo.<sup>17,18</sup> La solución al problema del ajuste de la dosis de manera empírica se puede facilitar mediante el ajuste de una relación concentración-efecto. Con este modelo se puede lograr un ajuste individual, pero este ajuste de dosis individual no podrá ser aplicado para todos los individuos de una población; es decir, la misma dosis del fármaco puede producir una intensidad diferente en varios individuos.<sup>19,20</sup> Se requiere de observaciones del efecto de un fármaco para la estimación de parámetros farmacodinámicos así como de la descripción de concentraciones del fármaco al tiempo que se observa el efecto, usualmente estas descripciones se obtienen de un modelo farmacocinético. Generalmente, se conoce mejor un modelo farmacocinético que un farmacodinámico por lo que es más fácil, probar diferentes modelos farmacodinámicos y estimar sus parámetros utilizando valores fijos obtenidos de los parámetros farmacocinéticos, los cuales se han estimado sólo para diferentes concentraciones del fármaco.<sup>1,8,10-12</sup> Debido a que la respuesta de un fármaco se incrementa con el aumento de la concentración del fármaco. Parece razonable de que un paciente que no responde a ciertas dosis requiere de una dosis mayor para alcanzar niveles mayores del fármaco en la sangre o en el plasma. Esta visión tan simplista de la terapia farmacológica es la piedra angular de la farmacología moderna.<sup>24-26</sup>

## MATERIAL Y MÉTODOS

Nuestro objetivo para el desarrollo del presente trabajo ha sido enfocado para evaluar a través de un modelo de dolor en animales, el efecto de antinocicep-

ción a diferentes dosis de Parecoxib sódico empleando como herramienta el análisis farmacodinámico. Nosotros evaluamos la eficacia preclínica de dosis intravenosa de 0.03 mg/kg, 0.10 mg/kg, 0.32 mg/kg, 3.16 mg/kg, 10.0 mg/kg y 56.23 mg/kg durante las 4 horas siguientes a la administración del analgésico, en nuestro estudio parecoxib sódico proponiendo un modelo que caracterice la probabilidad de obtener un determinado nivel de dolor inducido en el modelo animal.

**Animales.** Se utilizaron ratas Wistar machos con peso entre 180 y 200 g, proporcionadas por el Bioterio perteneciente al Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (México). Doce horas antes del experimento, se les retiró toda posibilidad de comer, teniendo acceso únicamente a agua. Todos los procedimientos llevados a cabo siguieron los lineamientos por el Comité de Asuntos Éticos de la Asociación Internacional del Dolor.<sup>8</sup>

**Medición de la actividad analgésica.** Los animales fueron anestesiados con éter inhalado y el dolor fue inducido por la administración intraarticular (pata posterior derecha) de una inyección de 0.05 ml de ácido úrico al 30%. Esta mezcla fue preparada agregando 3.0 g de ácido úrico con 10 ml de aceite mineral en un mortero y convirtiéndolo en una mezcla homogénea y a temperatura ambiente. La inyección intraarticular se realizó a través del ligamento patelar usando una jeringa de 1 ml y con una aguja 24 de 5 mm. Inmediatamente, un electrodo fue colocado en cada planta de ambas patas traseras. Después de la recuperación completa de la anestesia, se colocaron a los animales en cilindros rotatorios de acero inoxidable de 30 cm de diámetro. Los cilindros rotan a 4 RPM forzando a las ratas a caminar. La medida variable fue el tiempo de contacto entre cada una de las patas traseras del animal y el cilindro. Cada vez que el electrodo colocado en la pata trasera del animal realiza contacto con el piso del cilindro un circuito cerrado registra el tiempo de contacto. El cilindro se rota cada 30 minutos por un periodo de 2 minutos. En este experimento el agente analgésico se administró 2 h y media posterior a la inyección del ácido úrico. El tiempo de contacto fue medido cada 30 minutos por 4 horas. Todos los experimentos fueron realizados entre las 7:00 h y las 14:00 h. Los animales fueron sacrificados posteriormente.

**Instrumentación.** El "tambor rotatorio" consiste en un cilindro hecho de acero inoxidable con 30 cm de diámetro y 60 cm de longitud. Cada cilindro está dividido en 6 secciones individuales, con piezas anulares igualmente de acero de 48 cm de diámetro externo, cada superficie es cubierta con una red de acero inoxidable para proveer un área no resbaladiza en

donde camina cada animal. Este sistema permite 6 ratas al mismo tiempo. Un motor eléctrico hace girar el cilindro a una velocidad de 4 RPM.

