

Estudio comparativo ketorolac vs buprenorfina IV para analgesia postoperatoria inmediata en pacientes sometidos a colecistectomía simple

José Alejandro Flores Martínez*, Fernando Villegas Anzo**, Felipe Domínguez†, Joaquín Antonio Guzmán Sánchez**, Tomás Déctor Jiménez§

RESUMEN

Objetivo: Demostrar que el ketorolac IV es capaz de proporcionar el mismo grado de analgesia que la buprenorfina IV pero con una menor incidencia de efectos secundarios. **Material y Métodos:** Se estudiaron 18 pacientes divididos en dos grupos en forma aleatoria. Al grupo 1 (n = 9) se les administró ketorolac 60 mg IV como dosis inicial y 30 mg IV cada 8 por 24 hr; al grupo 2 (n = 9) buprenorfina 3 µg/kg/dosis cada 8 por 24 hr. El medicamento fue aplicado al referir dolor intenso en recuperación. En ambos grupos se midieron intensidad de dolor, grado de analgesia, nivel de sedación, náuseas y vómitos. Dichos parámetros fueron evaluados a los 0, 15, 30, 60 y 120 min, y posteriormente cada 2 hr hasta completar 24 hs. Las variables numéricas se analizaron con la prueba U de Mann-Whitney y reportadas como medianas; las variables ordinales con la prueba de Freedmann por rangos y las variables nominales con χ^2 . **Resultados:** En ambos grupos se presentó una analgesia adecuada, mostrando el grupo de ketorolac una latencia mayor (30 vs 15 min, p=0.01). Ambos grupos mostraron un aumento en la intensidad del dolor a las 8 y 16 hr, siendo significativo solo para el grupo de ketorolac a las 8 hr (p<0.05). El grado de sedación fue similar en ambos grupos. La incidencia de náuseas y vómitos fue mayor para el grupo de buprenorfina, aunque sin significancia estadística (p>0.05). (Rev Mex Anest 1997; 20:173-179)

Palabras Clave: Analgesia postoperatoria; analgésicos; opioides, buprenorfina; ketorolac.

ABSTRACT

Comparative Study of Ketorolac VS Buprenorphine IV for Immediate Postoperative Analgesia in Patients Scheduled to Simple Cholecystectomy. **Objective:** Demonstrate that ketorolac administered IV can give the same level of analgesia than buprenorphine IV but with a lower incidence of secondary effects. **Material and Methods:** 18 patients randomly assigned in two groups were studied. Group 1 (n = 9) was administered 60 mg ketorolac IV as initial dose and 30 mg IV every 8 in 24 hours; group 2 (n = 9) was administered 3 µg/kg/dose buprenorphine every 8 in 24 hours. Medication was administered when referring intense pain in the recovery room. In both groups pain intensity, analgesia degree, level of sedation, nausea and vomiting were measured. These parameters were evaluated at 0, 15, 30, 60 and 120 min, and every two hours afterwards until completing 24 hours. Numeric variables were analyzed with Mann-Whitney U test and reported as medians; ordinal variables were analyzed with Freedman test by ranks and nominal variables with χ^2 . **Results:** In both groups adequate analgesia was registered, ketorolac group showing a higher latency (30 vs 15 min, p = 0.01). Both groups showed an increase in pain intensity at 8 and 16 hours, being significant only for the ketorolac group at 8 hours (p < 0.05). Sedation degree was similar in both groups. Nausea and vomiting incidence was higher for the buprenorphine group, nevertheless with no statistical significance (p > 0.05). (Rev Mex Anest 1997; 20:173-179)

Key Words: Analgesia, postoperative; Analgesics, buprenorphine, ketorolac.

*Médico residente 3er año de Anestesiología. Hospital De Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). **Médico adscrito al Hospital De Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS. †Jefe de Servicio de Anestesiología. Hospital De Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS. ‡Jefe de Servicio de Anestesiología, Hospital General de Zona # 47. IMSS. Correspondencia: José Alejandro Flores Martínez. Departamento de Anestesiología. Hospital De Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F.

