

Analgesia preventiva: ketoprofeno - levobupivacaina en colecistectomía laparoscópica comparada con el efecto de su administración postoperatoria.

Dr. Miguel Merchán B.*

RESUMEN

Introducción: 84% de pacientes presentan dolor postoperatorio; para su control no existe consenso y la analgesia preventiva (AP) ha cobrado utilidad e interés.

Objetivo: Determinar la eficacia analgésica de la combinación ketoprofeno y levobupivacaina administrada en el preoperatorio comparada con su administración posterior a colecistectomía laparoscópica Hospital Homero Castanier. Metodología: Estudio clínico aleatorizado, ciego en 100 pacientes asignados a dos grupos, 50 recibieron ketoprofeno y L-bupivacaina preoperatorios (grupo experimental) y 50 recibieron la misma combinación postoperatoria (grupo control), se valoró el dolor mediante Escala Análoga Visual (EVA) y los requerimientos analgésicos adicionales. Para el análisis se utilizó: Prueba de chi cuadrado y t de Student. Se ha estandarizado el análisis mediante RR (IC95%) y el NNT (IC95%).

Resultados: Los grupos fueron comparables ($p > 0,05$). El grupo experimental tuvo promedios de dolor postoperatorio inferiores al grupo control en las primeras 24 horas ($p < 0,05$); Con la AP se consiguió disminuir el dolor postoperatorio $RR=0,313$ (IC=0,17-0,56) y $NNT=2,27$ (IC=1,6-3,7). El promedio de dosis de analgésicos suplementarios fue mayor en el grupo control $2,3 \pm 1,03$ que en el experimental ($p < 0,05$). AP no eliminó la necesidad de analgesia suplementaria (RR 0,89 IC=0,79-1,01).

Conclusiones: La administración de Ketoprofeno + levobupivacaina fue eficaz, disminuyó la intensidad del dolor y la cantidad de dosis postoperatoria de analgésicos adicionales, pero no eliminó la necesidad de analgesia suplementaria.

Palabras clave: Dolor postoperatorio, Analgesia Preventiva, Escala Análoga Visual, Ketoprofeno, levobupivacaina.

*Cirujano del Hospital Homero Castanier. Azogues

ABSTRACT

Introduction: 84% of patients have postoperative pain, there is not a consensus control, and the preemptive analgesia (PA) is an interesting alternative.

Objective: To determine the analgesic efficacy of levobupivacaine – ketoprofen combination administered before the nociceptive stimulus (preoperative) compared with post laparoscopic cholecystectomy administration (after surgery), Homer Castanier Hospital. Methods: A randomized clinical trial single-blind was conducted, 100 patients into two groups are divided, 50 received preoperative ketoprofen – levobupivacaine combination (experimental group) and 50 received the same combination in the postoperative period (control group), to measure the intervention effectiveness the pain intensity was assessed -using the Visual Analogue Scale (VAS)- and additional analgesic requirements postoperatively. The analysis was performed using chi-square test and Student t test. The P value $p < 0.05$ was considered significant.

Results: Both groups were comparable ($p > 0.05$). Experimental group had a lower postoperative pain intensity than control group at first 24 hours ($p < 0.05$), after 24 hours the difference was not significant ($p = 0.063$); The PA provided a lower risk of postoperative pain with $RR = 0,313$ and $ITT = 2.27$. The average supplemental analgesics doses are used was significantly higher in the control group 2.3 ± 1.03 than the experimental group 1.2 ± 0.72 ($p < 0.05$), but the PA did not eliminate need for additional analgesia.

Conclusions: Ketoprofen + levobupivacaine combination was effective, pain intensity decreased and the additional analgesics doses postoperatively were lower too, but did not eliminate the need for additional analgesia.

Key words: Postoperative pain, Preemptive Analgesia, Visual Analogy Scale, Ketoprofen, levobupivacaine.

INTRODUCCIÓN

La colecistectomía laparoscópica permite intervenciones con mínima invasión; sin embargo, el dolor conceptualizado como "una experiencia sensorial y emocional desagradable, relacionada con el daño real o potencial de los tejidos, o

descrita en términos de dicho daño"⁽¹⁾, se presenta hasta en el 84% de pacientes tras procedimientos quirúrgicos, el trauma quirúrgico genera sensibilización nociceptiva que se traduce en dolor postoperatorio⁽²⁾ que puede persistir después del estímulo nociceptivo inicial y tornar el dolor en persistente⁽³⁾, este síntoma desencadena complicaciones vinculadas con alteraciones respiratorias e impacta directamente en la recuperación y calidad de vida de los pacientes; pese a su importancia no se emplean esquemas de consenso para su manejo. La meta al emprender un procedimiento quirúrgico tiene que concretarse en conseguir el confort del paciente lo que constituye un reto para la ciencia y el especialista.

