

Efecto de la Premedicación con Celecoxib en Dolor Postoperatorio y en los Tiempos de Recuperación después de Cirugía Ambulatoria: Estudio de Dosis

Efficacy of Celecoxib Premedication on Postoperative Pain and Recovery Times after Ambulatory Surgery: A Dose-ranging Study

Alejandro Recart, MD*, Tijani Issioui, MD*, Paul F. White, PhD*, MD, Kevin Klein, MD*, Mehermoor F. Watcha, MD*, Louis Stool, MD*, y Mary Shah, MD*.

Resumen

Recientemente la FDA aumento la recomendacion acerca de la dosis de celecoxib, desde 200 a 400 mg para manejo de dolor agudo. Hasta hoy, no hay estudios que hayan directamente comparado la eficacia analgesica de diferentes dosis de celecoxib para la prevencion del dolor agudo postoperatorio. Este estudio prospectivo, controlado, y doble ciego, comparo dos diferentes dosis de celecoxib oral, 200 y 400 mg administrados como premedicacion a pacientes ambulatorios sometidos a cirugía otorrinolaringologica (ORL). Un total de 93 pacientes sanos fueron asignados a uno de tres diferentes grupos de estudio: Grupo Control (Placebo, n=30), Grupo Celecoxib 200 mg (n=30), y Grupo Celecoxib 400 mg (n=33). La droga en estudio fue administrada via oral 30-45 min antes de la cirugía, y todos los pacientes recibieron la misma tecnica de anestesia general. Durante el periodo postoperatorio se midieron: los tiempos de recuperacion, la necesidad de analgesia de rescate, el indice de calidad de recuperacion (0-100), el indice de satisfaccion del paciente con respecto a su manejo del dolor (0-100), y tambien presencia de efectos adversos. El dolor se midio tanto en la unidad de recuperacion inmediata como en sala, y tambien a las 24 hrs del postoperatorio usando una escala verbal analoga (VAS), donde 0= sin dolor, a 10= el peor dolor imaginable. La dosis de celecoxib de 400 mg fue significativamente mas efectiva que la dosis de 200 mg (y que placebo) en reducir el dolor postoperatorio y la necesidad de analgesicos opioides de rescate. Ambas dosis fueron tambien mejores que placebo en reducir los requerimientos de fentanyl durante el postoperatorio. La dosis mas alta de celecoxib tambien redujo el porcentaje de pacientes que refirieron dolor severo luego del alta. (6% vs 30% en el grupo Control). Sin embargo, no se observaron diferencias entre los grupos con respecto a tiempos de recuperacion y otras variables secundarias luego del alta. Se concluye que la premedicacion con 400 mg de celecoxib oral fue mas efectiva que 200 mg en reducir el dolor severo y la necesidad de analgesia durante el postoperatorio de cirugía ORL.

Abstract

Recently the FDA increased the celecoxib dosage recommendation from 200 mg to 400 mg for acute pain management. To date, no studies have directly compared the analgesic efficacy of different doses of celecoxib for the prevention of postoperative pain. This prospective, double-blind placebo-controlled study compared oral celecoxib 200 mg to 400 mg when administered for premedication of outpatients undergoing minor ENT surgery. A total of 93 healthy outpatients undergoing ENT surgery were assigned to one of three study groups: Control (Placebo, n=30), Celecoxib 200 mg (n=30), or Celecoxib 400 mg (n=33). The study drug was given orally 30-45 min prior to surgery and all patients received a standardized general anesthetic technique. During the postoperative period, recovery times, the need for rescue analgesics, quality of recovery (0-100), patient satisfaction with pain management (0-100), and side effects were recorded. Pain was assessed using a verbal rating scale (VRS), with 0=none to 10=worst imaginable in the Phase I (PACU) and II (DSU) recovery areas, and at 24 h after surgery. Celecoxib, 400 mg, was significantly more effective than 200 mg (and placebo) in reducing postoperative pain and the need for opioid analgesic medication. Both celecoxib 200 mg and 400 mg were more effective than placebo in reducing the postoperative fentanyl requirement (74 67 and 56 62 g vs 120 86 g, respectively). The higher dose of celecoxib also reduced the percentage of patients with severe pain at discharge (6% vs 30% in the Control group). However, no differences were observed between the three study groups with respect to recovery times and secondary outcome variables during the postdischarge period. We conclude that oral premedication with celecoxib 400 mg was more effective than 200 mg in reducing severe postoperative pain and the need for rescue analgesic medication in the early postoperative period.

