

11202

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**



120

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO
"LA RAZA"

ANALGESIA PREVENTIVA EN EL PACIENTE DE
TRAUMA PEDIATRICO SOMETIDO A CIRUGIA
ORTOPEDICA DE MIEMBRO TORACICO
COMPARANDO KETOROLACO VS DICLOFENACO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

A N E S T E S I O L O G O

P R E S E N T A :

DRA. MARLENE L^NOLASCO GARCIA

ASESOR: DR. ANTONIO SOLANO O.
DR. JUAN JOSE DOSTA H.



IMSS

MEXICO, D. F.

FEBRERO DEL 2000

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



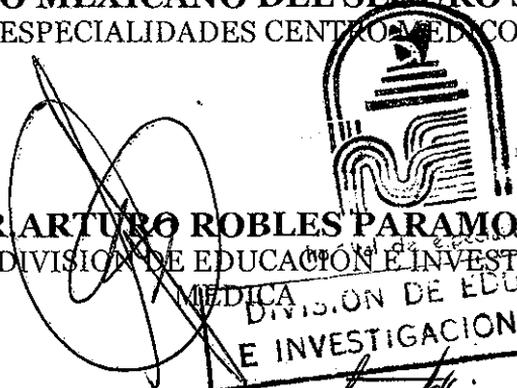
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO "LA RAZA"



DR. ARTURO ROBLES PARAMO
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA
DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA

Secretario:
DR. JUAN JOSE DOSTA HERRERA
PROF. TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE LA ESPECIALIZACION EN ANESTESIOLOGIA

DRA. MARLENE NOLASCO GARCIA
ALUMNO DEL TERCER AÑO DE LA ESPECIALIDAD EN ANESTESIOLOGIA

REGISTRO DE PROTOCOLO No. 99070031



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

AGRADECIMIENTOS

A Dios por que sin su fé en él no hubiere seguido.

A mi madre por ser ejemplo de fortaleza y carácter.

A mi padre por seguir luchando.

A mi hermano por toda su ayuda.

A Juan Rafael Carrillo por su infinita paciencia, amor, dedicación y constancia, por que sus logros y los míos son uno solo, y por que su presencia ha sido el balsamo de mi vida, gracias por mantenerme en pie.

Al Dr. Antonio Solano Olmos porque sin su ayuda y dedicación no hubiera sido posible este estudio.

A toda la gente que me ha extendido su mano, que confió y compartió parte de su vida conmigo, siempre vivirán en mi corazón.

ANALGESIA PREVENTIVA EN EL PACIENTE DE TRAUMA PEDIÁTRICO SOMETIDO A CIRUGÍA ORTOPÉDICA DE MIEMBRO TORÁCICO COMPARANDO KETOROLACO VS DICLOFENACO

OBJETIVO: En la elección de un método de analgesia debe considerar la efectividad, seguridad, efectos adversos, tipo de paciente y dolor a tratar.

MATERIAL Y METODOS: Se realizó un ensayo clínico, prospectivo, comparativo y longitudinal. Se estudiarán 40 pacientes que reunieron los criterios de inclusión: pacientes derechohabientes entre 9 ± 1.65 años, estado físico ASA I-II, peso ± 10 kg de peso ideal programados para cirugía ortopédica de miembro torácico que aceptaron participar en el estudio y cuyos tutores firmaron de consentimiento. Se excluyeron a los pacientes que durante la administración de los fármacos presentaran hipotensión (PAM < 60) bradicardia o sangrado mayor de 200 ml.

Divididos en dos grupos de 20 pacientes, recibiendo dosis grupo Ketorolaco .5mg/kg/IV y grupo Diclofenaco a .2 mg/kg/IV, la técnica anestésica se dividió en general y regional dependiendo del tipo de cirugía a realizar, la analgesia se evaluó en el postoperatorio por Escala Visual Analógica numérica (EVA) en un total de 3 hr de terminada la cirugía. El análisis estadístico se realizó por T de Student y desviación Standard.

RESULTADOS: No se encontraron diferencias significativas en los datos demográficos; La evaluación del dolor postoperatorio fue estadísticamente significativo en el grupo Ketorolaco a las 2 hrs con $p < 0.05$, mostrando una tendencia a la similitud con Diclofenaco a las 3 hr donde ambos grupos requirieron de rescate analgésico del 5% para Ketorolaco y de 25% para Diclofenaco.

CONCLUSIONES: El grupo Ketorolaco presentó mayor tiempo de analgesia postoperatoria que el grupo Diclofenaco estadísticamente significativo.

