

ANTI INFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES EN EL DOLOR POST OPERATORIO

Dr. Pedro Goles Faine

Dr. Cristian Toledo Ulloa

Departamento de Anestesiología

Universidad de Chile

Julio de 1995

I.- INTRODUCCION

Los AINEs conforman un numeroso grupo de fármacos, de diferentes familias, que se han estado empleando exitosamente en la terapia analgésica desde hace algunas décadas. Poseen acciones relacionadas con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (PGs) y otros mediadores celulares; un posible efecto estabilizador de membra-

nas y, además, una alteración en las vías de transmisión del dolor. La mayoría de ellos también presta una valiosa ayuda por su efecto antipirético o antiinflamatorio.

Referente a su origen farmacológico, se puede ver, en la Tabla N° 1, la amplia diversidad que existe en nuestros días.

TABLA N° 1
CLASES FARMACOLOGICAS DE LOS AINE

AGENTES ACIDOS			AGENTES NO ACIDOS
Acs. Carboxílicos	Acs. Alcanoicos	Acs. Enólicos	
<u>Salicilatos</u>	<u>Ac. Propiónicos</u>	<u>Oxicams</u>	<u>para-aminofenoles</u>
- Aspirina	- Ibuprofeno	- Piroxicam	- Acetaminofeno
- Lisin acetil salicilato	- Naproxeno	- Tenoxicam	- Fenacetina
- Diflunisal	- Fenoprofeno		
- Trisalicilato de Magnesio	- Indoprofeno	<u>Pirazolildinedionas</u>	<u>Pirazolónicos</u>
	- Suprofeno	- Fenilbutazona	- Dipirona
<u>Fenamatos</u>	- Benoxaprofeno	- Oxifenbutazona	- Isopirona
- Meclofenamato	- Ketoprofeno	- Azapropazona	
- Ac. mefenámico	- Flurbiprofeno		<u>Fenotiazínicos</u>
- Ac. flufenámico			Methotrimoprazina
	<u>Indol-acético ácidos</u>		
	- Indometacina		<u>Clonixinos</u>
	- Sulindaco		- Clonixinato de Lisina
	<u>Aril-acético ácidos</u>		
	- Alclofenaco		
	- Diclofenaco		
	- Fenclofenaco		
	<u>Heteroaril acético-ácidos (pirrol acéticos)</u>		
	- Tolmetina		
	- Zomepirac		
	- Ketorolaco		

II.- MECANISMOS DE ACCION

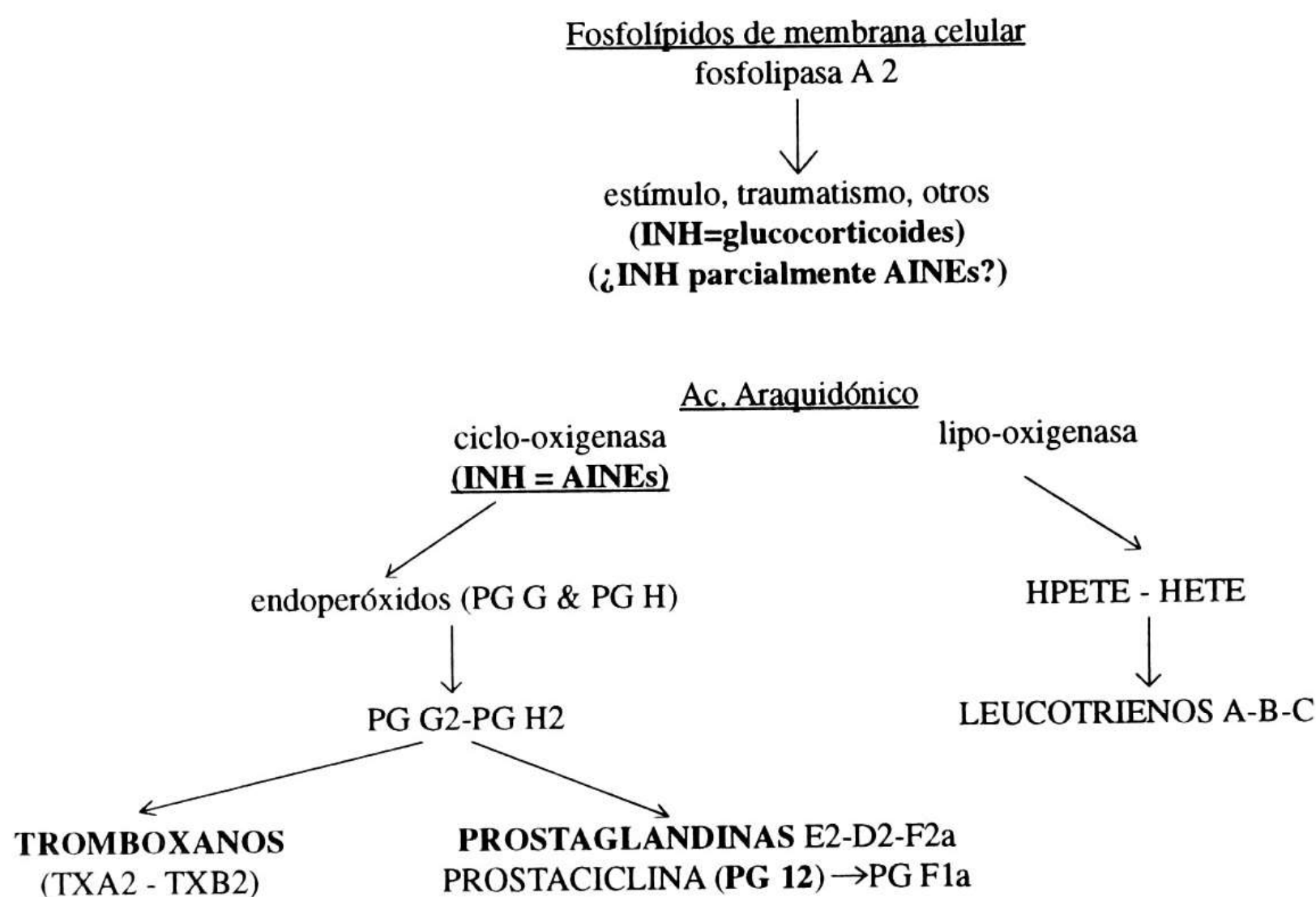
Los mecanismos de acción se pueden agrupar en efectos *periféricos*, desarrollados en el ambiente tisular, y *efectos centrales*, en el seno del sistema nervioso tanto central como en los nervios periféricos.