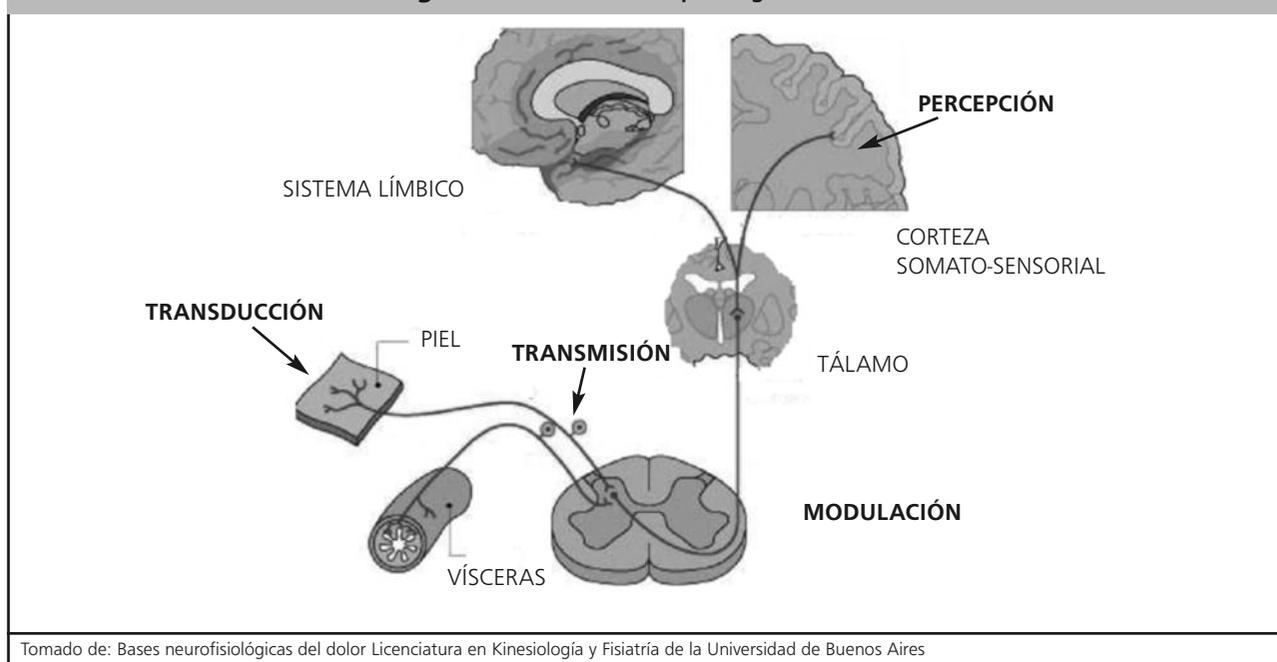
El estudio del dolor por parte de la farmacología y las neurociencias sugiere que la administración de analgésicos antes de la producción de un estímulo nociceptivo, resultaría más efectiva que la misma dosis dada después de dicho estímulo^(4,5). "En los últimos años el interés por mejorar el control del dolor evitándolo antes que tratándolo -Analgésia Preventiva (AP)- ha cobrado especial atención en la comunidad científica"⁽⁶⁾, pese a que el empleo de la analgesia oportuna preventiva ha generado resultados controvertidos.

FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR

El componente sensorial del dolor es conocido como nocicepción (recepción de señales en el sistema nervioso central provocadas por la activación de unos receptores sensoriales especializados, denominados nociceptores), constituye un complejo mecanismo electroquímico que consta de cuatro procesos fisiológicos distintos: transducción (conversión de estímulos nocivos en señales eléctricas a nivel de las terminaciones nerviosas periféricas)^(7, 8), transmisión (Propagación de las señales eléctricas a lo largo de vías nociceptivas), modulación (capacidad que tienen los sistemas analgésicos endógenos medulares de modificar la transmisión del impulso nervioso)⁽⁹⁾ y percepción (proceso por el cual se crea la experiencia subjetiva del dolor)^(7, 10). Ver Figura 1.

