

Revista Mexicana de Anestesiología

Volumen 28
Volume

Número 1
Number

Enero, Marzo 2005
January-March

Artículo:

Analgesia preventiva del dolor postoperatorio con ketorolaco trometamina *versus* parecoxib sódico intramusculares en el preoperatorio y ketorolaco trometamina *versus* valdecoxib oral en el postoperatorio

Derechos reservados, Copyright © 2005:
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*

Analgesia preventiva del dolor postoperatorio con ketorolaco trometamina *versus* parecoxib sódico intramusculares en el preoperatorio y ketorolaco trometamina *versus* valdecoxib oral en el postoperatorio

Dr. Francisco Gonzalo Butrón-López,* Dr. Antonio Benigno Vázquez-Labastida,**
Dr. Alberto Ávila-Castillo,* Dra. María Patricia Mendoza-Ibarra,*
Dr. Francisco Javier Suárez-Serrano,* Dr. Javier García-Zarco*

* Médico adscrito al Departamento de Anestesiología.

** Residente de tercer año de Anestesiología.

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

Solicitud de sobretiros:

Dr. Francisco Gonzalo Butrón López.
Departamento de Anestesiología.
Hospital General "Tacuba", ISSSTE
Lago Ontario 119
Colonia Tacuba
Delegación Miguel Hidalgo
C.P. 11410, México, D.F.
Tel.: (55) 5399-6199 Ext. 161

Recibido para publicación: 27-01-04

Aceptado para publicación: 27-09-04

RESUMEN

Antecedentes: Dentro de las técnicas de analgesia preventiva para tratar el dolor postoperatorio, está incluido el uso de drogas analgésicas antiinflamatorias no esteroideas convencionales, y recientemente algunos de los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2. El presente estudio fue diseñado para comparar el efecto analgésico de ketorolaco trometamina *versus* parecoxib sódico/valdecoxib en el tratamiento del dolor postoperatorio empleando una técnica de analgesia preventiva. **Material y métodos:** Se estudiaron 60 pacientes adultos sometidos a diferentes tipos de cirugía, los cuales fueron divididos aleatoriamente en 2 grupos de 30 sujetos cada uno. A los pacientes del grupo 1, una hora antes de iniciar la anestesia se les administraron 30 mg de ketorolaco trometamina por vía intramuscular, y en el postoperatorio recibieron 10 mg de ketorolaco trometamina por vía oral cada 6 horas durante 48 horas. A los del grupo 2, una hora antes de iniciar la anestesia se les administraron por vía intramuscular 40 mg de parecoxib sódico (prodroga del valdecoxib), y en el postoperatorio recibieron por vía oral 40 mg de valdecoxib cada 12 horas durante 48 horas. Durante las primeras 48 horas del período postoperatorio, la intensidad del dolor se midió cada 8 horas utilizando una escala visual análoga (0 a 10); cuando la intensidad del dolor fue ≥ 5 se empleó un opioide de rescate. **Resultados:** El análisis de la varianza indicó que de las 8 a las 32 horas del período postoperatorio, el ketorolaco trometamina produjo una mayor disminución del dolor ($p < 0.01$) cuando se le comparó con la producida por el valdecoxib; en el grupo 2, el 20% de los pacientes requirió del opioide de rescate. **Conclusiones:** Con ketorolaco trometamina la analgesia alcanzada fue mayor y no requirió de opioide de rescate.

Palabras clave: Analgesia preventiva, ketorolaco, parecoxib, valdecoxib.

SUMMARY

Background. Among the preemptive analgesic techniques for postsurgical pain is the use of conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs and, recently, certain selective cyclooxygenase-2 inhibitors. This study compared the analgesic effect of ketorolac tromethamine *versus* parecoxib sodium or valdecoxib as a preemptive analgesic technique for the treatment of postsurgical pain. **Material and methods:** Sixty adult patients

undergoing different types of surgery were randomly assigned to one of two groups, 30 subjects each. Patients in Group 1 received 30 mg IM ketorolac tromethamine one hour before anesthesia. Postoperatively, they received 10 mg ketorolac tromethamine PO every 6 hours for 48 hours. Patients in Group 2 received 40 mg IM parecoxib sodium (valdecoxib pro-drug) one hour before anesthesia, followed after surgery by 40 mg valdecoxib PO every 12 hours for 48 hours. For the first 48 hours of the postsurgical period, pain intensity was measured every 8 hours using a visual analogue scale (0 to 10). When the intensity of pain was ≥ 5 , a rescue opioid was used. **Results:** Variance analysis indicated that, 8 through 32 hours after surgery, ketorolac tromethamine achieved less pain ($p < 0.01$) compared to valdecoxib; 20% of patients in Group 2 required opioid rescue medication. **Conclusions:** Ketorolac tromethamine provides better analgesia, with no need for rescue opioids.