A.- Efecto tisular (periférico):

Se considera que una de las acciones a nivel celular, responsable en gran parte de los efectos analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos, es la inhibición de la síntesis de Prostaglandinas; lo que ocurre al actuar sobre la enzima ciclooxigenasa, bloqueándola.

Esto se aprecia mejor en la figura N° 1:

FIGURA N° 1
SINTESIS DE PROSTAGLANDINAS



El ácido araquidónico se genera por acción de una fosfolipasa sobre constituyentes de la membrana citoplasmática, en respuesta a traumatismos, daño térmico, irritantes químicos, procesos enzimáticos, etc., que actúan sobre la membrana.^{13,15}

Dicha generación resulta inhibida por los glucocorticoides, y, mediante un mecanismo no totalmente aclarado, también por los AINEs; aunque *no constituye su principal acción*, se cree que jugarían un papel participando sinérgicamente con la adenilato ciclasa, lo que aumenta el AMPc intracelular, factor considerado actualmente como estabilizador de membranas.⁷ Esto último ha sido comprobado en forma experimental, por ejemplo, a nivel de los leucocitos polimorfonucleares. Así, se liberan al me-

dio menor cantidad de enzimas y mediadores participantes en la inflamación tisular. Los AINEs *diflunisal* y *trisciclato de magnesio* ejercerían cierto efecto de este modo, pues, en general, son escasamente inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, y, en cambio, poseen buena acción antiinflamatoria.

Una vez formado el ácido araquidónico, posee dos vías de degradación enzimática, primero, a través de la **lipooxigenación**, conducente a la formación de compuestos hidroperoxi e hidroxi-derivados (HPETE-HETE), los que conforman el sustrato para la formación de **leucotrienos**, conocidos participantes en el proceso inflamatorio. Esta vía es susceptible de ser parcialmente blo-

queada por drogas como el *benoxaprofeno*, que posee doble mecanismo antiinflamatorio, pues además inhibe la ciclooxigenasa.