* Department of Anesthesiology and Pain Management, University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas, TX
Trabajo publicado en ANESTHESIA & ANALGESIA JUNIO 2003;96:1631-5

Introducción

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) se han venido usando como parte del enfoque multimodal para mejorar el manejo del dolor postoperatorio luego de cirugía ambulatoria (1). Existe controversia acerca del uso de los tradicionales AINEs no selectivos (2). Estos fármacos bloquean la síntesis de prostaglandinas inhibiendo ambas enzimas ciclooxigenasas: la tipo 1 (COX-1) y la inducible ciclooxigenasa 2 (COX-2). Como resultado, el uso de AINEs en el perioperatorio ha sido limitado debido a la posibilidad de afectar negativamente la función plaquetaria (sangrado operatorio, sangrado de la mucosa gástrica), (3,4) y deterioro de la función tubular renal (5).

Los antiinflamatorios COX-2 específicos se han introducido a la práctica clínica como alternativas a los AINEs no selectivos porque producirían similar efecto analgésico, pero sin los efectos adversos en la hemostasia (6,7). El Celecoxib, uno de los AINEs a COX-2 específicos, ha demostrado tener un efecto comparable al acetaminofeno (8), pero menos efectivo que el rofecoxib en cuanto a la prevención del dolor postoperatorio (7-10). Sin embargo, esos estudios compararon dosis de 200 mg de celecoxib con 50 mg de rofecoxib. Recientemente, la FDA aumentó la recomendación de dosis de celecoxib para dolor agudo a 400 mg. Hasta ahora, no se han publicado estudios controlados que hayan comparado directamente la eficacia analgésica de las dos dosis de celecoxib en dolor postoperatorio.

Por lo tanto, este estudio prospectivo, controlado, a doble ciego fue diseñado para comparar 200 mg de celecoxib oral vs 400 mg como premedicación anestésica en pacientes ambulatorios sometidos a cirugía ORL. La hipótesis a evaluar fue que la dosis más alta de celecoxib disminuiría más eficientemente el dolor postoperatorio y reduciría el consumo de analgésicos de rescate que la dosis de 200 mg. Un objetivo secundario fue evaluar si es que el celecoxib podría tener algún efecto en cuanto a la recuperación global postoperatoria y también la satisfacción del paciente en cuanto a su manejo del dolor.

Métodos

Después de obtener aprobación del comité de ética de la institución (University of Texas Southwestern Medical Center en Dallas), 93 pacientes ASA I y II (rango de edad 19 a 75 años) fueron enrolados para este estudio y firmaron el consentimiento informado. Todos los pacientes fueron ubicados en los distintos grupos de estudio de acuerdo a un protocolo randomizado doble ciego y controlado por placebo. Los pacientes fueron excluidos del estudio si se encontraban recibiendo analgésicos dentro de las 12 previas al ingreso, si presentaban embarazo, lactancia, tenían historia de abuso de alcohol o drogas, o antecedentes

de alergias a AINEs, enfermedades renales, hepáticas, o cardiovasculares.

En el preoperatorio, se evaluaron dolor y náusea basales usando escalas visuales análogas (VAS) en que se definió como 0 = nada, hasta 10 = el peor dolor imaginable. Los pacientes se asignaron aleatoriamente a uno de los tres grupos de estudio: Control (Vitamina C, n=30), Celecoxib 200 mg (n=30) o Celecoxib 400 mg (n=33). Los medicamentos a estudiar fueron preparados en el pabellón de acuerdo a un esquema aleatorio generado por computadora y fueron administrados como premedicación anestésica aprox. 30 min previo a la cirugía. Los pacientes, investigadores y aquellas personas involucradas en el cuidado anestésico de los pacientes eran "ciegos" al contenido de la premedicación.