EL PROBLEMA de un inadecuado alivio del dolor postoperatorio ha sido reconocido por muchos años¹. Aproximadamente 50 - 75% de los pacientes postoperados reciben un tratamiento analgésico insuficiente², pese a contar con un gran número de drogas analgésicas³. Hoy en día, el inadecuado tratamiento del dolor sigue siendo una causa mayor de admisión hospitalaria no programada después de cirugía ambulatoria⁴.

En el postoperatorio inmediato es necesario un tratamiento eficaz y de corto plazo para el alivio del dolor intenso, ya que este raramente durará así más de tres o cuatro días². Para ello los opioides siguen siendo la base para el tratamiento del dolor postoperatorio, pero su uso está limitado por sus efectos secundarios. Después de la cirugía torácica o de abdomen alto se ha reportado que más del 50% de pacientes sufren dolor severo debido al temor a que los opioides puedan provocar depresión respiratoria⁵. Además, se ha documentado que los requerimientos de morfina en las primeras 24 horas del postoperatorio de abdomen alto puede variar hasta 30 veces entre pacientes¹.

Existe evidencia creciente de que una analgesia postoperatoria profunda puede reducir el número de complicaciones en el postoperatorio inmediato¹, lo que ha contribuido a modificar el enfoque de la analgesia postoperatoria. Mientras el confort es una meta importante, una adecuada analgesia puede tener un beneficio adicional al mejorar la evolución clínica⁵.

La respuesta tisular al trauma quirúrgico inicia una cascada consistente en nocicepción, inflamación y de hiperbaralgia, con liberación de una gran cantidad de mediadores químicos, muchos derivados del ácido araquidónico, con repercusión local y sistémica^{2,6}. Aunado a esto, el dolor postoperatorio está influenciado por el lugar y la naturaleza de la operación, y por el tipo y localización de la incisión². El dolor agudo empeora la función pulmonar, puede limitar la respiración profunda, la deambulación y la actividad. Esto puede aumentar el riesgo de atelectasias, neumonía y trombosis venosa profunda⁶. Además, al reducir la respuesta al estrés, se puede reducir la incidencia de otras complicaciones como isquemia o infarto al miocardio, retardo en la cicatrización de la herida y tromboembolias^{5,7}.

Hay tres clases de drogas analgésicas: 1. analgésicos no opioides o AINE's; 2. analgésicos opioides y 3. Coadyuvantes^{8,9}.

Los AINE's inhiben a la enzima ciclooxigenasa bloqueando la producción de PGE₁, la cual es res-

ponsable de la sensibilización de las aferencias nociceptivas a otros mediadores a nivel periférico. Debido a esto su eficacia esta limitada debido a que no tienen efectos sobre la conducción nerviosa y no inhiben el efecto de mediadores como la serotonina y leucotrienos. Sin embargo, recientemente se les han atribuido efectos centrales mediados tal vez por mecanismos dopaminérgicos o serotoninérgicos¹⁰, o por la modulación de prostaglandinas⁶.

Actualmente los AINE's son usados en el tratamiento del dolor severo agudo por los anestesiólogos, ya que producen analgesia sin los efectos secundarios de los opioides, sin embargo, no están libres de complicaciones ya que alteran la función plaquetaria y, en pacientes predispuestos, puede producir úlcera péptica y daño en la función renal. Además los AINE's tienen un efecto "techo", aunque no presentan tolerancia, o dependencia psicológica o física².

Los opioides actúan como agonistas sobre receptores específicos en el SNC (principalmente tallo cerebral y médula espinal) semejando la acción de las endorfinas^{11,12}. Los agonistas no presentan efecto "techo", teniendo el riesgo de dependencia y depresión respiratoria o del nivel de conciencia. Los agonistas-antagonistas poseen un efecto "techo" para la depresión respiratoria y la analgesia, teniendo el mismo riesgo de dependencia y pueden provocar alucinaciones y antagonizar los efectos de los agonistas previamente administrados².