Existen varias formas de bloquear el dolor, por ejemplo, la aplicación de Ketoprofeno bloquea la vía nociceptiva (transducción) y la instilación intraperitoneal de levobupivacaina que bloquea la transmisión su empleo podría prevenir la existencia del dolor o disminuir su intensidad^(11, 12). Varias publicaciones apoyan el uso preoperatorio de

Figura N° 1. Proceso fisiopatológico del dolor



Tomado de: Bases neurofisiológicas del dolor Licenciatura en Kinesiología y Fisioterapia de la Universidad de Buenos Aires

estas sustancias por separado con resultados alentadores, por ejemplo si se compara el 6% de pacientes que no requieren analgesia adicional tras el empleo de métodos comunes, con estudios que aplican ketoprofeno que nos indican que hasta un 34% de pacientes no requieren analgesia adicional por un período de 24 horas posterior a colecistectomía laparoscópica; mientras que, un 65% de pacientes que recibieron infiltración periportal e instilación de levobupivacaina no requirieron más dosis^(13, 14, 15). Pero ¿Cuan efectiva resulta la analgesia multimodal preventiva?, por ello se debe valorar la eficacia de su aplicación conjunta previa colecistectomía laparoscópica, pues, las combinaciones analgésicas (analgesia multimodal) parecen tener mejor resultado^(16, 17, 18).

En este trabajo se aplicó un AINE (Ketoprofeno que altera la transducción), se infiltró en las incisiones para introducción de los trocares y se instiló Levobupivacaina intraperitoneal - que afectan la transmisión- previa a la creación de pneumoperitoneo (Analgesia Multimodal Preventiva), posterior a ello se valoró la presencia e intensidad del dolor postoperatorio mediante la aplicación de la Escala Análoga Visual del dolor (escala numérica graduada del 0 al 10, en la cual deben ubicar el grado de dolor), la Escala Análoga Visual del dolor (AVA) es la más utilizada y la que mejores resultados ha tenido posterior a su validación⁽¹⁹⁾, con ella se logró comparar el efecto de la administración analgésica pre quirúrgica con el efecto de su administración posoperatoria.

El objetivo es determinar la eficacia analgésica de la combinación ketoprofeno y levobupivacaina administrada en el preoperatorio (grupo experimental) comparada con la eficacia de su administración posterior a colecistectomía laparoscópica (grupo control) en el Hospital Homero Castanier.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio clínico aleatorizado (ECA), simple ciego, bajo la hipótesis de que la administración combinada de ketoprofeno y levobupivacaina previa a colecistectomía laparoscópica logrará una mejor calidad analgésica y menor administración de analgésicos en comparación con su administración en el período postoperatorio.

100 Pacientes fueron incluidos en el estudio y asignados a dos grupos de 50 pacientes; al grupo experimental se aplicó la combinación analgésica en el periodo preoperatorio y al grupo control en se aplicó la misma combinación analgésica en el postoperatorio, el muestreo se realizó con un margen de error alfa del 5%, una potencia estadística del 80% y un nivel de confianza del 95% aplicando la fórmula para muestreo de dos proporciones.

Fueron incluidos aquellos que firmaron el consentimiento informado, valorados como ASA I y II, con edades comprendidas entre los 20 y 60 años y que se sometieron a colecistectomía laparoscópica programada.

Fueron excluidos aquellos que presentaron datos ecográficos de vesículas escleroatróficas, pacientes con historia de uso de psicofármacos y drogas analgésicas, aquellos con enfermedades de base (Diabetes, psiquiátricas, reumáticas y neurológicas) y quienes sufrieron procedimientos de emergencia.

Luego de cumplidos con los criterios de inclusión, Se generó la secuencia de aleatorización (20) por una lista creada por ordenador, (Randomization Plan from <http://www.randomization.com>). Bajo el criterio de aleatorización simple y equilibrada. Los pacientes ingresaron al estudio por asignación secuencial. Siendo asignados a cada grupo según el orden de llegada y por distribución aleatoria.