PALABRAS CLAVES: Ketorolaco, Diclofenaco, Escala Visual Analógica

SUMMARY

ANALGESIA PREVENTIVE IN PEDIATRIC TRAUMA UNDERGOING THORACIC MEMBER ORTHOPAEDIC SURGERY COMPARISON KETOROLAC VS DICLOFENAC

OBJECTIVE: selected method analgesia to be effective, low adverse effects, classes patients and model pain to manegament.

MATERIAL AND METHODOS. Is accomplished a trial clinico,prospective,comparative and longitudinal.were studied in 40 patient that gathered the following incorporation criteria : patient rightful claimans of IMSS among 9 ± 1.65 age years,with state fisico ASA I-II,with ideal weight more less 10%,programmed for surgery orthopaedic member thoracic ,patient that accepted to participate in the study and signed of asset for tutor. They were excluded the pattients than during the administration of the drug presented hypohension (PAM<60),bradycardia or bled of more than 200 ml.

They were split into random form in two groups of 20 patient each one ,received one group Ketorolac .5 mg/kg/IV and group Diclofenac .2mg/kg/IV,technique anesthesia they were split into general and regional depend surgery a manegament , the analgesia is evaluated in postoperative using visual analogue scale (VAS) every 3 thereafter surgery . the statistical analysis was made by Student's T and standard deviation.

RESULTS: We do not find meaningful differences concerning the demographic data,the evaluate pain postoperative was statistically significantly in the group Ketorolac at 2 h $P < 0.05$ was noted tendency to similarity when group Diclofenac every 3 thereafter surgery ,need analgesic ransom of 5% from group Ketorolac and 25% group Diclofenac.

CONCLUSIONES: group Ketorolac to appear greatest time analgesia postoperative what group Diclofenac ,statistically significantly .

KEY WORD:Ketorolac ,Diclofenac,Visual Analogue Scale.



**ANALGESIA PREVENTIVA EN EL PACIENTE DE TRAUMA PEDIÁTRICO
SOMETIDO A CIRUGÍA ORTOPÉDICA DE MIEMBRO TORÁCICO
COMPARANDO
KETOROLACO VS DICLOFENACO**

*Dra. Marlene Nolasco García
**Dr. Juan José Dosta Herrera
***Dr. Daniel Flores López
****Dr. Antonio Solano Olmos

Tradicionalmente el dolor agudo en el paciente pediátrico ha sido tratado en forma inadecuada, fundamentalmente por desconocimiento de la fisiología, fisiopatología y farmacología; El temor a los efectos adversos de los analgésicos, los errores en las dosis y vías de administración de estas drogas. Los niños perciben el dolor y desencadenan una respuesta a éste hemodinámica, respiratoria, hormonal metabólica y psicológica similar a la observada en los adultos, y en ocasiones mayor. Además de la consideración ética, una adecuada analgesia permite disminuir la respuesta al estrés y mejorar estas alteraciones en los pacientes pediátricos. Todo esto representa la necesidad de un tratamiento efectivo del dolor en todas las edades y especial en el niño.(1,2)

Durante los últimos diez años, numerosos investigadores han demostrado que la medición del dolor pediátrico no es imposible. Actualmente podemos decir que hay métodos conductuales, respuestas fisiológicas e instrumentos de autovaloración que permiten medir con suficiente exactitud el dolor en los niños a fin de permitir su detección en las situaciones que se encuentra presente, contribuir a su

*Médico residente del tercer año de Anestesiología
**Profesor titular del curso de Anestesiología del HECM. La Raza
***Jefe del departamento de Anestesiología del H.E.C.M. La Raza
****Médico adscrito al servicio de Anestesiología HTVFN y asesor de investigación.

6

diagnóstico y determinar la eficacia de alternativas terapéuticas. Sin embargo, los métodos existentes han de ser cuidadosamente validados en el entorno donde se pretende emplear a fin de reducir al mínimo las variaciones por diferencias socioculturales .(3,4)

La valoración del dolor debe adaptarse a la edad del niño y a su desarrollo cognitivo. Mientras los métodos conductuales y fisiológicos son apropiados en niños sin capacidad verbal o en aquellos que no pueden comunicarse, los autovalorativos son de elección en los niños de más de cuatro años. La medición del dolor pediátrico debería emplearse de forma rutinaria en todas las situaciones en que hay sospechas razonadas de que puede aparecer .(1)

