

Revista Mexicana de Anestesiología

Volumen 27
Volume

Número 3
Number

Julio-Septiembre 2004
July-September

Artículo:

Ketorolaco trometamina y parecoxib
sódico como coadyuvantes de la
anestesia general balanceada: sus
efectos sobre los requerimientos
transoperatorios de citrato de fentanilo

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Colegio Mexicano de Anestesiología, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

- 👉 **Índice de este número**
- 👉 **Más revistas**
- 👉 **Búsqueda**

***Others sections in
this web site:***

- 👉 ***Contents of this number***
- 👉 ***More journals***
- 👉 ***Search***



medigraphic.com

Ketorolaco trometamina y parecoxib sódico como coadyuvantes de la anestesia general balanceada: Sus efectos sobre los requerimientos transoperatorios de citrato de fentanilo

Dr. Francisco Gonzalo Butrón-López,* Dr. Luis Arturo Gómez-Blanco,** Dr. Daniel Paz-García,*
Dr. Alberto Ávila-Castillo,* Dr. Francisco Javier Suárez-Serrano,* Dr. Javier García-Zarco*

* Anestesiólogo adscrito.
** R-III de Anestesiología.

Departamento de Anestesiología. Hospital General
"Tacuba", ISSSTE. México, D.F.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Francisco G. Butrón López.
Dpto. Anestesiología, Hospital General Tacuba
ISSSTE. Lago Ontario # 119 Col. Tacuba. CP 11410,
México, D.F. Tel. 5399-6199 Ext. 161.

Recibido para publicación: 27-01-04
Aceptado para publicación: 05-04-04

RESUMEN

Objetivo: Investigar si el uso de ketorolaco trometamina o parecoxib sódico como coadyuvantes de la anestesia general balanceada son seguros y disminuyen los requerimientos transoperatorios de citrato de fentanilo. **Material y métodos:** 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 ketorolaco trometamina, otro 40 mg de parecoxib sódico 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 fentanilo 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 ≥ 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 sódico y ketorolaco trometamina disminuyeron los requerimientos totales de fentanilo, pero sólo ketorolaco trometamina los disminuyó de una manera estadísticamente significativa ($p < 0.001$), de igual manera prolongó la analgesia en el postoperatorio inmediato ($p < 0.001$). **Conclusiones:** ketorolaco trometamina y parecoxib sódico mostraron su seguridad en el transoperatorio evaluada a través de las pruebas de coagulación y la cantidad del sangrado, pero sólo ketorolaco trometamina produjo una disminución estadísticamente significativa de los requerimientos de fentanilo en el transoperatorio y prolongó por más tiempo la analgesia en el postoperatorio inmediato.

Palabras clave: Coadyuvantes, anestesia general balanceada, ketorolaco trometamina, parecoxib sódico.

SUMMARY

Objective: To assess whether ketorolac tromethamine or sodium parecoxib as adjuvants to general surgery are safe and reduce intraoperative requirements of fentanyl citrate. **Material and methods:** Sixty adult pa-

tients receiving general balanced anesthesia were randomized into three groups, 20 each. Group I received 50 mg IV ketorolac tromethamine, Group II, 40 mg sodium parecoxib, and the control group received placebo. All patients had clotting tests performed before and 24 hours after surgery. During surgery, bleeding was measured, and blood pressure, heart rate, and fentanyl requirements in mg/kg were recorded. In the immediate post-operative period, the time for pain to fall under 5 in the visual analogue scale (VAS) was measured. **Results:** No group had changes in clotting tests. Throughout surgery, bleeding remained within acceptable ranges and vital signs were normal. Both drugs reduced total fentanyl requirements, but only ketorolac tromethamine reduced them in a statistically significant way ($p < 0.001$). Likewise, it prolonged analgesia in the immediate post-operative period ($p < 0.001$). **Conclusions:** Both ketorolac tromethamine and sodium parecoxib were demonstrated to be safe during surgery, but only ketorolac tromethamine achieved a statistically significant reduction in the intraoperative requirements of fentanyl and prolonged analgesia through the immediate post-operative period.

