

Efecto de la analgesia posoperatoria de la morfina endovenosa versus el ketorolaco en citocinas proinflamatorias en colecistectomía laparoscópica

María Elena Gómez-Vázquez,* Eduardo Hernández-Salazar,** Jorge Daniel Novelo-Otañez,** Carlos Enrique Cabrera-Pivaral,*** Ingrid Patricia Dávalos-Rodríguez,**** Mario Salazar-Páramo*****

Resumen

Introducción: el dolor es el principal síntoma posterior al evento quirúrgico y se relaciona con procesos inflamatorios en los que participan citocinas. El dolor posquirúrgico es manejado con analgésicos de tipo opioide de conocida eficacia analgésica como la morfina; se desconoce, sin embargo, su efecto en las concentraciones séricas de las citocinas proinflamatorias al compararse con el ketorolaco.

Objetivo: determinar el efecto de la analgesia posoperatoria con morfina endovenosa en la actividad de las citocinas proinflamatorias después de una colecistectomía laparoscópica (CL).

Material y métodos: estudiamos 40 pacientes poscolecistectomía laparoscópica que recibieron 0.05 mg/kg de morfina o 0.2 mg/kg de ketorolaco IV a la extracción de la vesícula y, después de la cirugía, 0.15 mg/kg de morfina o 0.7 mg/kg de ketorolaco durante 40 minutos. Evaluaciones clínicas: analgésica con escala visual análoga (EVA), sedación con escala de Ramsay. Se midieron las interleucinas IL-1 β y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en el preoperatorio, posoperatorio y 12 horas después de la cirugía. Perfil de seguridad evaluado con constantes hemodinámicas. Análisis estadísticos: U de Mann Whitney, prueba exacta de Fisher.

Resultados: en el posoperatorio inmediato y 12 horas después de la cirugía el TNF- α se incrementó significativamente en el grupo tratado con morfina. La IL-1 β no fue detectada durante el preoperatorio, en el posoperatorio y 12 horas después de la cirugía se elevó de manera similar en ambos grupos. El principal efecto adverso fue la depresión respiratoria en el grupo tratado con morfina.

Conclusión: en el posoperatorio hubo incremento en las concentraciones de las citocinas proinflamatorias, siendo mayor para el TNF- α en el grupo que recibió morfina. El uso de morfina es seguro contra el dolor posoperatorio bajo un protocolo estricto.

Palabras clave: morfina, ketorolaco, analgesia posoperatoria, citocinas.

Abstract

Background: Postoperative pain is the main symptom following a surgical event and is related to an inflammatory process involving cytokine secretion. This type of pain is usually treated with opioids such as morphine, whose analgesic efficacy is well known. However, it is unknown when compared with ketorolac in measuring proinflammatory cytokine levels. The aim of this study was to determine the postoperative analgesic effect with endovenous morphine on proinflammatory cytokine levels in patients who underwent laparoscopic cholecystectomy.

Methods: We studied 40 patients who underwent laparoscopic cholecystectomy. Patients were randomized to receive morphine (0.05 mg/kg) or ketorolac (0.2 mg/kg) IV during gallbladder extraction and after the surgical event at the following dose: morphine (0.15 mg/kg) or ketorolac (0.7 mg/kg) for 40 min. Clinical evaluations included were hemodynamic, analgesic with visual analogue scale, and sedation (Ramsay scale). IL-1 β and TNF- α were measured pre- and postoperatively and after 12 h. Safety profile was evaluated with hemodynamic constants. Statistical analysis was carried out using Mann-Whitney U test and Fisher exact test.

Results: TNF- α was increased significantly in the immediate postoperative period and after 12 h in the morphine group. IL-1 β was not detected preoperatively, in the immediate postoperative period and 12 h after surgery the levels were similar in both groups. The main adverse event was respiratory depression, which occurred in the morphine group.

Conclusions: Proinflammatory cytokines were increased after surgery, particularly TNF- α in the group receiving morphine. The use of morphine is safe postoperatively.

Key words: morphine, ketorolac, postoperative analgesia, cytokines

* Departamento de Anestesiología, Hospital General de Zona No. 89, IMSS Guadalajara, Jal. México.

** División de Medicina, UMAE, Hospital de Especialidades, CMNO, IMSS. Guadalajara, Jal. México.

*** Dirección de Educación e Investigación en Salud, UMAE, Hospital de Especialidades, CMNO, IMSS, Guadalajara, Jal. México.

**** División de Genética, CIBO, CMNO, IMSS. Guadalajara, Jal. México.

***** División de Investigación en Salud, UMAE, Hospital de Especialidades, CMNO, IMSS, Guadalajara, Jal. México.

Correspondencia:

Mario Salazar Páramo

División de Investigación en Salud, UMAE, Hospital de Especialidades, CMNO, IMSS

Calle Jesús García 2447-201, Col. Providencia

CP. 44670, Guadalajara, Jal. México.