El tiempo de contacto de cada pata posterior es medido por los electrodos. Cada electrodo consiste en un pequeñísimo disco cubierto de plata y conectado a un cable de cobre. Cada pequeño disco se adhirió con pegamento de cianoacrilico para evitar el contacto directo del electrodo con la piel de la zona plantar de la pata. El extremo distal del cable de cobre se conectó a un aparato de conteo.

**Drogas.** El ácido úrico fue proporcionado por el CINESTAB del Instituto Politécnico Nacional, que a su vez es comprado a Sigma Chemical Co. (St. Louis MO). El Parecoxib sódico fue proporcionado por la Industria Farmacéutica Laboratorios Pharmacia, Ciudad de México.

**Métodos.** A cada una de las ratas se les canalizó a nivel de la arteria caudal para la administración del medicamento. De tal forma que la ruta de administración es intravenosa. Una vez que se haya inyectado la solución del ácido úrico se les obligaba a caminar en los cilindros hasta que el aparato de conteo marcara "cero", lo que se traduce que existe contacto nulo entre la pata lesionada y la red metálica que cubre el cilindro, generalmente la articulación de la pata contraria a la de la inyección del ácido úrico con una marcha natural del animal. Posteriormente, se administró el medicamento y se tomaron los registros cada media hora por dos minutos las siguientes 4 horas.

**Análisis de los datos.** Los datos son expresados como índice de funcionalidad (IF%); éste es el tiempo de contacto de la pata inyectada dividido por el tiempo de contacto de la pata control multiplicado por 100. El efecto máximo observado puede expresarse en términos de IF (índice de funcionalidad) y el tiempo requerido para alcanzar una respuesta (T<sub>máx</sub>). Estos parámetros reflejan la potencia y el rango de respuesta de acción de la droga dada por la vía de administración. El diseño de la investigación es longitudinal, experimental, preclínico y prospectivo. El presente estudio se realizó con animales, ratas Wistar proporcionadas por el Bioterio del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN, las cuales han nacido y han sido criadas bajo normas preestablecidas para la experimentación en animales.

## RESULTADOS

Se estudiaron un total de 45 animales, los cuales se hicieron caminar por los tambores rotatorios en grupos de 6 para cada tambor. No se atribuyeron efectos adversos atribuibles al parecoxib o datos de toxicidad por aumento en la dosis.

El efecto analgésico fue estimado como la recuperación de índice de funcionalidad (IF%), el cual alcanzó un pico y posteriormente un decremento gradual. La eficacia antinociceptiva se estimó en base a la curva dosis-respuesta como el efecto máximo generado por la dosis mayor, así como el efecto máximo generado por la dosis mayor y en los cursos temporales en los que la eficacia se mostró como el índice de funcionalidad máximo que es alcanzado a través del tiempo de evaluación (4 hrs). La dosis del compuesto se calculó en base logarítmica en orden creciente y se distribuyó de la siguiente manera: 0.03 mg/kg (dosis mínima), el cual llamaremos grupo 1, 0.10 mg/kg (grupo 2), 0.32 mg/kg (grupo 3), 3.16 mg/kg (grupo 4), 10.0 mg/kg (grupo 5) y finalmente 56.23 mg/kg (grupo 6) dosis máxima. El grupo 1 (0.03 mg/kg) mostró una curva de curso temporal (CT) con un incremento leve al inicio de la curva para posteriormente, descender casi hasta la línea basal y permanecer con esa misma tendencia. El grupo 2 (dosis de 0.10 mg/kg) mostró una curva con mayor incremento al inicio, para después descender y continuar con una tendencia similar al grupo 1. El grupo 3 (0.32 mg/kg) tuvo un incremento aún mayor, hasta 40% de índice de funcionalidad al principio, para posteriormente descender y volver a incrementarse, esta vez hasta índice de funcionalidad de 20% y continuar con un patrón en picos hasta el final de la medición.