Key words: Adjuvants, general balanced anesthesia, ketorolac tromethamine, sodium parecoxib.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad una de las técnicas que se emplea con mayor frecuencia para administrar anestesia general es la que se conoce como *anestesia general balanceada*. El término y el concepto los introdujo Lundy⁽¹⁾ 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 al uso de nuevas drogas como son los tranquilizantes, inductores, opiáceos, anestésicos fluorados inhalados y relajantes musculares. De tal manera que hemos vuelto al concepto original de Lundy adaptándolo a las drogas anestésicas y sus coadyuvantes que utilizamos en la actualidad. La gran popularidad de la técnica se basa en que la administración de benzodiacepinas como medicación preanestésica y la dosis inicial del opiáceo como analgesia 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 para la anestesia general balanceada, fue desarrollándose la investigación acerca de las drogas con propiedades analgésicas y antiinflamatorias conocidos como antiinflamato-

rios no esteroideos (AINEs)⁽²⁾. Dentro de este grupo de drogas se encuentra el ketorolaco trometamina, el cual desde que se introdujo en la práctica clínica en 1990 mostró que poseía una potencia analgésica semejante a la de algunos opiáceos como la morfina y la meperidina⁽³⁻⁶⁾. Inicialmente se descubrió que los AINEs actuaban inhibiendo a la enzima ciclooxigenasa (COX) la cual cataliza el paso inicial del metabolismo del ácido araquidónico para la producción de las prostaglandinas⁽⁷⁻⁹⁾, las cuales sensibilizan a la aferente primaria en su porción periférica. Hoy sabemos que hay dos isoformas de la COX, conocidas como COX-1 y COX-2⁽¹⁰⁻¹²⁾. 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⁽¹³⁾. 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^(14,15). Lo anterior dio lugar al diseño de un nuevo grupo de AINEs conocidos como coxibs⁽¹⁶⁾, 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. Dentro de este grupo de los coxibs se encuentra el parecoxib sódico que es una prodroga del valdecoxib el cual tiene efectos analgésicos potentes^(17,18). Tanto el ketorolaco trometamina y el parecoxib sódico se pueden utilizar parenteralmente, lo cual facilita su empleo en el perioperatorio; sus perfiles farmacológicos se mencionarán posteriormente.

Por otro lado, la asociación de AINEs convencionales con opiáceos tanto en animales⁽¹⁹⁻²²⁾, como en el humano⁽²³⁻²⁵⁾ 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⁽²⁶⁾.

El efecto analgésico de ketorolaco trometamina y de parecoxib sódico, 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⁽²⁶⁾ en relación a la potenciación analgésica de la asociación de AINEs y opiáceos, abren el campo para investigar el uso potencial de los AINEs como coadyuvantes de la anestesia general balanceada. Permitiéndonos plantear la siguiente interrogante: ¿Será posible que la administración IV de 30 mg de ketorolaco trometamina o de 40 mg de parecoxib sódico como coadyuvantes de la anestesia general balanceada logren que se reduzcan los requerimientos totales transanestésicos del opiáceo fentanilo, y que la analgesia persista hasta el postoperatorio inmediato y que no alteren el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo parcial de tromboplastina (TPT)?

MATERIAL Y MÉTODOS

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 cirugías mayores 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 2 mg IV, 2) una dosis de fentanilo de $3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ como analgesia de base, 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) sevoflurano a concentraciones de 0.5 a 2.0 % y O_2 (3 L · min) inhalados, 6) en el transoperatorio las dosis subsecuentes de fentanilo IV en bolo se repitieron según los requerimientos del paciente. El grupo 1 que sirvió como control recibió el manejo anestésico anteriormente descrito y momentos 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 momentos antes de iniciar la anestesia se le administraron 30 mg de ketorolaco trometamina IV diluidos en solución fisiológica hasta hacer un volumen de 20 ml. El grupo 3 recibió el mismo manejo anestésico, pero momentos 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 qué grupo pertenecía cada uno de