Tel.: (33) 36426149; Fax (33) 36424613

Correo electrónico: msalazpa@hotmail.com

Recibido para publicación: 13-05-2011

Aceptado para publicación: 09-09-2011

Introducción

Mitigar el dolor posoperatorio y minimizar las complicaciones agudas producto del uso de analgésicos son los objetivos más importantes en la recuperación anestésica. El dolor puede estar relacionado con procesos de reacción inflamatoria producidos ante la agresión quirúrgica liberándose, en ese contexto, mediadores inflamatorios como las citocinas.¹ Los procedimientos quirúrgicos afectan la solución de continuidad de los tejidos generando inflamación. En la actualidad el manejo más importante es con analgésicos opioides y antiinflamatorios no esteroides (AINE) que tienen, a su vez, implicaciones en las concentraciones de las citocinas inflamatorias.

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina 1-beta (IL-1 β)² son las principales citocinas proinflamatorias. La IL-1 existe en dos formas: IL-1 α e IL-1 β , producidas por dos genes distintos que activan los mismos receptores con idéntica afinidad. El TNF- α es un mediador inflamatorio responsable de diversos cambios fisiológicos como hipotensión, fiebre, taquicardia, oliguria y cambios en el estado de conciencia.³ Estas citocinas han sido relacionadas con la hiperalgesia ocasionada por el proceso inflamatorio.

Habitualmente, la analgesia de elección en el posoperatorio inmediato son los analgésicos derivados de opioides y los AINE, que tienen una potencia analgésica elevada y corta duración, entre los que destacan la morfina y el ketorolaco. La morfina es el opioide prototípico utilizado para el manejo del dolor posoperatorio.⁴⁻⁶ El ketorolaco, por su parte, es un AINE cuyo principal efecto se debe al bloqueo de la síntesis de prostaglandinas al inhibir la COX-1, evitando la oxidación del ácido araquidónico.

La colecistectomía es el principal procedimiento quirúrgico abordado por la vía laparoscópica y un modelo frecuentemente utilizado en la evaluación del dolor posoperatorio. Por otro lado, los estudios de analgesia posoperatoria realizados en colecistectomía laparoscópica (CL) y abierta (CA), que comparan la actividad de las citocinas inflamatorias, han revelado resultados contradictorios en cuanto a las concentraciones séricas de IL-1, TNF- α e IL-6.⁷⁻⁹ Se ha postulado que posiblemente existen diversos factores que pueden interferir en la detección de las concentraciones séricas de citocinas en el paciente quirúrgico, tales como: tipo y uso de anestésicos, la técnica anestésica en sí y el uso de substancias endógenas, destacando la morfina y los reactantes de fase aguda (como el fibrinógeno).¹⁰⁻¹⁴

La presente investigación tiene como objetivo comparar dos esquemas de analgesia posoperatoria; comparar el uso de la morfina y el ketorolaco en la actividad de las citocinas proinflamatorias en pacientes sometidos a CL.

Material y métodos

Se realizó un ensayo clínico doble ciego, con asignación aleatoria en dos grupos de pacientes, todos del sexo femenino y sometidas a CL en un hospital de segundo nivel de atención. El estudio se conformó con dos grupos de 20 pacientes cada uno. *Criterios de inclusión:* pacientes con edad de 20-60 años; peso entre 55 y 100 kg. Diagnóstico de colecistitis para ser intervenidas de manera electiva, estado físico (*American Society of Anesthesiologists*) ASA¹⁵ I-II, valoración posoperatoria Aldrete¹⁶ 7 o mayor, con estancia hospitalaria no menor a 24 horas. *Criterios de exclusión:* antecedentes de consumo de alcohol, sustancias sictotrópicas, ingesta de inhibidores de la monoaminooxidasa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma o broncoespasmo, enfermedad hepática o renal, antecedentes de alteración cognoscitiva, de crisis convulsivas o úlcera gastroduodenal. *Criterios de eliminación:* cirugía abierta, efecto adverso, ileo paralítico, retiro voluntario.