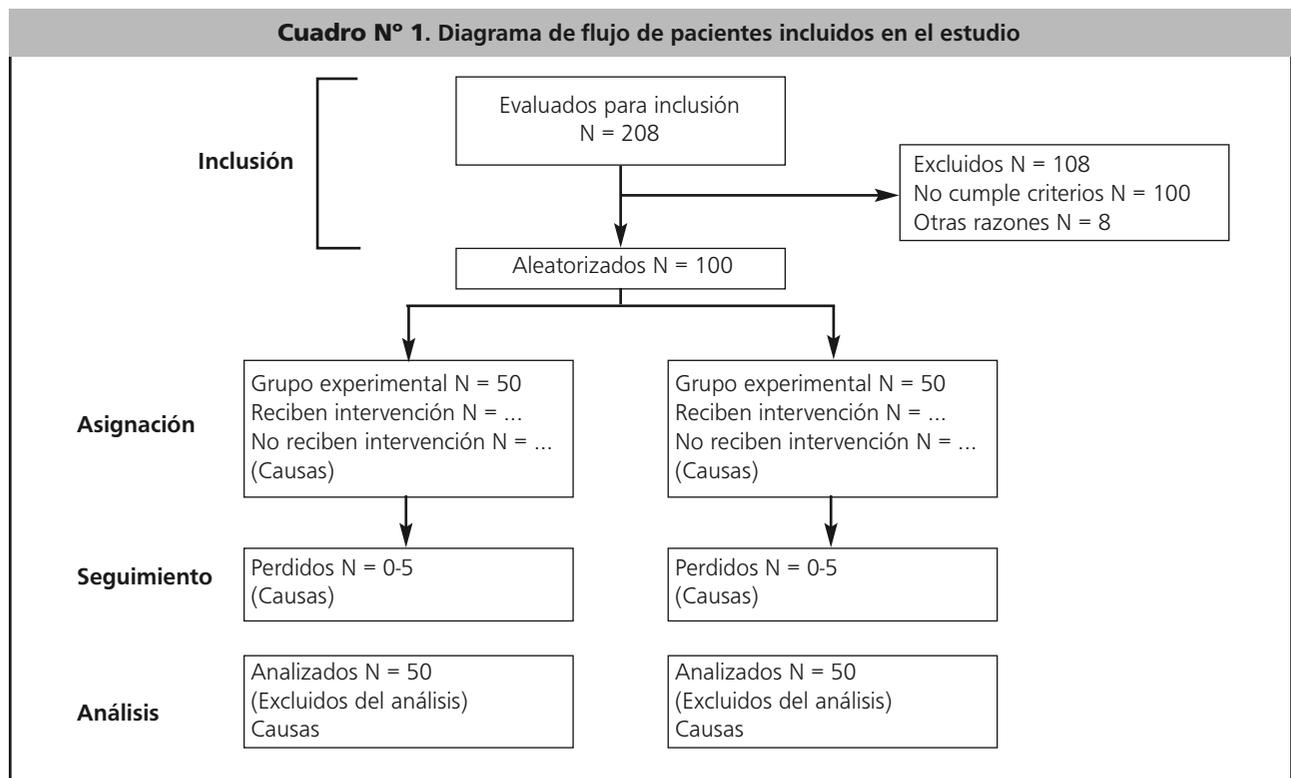
La condición de ciego se cumplió, pues, el paciente no supo el tratamiento que recibió. Se tomó como variable independiente: analgesia preventiva (combinación analgésico con anestésico), y como variables dependientes: a) Intensidad del dolor durante 30 horas y b) dosis de analgésicos suplementarios en el postoperatorio. Fueron consideradas variables de control: edad, sexo, cantidad de CO2 utilizado y tiempo quirúrgico.

Los pacientes reciben analgésicos y control adecuado lo que asegura el condicionamiento ético de la investigación.

Procedimiento:

Tras obtener la aprobación del comité de ética del hospital de estudio y el consentimiento informado de los pacientes participantes, se conformaron los grupos y asignaron tras aleatorización: Grupo experimental, al que se administró una dosis de 1.5mg/K de ketoprofeno intravenoso 30 minutos antes de iniciada la primera incisión más infiltración periportal inmediata de un total de 5 ml de levobupivacaina al 0.75% e instilación intraperitoneal de 15 ml de levobupivacaina al 0.75% diluidos en 180 ml de SSN para lograr un total de 200 cc mínimos (dosis LB 150mg) para asegurar una absorción peritoneal homogénea, antes del pneumoperitoneo. Grupo control, al que se le administró la misma medicación al final de la cirugía (colecistectomía laparoscópica con la misma técnica y bajo anestesia general con el mismo esquema y equipo quirúrgico). La información se recopiló en un formulario diseñado para la investigación. Terminada la cirugía los grupos fueron evaluados mediante EVA a las 2 horas, 4 horas, 12 horas, 24 y 30 horas. En el postoperatorio se aplicó dosis de rescate*, a todos los pacientes con EVA de 4 o más, considerando que es un valor que tiene repercusión hemodinámica sobre la recuperación postoperatoria.

Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio:



* Del inglés: rescue medication. Dosis de refuerzo cuando la analgesia se torna insuficiente

RESULTADOS

Se realizó el análisis estadístico descriptivo e inferencial mediante el programa estadístico SPSS 15.0. Para variables discretas se utilizó la prueba chi cuadrado y para variables continuas la prueba t de Student. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0.05$. Y se calculó el Riesgo relativo (RR), intervalo de confianza (IC), Reducción de riesgo relativo (RRR), riesgo relativo absoluto (RRA) y número necesario a tratar (NNT)⁽²⁰⁾.

Características de los grupos: Los grupos fueron comparables entre si. (Tabla 1).