los pacientes, y otro anestesiólogo distinto fue el que administró ya fuera cualquiera de los AINEs 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 fentanilo en el transoperatorio ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), 2) duración de la cirugía (min), 3) volumen del sangrado transoperatorio (ml), 4) presión arterial (mmHg) y frecuencia cardíaca antes de iniciar la anestesia (basal) y posteriormente para fines estadísticos cada 30 minutos durante el período transoperatorio, 5) tiempo de estancia en la sala de recuperación postanestésica (min), 6) tiempo (min) requerido en la sala de recuperación para que la intensidad del dolor postoperatorio fuera ≥ 5 en una escala visual análoga (EVA) de 0 a 10 en la que 0 = ausencia de dolor y 10 = el dolor más intenso, 7) cifras de TP y TPT (seg) antes y 24 horas después de la cirugía, 8) días de estancia en el hospital y 9) frecuencia de eventos adversos.

RESULTADOS

Las cifras de los resultados de todas las variables continuas se muestran como promedios \pm desviaciones estándar (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 ± 11 años, peso de 62 ± 7 kg, talla de 1.63 ± 0.1 metros. Las cifras de TP y TPT preoperatorias y a las 24 horas posteriores a la cirugía se muestran en el cuadro I, la prueba de t para muestras apareadas no encontró diferencias estadísticamente significativas entre el preoperatorio y el postoperatorio (para el TP el valor de P fue igual a 0.264 y para el TPT el valor de P fue igual a 0.880). 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 fentanilo que se les administró por vía IV como analgesia 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 fentanilo la cual fue en promedio de $75 \pm 25 \mu\text{g}$ por paciente, 16 pacientes recibieron una segunda dosis subsecuente de fentanilo la cual fue en promedio de $59 \pm 20 \mu\text{g}$ por paciente, y 4 sujetos requirieron de una tercera dosis subsecuente de fentanilo, la cual fue en promedio de $50 \pm 0 \mu\text{g}$ por paciente. La dosis total de fentanilo 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 fentanilo por kilogramo requerida para todo el período transoperatorio, la cual fue en este grupo de $5.185 \pm 0.810 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ (Figura 1). Las cifras de presión arterial se muestran en la figura 2. La frecuencia cardíaca en latidos por minuto de control (basal) fue de 80 ± 10 , a los 30' fue de $71 \pm$

Cuadro I. Pruebas de coagulación preoperatorias y a las 24 h 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
Ketorolaco	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

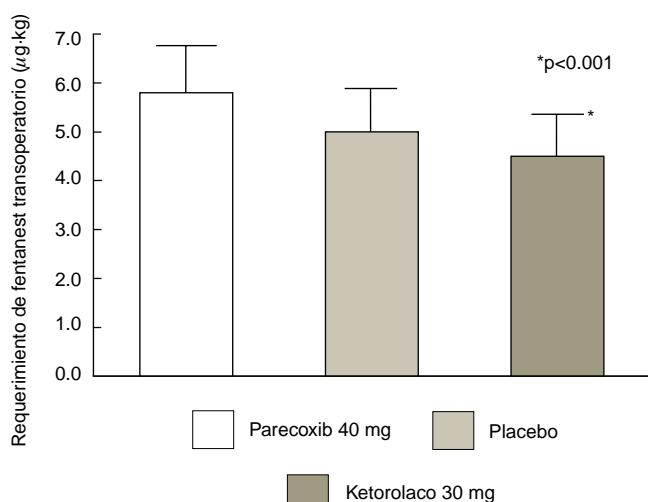


Figura 1. Se muestran los promedios ± DE de los requerimientos de fentanilo en el transoperatorio calculados como mg.kg^{-1} para todo el procedimiento quirúrgico. Las pruebas de ANOVA y t de Bonferroni encontraron que ketorolaco trometamina disminuye de una manera estadísticamente significativa los requerimientos de fentanest cuando se le comparó con parecoxib sódico y placebo. ($p < 0.001$). No se encontraron diferencias significativas entre parecoxib sódico y el placebo.