Procedimientos de evaluación: la selección de pacientes se realizó en la consulta preanestésica con estudios de laboratorio (pruebas de funcionamiento hepático y renal) dentro de los parámetros normales; en esta etapa se solicitó la firma de consentimiento informado. A continuación las pacientes fueron instruidas en el llenado de la escala visual analógica (EVA) del dolor.¹⁷ El procedimiento quirúrgico fue realizado con la técnica anestésica general inhalada con una mezcla de oxígeno y sevoflurano a dosis suficientes para mantener estabilidad cardiovascular. La intervención farmacológica inició al momento de la extracción de la vesícula; la paciente recibió 0.05 mg/kg de morfina intravenosa (IV) en bolo¹⁸ o 0.2 mg/kg de ketorolaco¹⁹ IV en bolo (etapa I). Después de la cirugía, en la unidad de cuidados posoperatorios (UCP) se realizó la evaluación de Aldrete para recuperación y se procedió con la etapa II del estudio donde se administraron: 0.15 mg/kg de morfina o 0.7 mg/kg de ketorolaco en infusión endovenosa continua durante 40 minutos. El tiempo de inicio de la etapa II se consignó como tiempo 0 (T0) y a continuación se tomaron registros para evaluar el dolor (EVA)¹⁷ cada 15 minutos durante las dos primeras horas en la UCP y después cada 60 minutos hasta completar 12 horas. La analgesia de rescate se inició con 2.5 mg de morfina endovenosa cuando la paciente refirió dolor. Todas las pacientes fueron seguidas durante un periodo de 12 horas posterior a la primera dosis de tratamiento. El perfil de seguridad fue evaluado mediante el registro de signos vitales y el nivel de sedación por medio de la escala de Ramsay;²⁰ así como la notificación de efectos adversos. El efecto analgésico de la morfina y del ketorolaco fue determinado mediante el tiempo de la primera dosis de rescate, definido como el periodo entre el final de la cirugía y la primera EVA mayor a 30 mm en un periodo de 12 horas.

Se recolectaron muestras sanguíneas para determinación de la IL1- β y del TNF α (por método de ensayo inmunoenzimático [ELISA] utilizando equipos disponibles comercialmente de la marca R&D Systems® y siguiendo las instrucciones del proveedor) en tres momentos diferentes: antes de la cirugía, a la extracción de la vesícula y 12 horas después de la cirugía.

Análisis estadístico

El análisis de la estadística descriptiva fue expresado en media aritmética y desviación estándar. La estadística de no paramétricos con χ^2 para variables cualitativas y prueba exacta de Fisher, prueba U de Mann-Withney para comparar diferencias entre los grupos. Se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.²¹⁻²³

Consideraciones éticas

Todos los procedimientos llevados durante el desarrollo de este ensayo clínico fueron realizados con apego a las disposiciones de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos.²⁴ El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética local.

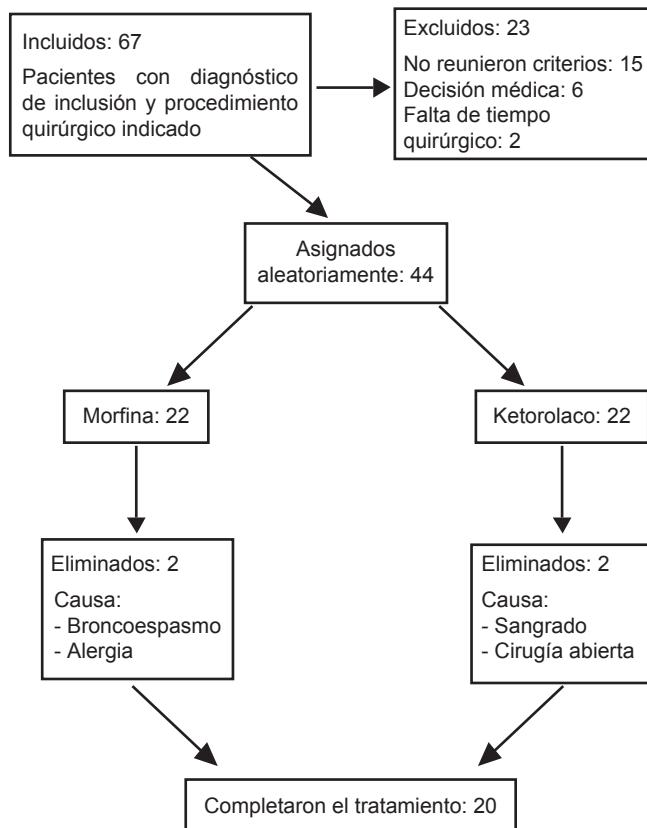
Resultados

Características demográficas y clínicas

El periodo de reclutamiento de pacientes tuvo una duración de 6 meses, 44 pacientes fueron asignadas aleatoriamente eliminándose 2 en el grupo de morfina y 2 en el de ketorolaco; por lo tanto, el grupo total de pacientes sometidas a estudio fue integrado por 40 participantes; 20 en cada grupo de estudio (figura 1). No hubo diferencias en los parámetros clínicos o de laboratorio entre los grupos (cuadro I). Clasificación del estado físico de la ASA en el grupo tratado con morfina: 15 fueron clase I y 5 clase II ($p = 0.19$). Los valores clínicos en el perfil de seguridad hepática y renal, determinados a las 24 horas de la cirugía, no mostraron diferencias entre los grupos.