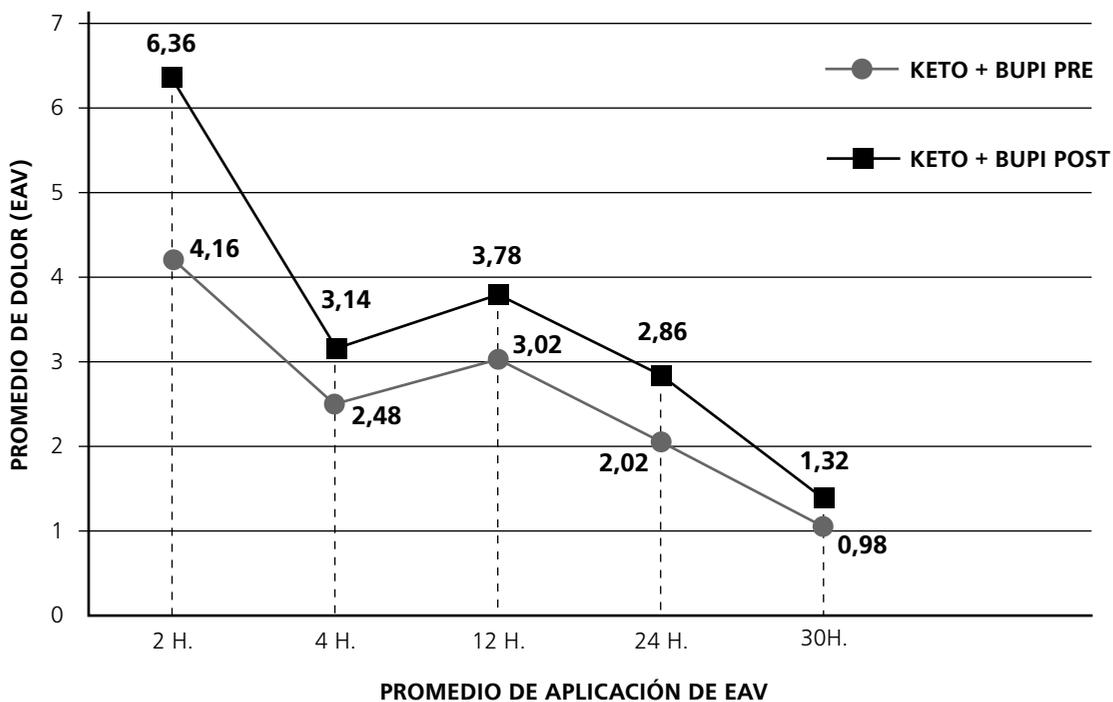
Diferencia de promedios de dolor postoperatorio: tras aplicar la EVA para medir la intensidad dolorosa a las 2, 4, 12, 24 y 30 horas posteriores a colecistectomía Laparoscópica, se comparó la diferencia de medias entre los grupos, el grupo experimental presentó menores promedios de dolor en las primeras 24 comparado con el grupo control, con diferencias estadísticamente significativas. (gráfico 1).

Tabla 1. Tabla Basal: Comparación de los grupos de estudio según sus variables de control Hospital Homero Castanier Crespo, Azogues.

CRITERIO	GRUPO EXPERIMENTAL	GRUPO CONTROL	VALOR P
SEXO			
Masculino	9 (18%)	6 (12%)	0,288
Femenino	41 (82%)	44 (88%)	
EDAD (Años)	40,16 ± 12,6	37,84±12,3	0,35
TIEMPO QUIRURGICO (Min)	77,86±34,6	75,92±33,2	0,776
CO2 (Litros)	94,42±40,04	93,10±38,8	0,867

Fuente: formulario de recolección de datos. Elaboración: autor

Cuadro N° 1. Comparación de los promedios de dolor obtenidos con aplicación de Escala Análoga Visual durante las primeras 30 horas de postoperatorio, Hospital Homero Castanier, Azogues.



Fuente: Base Datos Elaboración: autor

Necesidad de analgesia suplementaria: el grupo experimental presentó menores promedios de dosis analgésicas suplementarias durante las primeras 24 horas de control en comparación con el grupo control con diferencias estadísticamente significativas. (Tabla 3).

Contrastación de hipótesis: se consideró como control adecuado de dolor niveles inferiores a 4 en EVA, al valorar el nivel de dolor postoperatorio 20% de pacientes del grupo experimental no tuvieron control adecuado (dolor > 4), en el grupo control el 64% de pacientes presentaron un dolor sin control adecuado, con un Riesgo Relativo (RR) de 0,313(0,17-0,56), Número Necesario a Tratar (NNT) de 2,27 (1,6-3,7).