11, a los 60' fue de 69 ± 12 , a los 90' de 70 ± 7 , a los 120' de 70 ± 9 y a los 150' de 73 ± 3 . Como eventos adversos durante el transoperatorio en este grupo tratado con placebo solamente se observaron dos casos de bradicardia, uno de ellos se presentó en 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 fentanilo. El tiempo quirúrgico fue de 91 ± 23 (min), el sangrado transoperatorio fue de 128 ± 72 (ml), el tiempo en minutos en la sala de recuperación anestésica para que los sujetos manifestaran una intensidad del dolor ≥ 5 según la EVA fue de 18 ± 9 , el tiempo de estancia en recuperación fue de 75 ± 12 (min) y su estancia en hospitalización fue de 2.0 ± 0.0 días. El grupo 2 tratado con ketorolaco trometamina estuvo constituido por 16 mujeres y 4 hombres con edad promedio de 41 ± 13 años, peso de 63 ± 7 kg, talla de 1.54 ± 0.05 metros. Las cifras de TP y TPT se muestran en el cuadro I, cuando se compararon las cifras registradas en el preopera-

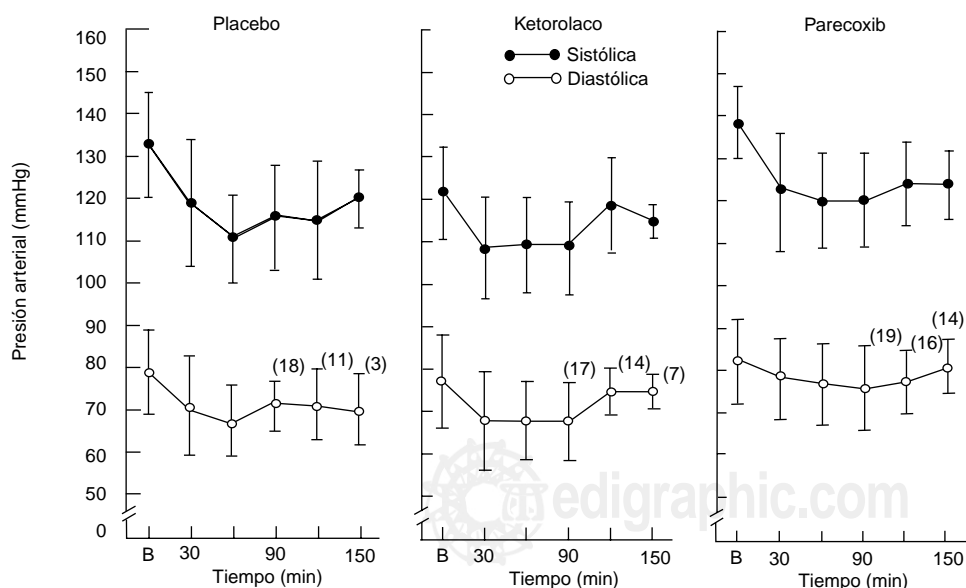


Figura 2. Se muestran los promedios ± DE de las cifras de presión arterial sistólica y diastólica durante el transoperatorio. En los tres grupos la presión arterial se mantuvo en rangos de normalidad, aunque en el grupo con parecoxib fueron ligeramente más altas.