La evaluación del dolor es especialmente difícil en los niños, en quienes el llanto parámetro frecuentemente usado, puede tener otras causas : temor , hambre, sed, incomodidad y Se han usado variables fisiológicas: pulso, frecuencia respiratoria, presión arterial, sudoración palmar y escalas de dolor. De estas últimas, las de comportamiento que evalúan la actitud corporal, la expresión facial, el llanto y las de autoreporte, entre las que se cuentan la escala visual analoga (EVA) ,la verbal y la sensorial, en que el niño refiere la intensidad del dolor, verbalmente o asociándola con un color, respectivamente. Lo recomendado y más utilizado en la práctica clínica, por eficacia y simplicidad, es la EVA , contestada ya sea por uno de los padres del niño o directamente por el paciente pediátrico cuando es capaz de comprender su aplicación habitualmente mayores de 6 años.(5,6).

En la elección de un método de analgesia se deben considerar efectividad, seguridad en cuanto a incidencia y magnitud de efectos adversos, las características de cada paciente y el tipo de dolor a tratar .(7,8).

MATERIAL Y METODO

Previa autorización por el Comité Local de Investigación del HECM la "Raza" y autorización por escrito de los pacientes apegado a la declaración de Helsinki Finlandia 1979 con modificación en Tokio Japón, se realizó un ensayo clínico prospectivo, comparativo y longitudinal. Obteniendo el consentimiento informado por escrito, se estudiarán 40 pacientes que reunieron los criterios de inclusión: pacientes de ambos sexos, derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social, con edades entre 6 y 12 años con estado físico I y II según la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA). Con peso de 20 a 60 kg, programados para cirugía ortopédica de miembro torácico, Se excluyeron a todos aquellos pacientes que durante la administración del fármaco (Ketorolaco vs Diclofenaco) presentarán hipotensión (PAM <60) bradicardia o sangrado mayor de 200 ml.

Los pacientes en estudio fueron divididos en forma aleatoria en dos grupos de 20 ambos grupos fueron monitorizados con ECG continuo en DII, tensión arterial no invasiva, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, oximetría de pulso, el monitoreo de analgesia, fue evaluado a través de EVA (Escala Visual Analoga) numérica previo a la administración del AINES y a las 0,1,2, y 3 hrs

postoperatorias para comparar el estado de analgesia preventiva proporcionada por los AINES en estudio. Los grupos de pacientes recibieron el AINES en la sala de preanestesia previo a su ingreso a cirugía. El grupo Ketorolaco se administró a dosis de 0.5 mg/kg/ IV y el grupo Diclofenaco a 0.2mg/kg/IV, se registró el grado numérico de dolor por EVA previo a la administración de los fármacos, La técnica quirúrgica vario del tipo abierta a cerrada. Y el tipo de procedimiento anestésico vario de anestesia general y anestesia regional. Los datos fueron registrados en una hoja de recolección de datos y el análisis estadístico se realizó por t student y desviación Standard.

RESULTADOS

Los pacientes estudiados fueron 40 de los cuales el 35% correspondieron al sexo femenino y el 65% al sexo masculino. En los datos demográficos (Edad, sexo, peso y talla) no encontramos diferencias significativas (TABLA 1). El grupo al cual se le administró Ketorolaco presentaron PAM 85.90 ± 6.70 ; Para el grupo al cual se le administró Diclofenaco PAM 87.75 ± 10.57 (TABLA 2), no estadísticamente significativo; La media para la frecuencia cardiaca (FC) del grupo Ketorolaco fue 96.25 ± 16.49 mientras que para Diclofenaco fue de 104.05 ± 14.12 . (TABLA 3) Frecuencia respiratoria (FR) para el grupo Ketorolaco 21.95 ± 2.80 , para Diclofenaco 21.50 ± 1.63 (TABLA 3.1) El tiempo de analgesia postoperatoria evaluada por Escala Visual Analoga (EVA) no presentó una diferencia significativa siendo la media del grupo Ketorolaco 1.50 ± 1.70 mientras que el grupo de Diclofenaco presentó 2.60 ± 2.73 . (TABLA 4). Siendo la ausencia de dolor calificada con el denominador 4, para el grupo Ketorolaco correspondió a los parámetros basales del 30%, para Diclofenaco 20%, La presencia de dolor con el denominador 5 para el grupo Ketorolaco 40% para Diclofenaco 75% y dolor insuportable el denominador $>$ de 5 para el grupo Ketorolaco 30% y para