La vía y la forma en que se administra un analgésico influye en la dosis, la frecuencia y la duración del efecto analgésico. La administración intravenosa (IV) de fármacos permite una rápida instauración del efecto y ajuste de la dosis para conseguir el efecto deseado¹, aunque tiene una mayor posibilidad de alcanzar niveles tóxicos y presentar efectos indeseables. Otras ventajas incluyen el confort del paciente, y la eliminación del riesgo de hematoma tisular, infección o daño nervioso que puede ocurrir tras la administración IM⁹.

La buprenorfina es un opiáceo semisintético agonista parcial μ , derivado de la tebaína. Tiene una afinidad por el receptor 50 veces mayor a la morfina, con una potencia 25 - 40 veces más¹²⁻¹⁴, siendo mayor a la nalbufina¹³. Tiene una latencia larga (15 - 30 min) y un prolongado efecto debido a su lenta asociación y disociación del receptor, además de ser resistente al antagonismo con naloxona. Tiene una unión a proteínas de 96%, un volumen de distribución de 1.5 - 2.8 L/kg, y una vida media de 1.7 - 7.2 hrs¹³. Se metaboliza principalmente en el hígado con

Cuadro I. Escala Categórica de Dolor

| | |
|-------------------|---|
| No hay dolor | 0 |
| Dolor leve | 1 |
| Dolor moderado | 2 |
| Dolor intenso | 3 |
| Dolor muy intenso | 4 |

un C_1 de 13 - 19 ml/kg/min¹⁴. Se presenta sedación en 40 - 75% de pacientes, náuseas y vómito 15%, mareo y vértigo 5 - 10%, e hipotensión en 1 - 5%. Además, reduce el vaciamiento gástrico y aumenta la presión de las vías biliares. También, se presenta hipoventilación en 1 - 5% de pacientes. En estudios controlados y no controlados se ha reportado una analgesia adecuada de larga duración tras cirugía de cadera, cesáreas, histerectomías y cirugía abdominal¹². La dosis usual es de 0.3 mg o 3 µg/kg cada 6 - 8 hr, logrando su efecto máximo dentro de la primera hora.

El ketorolac, un ácido pirroloacético, es un AINE con propiedades analgésicas potentes y solo moderada actividad antiinflamatoria¹⁵⁻¹⁷. Tiene una unión a proteínas de 99%, con un volumen de distribución de 0.1 - 0.25 L/kg, y una vida media de eliminación de 5 - 6 hr. Su metabolismo es principalmente hepático con eliminación renal. Por esta vía se elimina 61% sin cambios¹⁷. El aclaramiento plasmático disminuye significativamente en el anciano (> 65 años)¹. Su efecto sobre la función plaquetaria y renal en pacientes sanos ha sido de poca significación clínica. El ketorolac es útil para proveer analgesia postoperatoria, ya sea solo o como suplemento de opioides^{1,16}. En ensayos en dosis simples y múltiples, el ketorolac proporcionó una analgesia equivalente a la de la morfina y de mayor duración. La dosis usual es de 30 - 60 mg IV en dosis única y 15 - 30 mg c/6 - 8 hr en dosis múltiples, administrándose en más de 15 seg, siendo la dosis máxima recomendada de 120 mg/día en menores de 65 años¹⁷. Los efectos favorables del ketorolac sobre el requerimiento de opioides, la motilidad intestinal, náuseas y vómito, han sido apoyados por estudios en diversos tipos de cirugía y pacientes^{9,18-21}.

El objetivo del presente estudio es demostrar que el ketorolac administrado IV es capaz de proporcionar el mismo grado de analgesia que la buprenorfina IV pero con una menor incidencia de efectos secundarios, en el postoperatorio inmediato de pacientes sometidos a colecistectomía simple.