En lo referente a la necesidad de analgesia suplementaria en el total de las 30 horas de valoración. No se pudo establecer diferencia significativa entre los dos grupos; sin embargo, la cantidad de dosis de analgesia suplementaria es inferior en el grupo experimental. (Tabla 4).

En consecuencia, se logra un adecuado control del dolor en los pacientes que sometidos a Colecistectomía Laparoscópica reciben la combinación

analgésica en el período preoperatorio, las diferencias son significativas y los riesgos relativos se presentan –constantemente- menores durante las primeras 24 horas, siendo mayor el impacto entre las 4 y 12 horas.

Pérdidas, no cumplidores y complicaciones: no existieron pérdidas y solo 1 paciente del grupo control presentó íleo postoperatorio.

DISCUSIÓN

La AP, luego de “nacer”, por la inquietud de anestesiólogos y cirujanos, se ha convertido, gracias a resultados de varias investigaciones y pese a la controversia, en una alternativa valiosa para el tratamiento del dolor postquirúrgico. Los objetivos de la AP son: a) evitar la sensibilización central y periférica, b) disminuir la hiperactividad nociceptiva; y, c) evitar la amplificación del mensaje nociceptivo.

Varios han sido los métodos y fármacos utilizados para el tratamiento del dolor, la evidencia valida la AP para disminuir la intensidad del dolor postoperatorio y la necesidad de analgesia suplementaria⁽²¹⁾.

Tabla 3. Comparación del promedio de dosis de analgesia suplementaria durante las primeras 30 horas del postoperatorio. Hospital Homero Castanier Crespo, Azogues.

TIEMPO	GRUPO EXPERIMENTAL	GRUPO CONTROL	VALOR P
VALORACION A LAS 2 HORAS	0,64 ± 0,48	0,88±0,32	0,005
VALORACION A LAS 4 HORAS	0,16±0,37	0,42±0,49	0,004
VALORACION A LAS 12 HORAS	0,24±0,43	0,6±0,4	0,000
VALORACION A LAS 24HORAS	0,16±0,3	0,4±0,4	0,007
VALORACION A LAS 30 HORAS	0	0,04±0,1	0,15
TOTAL DE DOSIS ANALGESICAS	1,2±0,72	2,3±1,03	0,000

Fuente: formulario de recolección de datos. Elaboración: autor

Tabla 4. Determinación de la respuesta a la intervención según nivel de control del dolor y la necesidad de analgesia suplementaria medidas durante todo el período postoperatorio (30 horas). Hospital Homero Castanier Crespo, Azogues 2010.

GRUPO	n(%) / N	RR	IC	RRR (1-RR)*100	RRA (RTO-RT1)*100	NNT 1/RRA (IC95%)
Nivel de dolor > 4 según EVA tiempo total						
A (KETO + BUPI PRE)	10(20%)/50	0,313	0,17-0,56	68,75	44	2,27 (1,6-3,7)
B (KETO + BUPI POST)	32(64%)/50					
Necesidad de dosis analgésica suplementaria total						
A (KETO + BUPI PRE)	43(86%)/50	0,896	0,79-1,01	10,41	10	10 (4,8-∞)
B (KETO + BUPI POST)	48(96%)/50					

Fuente: formulario de recolección de datos. Elaboración: autor

El Ketoprofeno (100mg) ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del dolor posterior a procedimientos abdominales^(21, 22, 23), y la levo bupivacaina con dosis máxima de 150 - 200 mg^(24, 25), también ha demostrado efectividad. La AP aporta para el desarrollo de la cirugía ambulatoria. Si bien, la AP ha dado buenos resultados según reportes de ECAs^(17, 26, 27, 28, 29), otros autores no han logrado los mismos resultados^(30, 31, 32, 33), probablemente por no cumplir con protocolos de acción similares o por utilizar dosis inferiores, por ello se recomienda el uso de la anestesia multimodal^(16, 26, 28), en esta investigación se emplea terapia multimodal y se administraron dosis suplementarias cuando se presentó una puntuación EVA ≥ 4 .

En este trabajo se obtuvo menores promedios de dolor tras aplicar la EVA dentro de las primeras 24 horas en el grupo experimental, lo que no concuerda con otros estudios que no proponen el empleo de analgesia multimodal^(6, 33, 34) nuestros datos concuerdan con lo expuesto en ECAs realizadas en Turquía, Korea y España en el 2010^(35, 21, 36), Estudios consultados reconocen que la AP multimodal es un método valioso para controlar el dolor, así un ECA español que analiza analgesia multimodal preventiva encuentra resultados similares al de este estudio⁽³⁷⁾, La presente investigación nos permite determinar que la AP provee al grupo experimental niveles de dolor significativamente menores que en el grupo control.