Key words: Preemptive analgesia, ketorolac, parecoxib, valdecoxib.

INTRODUCCIÓN

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

La idea de *analgesia preventiva* nos conduce a pensar que probablemente el mejor momento para iniciar el control del dolor postoperatorio es en el preoperatorio. En general las habilidades y conocimientos de los anestesiólogos los ha convertido en los mejores especialistas para tratar el dolor postoperatorio. Como mencionamos anteriormente son varias las técnicas y drogas que se pueden emplear para tratar este tipo de dolor. En esta ocasión prestaremos atención a lo que está sucediendo en el campo de los AINEs, en el cual se han realizado investigaciones que indican que este tipo de medicamentos, además de su mecanismo de acción común, que es la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX), tienen otros mecanismos de acción diferentes⁽³⁻⁵⁾. Y por ejemplo en el caso del ketorolaco trometamina, es posible que otros de sus mecanismos de acción sea a través de la liberación de opiáceos endógenos^(6,7), y la síntesis de óxido nítrico también está involucrada en el efecto analgésico del mismo⁽⁸⁾. Por otro lado, actualmente se sabe que la COX es una isoenzima que se encuentra en dos formas conocidas como COX-1 y COX-2, la primera tiene la característica de ser constitutiva y la segunda es inducible por los procesos inflamatorios^(9,10). Lo anterior dio lugar al desarrollo de un nuevo grupo de dro-

gas analgésicas y antiinflamatorias conocidas como coxibs, que inhiben de manera más selectiva a la COX-2⁽¹¹⁾. Dentro del grupo de los coxibs tenemos al parecoxib sódico, el cual se encuentra disponible en ampollas de 40 mg para ser usado parenteralmente; una característica importante del mismo es que se trata de una prodroga del valdecoxib, lo cual significa que el parecoxib sódico por sí mismo no tiene ningún efecto inhibitorio sobre la COX-2, y por lo tanto tampoco posee efectos analgésicos, sino que después de su administración parenteral, prácticamente todo el parecoxib sódico es transformado a valdecoxib el cual es el que tiene los efectos farmacológicos de inhibición de la COX-2 y analgesia; la vida media plasmática de parecoxib es de 22 minutos⁽¹²⁾, después de la administración intramuscular (IM) de 20 mg de parecoxib sódico, la concentración máxima plasmática (C_{max}) de valdecoxib se alcanza en 1 hora. El valdecoxib es un inhibidor selectivo de COX-2, formulado para ser administrado por VO en tabletas de 40 mg, y su t_{1/2} de eliminación final es de 8 a 11 horas⁽¹³⁾. Los coxibs mencionados han sido empleados para tratar el dolor postoperatorio⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Por otro lado, el ketorolaco trometamina es un AINE que bloquea a las COXs de una manera no selectiva, posee un potente efecto analgésico y una acción antiinflamatoria moderada^(15,16). Al ketorolaco trometamina lo tenemos disponible en dos presentaciones, una de ellas es en ampollas de 30 mg para uso parenteral, después de la administración IM de 30 mg de ketorolaco trometamina la C_{max} plasmática se alcanza en 50 minutos; y la otra presentación es en tabletas de 10 mg para uso oral; su t_{1/2} de eliminación final es de 5.3 horas (rango de 2.4 a 9.4 horas)⁽¹⁷⁾. El ketorolaco trometamina también ha sido empleado para tratar el dolor postoperatorio^(15,16,18).