Cuadro II. Escala de Ramsay

| | |
|---|--|
| Niveles 1 - 3 Paciente despierto | |
| Nivel 1 | Ansioso y agitado, inquieto o ambos |
| Nivel 2 | Cooperativo, orientado y tranquilo |
| Nivel 3 | Responde sólo a ordenes |
| Niveles 4 - 6 Paciente dormido | |
| Nivel 4 | Respuestas vivas a estímulos auditivos fuertes |
| Nivel 5 | Respuesta lenta a estímulo fuerte |
| Nivel 6 | Ausencia total de respuesta |

Aunque existen múltiples estudios comparativos de analgesia comparando ambos grupos de medicamentos (AINE's vs opioides), no se ha realizado uno comparando estos dos medicamentos, y menos por esta vía, siendo la buprenorfina uno de los opioides más usados para control de dolor postoperatorio en nuestro medio.

MATERIAL Y METODOS

Previa aprobación del Comité Local de Investigación y de la Comisión Nacional de Investigación Científica y del consentimiento personal por escrito de los pacientes incluidos, se realizó un estudio comparativo, prospectivo, longitudinal, observacional, tipo ensayo clínico controlado. Se incluyeron 20 pacientes programados para colecistectomía simple, ya sea en forma electiva o de urgencia, que cumplieron con los criterios de inclusión (sexo masculino o femenino, edad de 18 a 65 años, peso mayor a 50 kg, estado físico ASA I, II; no portador de enfermedades cardíacas, hematológicas o endocrinas; no portador de enfermedad ácido péptica reciente o activa) y no inclusión (alergia a los AINE's, bajo tratamiento actual con AINE's o anticoagulantes; pacientes embarazadas, historia de adicción, o valores de TP, TPT o creatinina fuera de rango normal). La valoración de los pacientes se realizó previo a su ingreso a quirófano y una vez firmando la autorización se les asignó en forma aleatoria a uno de los dos grupos de estudio. Al terminar la cirugía se procedió a verificar la no existencia de criterios de exclusión. Se procedió entonces a valorar la intensidad de dolor mediante la escala visual análoga (EVA) y la escala categórica de dolor (Cuadro I), así como el grado de sedación mediante la escala de Ramsay (Cuadro II). Esta valoración se realizó cada 15 min y, al referir el pa-

Cuadro III. Escala Categórica de Alivio de Dolor

| | |
|------------|---|
| Nulo | 0 |
| Mínimo | 1 |
| Moderado | 2 |
| Importante | 3 |
| Completo | 4 |

ciente dolor de moderado a intenso se procedió a la aplicación de ketorolac, 60 mg IV dosis inicial seguido de 30 mg IV cada 8 hr por dos dosis más; o buprenorfina 0.3 µg/kg/dosis cada 8 hr por 3 dosis, tomando el grado de sedación en este momento como control para el análisis posterior. Al aplicar el analgésico (tiempo cero) se procedió a evaluar la intensidad del dolor mediante la EVA y el grado de alivio del dolor mediante la escala categórica respectiva (Cuadro III), así mismo se evaluó el grado de sedación mediante la escala de Ramsay. Estas mediciones se realizaron a los 0, 15, 30, 60 min y 2 hr, y posteriormente cada dos, hasta completar un periodo de 24 hr. Durante el mismo periodo de tiempo se registró la presencia o ausencia de náuseas y/o vómito, así como si fue necesaria administración de metoclopramida para controlar los síntomas.

Todas las variables cuantitativas fueron reportadas por medianas, analizando la diferencia entre ellas mediante la prueba U de Mann-Whitney, debido a que estas no siguieron una distribución normal. Para las variables ordinales, el análisis entre grupos se realizó mediante prueba de análisis de la varianza por rangos de Freedmann, mientras que para el análisis dentro de los grupos se utilizó la prueba de Wilcoxon. Para las variables nominales se realizaron tablas de contingencia y el contraste de la diferencia se realizó mediante la prueba de χ^2 . En todos los casos se consideró la diferencia estadísticamente significativa cuando $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se estudiaron veinte pacientes divididos en forma aleatoria en dos grupos de 10 pacientes cada uno, no habiendo diferencia estadística en cuanto a edad, talla y peso. El grupo 1 (ketorolac) estuvo conformado por 9 pacientes del sexo femenino y uno del masculino, mientras en el grupo 2 (buprenorfina) los 10 pacientes correspondieron al grupo femenino. En cuanto a su estado físico, según la Asociación Americana de Anestesiología (ASA), de los 10 pacientes