El grupo 4 (dosis de 3.16 mg/kg) mostró un incremento importante al inicio de hasta 60% en índice de funcionalidad permaneciendo a ese nivel los siguientes 5 minutos, para descender discretamente y continuar con ese mismo patrón hasta el final de la medición. El grupo 5 (10.0 mg/kg) mostró un orden creciente desde la administración del compuesto hasta el final de la medición. El grupo 6 (56.23 mg/kg) tuvo un incremento bastante importante desde el inicio de la administración del compuesto, manteniéndose a ese nivel hasta el final de la observación. La curva dosis respuesta (CDR) para las 6 dosis distintas de parecoxib sódico mostraron un incremento gradual conforme se aumentó en orden creciente la dosis manteniéndose con una analgesia (ABC) muy similar las dos dosis más altas. No mostrando ninguna diferencia entre ambas.

En cuanto a eficacia antinociceptiva se observó que a partir de una dosis de 3.16 mg/kg del compuesto parecoxib sódico existe una tendencia a generar el mismo efecto conforme se aumenta la dosis. La efectividad máxima que se observó se produjo 5 h después de la administración del compuesto manteniéndose a través del tiempo de observación. Los efectos 4 h después de la administración mantuvieron valores porcentuales en promedio de 65% de

antinocicepción. Parecoxib mostró a dosis 31.6 mg/kg una eficacia máxima (%) de  $91.9 \pm 9.7$ . La DE (Dosis efectiva) 33 mg/kg respecto al efecto máximo del modelo fue de  $0.55 \pm 0.03$ .

## DISCUSIÓN

El modelo PIFIR ha sido validado como un modelo apropiado para investigar no sólo el efecto analgésico sino el efecto antiinflamatorio de diversos fármacos, principalmente de los AINES y opioides. Este modelo preclínico nos da una idea de la potencia, eficacia y duración del efecto antinociceptivo de los fármacos a analizar debido al dolor de tipo artrítico inducido en forma intencionada, también se han descrito las ventajas aportadas (el dolor inducido es similar a la gota, no requiere largos periodos de estudio, se puede determinar el curso temporal, no es caro, etc). Anteriormente se ha usado para valoraciones de diversos fármacos que actualmente están en el mercado, pero es la intención que se sigan utilizando otros modelos farmacodinámicos que complementen y se comparen resultados con grandes ventajas.<sup>8-12</sup> Sin embargo, todavía es muy poco conocido el verdadero rol de las prostaglandinas sintetizadas por las isoformas COX, COX-1 y COX-2 en el dolor de tipo inflamatorio inducido por la administración de ácido úrico en la articulación.<sup>13,14</sup> En este contexto es bien conocida la expresión de COX-1 la cual es constitutiva y está expresada en la mayoría de los tejidos donde juega un rol fisiológico básicamente, mientras que la isoforma COX-2 es inducida y es considerada como una enzima proinflamatoria y su rol es básicamente en los procesos inflamatorios de los tejidos, este concepto moderno es básico para el desarrollo de fármacos que sean inhibitorios en forma selectiva.

Parecoxib sódico se ha desarrollado como un analgésico y antiinflamatorio para ser administrado por vía parenteral y ha demostrado tener propiedades analgésicas similares a ketorolaco en cirugía oral, histerectomía, y cirugía ortopédica,<sup>27,28</sup> y con baja incidencia de efectos adversos, además no se han encontrado efectos importantes sobre las plaquetas en comparación con ketorolaco.<sup>29</sup> Parecoxib es bioactivado rápidamente a valdecoxib<sup>1,28</sup> y las concentraciones máximas se obtienen aproximadamente 20 minutos después de la administración del fármaco. En este sentido numerosos autores han descrito las ventajas de parecoxib sódico en comparación con otros inhibidores de la ciclo-oxigenasa-2 en cuanto a efectos adversos y margen de seguridad, también se ha descrito su eficacia demostrada para dolor postoperatorio que es precisamente para lo cual está aprobado por la FDA (Federal and Drug Administra-

tion).<sup>13,22,23,27-29</sup> En nuestro pequeño estudio, se mostró el efecto antinociceptivo del parecoxib sódico empleando como herramienta la curva dosis-respuesta (CDR) y el curso temporal (CT) a diferentes dosis, en determinadas condiciones experimentales y puede ser considerado como un análisis precursor para estudios posteriores, para su empleo en dolor crónico y no solamente postoperatorio, las curvas observadas nos hablan acerca de sus características farmacocinéticas; sin embargo, consideramos las limitaciones importantes que existieron y al mismo tiempo el objetivo del presente el cual se considera limitado al no existir comparaciones con otros fármacos para valorar su efecto antinociceptivo y al no estudiarse más a fondo los efectos tóxicos a dosis aún mayores.<sup>30-35</sup>

Las ventajas de parecoxib sódico en el presente estudio (valorado en forma preclínica) no son significativas, en comparación con otros estudios preclínicos en donde se ha utilizado placebo y muestra un perfil similar con las dosis estudiadas, lo que nos orienta a continuar los experimentos en forma clínica.