Efectos anestésicos y quirúrgicos perioperatorios

En el grupo tratado con morfina la duración de la cirugía fue de 66.8 ± 7 minutos y en el grupo tratado con ketorolaco de 74.2 ± 13.7 minutos, sin diferencia estadística ($p = 0.19$). La duración de la anestesia en el grupo tratado con morfina fue



La selección de pacientes se hizo de acuerdo con los criterios de inclusión y tuvo una duración de 6 meses.

Figura 1. Flujograma de selección e inclusión de pacientes a los grupos de estudio.

de 94.95 ± 17.34 minutos; en el grupo tratado con ketorolaco fue de 97.90 ± 14.05 minutos ($p = 0.5$).

Eficacia

La medición cuantitativa entre grupos, de la reducción en la intensidad al dolor realizada en los diferentes tiempos de medición y determinada con la EVA, fue diferente para la morfina y para el ketorolaco (con menor puntaje del grupo tratado con morfina) (figura 2).

El tiempo promedio en el cual se inició la primera dosis de analgesia de rescate fue de 3 vs. 2.05 horas ($p = 0.05$) en los grupos tratados con morfina y con ketorolaco, respectivamente. La analgesia de rescate fue requerida en 40% de los casos del grupo de morfina y en 65% de los del grupo de ketorolaco ($p = 0.04$).

Cuadro I. Características clínicas y demográficas de las pacientes incluidas en el estudio

Variable	Grupo morfina n = 20	Grupo ketorolaco n = 20	Valor de p
Edad (años)	34.35 ± 9.32	37 ± 12.25	0.63
Peso (kg)	64.4 ± 9.7	71.5 ± 14.8	0.11
Hemoglobina (g/dl)	14.2 ± 0.99	14.86 ± 1.2	0.88
Hematocrito (%)	42.28 ± 2.6	43.2 ± 3.1	0.23
Plaquetas (miles)	302.3 ± 67.7	276.7 ± 47.6	0.23
Alanina aminotransferasa (UI/ml)	38.7 ± 10.22	41.5 ± 12.35	0.60
Aspartato aminotransferasa UI/ml)	26.38 ± 9.47	29.05 ± 6.67	0.23
Bilirrubina indirecta (mg/ml)	0.87 ± 0.09	0.26 ± 0.04	0.06
Bilirrubina directa (mg/ml)	0.26 ± 0.06	0.23 ± 0.04	0.91
Urea (mg/ml)	32.75 ± 6.25	36.35 ± 7.27	0.68
Creatinina (mg/ml)	0.78 ± 0.04	0.86 ± 0.04	0.26

Valores expresados en media ± desviación estándar. La significación estadística fue establecida con prueba exacta de Fisher y de U-Mann Whitney.

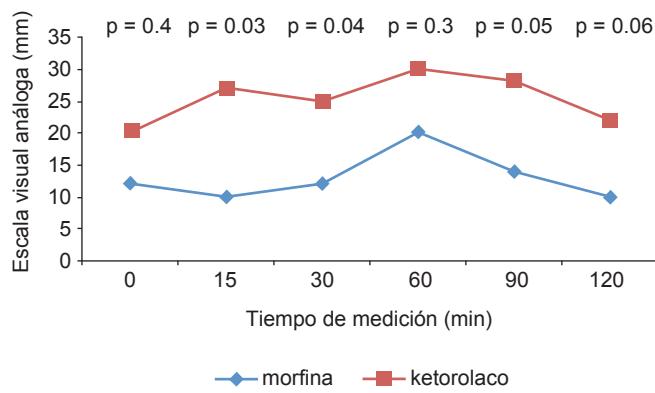


Figura 2. La evaluación del dolor con la escala visual analógica fue diferente. El grupo de morfina tuvo una reducción significativa en la escala de dolor a los minutos 15, 30 y 90.

En la medición de estos biomarcadores no encontramos diferencia significativa en los valores de la IL-1 β dado que no se identificaron concentraciones séricas de dicho marcador durante el preoperatorio inmediato, durante el posoperatorio inmediato ni 12 horas después de la operación. Las concentraciones de la IL-1 β se muestran en la figura 3.

En cuanto a las determinaciones del TNF- α en el posoperatorio inmediato y 12 horas después de la cirugía se detectaron diferencias significativas con un resultado de 7.3 pg/ml en el grupo de morfina vs. 11.03 pg/ml del grupo ketorolaco ($p = 0.05$) y de 25.2 pg/ml vs. 9.8 pg/ml, respectivamente ($p = 0.008$) (figura 4).