La necesidad de analgesia suplementaria postoperatoria fue menor en el grupo experimental durante las primeras 24 horas, en general el dolor se considera adecuadamente controlado en el

80% de casos en el grupo experimental y en el 36% del grupo control. RR = 0,313(0,17-0,56), NNT = 2.27.

La cantidad de dosis de analgesia suplementaria es inferior en el grupo experimental dato que concuerda con otros investigadores^(35, 37, 38, 36, 39), la AP no elimina la necesidad de analgésicos en el postoperatorio. En esta investigación solo el 14% de pacientes del grupo experimental no necesitaron dosis adicionales, en el grupo control 4% de pacientes no requirieron dosis adicionales, dato no concordante con lo publicado en un estudio inglés en el año 2005 en el que si se obtuvieron diferencias significativas⁽¹⁴⁾.

En conclusión, en la actualidad la AP es un concepto aceptado y que ha ganado espacio, pese a la controversia, esta investigación obtiene resultados que indican que la analgesia multimodal preventiva disminuye significativamente la intensidad del dolor postoperatorio en las primeras 24 y que el número de dosis analgésicas suplementarias utilizadas es menor en el grupo experimental, sin embargo este último criterio no presenta significación estadística. Podemos considerar que hay suficiente información para justificar el empleo de analgesia preventiva siempre que se manejen adecuadamente los diferentes métodos analgésicos, este método es una forma segura y efectiva en el aporte de un control racional del dolor postoperatorio.

Nuestros datos apoyan el empleo de AP; sin embargo se requieren mayor número de investigaciones y revisiones sistemáticas para emitir criterios con mayor base en la evidencia.