Diclofenaco 5% (TABLA 7); Evaluada la EVA a los 60 minutos reportó para Ketorolaco una calificación de 4 ,con un porcentaje del 100% al igual que el grupo de Diclofenaco, sin reportar en ambos grupos una calificación mayor a 5. (TABLA 6). A los 120 minutos el grupo Ketorolaco reportó calificación ≤ 4 en un 100% mientras que Diclofenaco fué del 95%(TABLA 7). A los 180 minutos para el grupo de Ketorolaco reportó calificación ≤ 4 en un 100% y el grupo de diclofenaco del 70%,calificación de 5 para Ketorolaco del 0% y Diclofenaco del 15%, calificación $>$ de 5 para Ketorolaco correspondió al 0% mientras que para Diclofenaco fué del 15% .En el grupo de Ketorolaco requirió rescate analgesico utilizando metamizol sódico o paracetamol en un 5% mientras que en el grupo de Diclofenaco fué del 25%. (TABLA 8).

En nuestro estudio se observó que la analgesia postoperatoria, valorada a los 0,1,2 y 3 hrs postquirurgicas en el grupo deKetorolaco fué 0%, mientras que para Diclofenaco fué de 4%,20%,10% y 15% .El tiempo de cirugía fué 54.7 min para Ketorolaco y 51.35 min para Diclofenaco. El tipo de Cirugía en cuanto a técnica quirúrgica abierta o cerrada fué para ambos grupos de 45% correspondiente al tipo abierto mientras que para el tipo cerrado fué del 55% mientras que el tipo de anestesia empleada fué del tipo Anestesia General correspondió para Ketorolaco del 40% mientras que para diclofenaco fué del 35% yPara el tipo de Anestesia Regional para Ketorolaco fué de 60% y Diclofenaco 65%.

DISCUSION

Los pacientes de trauma pediátrico sometidos a cirugía ortopédica requieren un control del dolor postoperatorio que brinde un margen tanto de efectividad así como de seguridad, los narcóticos proveen analgesia de excelente calidad pero debido a su marcada depresión respiratoria se reduce dicho margen de seguridad en el postoperatorio(1,2).

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), por su mecanismo de acción como bloqueadores de la enzima ciclooxigenasa y en especial a la enzima lipooxigenasa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas reduciendo el proceso inflamatorio secundario al trauma quirúrgico, condicionante del dolor postoperatorio (3,4) siendo la actividad analgésica de Ketorolaco .5 mg/kg /IV equivalente a 65 mg de ácidoacétilsalicílico (ASS) o a 600 mg de Codeína. La utilización de AINES a dosis clínicas no se relaciona con efectos hemodinámicos (cardiovasculares ni respiratorias) además de no alterar la cuenta plaquetaria, TP,TPT traducido todo ello en un riesgo de hemorragia transoperatoria,por su farmacodinamia cuenta con una latencia al administrarse IV de < 1 minuto y una vida media de 4 a 6 Hrs; Aunque la literatura refiere la presencia de retención hídrica manifestada por edema(9,10), en nuestro estudio no se correlacionó.

mientras que el Diclofenaco reduce las concentraciones intracelulares de ac.araquidonico libre en los leucotrienos, mecanismo por el cual inhibe la enzima lipooxigenasa y con ello la producción de prostaglandinas (13,14). En nuestro estudio utilizamos concentraciones de Diclofenaco de 0.2 mg /kg sin observar cambios hemodinamicos importantes pesea a referirse estados de hipotensión debido a la inhibición de prostaglandina efecto que favorece la vasodilatación. Se pudo observar un efecto analgesico postoperatorio a las 0,1,2 y 3 hrs de estancia en recuperación el cuál fué disminuyendo progresivamente requiriendo de un rescate analgésico que correspondió al 25%. En el caso de Ketorolaco dicho rescate fué del 5% presentandose a la 3 hr de evaluación (180 min), administrandose algún tipo de antipirético del tipo de acetáminofen o metamizol sódico a 30 mg/kg como dosis única y efectiva. Mientras que en el caso de Diclofenaco el efecto analgésico dada su vida media de 2 hrs lo que lo provee de una menor capacidad analgesica pero el poseer metabolitos circulantes que se acumulan a nivel plasmático,le proporciona el aumento de su duración analgesica.(13,16) aunque sin lugar a dudas de menor duración en comparación a Ketorolaco más no de menor calidad.