torio 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 (rinoseptumplastías) no se incluyeron casos de amigdalectomías y 2 de ginecología. La dosis de fentanilo que se usó como analgesia 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 fentanilo, la cual fue en promedio de $77 \pm 30 \mu\text{g}$ por paciente, 8 pacientes requirieron de una segunda dosis subsecuente de fentanilo la cual fue de $59 \pm 18 \mu\text{g}$ por paciente, ningún sujeto de este grupo requirió de una tercera dosis subsecuente de fentanilo. La dosis total de fentanilo 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 fentanilo por kilogramo requerida para todo el período transoperatorio, la cual fue en este grupo de $4.313 \pm 1.10 \mu\text{gkg}^{-1}$ (Figura 1), la prueba de ANOVA y la t de Bonferroni para comparaciones múltiples encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon los requerimientos totales de fentanilo ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) de este grupo tratado con ketorolaco trometamina con los del grupo control y el de parecoxib sódico ($p < 0.001$). Las cifras de presión arterial las cuales se mantuvieron dentro de límites normales se muestran en la figura 2. La frecuencia cardíaca basal fue de 79 ± 12 , a los 30' de 72 ± 10 , a los 60' de 74 ± 10 , a los 90' de 73 ± 8 , a los 120' de 75 ± 5 , y a los 150' de 73 ± 3 . 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 ± 29 (min), el sangrado transoperatorio fue de 159 ± 103 (ml). El tiempo en la sala de recuperación postanestésica para que los pacientes de este grupo 2 manifestaran una intensidad del dolor ≥ 5 según la EVA fue de 50 ± 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 sódico ($p < 0.001$), el tiempo de estancia en recuperación fue de 86 ± 32 (min), y su estancia en hospitalización fue de 2.1 ± 0.7 días. El grupo 3 tratado con parecoxib sódico estuvo constituido por 11 mujeres y 9 hombres, con edad promedio de 46 ± 6 años, peso de 78 ± 13 kg y talla de 1.61 ± 0.1 metros. Las cifras de los TP y TPT se muestran en el cuadro I, cuando se compararon las cifras del TP preoperatorio con las del postoperatorio, la prueba de t para muestras apareadas no encon-

tró diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.249$) ni tampoco cuando se compararon las cifras del TPT ($p = 0.770$). 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 fentanilo que se usó como analgesia de base también fue de $3.0 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ y en promedio por paciente fue de 234 ± 38 mg; en este grupo 19 pacientes requirieron de una primera dosis subsecuente de fentanilo la cual fue en promedio de $112 \pm 31 \mu\text{g}$ por paciente, 16 pacientes requirieron de una segunda dosis subsecuente de fentanilo que fue de $94 \pm 39 \mu\text{g}$ por paciente, y 7 sujetos requirieron de una tercera dosis subsecuente de fentanilo que fue de $82 \pm 37 \mu\text{g}$ por paciente. La dosis total de fentanilo requerida por estos pacientes fue en promedio de $446 \pm 125 \mu\text{g}$. La dosis total de fentanilo en ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$) requerida para todo el período transoperatorio fue de $5.641 \pm 1.12 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ (Figura 1), las pruebas de ANOVA y t de Bonferroni no mostraron diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon estos promedios de requerimientos de fentanilo entre este grupo y el grupo control ($p > 0.10$). Las cifras de presión arterial se muestran en la figura 2. La frecuencia cardíaca basal fue de 81 ± 3 , a los 30' de 79 ± 11 , a los 60' de 76 ± 9 , a los 90' de 75 ± 12 , a los 120' de 79 ± 8 y a los 150' de 79 ± 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 a los 45 minutos del transoperatorio. El tiempo quirúrgico fue de 103 ± 33 (min), el sangrado transoperatorio fue de 288 ± 203 (ml); ningún paciente requirió del uso de naloxona para antagonizar los efectos del fentanilo. El tiempo en la sala de recuperación postanestésica para que los pacientes manifestaran una intensidad del dolor ≥ 5 según la EVA fue de 16 ± 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 sódico en este tiempo ($p > 0.10$); el tiempo de estancia en recuperación fue de 128 ± 46 minutos, y el de estancia en hospitalización de 2.3 ± 0.1 días.

DISCUSIÓN

Las características básicas de los perfiles farmacológicos de ketorolaco trometamina y parecoxib sódico que hacen posible su uso en el período transoperatorio son los siguientes. Ketorolaco trometamina es un AINE del grupo de ácidos heteroarilacéticos en donde están incluidos diclofenaco y tolmetin. 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 ketorolaco trometamina se une a proteínas, su volumen medio de distribución es de $0.15 \text{ L} \cdot \text{kg}$, casi la totalidad del fármaco circulante en plasma lo hace en forma de ketorolaco (96%) o su metabolito inactivo p-hidroxiketorolaco. 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 ketorolaco trometamina 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)⁽²⁾. Por otro lado, el parecoxib sódico es una prodroga amídica del valdecoxib, es un inhibidor específico de COX-2 para ser usado parenteralmente. El parecoxib sódico 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 2,384 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-glucurónido. El tiempo medio de eliminación es de 8 a 11 horas^(17,27).