Efectos adversos

Los efectos adversos fueron mayores en el grupo de morfina siendo el principal la depresión respiratoria (40%). Véase el cuadro II.

Seguridad

Respecto a los perfiles de seguridad cardiovascular el monitoreo de las funciones durante las 2 horas de intervención farmacológica no mostró fluctuaciones en el componente cardíaco. Hubo modificaciones significativas en los niveles de sedación en el grupo de morfina, principalmente en los minutos 30, 90 y 120 durante su estancia en la recuperación posanestésica.

Evaluación final 12 horas después de la cirugía

Al concluir el periodo de evaluación se registraron las principales variables hemodinámicas y la intensidad del dolor mediante EVA. Se encontró una diferencia significativa en las frecuencias cardíacas promedio: en el grupo de tratado con morfina fue de 86.16 mientras que en el grupo tratado con ketorolaco fue de 74.75 ($p = 0.05$).

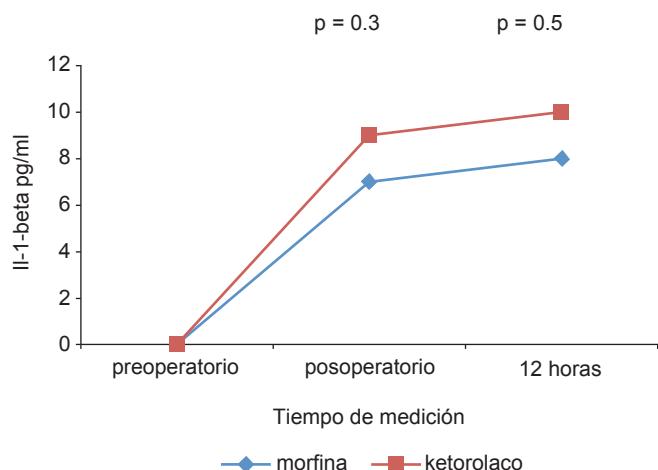


Figura 3. IL1- β : concentraciones en pg/ml. Se observan valores superiores a su rango normal (1-3 pg/ml) aunque las cantidades detectadas no fueron estadísticamente significativas.

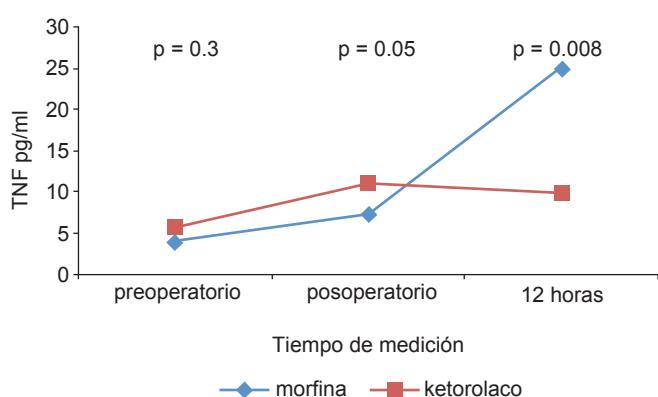


Figura 4. Valores del TNF- α medidos en pg/ml. Se observan valores superiores a su rango normal (0.4-0.8 pg/ml). En esta gráfica se aprecia que el impacto de la intervención con morfina es diferente al esperado.

Discusión

El dolor posoperatorio puede estar relacionado con procesos de reacción inflamatoria producidos ante la agresión quirúrgica liberándose, en ese contexto, mediadores inflamatorios como las citocinas. En este trabajo nos enfocamos en el estudio del efecto de dos analgésicos prototípico: la morfina y el ketorolaco en el contexto de una colecistectomía laparoscópica (CL) y en función de las concentraciones séricas de citocinas proinflamatorias.

En la evaluación de la eficacia analgésica la morfina fue superior al ketorolaco cuando se comparan los requerimientos de dosis de rescate. Sin embargo, el menor consumo de morfina pudo deberse tanto a una mayor eficacia analgésica como a un efecto acumulativo de metabolitos de la morfina (morfina 6-glucurónico).²⁵⁻²⁷ Aunque éste es un resultado previsible no siempre es necesariamente así, como ha sido reportado por Arain et al.²⁸

Se han realizado varios trabajos para evaluar el comportamiento de citocinas como el TNF- α en el contexto de una CL.^{29,30} Sari et al.³¹ estudiaron los efectos, en la CL, de las concentraciones séricas de IL-1 β y TNF- α como marcadores de agresión quirúrgica. Ordemann et al.³² determinaron que la respuesta de fase aguda debida a estrés quirúrgico está asociada con el incremento de las citocinas. En otro estudio, realizado por Sáenz et al.,³³ se obtuvieron resultados similares. Lausten et al.³⁴ y Ordemann et al.³² describieron concentraciones más bajas de citocinas proinflamatorias en CL que las obtenidas en la colecistectomía abierta (CA). Matsumoto³⁵ et al. refieren, en un estudio comparativo de tres abordajes (laparoscópico, manoasistido y abierto), un comportamiento similar del TNF- α en todos los grupos. En nuestro trabajo, al valorar la relación del efecto de la morfina y el ketorolaco en las concentraciones preoperatorias de la IL1- β encontramos, en nuestros dos grupos, mediciones por debajo del rango normal probablemente debido a