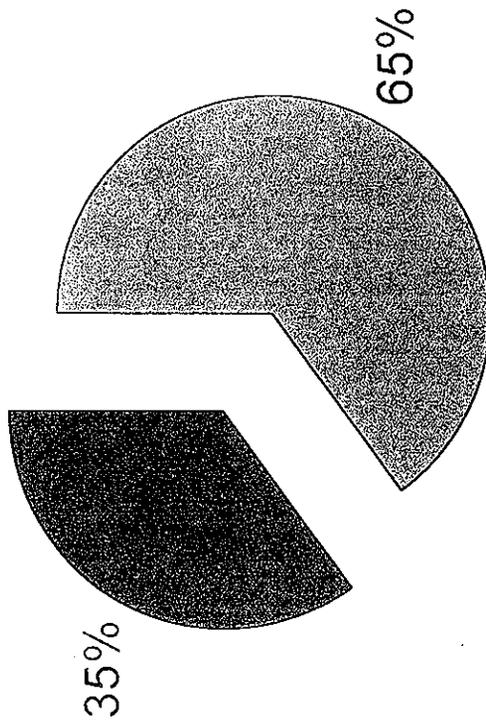
CONCLUSION

El efecto analgesico postoperatorio se prolonga por más tiempo en pacientes pediátricos sometidos a cirugía ortopédica al utilizar Ketorolaco lo que brinda una analgesia preventiva satisfactoria

Esto debido a su mayor efecto en la inhibición de ciclooxigenasa y enzimas lipooxigenasas mediadas por el acido araquidonico nivel de leucotrienos, alcanzando concentraciones suficientes para este efecto alrededor de las 6 hrs de su administración.

ANEXOS

DISTRIBUCIÓN POR SEXO



MASCULINO
FEMENINO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 1**DATOS DEMOGRAFICOS**

	KETOROLACO	DICLOFENACO
EDAD	9 ± 1.65	9.05 ± 2.06
SEXO M/F	12 (60%) M 8 (40%) F	14 (70%) M 6 (30%) F
PESO	28.64 ± 6.37	29.28 ± 10.8
TIEMPO DE CIRUGIA	54.7 ± 33.61	51.35 ± 32.56

Valores expresados en media y desviación Standard $p < 0.05$ es considerado estadísticamente significativo

Tabla 2

**PARAMETROS HEMODINAMICOS
PRESION ARTERIAL MEDIA(PAM)**

KETOROLACO DICLOFENACO

BASAL	85.90±6.70	87.75±10.57
60 MINUTOS	90.05±7.73	91.60±8.89
120 MINUTOS	88.15±6.25	89.05±8.45
180 MINUTOS	83 ±20.37	80.75±28.47

VALORES EXPRESADOS EN MEDIA Y DESVIACIÓN
STANDARD*P<0.05 ESTADISTICAMENTE SIGNIFICATIVO

TABLA 3.

**PARAMETROS HEMODINAMICOS
FRECUENCIA CARDIACA**

	Basal	60 min	120 min	180 min
Ketorola- Co	96.25± 16.49	96.30± 10.14	92.40± 08.50	87.95± 22.26
Diclofena- Co	104.05± 14.12	100.05± 09.49	100.50± 10.86	88.25± 31.93

Valores expresados en media y desviación Standard
P<0.05 considerado estadísticamente significativo.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

TABLA 3.1

**PARAMETROS HEMODINAMICOS
FRECUENCIA RESPIRATORIA**

	Basal	60 min	120 min	180min
Ketorola co	21.95± 02.80	22.20± 01.60	21.80± 02.11	20.40± 05.07
Diclofen- co	21.50± 01.63	22.10± 01.37	21.85± 01.59	19.80± 06.94

Valores expresados en media y desviación Standard.
p<0.05 se consideró estadísticamente significativa.

TABLA 4

ESCALA VISUAL ANALOGA



EVA

KETOROLACO

DICLOFENACO

BASAL	5±2.51	4.95±.82
60 MINUTOS	0±0	1.10±1.29
120 MINUTOS	.40 ±.82	1.80±1.57
180 MINUTOS	1.50±1.70	2.60±2.37

VALORES EXPRESADOS EN MEDIA Y DESVIACIÓN STANDARD P* < 0.05 ESTADISTICAMENTE SIGNIFICATIVO.

TABLA 5.

**ESCALA VISUAL ANALOGA
PARAMETROS BASALES**

	KETOROLACO	DICLOFENACO
CALIFICACION DE 0 A 4	30%	20%
CALIFICACION DE 5	40%	75%
CALIFICACION >DE 5	30%	5%

Valores expresados en porcentaje

TABLA 6..