del grupo 1, cuatro correspondieron a estado E1, cuatro a E2 y dos a U2; misma distribución que se observó en el grupo 2. Todos los pacientes fueron manejados con anestesia general, predominando la AGB (anestesia general balanceada) con isofluorano (18 pacientes), seguido de AGB con enflurano (un paciente del grupo 1), y AIVT (anestesia intravenosa total, un paciente del grupo 2). En todos los casos se utilizó fentanyl (dosis de 3 - 5 µg/kg/hr). De cada grupo se tuvo que eliminar un paciente debido a presentar los criterios de eliminación. En el grupo 1, una paciente requirió de exploración de vías biliares debido a que se le diagnóstico coledocolitiasis en el transoperatorio; en el grupo 2, una paciente presentó en el postoperatorio inmediato hipotensión severa que ameritó manejo de líquidos y reintervención por sangrado abdominal. Ambas pacientes evolucionaron satisfactoriamente.

En el grupo 1 todos los pacientes refirieron dolor intenso dentro de los 15 minutos posteriores a su ingreso a recuperación, mientras que en el grupo 2, siete lo refirieron en este lapso de tiempo y dos hasta los 45 minutos de haber ingresado. En cuanto al grado de sedación al momento de aplicar el analgésico (control), en el grupo 1 cinco pacientes estaban en el nivel 3, y cuatro en el nivel 4; mientras en el grupo 2: cuatro casos estaban en el nivel 3, y cinco en el nivel 4.

Posterior a la administración de ambos medicamentos se produjo una analgesia adecuada ($p < 0.05$). Al valorar la disminución de la intensidad del dolor mediante EVA, el ketorolac tardó más tiempo en ejercer su efecto, pasando de una mediana de 8 a 5 hasta los 30 minutos ($p = 0.01$), contrario a la buprenorfina, la cual a los 15 minutos de aplicada mostró una disminución significativa en la intensidad del dolor, pasando de 8 a 6 ($p = 0.01$). A la hora