Antes de abandonar la zona del preoperatorio, a los pacientes además se les administró midazolam en dosis de 20 µg·kg⁻¹·EV. Una vez en pabellón, la inducción anestésica se realizó con propofol, 2 mg·kg⁻¹ EV, y remifentanil 0.5 µg·kg⁻¹ EV. Rocuronio, 0.6 mg·kg⁻¹ se usó como relajante muscular. La mantención de la anestesia se hizo con desflurane, (4%) combinado con una mezcla de aire (0.5 L·min⁻¹) y oxígeno (0.5 L·min⁻¹) junto con una infusión continua de remifentanil, 0.1 µg·kg⁻¹·min⁻¹. La concentración inspirada de desflurano y la infusión de remifentanil fueron modificadas en rangos de 2 a 6% y 0.06 a 0.2 µg·kg⁻¹·min⁻¹, respectivamente, para mantener las presiones arteriales medias y la frecuencia cardíaca en rangos dentro del 15% de los valores basales. Al final de la cirugía, el bloqueo neuromuscular fue revertido con edrofonio, en dosis de 50 a 80 mg EV, y atropina, 0.5-0.8 mg EV, y el resto de las drogas fueron discontinuadas.

Durante el período postoperatorio uno de los investigadores registró los tiempos de despertar, (apertura de ojos, respuesta a la voz) y orientación al medio, en intervalos de 1 min luego de terminada la anestesia. Los pacientes evaluaron sus respectivos scores de dolor y náusea usando la escala visual análoga de 11 pts. Estos valores se registraron en intervalos de 30-min y siempre que fue necesario administrar algún analgésico (o antiemético) de rescate, ya sea en la sala de recuperación o en la pieza de los pacientes. Si algún paciente refería un score de dolor de 6 o más se consideró que tenía dolor severo. Los pacientes con dolor moderado a severo (VAS>3) recibieron bolos de fentanyl de 25g EV como rescate. En caso de scores de dolor menos severo, 2-3, el rescate oral consistía en comprimidos de hidrocodona (5 mg) y acetaminofeno (500 mg). Si los pacientes presentaban náusea o vómitos eran tratados con ondansetron, 4 mg EV, y si los síntomas persistían, se administraba prometazina, en bolos de 6.25 mg EV. Todos los síntomas y drogas usadas durante el postoperatorio fueron registradas. También se anotaron los tiempos de permanencia en las diferentes salas de recuperación así como también el tiempo exacto en que los pacientes fueron

datos de alta. Para establecer en forma precisa si el paciente estaba en condiciones de alta, necesitaba estar completamente despierto y alerta, deambulando, con los signos vitales estables, y si presentaba dolor o náusea, que esto fuera controlable con medicación oral (8). Finalmente, se realizó seguimiento vía encuesta telefónica a todos los pacientes, a las 24 hrs. de la cirugía. Se les preguntó acerca del número de comprimidos analgésicos que usaron luego del alta. También se estableció la ocurrencia o no de dolor importante o de náuseas o presencia de otras posibles complicaciones. Se realizó una encuesta de satisfacción a los pacientes, pidiéndoles que evaluaran su conformidad con el tratamiento recibido y con su recuperación en general (0= pobre a 100=excelente).

Análisis Estadístico

Este estudio fue diseñado para evaluar la capacidad de esta droga, administrada previo a la inducción de la anestesia, de eventualmente reducir el dolor postoperatorio. Por lo mismo, endpoints más estrictos, como diferencias en intensidad de dolor o alivio de dolor en el tiempo, o rapidez de alivio de dolor, no fueron medidos. La eficacia analgésica de la droga en estudio fue medida comparando la cantidad de dosis de droga de rescate requerida en cada grupo.