Cuadro II. Relación de efectos adversos al concluir el estudio

Evento adverso	morfina		ketorolaco		Valor p
	n = 20	%	n = 20	%	
Sedación	8	40	0	0	0.03
Prurito	6	30	0	0	0.05
Sangrado	0		4	20	0.07
Náusea	7	35	0	0	0.04
Vómito	5	25	0	0	0.08

que se trató de pacientes de cirugía electiva con ausencia de dolor y, por lo tanto, de inflamación. En el posoperatorio inmediato y 12 horas después de la cirugía la IL1- β fue detectada con registros similares en todas las pacientes. Nuestros resultados fueron parecidos a los informados por otros autores en lo referente a la IL1- β y en el sentido de que la CL induce una liberación disminuida de citocinas. Es interesante notar que ni la morfina y ni el ketorolaco modificaron la concentración de la IL1- β pero sí modificaron los valores séricos del TNF- α . Nuestros datos difieren de los reportados por Clark et al.³⁶ y por Bonnet et al.,³⁷ en los cuales la morfina disminuyó los niveles del TNF- α después de una cirugía.

Una explicación de este efecto podría tener relación con el hecho de que tanto el TNF- α como la IL1- β se han visto implicados en la pérdida de analgesia durante la administración repetida de la morfina, con fenómenos de tolerancia³⁸ e incluso después de la administración de una sola dosis.³⁹ En nuestro estudio, además, en las pacientes del grupo control que recibieron mayor analgesia de rescate con morfina los niveles del TNF- α fueron aún menores que en el grupo tratado con morfina.

En un intento de corroborar la hipótesis de que las concentraciones de las citocinas proinflamatorias se elevan ante la exposición aguda y crónica a la morfina, Hutchinson et al.¹² realizaron un estudio en ratas donde las concentraciones de las citocinas efectivamente se elevaron después de la administración de morfina. El mecanismo aparente de este efecto se explica a través de un inhibidor del receptor de fraktalina (aminociclina) expresado por la activación de la microglía en el cordón espinal, la cual depende de la activación de p38MAPK,³⁸ que disminuye la analgesia. Se sugiere que la activación glial inducida por la morfina contribuye a disminuir la analgesia aún en la primera exposición. Si este mecanismo estuvo presente explicaría el porqué de la elevación del TNF- α en pacientes que recibieron menor cantidad de morfina (aunado a la sedación significativa en este grupo), lo que enlentece la respuesta al dolor y mejora la respuesta analgésica. Otra posible explicación está en lo afirmado por los mismos Hutchinson et al.,¹² en el sentido de que la morfina puede incrementar la expresión del gen de la COX-1 en la microglía de las ratas, aunque se desconoce el mecanismo.

En lo que respecta al mayor consumo de analgesia de rescate en el grupo control, donde los niveles del TNF- α fueron menores, la posible respuesta está en lo que han aporado estudios previos⁴⁰ que afirman que la administración conjunta de opioide y no opioide disminuye significativamente las concentraciones de citocinas proinflamatorias, como sucedió con el ketorolaco.

Regresando al aspecto farmacológico del ensayo clínico, la mayor eficacia de la morfina se vio contrarrestada

por una alta incidencia de sedación como la observada por Dahan y Aarts;²⁷ estos efectos fueron significativos pero nuestros resultados concuerdan, sin embargo, con lo informado por otros estudios que reportaron 0.5% de depresión respiratoria. Debido a la alta incidencia de efectos adversos se pueden considerar varias estrategias para su manejo: la primera y más obvia es la reducción de la dosis del opioide. Esto se puede lograr al añadirle un analgésico no opioide o un fármaco adyuvante. La segunda estrategia consiste en disminuir la liposolubilidad de los opioides, con lo cual se incrementa su eliminación y disminuye su efecto. Sin embargo, éste no es el caso para la mayoría de los residuos de la morfina, uno de los cuales puede aumentar el riesgo de depresión respiratoria.^{26,27} Otros factores predictivos de los efectos adversos de los opioides serían la vía de administración, la dosis, la variabilidad en la sensibilidad de los individuos, la asociación con comorbilidades y con factores genéticos (deficiencia de citocromos que metabolizan opioides [CY2D6]). En la actualidad, los efectos adversos de los opioides permanecen como un reto clínico y farmacológico. En lo referente al principal efecto adverso del ketorolaco, el sangrado, está mediado por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y, en consecuencia, de los tromboxanos; estas pacientes no fueron reintervenidas.