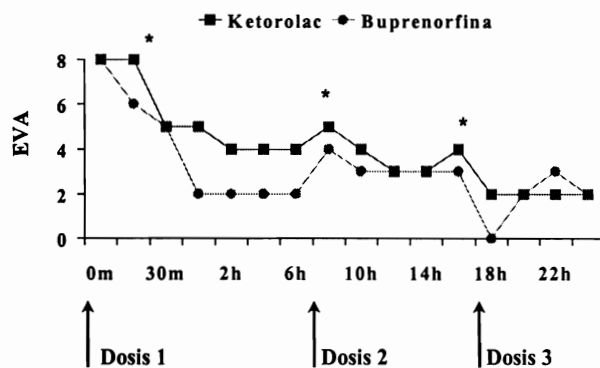


Figura 1. Intensidad del dolor. * $p < 0.05$

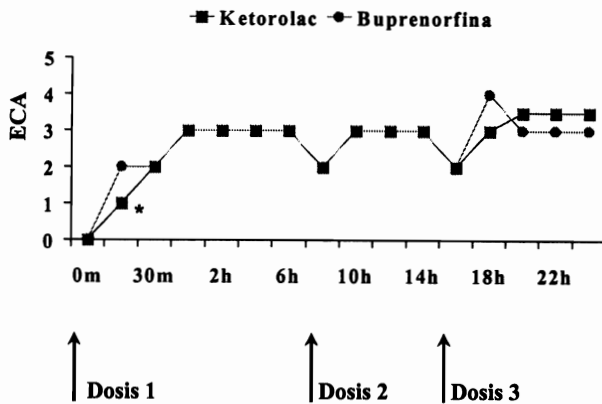
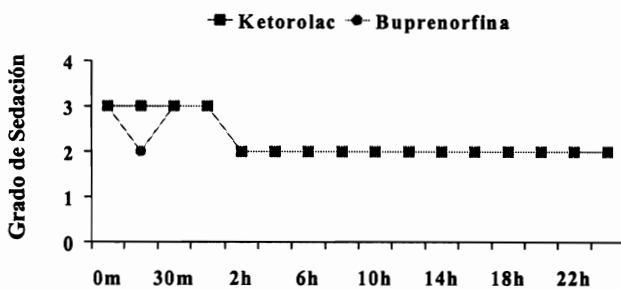
Figura 2. Grado de Analgesia. * $p < 0.05$ 

Figura 3. Grado de sedación

de aplicado se encontró una diferencia significativa en la intensidad de dolor a favor de la buprenorfina (2 vs 5 del ketorolac) con una $p < 0.05$, siendo similar la intensidad del dolor en la segunda hora en ambos grupos. Al analizar el comportamiento de ambos medicamentos en el transcurso de las 24 hr, se encontró en ambos una disminución significativa del dolor, siendo mayor en el grupo de buprenorfina, aunque sin significancia estadística. En ambos grupos se observó un aumento en la intensidad de dolor hacia las 8 y 16 hr, siendo significativo este aumento solamente para el ketorolac a las 8 hr ($p < 0.05$), disminuyendo en ambos grupos tras la aplicación de la dosis correspondiente. Por último, en el lapso comprendido de las 16 a las 24 hr, se observó una menor intensidad de dolor en los pacientes a los que se les aplicó ketorolac, aunque sin ser estadísticamente significativo ($p > 0.05$, figura 1). En cuanto a la valoración del grado de analgesia con base a escala categórica, se observó el mismo comportamiento que el mostrado con EVA, tanto entre los grupos como dentro de cada grupo en el tiempo de medición, observándose además una tendencia de un mayor grado

de analgesia en el transcurso del tiempo y tras aplicación de la segunda y tercera dosis (figura 2).

Respecto al grado de sedación únicamente se observó diferencia al minuto 15 de haberse aplicado el medicamento mostrando un menor grado de sedación el grupo de pacientes que recibieron ketorolac al compararlo con los que recibieron buprenorfina, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (nivel 2 vs 3 respectivamente, $p > 0.05$). Ambos grupos mostraron la misma tendencia en el transcurso del tiempo (figura 3).

En la incidencia de náuseas y vómito, se observaron diferencias presentando el grupo de buprenorfina 4 casos con vómito, en comparación con ketorolac que no presentó ningún caso, además que aquellos requirieron la administración de metoclopramida para controlar los síntomas y, en un caso la adición de difenidol. Sin embargo, en el análisis estadístico no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos (figura 4).

DISCUSION

El control del dolor en el postoperatorio ha sido un problema que ha condicionado una investigación importante en los últimos años tanto a nivel clínico como farmacológico, lo cual ha llevado a un mejor entendimiento de los cambios que se derivan de un mal control del dolor, así como al desarrollo de nuevas drogas analgésicas y la utilización de otras vías de administración^{1,2,4,5,7}.

El control adecuado del dolor en el postoperatorio inmediato puede contribuir a disminuir la incidencia de complicaciones postoperatorias tales como tromboembolias, neumonías o isquemia del miocardio. Además, al disminuir la respuesta al estrés se mejora la cicatrización de la herida^{2,5,7}.