BIBLIOGRAFIA

1. Merskey H: Clasificación of Chronic pain: Description of chronic pain syndromes and definition of pain terms. *Pain* 3: SI, 1986, Pg: 144-165.
2. Fernández Pablo, Et al. Eficacia de la Analgesia preventiva asociada a la anestesia regional peridural. *Anales Médicos* Vol 25 N°. 2, 2000 Pg 33-76.
3. Katz J, Kavanagh B. Preventive analgesia: Clinical evidence of neuroplasticity contributing to postoperative Pain. *Anesth* 2002 vol. 77,439-446.
4. Ray H. Fármacos perioperatorios y tratamiento del dolor postoperatorio. *Clinicas de Anestesiología de Norteamérica*. México, McGraw-Hill Interamericana.. Vol. 2. 1997.
5. Buggedo G, Cárcamo C, Maertens R, et al. Preoperative percutaneous ilioinguinal and iliohypogastric nerve block with 0.5% bupivacaine for post-herniorrhaphy pain management in adults. *Regional Anesthesia* 1990.
6. Flecknell P. Current concepts of pain and nociception in animals. *Recent Advances in NSAIDs Therapy in Small Animals* 1999; pp 5-8.
7. Fields M. *Pain*. New York, 2 ed. McGraw-Hill, 1987.
8. Paille C. Vías de conducción del estímulo doloroso. En C. Paille, H. Saavedra (Eds). *El dolor, aspectos básicos y clínicos*. Santiago: Mediterráneo, 1990: 31-47.
9. Kehlet H. Surgical stress: The role of pain and analgesia. *Br J Anaesth* 1989
10. Delgado M José et al. *Manual de Neurociencia Editorial Síntesis S.A.* 1998. Madrid Pg 459-81.
11. Bonica JJ. *Anatomic and physiologic basis of nociception and pain*. 2nd ed. Philadelphia: 1990: 19-28.
12. Bonica. *Terapéutica del Dolor*. Editorial McGraw Hill. Interamericana. México DF. Tercera edición. 2003. Pag. 266-88.
13. Boccara G, Chaumeron UN, Pouzeratte. The preoperative administration of ketoprofen improves analgesia after laparoscopic cholecystectomy in comparison with propacetamol or postoperative, *Br J Anaesth*. 2005 Mar;94(3):347-51.
14. Louizos AA, Hadzilia SJ, Leandros E, et al, Postoperative pain relief after laparoscopic cholecystectomy: a placebo-controlled double-blind randomized trial of preincisional infiltration and intraperitoneal instillation of levobupivacaine 0.25%. *Surg Endosc*. 2005 Nov;19(11):1503-6.
15. Maestroni U, Sortini D, Devito C, et al. A new method of preemptive analgesia in laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*. 2002 Sep;16(9):1336-40.
16. Bisgaard T, Klarskov B, Kristiansen VB, et al. Multi- regional local anesthetic infiltration during LC in patients receiving prophylactic multi-modal analgesia: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Anesth Analg* 1999; 89: 1017-24.
17. Cliff K, Philipp L, Robin A, et al The Efficacy of Preemptive Analgesia for Acute postoperative Pain Management: A Meta-Analysis *Anesth Analg* 2005;100:757-73.
18. Alcalá B, Ginel F, Rodríguez E. Dolor posoperatorio, incidencia y complicaciones derivadas de su presencia. Factores determinantes En: Navia Roque, Guía del dolor posoperatorio Agudo. Ed. Ergon, Madrid 2006. 1-11.
19. TORRITESI, P, VENDRUSCULO, D. Pain in children with cancer: evaluation models. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2007, pp. 49-55.
20. Sempertegui F. *La investigación en medicina. Reflexiones teóricas y fundamentos metodológicos*. 2da edición. Universidad Central del Ecuador. Edit. Universitaria. 1999.
21. Serrano E, González L Ketoprofeno a 100, 75 y 50 mg. para analgesia postoperatoria, *Revista Mexicana de Anestesiología VOLUMEN 23*, No. 3. Septiembre 2000.
22. Cortes G, Fernández E. Efecto del Ketoprofeno sobre la función renal y hematológica en los pacientes sometidos a laparotomía. *Experiencia clínica preliminar Rev Mex Anest* 1994;17:22-25.
23. Edmon C. Ku Warren Lm. Efecto of ketroprofeno in the arachidonic acid cascade. *Am J Med* 1996;80:18-22.
24. Velázquez *FARMACOLOGÍA BÁSICA Y CLÍNICA*. Buenos Aires. Ed Panamericana, 17 ed. 2005 pg 183-191
25. Scheinin B, Kellokumpu I, Lindgren L, Effect of intraperitoneal bupivacaine on pain after laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39: 195-8.
26. Bisgaard T. Pain after microlaparoscopic cholecystectomy. A randomized double-blind controlled study. *Surg Endosc* 2000; 14: 340-4.
27. Elhakim M, Elkott M, Ali NM, Intraperitoneal lidocaine for postoperative pain after laparoscopy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 280-4
28. Mazhari I, Zahid M, Asadullah K, et al Role of Preemptive Analgesia in Laparoscopic Cholecystectomy, *Journal of Surgery Pakistan (International)* 14 (3) July - September 2009.
29. Wilson YG, Rhodes M, Ahmed R. Intramuscular diclofenac sodium for postoperative analgesia after laparoscopic 2002.
30. Cunniffe M, McAnena O, Dar M, prospective randomized trial of intraoperative bupivacaine irrigation for management of shoulder-tip pain following laparoscopy. *Am J Surg* 1998; 176: 258-61.
31. Elfberg BA, Sjoval-Mjoberg S. Intraperitoneal bupivacaine does not effectively reduce pain after laparoscopic cholecystectomy: a randomized, placebo-controlled and double-blind study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2000; 10: 357-9.
32. Gharaibeh KI, Al-Jaberi TM. Bupivacaine instillation into gallbladder bed after laparoscopic cholecystectomy: does it decrease shoulder pain?. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2000; 10: 137-41.
33. NAVARRO, J, BARRAGAN, G, RINCON D. et al. Analgesia preventiva en mujeres programadas para esterilización definitiva co- nelectrofulguración de trompas uterinas por laparoscopia: Experimento clínico controlado, aleatorizado, con doble enmascaramiento. *Rev. Col. Anest.*, Jan. /Mar. 2008, vol.36, no.1, p.25-32.
34. Settecase C, Bagilet D, Bertolotti F, et al. El diclofenaco preoperatorio no reduce el dolor de la colecistectomía laparoscópica *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* 2002; 49: 455-460.
35. Memedov C, Mentés Ö, Simek A, et al. Comparison of Analgesic Effects of Intraperitoneal Lornoxicam and Ropivacaine Administration in Laparoscopic Cholecystectomy, *Cilt* 27, Sayı 2, Sayfa(lar) 2010, 142-149.
36. Serralta A, Bueno J, Sanhauja A, et al. Evolución del dolor postoperatorio en la colecistectomía laparoscópica bajo anestesia-analgesia multimodal en régimen ambulatorio, *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* 2002; 49: 461-467.
37. Labrada A, Jiménez Y. Preventive multimodal analgesia: a comparative study. *Rev Soc Esp Dolor* 2004; 11: 122-128.
38. Tae Han Kim, Hyun Kang, Jun Seok Park, et al. Intraperitoneal Ropivacaine Instillation for Postoperative Pain Relief after Laparoscopic Cholecystectomy *J Korean Surg Soc* 2010;79:130-136.
39. Meral, Aydın, Hüseyin S, et al Preemptive Use of Etofenamate in Laparoscopic Cholecystectomy: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study. *Eur J Gen Med* 2010;7(1): 50-55.