En conclusión: sí existe un incremento en las concentraciones de las citocinas proinflamatorias después de la colecistectomía laparoscópica. El mayor incremento se observó en el TNF α , particularmente en el grupo que recibió morfina aunque dichos valores séricos no están determinados por la liberación del efecto analgésico de la morfina. La analgesia con morfina tiene efectos adversos significativos en la función respiratoria; sin embargo, la morfina endovenosa es una opción segura para contrarrestar el dolor de moderado a severo si se utiliza de acuerdo con un protocolo estricto.

Referencias

1. Mehigan BJ, Hartley JE, Drew PJ, Sale A, Dore PC, Lee PW, et al. Changes in cell subsets, interleukin-6 and C-reactive protein after laparoscopic and open colorectal resection for malignancy. *Surg Endosc* 2001;5:1289-1293.
2. Roth-Isikeit A, Borstel TV, Seyfarth M. Perioperative serum levels of tumor necrosis factor alpha (TNF- α), IL1 β , IL-6, IL-10 and soluble IL-2 receptor in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass without and with correction for haemodilution. *Clin Exp Immunol* 1999;118:242-246.
3. Beuder B, Cerami A. Cachectin: more than a tumor necrosis factor. *N Engl J Med* 1987;316:379-385.
4. Garcia V, López-Briz E. Morphine remains gold standard in breakthrough cancer pain. *BMJ* 2008;316:379-385.
5. Chen JY, Wu GH, Mok MS, Chou YH, Sun WZ, Chen PL, et al. Effect of adding ketorolac to intravenous morphine patient-controlled analgesia on bowel function in colorectal surgery patients a

prospective, randomized, double-blind study. *Acta Anaesth Scand* 2005;49:546-551.