El primer paso para proponer el uso de ketorolaco 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 AINEs, han mostrado que drogas como el ketorolaco trometamina utilizado por períodos cortos de tiempo para tratar el dolor postoperatorio generalmente no se asocian a daño gástrico y aunque los AINEs pueden llegar a provocar una disfunción plaquetaria dando como resultado un tiempo de sangrado prolongado, estas drogas no afectan la formación del coágulo⁽²⁸⁾. 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. 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, si el paciente está recibiendo heparina, o si hay anticoagulante presente en la circulación; sus valores normales son de 25 a 37 segundos⁽²⁹⁾. 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 $128 \pm 72 \text{ ml}$ (para un tiempo quirúrgico de $91 \pm 23 \text{ min}$), para el grupo de ketorolaco trometamina fue de $159 \pm 103 \text{ ml}$ (para un tiempo quirúrgico de $87 \pm 29 \text{ min}$) y para el grupo de parecoxib sódico de $288 \pm 203 \text{ ml}$ (para un tiempo quirúrgico de $103 \pm 23 \text{ min}$), 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 AINEs 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 AINEs como el ketorolaco trometamina sobre otros aspectos de la coagulación y por ejemplo el trabajo de Thwaites et al⁽³⁰⁾, investigó en pacientes quirúrgicos sometidos a anestesia general el efecto que tenía sobre la función plaquetaria la administración de 60 mg de ketorolaco trometamina o placebo en el transoperatorio, y aunque se sabía que ketorolaco trometamina 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 α_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⁽³¹⁾; 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 ketorolaco trometamina, la agregometría plaquetaria (AP) con adenosin difosfato, y la tromboelastografía (TEG) no se modificaron en ambos grupos, sin embargo, los niveles de tromboxano B₂ sérico (TxB₂) con el ketorolaco trometamina disminuyó de $106 \pm 96 \text{ ng} \cdot \text{ml}$ a $0.4 \pm 1.2 \text{ ng} \cdot \text{ml}$ ($p = 0.002$), 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 TxB₂. La otra variable crucial en nuestro estudio era evaluar la efectividad de los AINEs empleados como coadyuvantes de la anestesia general balanceada analizada a través de la disminución en los requerimientos de fentanilo para el transoperatorio, observamos que los requerimientos totales de fentanilo para el transoperatorio incluyendo a la dosis que sirvió como analgesia de base fueron para el grupo control de $320 \pm 58 \text{ mg}$, para el de ketorolaco trometamina de $273 \pm 78 \text{ mg}$ y para el de

parecoxib sódico de 446 ± 125 mg, lo anterior indicó que ketorolaco trometamina disminuyó en mayor grado los requerimientos de fentanilo, sin embargo, el grupo tratado con parecoxib sódico tenía un peso promedio de 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 fentanyl de cada paciente y lo dividimos entre el peso de cada uno de ellos con el fin de obtener los requerimientos totales de fentanilo por kilogramo para todo el transoperatorio; una vez eliminado ese sesgo, observamos que los requerimientos de fentanilo expresados en $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ para todo el transoperatorio fueron de 5.185 ± 0.810 para el grupo control, de 5.641 ± 1.125 para el parecoxib sódico y de 4.313 ± 1.106 para el ketorolaco trometamina. Las pruebas de hipótesis de ANOVA y t de Bonferroni indicaron que ketorolaco trometamina es el que produce una disminución estadísticamente significativa de los requerimientos de fentanest cuando se le comparó con el control y con parecoxib sódico y también indicaron que las diferencias encontradas entre el grupo control y el de parecoxib sódico no son estadísticamente significativas. 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 ketorolaco trometamina. 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 AINEs y los opiáceos⁽²⁶⁾, y quizá la diferencia entre los grupos