Los antecedentes anteriores sirvieron de base para el diseño del presente estudio, el cual está encaminado para comparar los efectos analgésicos del ketorolaco trometamina *versus* parecoxib sódico/valdecoxib para tratar el dolor postoperatorio empleando la técnica de analgesia preventiva; por tratarse de

pacientes quirúrgicos, la primera dosis de ketorolaco trometamina se administró por vía intramuscular (IM) una hora antes de iniciar la anestesia; y en el grupo en que se usó el valdecoxib por VO, la primera dosis de analgésico empleada fue de parecoxib sódico por vía IM una hora antes de iniciar la anestesia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 60 pacientes adultos de ambos sexos con edades de 18 a 60 años, con riesgo anestésico quirúrgico según la American Society of Anesthesiologists (RAQ-ASA) I a II, que fueron sometidos a cirugías mayores de las áreas de ginecología, cirugía general, ortopedia, urología y otorrinolaringología (en esta última área sólo se incluyeron casos de rinoseptumplastía, no se incluyeron casos de amigdalectomías) bajo anestesia general balanceada o bajo analgesia regional. Antes de las cirugías se les practicaron pruebas de coagulación, específicamente tiempo de protrombina (TP) y tiempo parcial de tromboplastina (TPT), para poder ser incluidos en el estudio se requería que los pacientes tuvieran estas pruebas de coagulación dentro de límites normales. Los pacientes fueron divididos aleatoriamente en 2 grupos de 30 individuos cada uno. El grupo 1, una hora antes de iniciar la anestesia recibió por vía IM una dosis de 30 mg de ketorolaco trometamina, transcurridas 6 horas después de la aplicación de esta primera dosis se continuó con 10 mg de ketorolaco trometamina VO cada 6 horas durante las primeras 48 horas del postoperatorio. El grupo 2, una hora antes de iniciar la anestesia recibió por vía IM una dosis de 40 mg de parecoxib sódico, transcurridas 12 horas después de la aplicación del parecoxib sódico se continuó con 40 mg de valdecoxib VO cada 12 horas durante las primeras 48 horas del postoperatorio. En ambos grupos, la intensidad del dolor fue medida con una escala visual análoga (EVA) del 0 al 10, en la que 0 = ausencia de dolor y 10 = el dolor más intenso, antes de iniciar el estudio, se instruyó a los pacientes acerca de la manera de usar la EVA para indicar la intensidad del dolor. Cuando la intensidad del dolor según la EVA era ≥ 5 se empleó un opioide de rescate (clorhidrato de nalbufina 5 a 10 mg IM). Las principales variables que se midieron o contaron fueron: 1) intensidad del dolor y su evolución durante las primeras 48 horas del postoperatorio (EVA), 2) la presión arterial (mmHg), 3) frecuencia cardíaca (latidos por minuto), 4) frecuencia respiratoria por minuto, 5) el tiempo de estancia (min) en la sala de recuperación postanestésica, 6) la frecuencia de eventos adversos (%), 7) la frecuencia (%) con la que se utilizó la medicación de rescate, 8) la apreciación global de la tolerancia con una escala en la que a) Excelente, sin efectos colaterales, b) Buena, efectos secundarios leves en los que no se requirió de un tratamiento específico para los efectos secundarios y c) Mala, presencia de efectos secundarios en los que se requirió de un tratamiento específico para los efectos secundarios. La intensidad del dolor y los signos vitales para fines estadísticos fueron registrados

inicialmente en la sala de recuperación una vez que los pacientes se encontraban conscientes o bien que había pasado el efecto del bloqueo regional, luego al ser dados de alta de la sala de recuperación y posteriormente cada 8 horas durante las primeras 48 horas del postoperatorio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Las variables marcadas con los números del 1 al 5 fueron consideradas como continuas y se les calcularon promedios y desviaciones estándar (DE).

Las variables marcadas con los números del 6 al 8 fueron consideradas como discontinuas y se les registró su frecuencia porcentual.

Para comparar los promedios de la intensidad del dolor entre ambos grupos en los diferentes tiempos, se empleó un análisis de la varianza (ANOVA); y para comparar la frecuencia con la que se tuvo que usar el opioide de rescate, se usó la prueba de Ji cuadrada (χ^2)⁽¹⁹⁾. Valores de $p \leq 0.05$ fueron considerados como estadísticamente significativos.