6. Lichtor J, Sevarino F. The relative potency of oral transmucosal fentanyl citrate compared with intravenous morphine in the treatment of moderate to severe postoperative pain. *Anesth Analg* 1999;89:732-736.
7. Yoshida S, Ohta J, Yamasaki K, Kamei H, Harada Y, Yahara T, et al. Effect of surgical stress on endogenous morphine and cytokine levels in the plasma after laparoscopic or open cholecystectomy. *Surg Endosc* 2000;14:137-140.
8. Ishizuka B, Kurabayashi Y, Hamada N, Abe Y, Amemiya A, Aoki T, et al. Stress responses during laparoscopy with CO₂ insufflation and with mechanical elevation of the abdominal wall. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2000;3:363-371.
9. Mayburd E, Smirnov G, Dekel A, Yarden, Yehuda I. Effects of preemptive analgesia on pain and cytokine production in the postoperative period. *Anesthesiology* 2003;98:151-155.
10. Bravo-Cuellar A, Rodriguez-Romero JE, Hernández-Flores G, Romo-Pérez FJ. Comparación de dos técnicas anestésicas sobre los niveles plasmáticos de marcadores inflamatorios. *Cir Cir* 2007;75:99-105.
11. Helmy AK, Ahhby MA, Nawaway E. The effect of anaesthesia and surgery on plasma cytokine production. *Anaesthesia* 1999;54:733-738.
12. Hutchinson MR, Coats B, Lewis S, Sprunger Y, Rezvani N, Baker E, et al. Proinflammatory cytokines oppose opioid-induced acute and chronic analgesia. *Brain Behav* 2008;22:1178-1189.
13. Schirotzka M, Carlei F, Lezoche E, Agnifili A, Enang GN, Mattucci S, et al. Evaluation of immune response in patients after open or laparoscopic cholecystectomy. *Hepatogastroenterology* 2001;48:6452-6646.
14. Schirotzka M, Giuliani A, Agnifili A, Lely L, Carlei F, Pescosolido A, Amicucci G. Changes in blood coagulation, fibrinolysis, and cytokine profile during laparoscopic and open cholecystectomy. *Surg Endosc* 2004;18:1090-1096.
15. Keats A. The ASA classification of physical status—A recapitulation. *Anesthesiology* 1978;49:233-235.
16. Aldrete JA, Kroulik D. A postanesthetic score. *Anesth Analg* 1979;49:294.
17. Revill SI, Robinson JO, Roses M. The reability of a linear analogue scale for evaluating pain. *Anaesthesia* 1976;31:1191-1194.
18. Fletcher D, Pinaud M, Scherpereel, Clyti N, Chauvin M. The efficacy of intravenous 0.15 versus 0.25 mg/kg intraoperative morphine for immediate postoperative analgesia after remifentanyl-based anesthesia for major surgery. *Anesth Analg* 2000;90:666-671.
19. Buckley MM, Brogden RN. Ketorolac: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential. *Drugs* 1990;39:86-109.
20. Ramsay M, Sawage T, Simpson BR. Ramsay scale. *Crit Care* 2000;4:225-227.
21. Daniel WW. Tablas Estadísticas. 4th ed. Mexico, D.F.: Limusa-Wiley; 2002. p. A-39.
22. Celis A. Tamaño de Muestra para Variables Dependientes Cuantitativas. México, D.F.: El Manual Moderno, 2005. pp. 185-189.
23. Sales VF. Cálculo del tamaño de la muestra. In: Moreno L, Cano F, García H, eds. Epidemiología Clínica. 2nd ed. México: Interamericana McGraw-Hill, 1994. pp. 261-274.
24. Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, artículo 21. Diario Oficial de la Federación México 2005. Disponible en www.leygeneralsalud.com.mx
25. Cann C, Curran J, Milner T. Unwanted effects of morphine-6-glucoronide and morphine. *Anaesthesia* 2002;57:1200-1203.
26. Olofsen E, Van Dorp E, Teppema L, Aarts L, Smith T, Dahan A, et al. Naloxone reversal of morphine-6-glucuronide induced respiratory depression in healthy volunteers: a mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling study. *Anesthesiology* 2010;12:1417-1427.
27. Dahan A, Aarts L, Smith T. Incidence, reversal, and prevention of opioid-induced respiratory depression. *Anesthesiology* 2010;12:226-238.
28. Arain S, Ruehlow R, Uhrich T, Ebert T. the efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. *Anesth Analg* 2004;153-158.
29. Jacobson CA, Ordemann J, Halle E, Volk HD, Muller JM A. Impact of laparoscopy with CO₂ versus helium on local and systemic inflammation in an animal model of peritonitis J Laparoendosc Adv Surg Tech A 1999;9:305-312.
30. Jakeways MS, Mitchel V, Hashim JA, Chadwick SJ, Shenkin A, Green CJ, et al. Metabolic and inflammatory responses after open or laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 1994;6:127-131.
31. Sari R, Sevinc A. The effects of laparoscopic cholecystectomy operation on C-reactive protein, hormones and cytokines. *J Endocrinol Invest* 2004;27:106-110.
32. Ordemann J, Jacobson CA, Schwenk W, Stösslein R, Müller JM. Cellular and humoral inflammatory response after laparoscopic and conventional colorectal resections. *Surg Endosc* 2001;15:600-608.
33. Sáenz Medina J, Asuero de Lis MS, Villafruela Sánchez J, Corres Gorospe C, Cuevas B, Galindo Alvarez J, et al. Immune response during laparoscopic and open living donor nephrectomy. An experimental pig model. *Acta Urol Esp* 2008;32:435-442.
34. Lausten SB, Ibrahim TM, El-Sefi T, Jensen LS, Gesser B, Laersen CG, et al. Systemic and cell-mediated immune response after laparoscopic and open cholecystectomy in patients with chronic liver disease. *Dig Surg* 1999;16:471-477.
35. Matsumoto ED, Margulies V, Tunc L, Taylor GD, Duchene D, Johnson DB, et al. Cytokine response to surgical stress. Comparison of pure laparoscopic, hand-assisted laparoscopic and open nephrectomy. *J Endourol* 2005;19:1140-1145.
36. Clark JD, Shi X, Li X, Quiao Y, Lang D, Angst MS, et al. Morphine reduces local cytokine expression and neutrophil infiltration after incision. *Mol Pain* 2007;3:28.
37. Bonnet MP, Beloile H, Benhamou D, Mazoit JX, Asehnoune K. The mu opioid receptor mediates morphine-induced tumor necrosis factor and interleukin-6 inhibition in toll-like receptor 2-stimulated monocytes. *Anesth Analg* 2008;106:1142-1149.
38. Johnston IN, Milligan ED, Wieseler-Frank J, Frank MG, Zapata V, Campisi J, et al. A role for proinflammatory cytokines and fractalkine in analgesia, tolerance, and subsequent pain facilitation induced by chronic intrathecal morphine. *J Neurosci* 2004;24:7353-7365.
39. Raghavendra V, Tanga FY, DeLeo JA. Attenuation of morphine tolerance, withdrawal-induced hyperalgesia, and associated spinal inflammatory immune responses by propentofylline in rats. *Neuropharmacology* 2004;29:327-334.
40. Kim MH, Hahn TS. Plasma levels of interleukin-6 and interleukin-10 are affected by ketorolac as an adjunct to patient-controlled morphine after abdominal hysterectomy. *Clin J Pain* 2001;17:72-77.