Los endpoints primarios fueron entonces la dosis de fentanyl usada durante el postoperatorio inmediato y también el máximo dolor referido por los pacientes antes de que se les administrara algún analgésico de rescate. Endpoints secundarios fueron los tiempos de recuperación, la satisfacción del paciente y la calidad de la recuperación. Una estimación de poder estadístico realizada a priori estimó que 30 pacientes se necesitaban en cada grupo. Esto basado en las siguientes presunciones:

- 1) El promedio y la desviación standard de la dosis de rescate de fentanyl en el grupo placebo serían similares a las que se han publicado en estudios similares en población similar (8, 9,11).
- 2) Una reducción significativa de un punto de vista clínico en cuanto a la cantidad de opioide de rescate con celecoxib 400 mg debería ser similar a la reportada con 50 mg de rofecoxib (9).
- 3) Una estimación de error Tipo I de 0,167 .
- 4) Poder = 80%.

El análisis de la información recogida se realizó con el software Statview ® para Windows, versión 5.0.1 Las variables continuas, distribuidas normalmente, fueron analizadas usando análisis de varianza de una vía (ANOVA) y si se encontraban diferencias significativas, se aplicó el test de Student para comparaciones intergrupales. Variables continuas no normlmente distribuidas (scores de dolor) fueron analizadas usando análisis de varianza con método

Kruskal Wallis, y si se encontraban diferencias significativas, se usó el test de U de Mann Whitney para diferencias intergrupales. Variables de tipo categórico, fueron analizadas usando el test de Chi-cuadrado con corrección de Fisher en caso necesario. Los datos se presentan como promedios SD para los de distribución normal, medianas y rangos para datos de distribución no normal, números y porcentajes. Un valor de p de <0.05 se consideró como estadísticamente significativo.

Resultados

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tres Grupos con respecto a edad, sexo, tipo y duración de la cirugía y anestesia, ni con respecto a las dosis totales de desflurano o remifentanil administrados durante la cirugía (Tabla 1). Los niveles basales de dolor y náusea también fueron comparables. Tampoco se encontraron diferencias significativas en los tiempos medidos entre el fin de la anestesia y apertura ocular, respuesta a las órdenes verbales u orientación temporoespacial (Tabla 2). Además, no se observó diferencia en los tiempos de estadía, tanto en recuperación inmediata como en sala, ni en el tiempo requerido para cumplir los criterios de alta (Table 2). La dosis total de fentanyl usada como rescate en la unidad de recuperación fue significativamente menor en ambos grupos celecoxib, que en el grupo placebo y también fue menor en el grupo de 400 mg comparado con el grupo de 200 mg (Tabla 2). La proporción de pacientes que refirió dolor severo (VAS >6) durante el período postoperatorio fue también significativamente menor en el grupo de celecoxib 400 mg, comparado con los otros grupos del estudio. Además, los scores de dolor más alto fueron significativamente menores en el grupo de celecoxib 400 mg comparado con placebo. Sin embargo, las diferencias en dolor máximo entre los grupos que usaron celecoxib no alcanzaron diferencia estadística. No hubo diferencia estadística entre grupos en cuanto al tiempo para el primer recate analgésico o en los scores de náusea previos al alta (Tabla 2).

Los scores de dolor máximo registrados después del alta hospitalaria no mostraron diferencias entre grupos (Tabla 3). Sin embargo, el numero total de comprimidos analgésicos usados en las primeras 24 hrs. post-quirúrgicas fue significativamente menor en el grupo de celecoxib 400 mg, comparado con los otros dos grupos. Finalmente, las diferencias encontradas en las menores necesidades de analgesia de rescate no se reflejaron en menores tiempos de alta hospitalaria, ni tampoco en la satisfacción de los pacientes o en la calidad global de su recuperación. (Tablas 2 y 3).