**ESCALA VISUAL ANALOGA
A LOS 60 MINUTOS**

KETOROLACO DICLOFENACO

CALIFICACION DE 0 A 4	100%	100%
CALIFICACION DE 5	0%	0%
CALIFICACION ≥ DE 5	0%	0%

Valores expresados en porcentaje.

TABLA 7.

**ESCALA VISUAL ANALOGA
A LOS 120 MINUTOS**

KETOROLACO DICLOFENACO

CALIFICACION DE 0 A 4	100%	95%
CALIFICACION DE 5	0%	5%
CALIFICACION > DE 5	0%	0%

Valores expresados en porcentaje.

TABLA 8.

**ESCALA VISUAL ANALOGA
A LOS 180 MINUTOS**

KETOROLACO DICLOFENACO

CALIFICACION DE 0 A 4	100%	70%
CALIFICACION DE 5	0%	15%
CALIFICACION > DE 5	0%	15%

Valores expresados en porcentaje

TABLA 9

**PARAMETROS HEMODINAMICOS
FRECUENCIA RESPIRATORIA**

	Basal	60 min	120 min	180min
Ketorolaco	21.95± 02.80	22.20± 01.60	21.80± 02.11	20.40± 05.07
Diclofenaco	21.50± 01.63	22.10± 01.37	21.85± 01.59	19.80± 06.94

Valores expresados en media y desviación Standard
 $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativa.

BIBLIOGRAFIA

1. Lloyd T, Tyler DC., Pain in paediatric patients. *British Journal of Anaesthesia*. 1990;64:85-104.
2. Goresky GV., Klassen K., Waters JH., Postoperative pain management for children. *Aaesth Clin North Am* 1991; 9:801-809.
3. Kinella AC., Moffat JA., Patrick JW., Kenny NC. Ketorolac trometamol for postoperative analgesia after orthopaedic surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 1992;69:19-22.
4. Niemi M., Tuominen M., Rosenberg OP., Comparison of parenteral diclofenac and ketoprofen for postoperative pain relief after maxillofacial Surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1995;39:96-99.
5. Forrest JB, Heitling EL, Revell S. Ketorolac for postoperative pain management in children. *Drug Saf*. 1997;16 (5):309-29
6. Laitinen J, Nuutinen L, Intravenous diclofenac coupled with PCA fentanyl for pain relief after total hip replacement. *Anesthesiology*. 1992;76:194-198.
7. Kostamovaara PA, Hendolin H, Kokki H, Nuttinen S. Ketorolac, diclofenac are equally efficacious for pain relief after total hip replacement surgery. *British Journal of Anaesthesia* 1998; 81:369-372
8. Rorarius MG, Suominen GA, Baer O, Romppanen R. Diclofenac and ketoprofen for pain treatment after elective caesarean section. *British Journal of Anaesthesia*. 1993;70:293-297.
9. Niemi TT, Taxell C, Rosenberg H. Comparison of the effect of intravenous ketoprofen, ketorolac and diclofenac on platelet function volunteers. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997;41:1353-1358.
10. Urquhart E. Central analgesic activity of nonsteroidal antiinflammatory drugs in animal and human pain models. *Semin Arthritis Rheum*. 1993;23:198-205.
11. Nurmikko TJ, Nash TP, Wiles JR. Control of chronic pain. *B M J*. 1998; 317: 1438-1441.
12. Kostamovaara PA, Laitinen JO, Nuutiinen LS, Koivuranta MK. Intravenous ketoprofen for pain relief after total hip or knee replacement. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1996;40:697-703.
13. Carabaza A, Cabre F, Rotlan E, Gomez M, Gutierrez M. Stereoselective inhibition of inducible cyclooxygenase type 1 by chiral nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Journal of Clinical Pharmacology*. 1996;36:505-512.
14. Chiaretti A, Simeine E, Langer A, Butera G, Piastra M, Analgesic efficacy of ketorolac and fentanyl pediatric intensive care. *Pediatric Med Children*. 1997;19 (6):419-424.
15. Lauretti GR, Mattos AL, Lima IC. Tramadol and beta-cyclodextrin piroxicam: effective multimodal balance analgesia for the intra- and postoperative period. *Anesthesia and Analgesia*. 1997;22:243-248
16. Perttunen K, Kalso E, Heinonen J, Salo J. Diclofenac intravenous in post thoracotomy pain. *British Journal Anaesthesia*. 1992;68:474-480.