RESULTADOS

Los datos demográficos y los tipos de cirugías efectuadas se muestran en el cuadro I. En el grupo 1 tratados con ketorolaco trometamina, el tiempo promedio de las intervenciones quirúrgicas fue de 65 ± 28 (min), las cifras preoperatorias de TP fueron de 11.88 ± 0.75 (seg) y las de TPT de 29.86 ± 1.62 (seg), el tiempo de estancia en la sala de recuperación fue de 52 ± 12 (min). Los resultados del alivio del dolor según la EVA se muestran en la figura 1; cuando se compararon los promedios del grado de analgesia entre el grupo tratado con ketorolaco trometamina *versus* el de pa-

Cuadro I. Datos demográficos e intervenciones quirúrgicas.

	Ketorolaco trometamina	Parecoxib sódico/Valdecoxib
Mujeres/hombres	19/11	22/8
Edad (años)	40 ± 16	44 ± 15
Peso (kg)	74 ± 9	75 ± 11
Talla (cm)	160 ± 8	161 ± 6
Cirugías (Nº de casos):		
Cirugía general	9	9
Ortopedia	8	3
Otorrinolaringología	3	3
Ginecología	7	12
Urología	3	3

recobix/valdecoxib, la prueba de ANOVA mostró que de las 8 a las 32 horas del postoperatorio, el ketorolaco trometamina produjo una mayor disminución del dolor que la obtenida con el valdecoxib ($p < 0.01$); el grado de analgesia alcanzado por el ketorolaco trometamina *versus* el del parecoxib sódico al tiempo de recuperarse de la anestesia ($p = 0.562$) y al ser dados de alta de recuperación ($p = 0.316$) no mostraron diferencias estadísticamente significativas. En este grupo 1, durante el período de estudio los signos vitales se mantuvieron dentro de límites normales; no hubo necesidad de usar el analgésico opioide de rescate ($p < 0.001$), ni se observaron eventos adversos, por lo que la tolerancia fue registrada como excelente en todos los casos. En el grupo 2 tratado con parecoxib sódico/valdecoxib, el tiempo promedio de las intervenciones quirúrgicas fue de 72 ± 32 (min), las cifras preoperatorias de TP fueron de 11.69 ± 0.47 (seg) y las de TPT de 30.13 ± 1.66 (seg), el tiempo de estancia en la sala de recuperación fue de 69 ± 18 (min). Los resultados del alivio del dolor según la EVA se muestran en la figura 1. Durante el tiempo que duró el estudio, en este grupo 2 los signos vitales también se mantuvieron dentro de límites normales; en 6 pacientes (20%) hubo necesidad de usar el analgésico de rescate, el promedio de tiempo para que estos pacientes requirieran del analgésico de rescate fue de 10.6 ± 8 horas (rango de 1 a 24 horas), en 3 de estos pacientes la dosis de nalbufina fue de 10 mg, en 1 de 7 mg y uno requirió 3 dosis de nalbufina de 10 mg cada una; cuando se tuvo la necesidad

de usar el analgésico de rescate la intensidad del dolor según la EVA tuvo un rango de 5 a 8. En este grupo, como eventos adversos se tuvieron 2 casos de náuseas, en ellos se usó nalbufina, pero las náuseas se presentaron antes de la administración del opioide; en relación a la tolerancia, ésta fue considerada como excelente en el 83.3% de los casos y como buena en el 16.6%.

DISCUSIÓN

Si bien es cierto que el uso de AINEs en el período perioperatorio ha despertado cierto tipo de controversias, sobre todo derivadas por algunos de los efectos colaterales que estas drogas pueden llegar a producir, por ejemplo, los sangrados de tubo digestivo, la disfunción plaquetaria o daños renales⁽²⁰⁾, no debemos olvidar que dichos eventos adversos suelen ocurrir por lo general con el uso crónico de dichas drogas para tratar por ejemplo padecimientos reumáticos, y que habitualmente no los observamos cuando las administramos por períodos muy cortos de tiempo como suele ser los que empleamos para el tratamiento del dolor postoperatorio. Por otro lado, como lo indica Tamariz-Cruz⁽²¹⁾ al revisar los mecanismos fisiológicos de la modulación del dolor agudo postoperatorio, los AINEs como el ketorolaco trometamina y el parecoxib sódico son los que tienen una alta probabilidad de prevenir el dolor postoperatorio. Además los estudios de farmacoepidemiología⁽²²⁾ nos muestran guías para elegir a los pacientes en los que está indicado el uso de AINEs en el perioperatorio, por ejemplo: deben ser pacientes quirúrgicos de bajo riesgo, sin antecedentes de sangrado de tubo digestivo, que no tengan disfunción plaquetaria o renal, ni pruebas de coagulación alteradas como son el TP y TPT, que no tengan hipovolemia, que no estén tomando crónicamente otros AINEs; no se recomienda su uso en ciertos tipos de cirugía como la amigdalectomía y en general en pacientes en estado crítico. Pero pensemos en que hay un gran número de pacientes quirúrgicos de bajo riesgo, incluyendo al cada vez mayor grupo de pacientes sometidos a cirugía ambulatoria, que se van a casa el mismo día de la operación, en quienes los opioides pueden provocar eventos adversos indeseables como la somnolencia, náusea, vómito, íleo, depresión respiratoria y disfunción vesical.