TABLA I. Características de los pacientes, tipo de cirugía, tiempos quirúrgicos y anestésicos, dosis de drogas usadas en el intraoperatorio‡

	Placebo	Celecoxib (200 mg)	Celecoxib (400 mg)
Número (n)	30	30	33
Edad (años)	46 ±13	39 ±13	42 ±15
Peso (kg)	80 ±22	78 ±22	88 ±20
Sexo (M/F) (n)	18 / 12	15 / 15	22 / 11
Procedimientos quirúrgicos (n)			
Etmoidectomía	8	7	7
Adenoidectomía	9	11	11
Laringológicos	13	12	15
Tiempo quirúrgico (min)	72 ±35	69 ±39	64 ±42
Tiempo anestésico (min)	91 ±36	90 ±40	86 ±44
Remifentanil intraoperatorio (g)	1007 ±459	836 ±430	837 ±511
Concentración End-tidal de desflurano(%)	4.3 ±0.8	4.2 ±1.2	3.9 ±0.7

‡Valores son promedios ± SD o números (n)

TABLA II: Tiempos de recuperación, tiempo de primer rescate analgésico, scores de dolor y náusea del postoperatorio‡

	Placebo	Celecoxib (200 mg)	Celecoxib (400 mg)
Tiempo desde el fin de la cirugía hasta:			
Apertura ocular (min)	8 ±5	8 ±5	6 ±4
Obedece ordenes (min)	11 ±6	13 ±7	8 ±4
Orientación temporoespacial (min)	14 ±8	15 ±9	12 ±5
Tiempo de recuperación en (min)			
Unidad de recuperación inmediata	69 ±24	62 ±27	62 ±26
Sala (min)	85 ±39	90 ±60	81 ±68
Tiempo para 1er rescate analgésico (min)	40 ±39	41 ±20	34 ±36
Dolor máximo en recuperación (0-10) (n)	5 (2-8)	5 (0-10)	4 (2-6)*
Pacientes con dolor severo [n (%)]	9 (30)	11 (37)	2 (6)* †
Score de náusea (0-10) (n)	2 ±2	2 ±2	2 ±2
Fentanyl en recuperación (mg)	120 ±86	74 ±67*	56 ±62*†
Alcanza criterios de alta (min)	141 ±50	128 ±26	119 ±48

‡ Valores son promedios ± SD, medianas (rang0) y porcentajes (%)

*P<0.05, versus grupo placebo † P<0.05, versus celecoxib 200 mg

TABLA III: Dolor, requerimientos de analgesia, satisfacción del paciente y calidad de la recuperación[‡]

	Placebo	Celecoxib (200 mg)	Celecoxib (400 mg)
Pacientes con dolor severo post- alta (n)	2 (0-10)	2 (0-6)	2 (0-5)
Analgésicos orales (dosis)			
En el hospital (n)	2 (0-6)	2 (0-5)	0 (0-2.5)*
24 h post cirugía (n)	3 (0-7)	2.5 (0-5.5)	1 (0-3)*†
Satisfacción con el manejo del dolor (n)§	93±7	93±8	95±6
Calidad de la recuperación (n)#	90±12	91±14	94±5

‡ Valores son promedios ± SD, medianas (rango) y numeros (n)

*P<0.05, versus grupo placebo † P<0.05, versus celecoxib 200 mg and numbers

§ Satisfacción (0= insatisfecho a 100= altamente satisfecho)

Score de calidad de la recuperación: 0=pobre a 100=excelente

VAS= Escala visual analoga de dolor 0= sin dolor a 10= el peor dolor imaginable

Discusión

Este estudio demuestra que la administración preoperatoria de 400 mg de celecoxib oral produjo mejor analgesia postoperatoria que 200 mg, sin mejorar los tiempos de alta ni los índices de satisfacción en este grupo de pacientes ambulatorios sometidos a cirugía ORL. Mientras celecoxib en dosis de 200 mg si fue efectivo en reducir el consumo de fentanyl, (endpoint primario en este estudio), esto no influyó significativamente en otras mediciones de outcome como los scores de dolor máximo, tiempo de recuperación, satisfacción o calidad de la recuperación. Aunque el consumo promedio de desflurano y remifentanil fue levemente menor en el grupo con mayor dosis de celecoxib, estas diferencias no alcanzaron significación clínica ni estadística. Aún más, esto tampoco significó menores tiempos de recuperación. Aún cuando estas diferencias se hicieran estadísticamente significativas al aumentar el tamaño de los grupos, probablemente tampoco se notaría diferencia desde el punto de vista clínico (por ejemplo estadía hospitalaria acortada).