La segunda vía de degradación del Ac. araquidónico es la **ciclooxigenación**, proceso donde se centra el accionar de los AINEs, que originan ya sea una inhibición transitoria (la mayoría de ellos), o una inactivación irreversible de la enzima ciclo-oxigenasa (los salicilatos, particularmente Aspirina)³

Este último mecanismo, en su totalidad, clásicamente se describe como «el» mecanismo de acción de los AINEs, puesto que no poseen efectos sobre las PG ya sintetizadas, sino que, preferentemente, inhiben su síntesis.⁷

Nocicepción. PGs y AINEs a nivel tisular

Respecto al inicio de la percepción del dolor, las prostaglandinas producidas y/o liberadas en respuesta a un noxa, tienen un importante papel, aumentando la permeabilidad capilar. En esto último hay participación de «sustancia P», liberada desde las terminaciones nerviosas aferentes *del mismo tejido injuriado*, lo cual se cree que ocurriría a través de un fenómeno tipo conducción antidrómica (es decir, que los mediadores se liberan por comunicación *desde el soma de la neurona hacia sus propias dendritas*, inversamente a la dirección del impulso nervioso)³, además, existe liberación local de un conjunto de mensajeros químicos, que se denominan como «sustancias algogénicas», las que contribuyen al desarrollo y la aparición de la percepción dolorosa. Entre ellas se encuentran Bradikinina, Serotonina, Histamina y otras.^{3,12} Todos estos mediadores actúan armónicamente, ocasionando vasodilatación, incremento en la permeabilidad capilar y sensibilización de los nociceptores.

Normalmente, hay una potenciación de los efectos de la bradikinina por medio de las PG, y la misma bradikinina aumenta la síntesis de PG a través de la estimulación de la fosfolipasa A, generando más ác. araquidónico desde la membrana.

La acción de los AINEs, como se ha comentado, no sólo gravita en la inhibición de la síntesis de PGs, sino que, además pudieran contribuir a la estabilización de las membranas, particularmente de los fagocitos, cuyas enzimas juegan un activo rol en el proceso inflamatorio.

B.- Efecto en el Sistema Nervioso (efecto central):

La acción de las PGs a nivel «central» (en el sistema nervioso, y no en la periferia) ha sido planteada analizando los efectos de algunos AINEs, como el paracetamol, que poseen propiedades antiinflamatorias locales muy reducidas, y que, sin embargo, son buenos analgésicos y antipiréticos.⁷

La «**hiperalgesia**» es la intensificación de la percepción dolorosa, que ocurre como respuesta a la baja del umbral nociceptivo en los receptores, los que han sido sensibilizados por las PG y los algógenos producidos por el daño tisular y la cascada del ác. araquidónico (hiperalgesia primaria).

Después, ocurrirá una hiperalgesia secundaria, la cual consiste en cambios similares a los ya descritos para la región injuriada, pero en la zona circundante sana, presumiblemente por una modificación del sistema nervioso central, que implicaría alteración en el procesamiento de la señal dolorosa procedente de la periferia.^{3,7,12}

Estos procesos de sensibilización van seguidos por una expansión de los campos receptivos periféricos, con una disminución del umbral de entrada de las astas posteriores en la médula espinal, al parecer por activación de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) localizados a ese nivel. Luego, tiene lugar un fenómeno de feed-back positivo implicando más sensibilización de receptores periféricos, más entrada de señales dolorosas periféricas, más salida de impulsos vía simpático hacia la periferia, lo que amplifica y modula el dolor. Es por esto que la hipersensibilidad puede mantenerse bastante más allá de la duración de la injuria inicial.

Se han descrito otros posibles efectos centrales, que en la actualidad están en estudio, como por ej. su interferencia con las corrientes de Ca⁺⁺, y el bloqueo de la recaptación de serotonina, pero no es categórica aún su importancia.^{11,14}

III.- UTILIDAD CLINICA COMO ANALGESICOS POSTOPERATORIOS

No es el objetivo de esta revisión el detallar las características clínicas de cada uno de los AINEs, o el establecer esquemas de tratamiento farmacológico para ellos. Se

encontrarán sólo algunos detalles sugerentes a la posología para los diferentes AINEs en la tabla N° 2.

El interesado que desee profundizar en este aspecto, deberá remitirse a publicaciones especializadas o textos de farmacología.^{13,14}

A continuación se comentarán, en líneas generales, los conceptos de manejo extractados de la literatura disponible en la actualidad. Existen bastantes publicaciones que estudian los beneficios del uso perioperatorio de los AINEs. La tendencia es a concluir que las características de ellos avalan su empleo, con las siguientes observaciones.