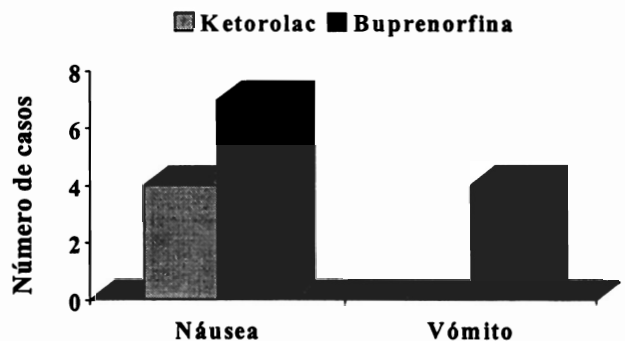


Figura 4. Incidencia de náusea y vómito postoperatorios

A pesar de la utilización de nuevas vías para la administración de analgésicos (v.gr. epidural), y el desarrollo de nuevas técnicas para la administración de medicamentos IV (v.gr. bombas de infusión continua), el uso de analgésicos en bolo por vía IV continúa siendo el método más frecuente para el control de la analgesia en el postoperatorio en nuestro medio.

El ketorolac es un nuevo AINE, el cual ha demostrado tener una mayor potencia analgésica que sus congéneres, demostrando una potencia analgésica similar a la morfina al ser usado en el postoperatorio. Debido a esto se han realizado diversos estudios comparando al ketorolac con varios analgésicos opiáceos, la mayoría de ellos administrándolos por vía IM^{1,17}, el presente estudio estuvo encaminado a valorar específicamente la eficacia analgésica del ketorolac al ser comparado con la buprenorfina en el postoperatorio inmediato, así como la incidencia de náuseas, vómito y el producido por dichos fármacos.

Para realizar la medición de la analgesia decidimos utilizar el mismo método usado por Ready y cols⁹, los cuales usaron dos escalas: una escala visual análoga (EVA) y una escala categórica de 5 puntos (Cuadro III), mientras que para valorar el nivel de sedación se optó por usar la escala de sedación de Ramsay (Cuadro II).

El grado de analgesia obtenida con ketorolac fue similar a la observada en otros estudios tanto de cirugía de abdomen^{8,15,17,20}, como en otras áreas (v.gr. cirugía ortopédica)^{23,24}.

El comportamiento de la curva de analgesia en el transcurso de las 24 hr coincide con el mostrado por el estudio de Parker y cols¹⁸, el cual comparó la administración IV ya sea en bolo o en infusión continua. En este estudio se observaron aumentos en la intensidad de dolor en el lapso de tiempo cercano a la administración de la dosis.

En cuanto a la incidencia de náusea y vómito, la encontrada en nuestro estudio fue mayor que la reportada en la literatura para la buprenorfina¹³, mientras que la secundaria a la administración del ketorolac (náusea 20%) fue similar a la presentada en otros estudios¹⁹⁻²¹. Con respecto al grado de sedación, en el grupo de buprenorfina ningún paciente presentó un nivel de sedación importante, manteniéndose en el nivel 3 durante las primeras 2 horas y posteriormente se mantuvo en un nivel 2, lo cual contrasta con lo referido en la literatura en donde se menciona que la sedación es el principal efecto secundario reportado hasta en un 40 - 75%¹³. Esto pu-

diera estar condicionado por el tipo de población estudiada así como a la dosis que se usó, ya que nosotros calculamos la dosis con base al peso a razón de 3 µg/kg/dosis, mientras que la literatura menciona como más frecuente la administración de buprenorfina a dosis estándar de 300 µg c/8 hr. En el caso del ketorolac, la sedación no se refiere como efecto secundario importante, lo cual concuerda con lo observado en nuestro estudio.

En conclusión: el ketorolac es capaz de producir el mismo grado de analgesia que la buprenorfina. La buprenorfina mostró un nivel de sedación similar al ketorolac. La buprenorfina presentó una incidencia mayor de náuseas y vómitos que el ketorolac, por lo que fue necesaria la administración de antieméticos para su control. El ketorolac es una buena alternativa para el control del dolor en el postoperatorio inmediato de pacientes sometidos a colestectomía simple. Se sugieren otros estudios con mayor número de pacientes y mejor controlados.