del presente estudio esté apoyada por los diferentes mecanismos de acción del ketorolaco trometamina⁽³²⁻³⁴⁾. Como quiera que sea, la presente investigación nos muestra la seguridad de ketorolaco trometamina y parecoxib sódico utilizados como coadyuvantes en la anestesia general balanceada, así como la mayor efectividad de ketorolaco trometamina 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 AINEs en el perioperatorio, el cual deberá seguir los lineamientos marcados por los estudios de farmacoepidemiología⁽²⁸⁾, 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 AINE, que tengan disfunción renal o que estén en hipovolemia, en ciertos tipos de cirugía como la amigdalectomía y en general en pacientes en estado crítico. Usarlos con precaución en pacientes seniles y en 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.

Agradecimientos: Damos las gracias al dibujante Felipe Ramírez Ramírez por el diseño gráfico de las figuras y al Grupo Roche Syntex por habernos proporcionado el ketorolaco trometamina.

REFERENCIAS

1. Lundy J. Balanced anesthesia. *Minn Med* 1925;8:399-403.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Vane J. Inhibition of prostaglandins synthesis as a mechanism of action for the aspirin-like drugs. *Nature* 1971;231:232-235.
8. Mizuno K, Yamamoto S, Lands W. Effects of non-steroidal antiinflammatory drugs on fatty cyclooxygenase and prostaglandin hyperperoxidase activities. *Prostaglandins* 1982;23:743-757.
9. Needleman P, Turk J, Jakschik B, et al. Arachidonic acid metabolism. *Annu Rev Biochem* 1986;55:69-102.
10. Hla T, Neilson K. Human cyclooxygenase-2 cDNA. *Proc Natl Acad Scie USA* 1992;89:7384-7388.
11. 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.
12. Vane J, Bakhle Y, Botting R. Cyclooxygenase 1 and 2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998;38:97-120.
13. Dewit D. Prostaglandin endoperoxide synthase regulation of enzyme expression. *Biochem Biophys Acta* 1991;1083:121-134.
14. Hay C, de Bellerche J. Carrageenan-induced hyperalgesia is associated with increased cyclooxygenase-2 expression in the spinal cord. *J Neuroreport* 1997;8:1249-1251.
15. 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.
16. Gajraj NM. Cyclooxygenase-2 Inhibitors. *Anesth Analg* 2003;96:1720-1738.
17. Cheer S, Gao K. Parecoxib (parecoxib sodium). *Drugs* 2001;61:1133-1141.
18. Hubbard R, Teeny S, Grossman E, et al. Preoperative administration of parecoxib sodium effectively reduce postoperative pain in bunionectomy patients (abstract). *Anesthesiology* 2001;95:A812.
19. López-Muñoz FJ, Villalón CM, Tarrón JA, et al. Analgesic interactions produced by combination of dypirone and morphine in the rat. *Proc West Pharmacol Soc* 1994;37:17-19.
20. 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.

21. Mares TJ, Pechman PS, Meller ST, et al. Ketorolac potentiates morphine antinociception during visceral nociception in the rat. *Anesthesiology* 1994;80:1094-1101.
22. Sandrini M, Vitale 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.
23. Weingart W, Sorkness C, Earhart R. Analgesia with oral narcotics and added ibuprofen in cancer patients. *Clin Pharmacol* 1985;4:53-58.
24. 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.
25. 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.
26. López-Muñoz FJ. Interacción analgésica de un AAIINE 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 pp 1-6.
27. 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.
28. Camu F, Lauwers MH, Vanlersberghe C. Side effects of NSAIDs and doping recommendations for ketorolac. *Acta Anesthesiol Belg* 1996;47:143-149.
29. Ezequiel MR. Manual de Anestesiología. Nuevos lineamientos de la American Society of Anesthesiologists (ASA). Current Clinical Strategies Publishing. Ed 2002-2003. México.
30. 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.
31. Rosenfeld BA, Faraday N, Campbell D, et al. Perioperative platelet reactivity and the effects of clonidine. *Anesthesiology* 1993;79:255-261.