En nuestras mediciones se observó que existe una relación dosis-dependiente con todas las dosis estudiadas, lo que nos sugiere un amplio rango de dosificación y probablemente con un margen de seguridad amplio y también se observó, que no hubo efectos tóxicos con las dosis estudiadas.

Se observaron algunas diferencias con la dosis inicial de 0.03 mg/kg con respecto a las demás dosis; sin embargo, se tienden a equiparar con las dosis de 10.0 mg/kg y 3.16 mg/kg en los cursos temporales y se vuelve a observar un aumento importante en el índice de funcionalidad (% analgesia) con la dosis final de 56.23 mg/kg sugiriéndonos, que es un compuesto del cual es importante aumentar en forma importante la dosis para obtener un aún mayor efecto analgésico. Con estos datos concluidos, no podemos corroborar con datos anteriores porque al parecer no se han publicado aún; sin embargo, en los estudios preclínicos de parecoxib sódico de dolor perioperatorio sí concuerdan.

Por otro lado, los resultados del presente estudio no son concluyentes, ni las dosis utilizadas para modelos farmacodinámicos para su uso clínico, porque no comparamos el efecto analgésico perioperatorio *versus* efecto analgésico inflamatorio y además, no existe una proporción directa entre ambos comprobada. Otros estudios clínicos con parecoxib han demostrado eficacia analgésica comparable.<sup>1,19-22</sup>

Actualmente, en la práctica clínica se encuentra muy difundido el uso de parecoxib para dolor perioperatorio e incluso para dolor crónico por vía parenteral, existen también reportes de su uso antes de la

cirugía y la posibilidad de interacción con drogas anestésicas es posible, por lo que deberá ser evaluado en un futuro.<sup>1,22</sup>

En suma, hacen falta más estudios preclínicos experimentales y comparativos de modelos farmacodinámicos para su uso en dolor crónico y su aprobación por la FDA.

## REFERENCIAS

1. Paul J. Desjardins, DMD, Evie Grossman, Michael E. Kus. The injectable cyclooxygenase-2-specific inhibitor parecoxib sodium has Analgesic efficacy when administered preoperatively. *Anesth Analg* 2001;93:721-727.
2. López Muñoz F, Ventura MR, M. Díaz, GI, Hernández P. Role of COX-1 and COX-2 synthesized prostaglandins in a Rat Model of Arthritic Pain. *Drug Development* 2002;51:253-259.
3. Anderson GD, Hausser SD, McGarity KL, Bremer ME. Selective inhibition of cyclooxygenase COX-2 reverses inflammation and expression of COX-2 in rat adjuvant arthritis. *J Clin Invest* 1996;97:2672-2679.
4. Boynton CS, Dick CF, Mayor GH. NSAID: An overview. *J Clin Pharmacol* 1988;28:512-517.
5. Carson JL, Strom BL. The gastrointestinal side effects of the NSAID. *J Clin Pharmacol* 1988;28:554-559.
6. Castañeda HG, Castillo-Méndez MS, López Muñoz FJ. Potentiation by caffeine of the analgesic effect of aspirin in the pain-induced functional impairment model in rat. *Can J Physiol Pharmacol* 1994;72:1127-1131.
7. López Muñoz FJ. Surface of synergistic interaction between dipyrone and morphine in the PIFIR model. *Druf Dev Res* 1994;33:26-32.
8. López Muñoz FJ, Salazar LA, Castañeda-Hernández G, Villareal JE. A new model to assess analgesic activity: "pain induced functional impairment in the rat" (PIFIR). *Drug Dev Res* 1993;28:169-175.
9. López Muñoz FJ, Castañeda-Hdez G, Villalón CM, Terrón JA. Analgesic effects of combinations containing opioid drugs with either aspirin or acetaminophen in the rat. *Drug Dev Res* 1993;29:299-304.
10. López Muñoz FJ, Villalón CM, Terrón JA, Salazar LA. Analgesic interaction produced by dipyrone and either morphine or dextropropoxyphene in PIFIR. *Drug Dev Res* 1994;32:50-57.
11. López Muñoz FJ, Castañeda Hdez G, Flores-Murrieta FJ, Granados SV. Effect of caffeine coadministration of nitric oxide synthesis inhibition on the antinociceptive action of ketorolac. *Eur J Pharmacol* 1996;308:275-277.
12. López Muñoz FJ, Ventura MR, Díaz J, Fdez A. Antinociceptive effects of ketoprofen and other analgesic drugs in a rat model of pain induced by uric acid. *J Clin Pharmacol* 1998;38:11s-21s.
13. Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, et al. Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB J* 1998;12:1063-1073.
14. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin like drugs. *Nat New Biol* 1971;231:232-235.
15. Aguirre-Bañuelos P, Castañeda Hdez G, López Muñoz FJ, Granados Soto V. Effects of coadministration of caffeine and either adenosine agonist or cyclic nucleotids on ketorolac analgesia. *Eur J Pharmacol* 1999;377:175-182.
16. Bjorkman R. Central antinociceptive effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol. Experimental studies in rat. *Acta Anaesth Scand* 1991;39(Suppl. 103):4-44.
17. Fort J. Celecoxib, a cox-2 specific inhibitor: the clinical data. *Am J Orthop* 1999;28(Suppl. 2):13-18.