REFERENCIAS

1. Kenny GNC. Ketorolac Trometamol-a New Non-Opioid Analgesic (edit). *Br J Anaesth* 1990;65:445-447.
2. Kaplan R, Goldofsky Sh, Claudio M. Tratamiento del dolor. En: Frost EAM, Goldiner PL. Cuidados Postanestésicos. Mosby. Madrid, España, 1994, 47-66.
3. Mather LE. Opioid Analgesic Drugs. En: Nimmo, et al. Anaesthesia. 2a. Blackwell Scientific Publications. Great Britain, 1994;119-130.
4. Joshi GP. Posoperative Pain Management. *Int Anesthesiol Clin* 1994;32:113-126.
5. Williams H, Weitz S. Posoperative Pain Management. *Arch Surg* 1994;129:128-132.
6. Souther AJ. Controversies in the Perioperative Use of Non-steroidal Antiinflammatory Drugs. *Anesth Analg* 1994;79:1178-1190.
7. Lewis KS, Whipple JK, Michael KA, Quebbeman EJ. Effect of Analgesic Treatment on the Physiological Consequences of Acute Pain. *Am J Hosp Pharm* 1994;51:1539-1554.
8. Melman K, Morrelli H, Hoffmann B. Clinical Pharmacology. 3a. Mc Graw Hill, USA. 1992; 721-32.
9. Ready LB. Evaluation of Intravenous Ketorolac Administered by Bolus or Infusion for Treatment of Posoperative Pain. *Anesthesiology* 1994;80:1277-1286.
10. Duthie DJR. The Physiology and Pharmacology of Pain. En: Nimmo, et al. Anaesthesia. 2a. Blackwell Scientific Publications, Great Britain, 1994, 119-30.
11. Powe R. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. En: Nimmo, et al. Anaesthesia. 2a. Blackwell Scientific Publications, Great Britain, 1994.
12. Stoelting RK. Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice. 2a. JB Lippincott Co. Philadelphia, Pennsylvania USA, 1991.
13. Buprenorfine. Drugs Evaluation Monographs. Micromedex Inc.
14. Dundde JW, Clarke RSJ, Mc Caughey W. Clinical Anaesthesia Pharmacology. Great Britain, 1991.
15. Stoelting RK. Pharmacology and Physiology in Anesthetic

- Practice. 2a. JB Lippincott Co. Philadelphia, Pennsylvania USA, 1991; 259-260.
16. Varrassi G, Panella L, Piroli A. The Effects of Perioperative Ketorolac Infusion on Postoperative Pain and Endocrine Metabolic Response. *Anesth Analg* 1994;78:514-519.
 17. Ketorolac. Drugs Evaluation Monographs. Micromedex Inc.
 18. Parker RK, Hoffmann B, Smith Y. Use of Ketorolac After Lower Abdominal Surgery. *Anesthesiology* 1994;80:6-12.
 19. Petring Ou. Normal Postoperative Gastric Emptying After Orthopaedic Surgery with Spinal Anaesthesia and IM Ketorolac as the First Postoperative Analgesic. *Br J Anaesth* 1995;74:257-260.
 20. Valdrihi JB. Effect of Intraoperative Ketorolac on Postanesthesia Care Unit Comfort. *J Pain Symptom Man* 1994;9:171-174.
 21. Liu J, Ding Y, White PF. Effects of Ketorolac on Postoperative Analgesia and Ventilatory Functions After Laparoscopic Cholecystectomy. *Anesth Analg* 1993;7:1061-1066.
 22. Dexter F, Chestnut DH. Analysis of Statical Test to Compare Visual Analog Scale Measurements among Groups. *Anesthesiology* 1995;82:896-902.
 23. Kinsella J, Patrick JA, McArdle CS. Ketorolac por Postoperative Analgesia after Orthopaedic Surgery. *Br J Anaesth* 1992;69:19-22.
 24. Grass JA, Sakima NT, Valley M. Assessment of Ketorolac as an Adjuvant to Fentanyl Patient-controlled Epidural Analgesia after Radical Retropubic Prostatectomy. *Anesthesiology* 1993;78:642-648.