Este estudio de dosis no fue diseñado para alcanzar diferencias estadísticas para outcomes secundarios, y nuestros hallazgos sugieren un bajo poder estadístico para detectar estas diferencias. Es interesante hacer notar que similar divergencia entre scores de dolor y consumo de opioides fue reportada en una reciente revisión sistemática por Hyllested et al (13) en 6 de 33 estudios en que comparaba el acetaminofeno vs otros AINEs. De todas maneras, lo encontrado en el presente estudio claramente apoya la decisión de la FDA de incrementar la dosis de celecoxib para dolor agudo de 200 a 400 mg. Es posible también que administrar una segunda dosis al momento del alta pueda reducir el consumo de analgésicos luego de ésta. No es claro si es posible alcanzar estos resultados

usando AINEs tradicionales no selectivos y más baratos como el ibuprofeno, diclofenaco o ketorolaco.

Quienes proponen el uso de los AINEs COX-2 específicos para analgesia postoperatoria sugieren que habría menor incidencia de efectos adversos como por ejemplo sangrado del sitio quirúrgico. Existen algunos trabajos que han reportado mayor sangrado en pacientes pediátricos sometidos a amigdalectomías que han estado usando concomitantemente AINEs tradicionales (ketorolaco) (3,4), sin embargo otros estudios como uno multicéntrico (13) con 11,245 pacientes adultos no encontró diferencias en la incidencia de sangrado operatorio o gastrointestinal en presencia de ketorolaco, ketoprofeno o diclofenac. En este estudio sin embargo, se observó mayor sangrado en pacientes de ORL, comparado con otras cirugías pero la combinación de cirugía ORL y tratamiento con ketorolaco no se asoció con mayor frecuencia de sangrado (13). Interesantemente, un reciente estudio de Pickering et al (14) con niños sometidos a amigdalectomías falló en detectar diferencias en cuanto a sangrado entre grupos premeditados con rofecoxib o ibuprofeno. Sin embargo estos autores manifiestan que su estudio carecía del poder estadístico suficiente para precisar diferencias intergrupales debido a la gran variación en cantidad de sangrado medido (14). Obviamente, se necesitan estudios adicionales y con mayor número de pacientes y que también incluyan diversos tipos de cirugías para establecer si es que el uso de estos inhibidores de la COX-2 específicos como el celecoxib van a estar asociados con menor sangrado perioperatorio que los AINEs tradicionales.

En el presente estudio, administramos celecoxib oral 30 - 45 min antes de procedimientos quirúrgicos que demoraron en promedio de 68 (38) min. Debido a que los niveles plasmáticos peak de celecoxib ocurren alrededor de 2 hrs.

luego de su administración (15), los pacientes tuvieron el tiempo suficiente para alcanzar niveles analgésicos efectivos, sin embargo existe también información que dice que estos niveles plasmáticos peak se alcanzan después de 90 min (7-15), y también poca correlación entre nivel plasmático y potencia analgésica (16). En todo caso, impresiona que para los pacientes de nuestro estudio, hubo suficiente tiempo para alcanzar niveles plasmáticos útiles.

Los resultados en este estudio son algo diferentes comparados con un estudio previo realizado en este mismo hospital (8) porque esta población incluyó como modelo de dolor exclusivamente a pacientes sometidos a cirugía ORL menor, no especialmente dolorosa. Es posible entonces que esta sub-población especial de pacientes no experimente tanto dolor como los pacientes en el estudio previamente mencionado, que si incluía gran cirugía de ORL y entonces nuestros pacientes respondieron mejor al inhibidor de la COX-2. Debido al conocido "efecto analgésico techo" de los AINEs, ellos podrían ser menos eficientes en cuanto a reducción de dolor o en cuanto a consumo de opioides de rescate en procedimientos quirúrgicos mayores. También es importante destacar que esta mejor analgesia postoperatoria lograda con 400 mg de celecoxib no significó menores tiempos de recuperación ni mayor satisfacción de los pacientes o mejor calidad de la recuperación. Esto podría significar que los pacientes de todas maneras se manifiestan altamente satisfechos debido a la rápida respuesta que encontraron a sus demandas de analgesia por parte del personal de la unidad de recuperación, como puede verse en el alto score de satisfacción encontrado en los pacientes del grupo Control.