18. Gilroy DW, Colville-Nash PR, Willis D, Chivers J, Paul Clark MJ. Inducible cyclooxygenase may have anti-inflammatory properties. *Nat Med* 1999;5:698-701.
19. Raskins JB. Gastrointestinal effects of nonsteroidal anti-inflammatory therapy. *Am J Med* 1999;106:3s-12s.
20. Rowland M, Tozer TN. Clinical pharmacokinetics: concepts and applications. Lea and Feiberg, Philadelphia 1989.
21. Salazar LA, Ventura MR, López Muñoz FJ. Synergistic antinociceptive interaction between aspirin and tramadol, the atypic opioid analgesic, in the rat. *Drug Dev Res* 1995;36:119-124.
22. Ryn JV, Pairet M. Clinical experience with cyclooxygenase-2 inhibitors. *Inflam Res* 1999;48:247-254.
23. Wallace JL. Distribution and expression of cyclooxygenase (COX) isoenzymes, their physiological roles, and the categorization of NSAID. *Am J Med* 1999;107:11s-16s.
24. Moore PA, Werther JR, Seldin EB, Stevens CM. Analgesic regimens for third molar surgery: pharmacology and behavioral considerations. *J Am Dent Assoc* 1986;113:739-44.
25. Wright A. Recent concepts in the neurophysiology of pain. *Man Ther* 1999;4:196-202.
26. Moote C. Efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the management of postoperative pain. *Drugs* 1992;44:14-29.
27. Daniels SE, Kuss MJ, Mehlich DR, Bauman A, Karim A, Hubbard R. Pharmacokinetic and efficacy evaluation of IV parecoxib in a postsurgery pain dental model. *Clin Pharmacol Ther* 2000;67:P1-8 (Abstract).
28. Kanaan CA, Bikhazi GB, Deepika K, Calfa CI, Ortiz K. Analgesic activity and safety of parecoxib in post-surgical patients: An interim report. *Anesth Analg* 2000;92:s257.
29. Noveck RJ, Kuss ME, Qian J, North J, Hubbard RC. Parecoxib sodium, an injectable COX-2 specific inhibitor, does not affect aspirin-mediated platelet function. *Reg Anesth Pain Med* 2002;26(suppl 1):19.
30. Gibaldi M, Perrier D. Pharmacokinetics. New York: Marcel Dekker, Inc. 1995:293-296.
31. Mattok GL. Premarketing biopharmaceutical requirements. *Drug Information J* 1988;22:143-148.
32. Pearson CM. Development of arthritis, peri-arthritis and periostitis in rats given adjuvants. *Proc Soc Exp Biol Med* 1956;91:95-101.
33. Carr DB, Goudas LC. Acute pain. *Lancet* 1999;12;353:2051-8.
34. Susan MCh, Karen LG. Parecoxib sodium. *Drugs* 2001;61(8):1133-1141.
35. Andra Ibrahim, MD; Sang Park, MD; Jennifer Fieldman, BS; Aziz Karim, Ph. Effects of parecoxib a parenteral COX-2-specific inhibitor, on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol. *Anesthesiology* 2002;96:87-95.