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

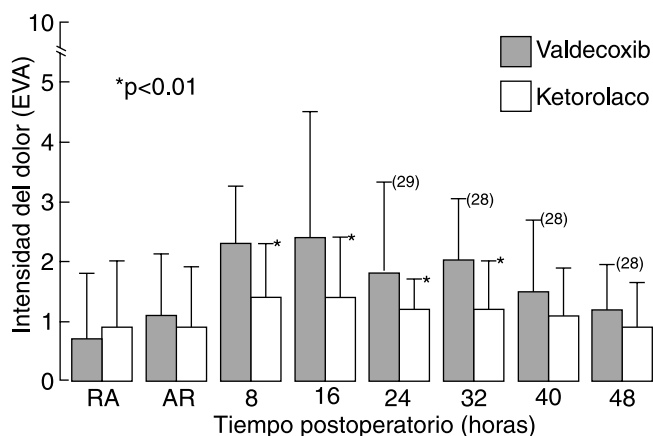


Figura 1. Se muestran los promedios \pm DE de la intensidad del dolor según la EVA. RA = Recuperación de la anestesia, AR = Alta de recuperación. La prueba de ANOVA mostró que el ketorolaco trometamina produjo un mayor grado de analgesia en el período comprendido de las 8 a las 32 horas del postoperatorio ($p < 0.01$). En los demás tiempos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

endógenos, en especial los que activan a receptores κ ^(6,7) y también contribuye a la síntesis local de óxido nítrico⁽⁸⁾. Además se sabe que a diferencia de los coxibs como el valdecoxib, los AINEs convencionales inhiben tanto a COX-1 como a COX-2^(11,23), y se ha hipotetizado que los inhibidores selectivos de COX-2 ofrecen las ventajas de los AINEs convencionales, pero no afectan la protección gastrointestinal o la homeostasis⁽²⁴⁾. Evidencias clínicas como la presente nos induce a que no analicemos la seguridad y eficacia de los AINEs de una manera simplista que implique solamente a la síntesis de prostaglandinas, pues hay otros factores farmacodinámicos de importancia⁽²⁵⁾. Pero también el campo de las COXs se está ampliando, y actualmente se ha postulado que durante la fase de resolución de los procesos inflamatorios se produce una proteína que puede considerarse como una tercera isoforma de la COX y se le ha dado el nombre de COX-3⁽²⁵⁾. Por último, aunque valdecoxib⁽¹³⁾

y parecoxib sódico⁽¹⁵⁾ han resultado ser útiles en el tratamiento del dolor postoperatorio, concluimos que su efectividad es superada por la de ketorolaco trometamina; sin embargo, el potencial benéfico de los coxibs se ha hecho patente a través de la menor frecuencia de eventos adversos cuando se usan por períodos prolongados⁽²⁶⁾, y sus direcciones futuras en investigación abarcan campos como la enfermedad de Alzheimer, cánceres de colon, recto, esófago y mama⁽²⁷⁾, pero estas consideraciones rebasan los propósitos del presente trabajo.

AGRADECIMIENTOS

Damos las gracias a la Dra. Marlene Llopiz por la traducción del resumen al inglés, al Dibujante Felipe Ramírez R. por el diseño gráfico de la figura, y al Grupo Roche –Syntex por habernos proporcionado el ketorolaco trometamina.