Se concluye que, la administración preoperatoria oral de 400 mg de celecoxib fue más efectiva que 200 mg en reducir la severidad del dolor postoperatorio y la necesidad de analgesia de rescate durante el período de recuperación precoz. Sin embargo, ninguna de las dos dosis de celecoxib fue efectiva en cuanto a facilitar el proceso de recuperación luego de cirugía ambulatoria.

Referencias Bibliográficas

1. White PF. The role of non-opioid analgesic techniques in the management of pain after ambulatory surgery. *Anesth Analg* 2002; 94: 577-85
2. Souter AJ, Fredman B, White PF. Controversies in the perioperative use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Anesth Analg* 1994; 79: 1178-90
3. Gunter JB, Varughese AM, Harrington J, et al. Recovery and complications after tonsillectomy in children: a comparison of ketorolac and morphine. *Anesth Analg* 1995;81:1136-41
4. Rusy LM, Houck CS, Sullivan LJ, et al. A double-blind evaluation of Ketorolac tromethamine versus acetaminophen in pediatric tonsillectomy: analgesia and bleeding. *Anesth Analg* 1995; 80: 226-9
5. Feldman HI, Kinman JL, Berlin JA et al. Parenteral ketorolac: the risk for acute renal failure. *Ann Intern Med.* 1997;126:193-9.
6. FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001;345:433-42.
7. Malmstrom K, Daniels S, Kotey P, et al. Comparison of rofecoxib and celecoxib, two cyclooxygenase-2 inhibitors, in postoperative dental pain: a randomized, placebo- and active-comparator-controlled clinical trial. *Clin Ther* 1999;21:1653-63
8. Issioui T, Klein K, White PF et al. The efficacy of premedication with celecoxib and acetaminophen in preventing pain after otolaryngologic surgery. *Anesth Analg* 2002;94:1118-93
9. Issioui T, Klein KW, White PF, et al. Cost-efficacy of rofecoxib versus acetaminophen for preventing pain after ambulatory surgery. *Anesthesiology* 2002;97:931-7
10. Reuben S, Connelly NR. Postoperative analgesics effects of celecoxib or rofecoxib after spinal fusion surgery. *Anesth Analg* 2000;91:1221-5
11. Zarate E, Watcha MF, White PF, et al. A comparison of the costs and efficacy of ondansetron versus dolasetron for antiemetic prophylaxis. *Anesth Analg* 2000;90:1352-58.
12. Hyllested M, Jones S, Pedersen JL, Kehlet H. Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review. *Br J Anaesth* 2002;88:199-214.
13. Forrest JB, Camu F, Greer IA, et al. Ketorolac, diclofenac, and ketoprofen are equally safe for pain relief after major surgery. *Br J Anaesth* 2002;88:227-33.
14. Pickering AE, Bridge HS, Nolan J, Stoddart PA. Double-blind, placebo-controlled study of ibuprofen or rofecoxib in combination with paracetamol for tonsillectomy in children. *Br J Anaesth* 2002;88:72-7.
15. Davies NM, McLachlan AJ, Day RO, Williams KM. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of celecoxib: a selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor. *Clin Pharmacokin* 2000; 38: 225-42.
16. Anderson B. Acetaminophen analgesia in infants. *Anesthesiology* 2001; 93: 1626-7.

Correspondencia

Alejandro Recart
Las Malvas 686, Las Condes.
Santiago - CHILE
e-mail: rrecart@yahoo.com