REFERENCIAS

- Laurito CE. Pain: physiology and pharmacology. In: Winberg GI, ed. Basic science review of anesthesiology. New York; McGraw-Hill International Edition, 1997: 173-185.
- Gaeta RR, Brose WG. Tratamiento del dolor. En: Morgan GE, Mikhail MS, eds. Anestesiología Clínica. México; El Manual Moderno, 1995:327-345.
- Malmberg AB, Yaksh TL. Antinociceptive actions of spinal nonsteroidal anti-inflammatory agents on the formalin test in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;263:136-146.
- McCormack K. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and spinal nociceptive processing. *Pain* 1994;39-43.
- Brune K, Menzel-Soglowek S, Zeilhofer HU. Differential analgesic effects of aspirine-like drugs. *Drugs* 1992;44(Suppl 5):52-59.
- Domer F. Characterization of the activity of ketorolac in mice. *Eur J Pharmacol* 1990;177:127-135.
- Tripathi A, Welch SP. Blockade of the antinociceptive activity of centrally administered ketorolac by nor-binalorphimine. *Eur J Pharmacol* 1995;278:27-32.
- Granados-Soto V, Flores MFJ, Castañeda HG, et al. Evidence of the involvement of nitric oxide in the antinociceptive effect of ketorolac. *Eur J Pharmacol* 1995;277:281-284.
- Xie W, Chipman JG, Robertson DL, et al. Expression of mitogen-response gene encoding prostaglandin synthase 1 regulated by mRNA splicing. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:2692-2696.
- Hla T, Neilson K. Human cyclooxygenase-2 cDNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:7384-7389.
- Laneville O, Breuer D, Dewitt D, et al. Differential inhibition of human prostaglandin endo-peroxide H synthases-1 and 2 by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;271:927-934.
- Cher SM, Goa KL. Parecoxib (Parecoxib Sodium). *Drugs* 2001;61:1133-1141.
- Ormrod D, Wellington K, Wagstaff A. Valdecoxib new drug profile. *Drugs* 2002;62:2059-2071.
- Desjardins PJ, Grossman EH, Kuss ME, et al. The injectable cyclooxygenase-2 specific inhibitor parecoxib sodium has analgesic efficacy when administered preoperatively. *Anesth Analg* 2002;93:721-727.
- Yee JP, Koshiver JE, Allbone C, et al. Comparison of intramuscular ketorolac tromethamine and morphine sulfate for analgesia of pain after surgery. *Pharmacotherapy* 1986;6:253-261.
- 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.
- Insel PA. Analgésicos-antipiréticos, antiinflamatorios y fármacos antigotosos. En: Hardman JG, Limbird LE, eds. Goodman & Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Vol. 1. México; McGraw-Hill Interamericana, 1996:682-683.
- Estenne B, Julien M, Charieux, et al. Comparison of ketorolac, pentazocine, and placebo in treating post-operative pain. *Curr Ther Res* 1988;43:1173-1182.
- Glantz SA. Primer of Biostatistics: The Program. Version 4.0. New York; McGraw-Hill Co.,1997.
- Souter AJ, Fredman B, White P. Controversies in the perioperative use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Anesth Analg* 1994;79:1178-1190.
- Tamariz-Cruz O. Control del dolor agudo postoperatorio. Lineamientos generales. En: Jáuregui FLA, Tamariz-Cruz O, Zaragoza DJC, eds. Manual de Anestesiología. México; El Manual Moderno. 2001: 663-675.
- Camu F, Lauwers MH, Vanlersberghe C. Side effects of NSAIDs and dosing recommendations for ketorolac. *Acta Anesthesiol Belg* 1996;47:143-149.
- O'Neill G, Mancini J, Kargman S, et al. Overexpression of human G/H synthase-1 and 2 by recombinant vaccinia virus: inhibition by nonsteroidal anti-inflammatory drugs and biosynthesis of 15-hydroxyeicosatetraenoic acid. *Mol Pharmacol* 1994;37:179-186.
- Dewitt D. COX-2 selective inhibitors the new super aspirins. *Mol Pharmacol* 1999;55:625-631.
- Chandrasekharan NV, Dai H, Ross KLT, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesics/antipyretic drugs: cloning structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:13926-13931.
- Peura D. Gastrointestinal safety and tolerability of non selective anti-inflammatory agents and cyclooxygenase-2-selective. *Cleve Clin J Med* 2002;69(Suppl 1):S-131-139.
- Gajraj NM. Cyclooxygenase-2 Inhibitors. *Anesth Analg* 2003;96:1729-1738.