1.- Los AINEs por sí solos no demuestran ser beneficiosos en el tratamiento del dolor postoperatorio moderado o severo, sino, más bien, deben ser asociados a otro método de tratamiento del dolor, concretamente, analgésicos opioides y/o anestésicos locales, donde consiguen una importante utilidad al tener efecto sinérgico, potenciando las características analgésicas y al mismo tiempo permitiendo disminuir en forma sustancial las dosis de opioides requeridos, con todos sus efectos secundarios, en lo que se ha denominado «anestesia balanceada» Esto cuenta con un amplio respaldo clínico.^{1,3,8,9,10,12.}

TABLA N° 2
POSOLOGIA DE ALGUNOS AINE UTILIZADOS COMUNMENTE
PARA TRATAMIENTO DEL DOLOR POSTOPERATORIO EN ADULTOS

FARMACO	DOSIS CARGA	FRECUENCIA	DOSIS MAX 24 hrs.
Acetaminofeno	325 mg-1gr(vía oral)	4-6 hrs.	4 grs.
Clonixinato de lisina	125 (v.o)-100-200 mg EV	6-8 hrs.	800 mg
Diclofenaco	25-75 (v.o)-75 mg EV	8-12 hrs.	200 mg
Dipirona	300 (v.o)-1 gr EV	6-8 hrs.	4 grs.
Ibuprofeno	200-800 mg (v.o.)	8-12 hrs.	2.4 grs.
Ketorolaco	10 (v.o)-30 mg EV	4-6 hrs.	40 mg(v.o)-120 mg
Ketoprofeno	50-200 (v.o)-100 mg EV	8-12 hrs.	200 mg
Piroxicam	10-20 mg (v.o)	12-24 hrs.	30 mg
Naproxeno	250-500 mg (v.o)	8-12 hrs.	1,5 grs

Se definen como dolores severos aquellos producidos, por ejemplo, por cirugía sobre el tórax (toracotomía, esternotomía, etc.) cirugía del hemiabdomen superior (estómago, páncreas, vía biliar no laparoscópica), cirugía ginecológica (histerectomía tradicional), cirugía traumatológica (prótesis de caderas, cirugía de columna, etc.).

Dolores moderados son producto de numerosa cirugía moderadamente cruenta, como ligadura tubaria, prolapso genitales vía vaginal, apendicectomía, cirugía urológica endoscópica, cirugía sobre orofaringe, algunas cirugías vasculares, etc.

Respecto al dolor de intensidad leve, en general se asocia a procedimientos ambulatorios, como cirugía dentaria, cutánea, vascular escasamente invasiva, etc. Se ha dicho que, en general, aquí los AINEs tendrían un rol funda-

mental, y que, muchas veces, *pudiesen ser indicados exclusivamente*, sin otra terapia analgésica coadyuvante. Hay numerosos reportes de los AINEs en cirugía odontológica, que es donde primero se describieron como con indicación analgésica y antiinflamatoria de utilidad tanto pre como intra y postoperatoria.

2.- Aún permanece siendo controvertido el factor temporal de administración de los AINEs v/s su repercusión en la efectividad analgésica. No obstante, también se puede hablar de tendencias en la literatura actual, que, concretamente, apoyan el concepto de prescribir los AINEs pre, intra o inmediatamente post operatorios. Lo anterior posee una base teórica: tendría más utilidad prevenir la síntesis de PGs en el período justo antes de la cirugía que tratar el dolor ya generado en forma posterior. A pesar de ello, algunos autores amplían el criterio cronológico de administración de los AINEs al período intraoperatorio e

incluso al postoperatorio inmediato, como se ha comentado. Hay apoyo clínico que respalda estas observaciones. Sin embargo, otros autores sugieren que no sería del todo malo indicar deliberadamente estos AINEs en el período postoperatorio inmediato, y no en el preoperatorio, argumentando que algunos pacientes durante la cirugía podrían desarrollar eventos que contraindicarían el empleo de AINEs, y tales factores serían imposibles de prever antes de este período (por ej. hipovolemia aguda, shock, reacciones anafilácticas, etc., que tengan lugar en el intraoperatorio).^{3,7,8,9,12}

3.- Respecto a la administración de estos fármacos para el dolor postoperatorio debe ser vía endovenosa, en general. Ocasionalmente pudiesen administrarse algunos AINEs - como la indometacina- vía rectal, a pesar del riesgo de proctitis que se ha observado con escasa frecuencia. La vía intramuscular, pese a su facilidad de utilización, presentaría eventualmente irregularidades en la biodisponibilidad, lo que, junto al hecho de ser relativamente dolorosa comparada con la EV, no hace recomendable su empleo salvo en situaciones de fuerza mayor. La vía oral no sería muy recomendable en razón de las numerosas irregularidades de absorción, determinando cambios en la biodisponibilidad para cada caso; además, su frecuencia de reacciones adversas posiblemente sea mayor.⁹

4.- Existe un fenómeno de latencia para que los AINEs desarrollen su poder analgésico, el que puede iniciarse gradualmente desde los 30 a 120 minutos post administración, y se extiende durante unas 48 - 72 hrs o más, dependiendo de la vía y periodicidad de uso. La «cinética del dolor» hace necesario que el paciente tenga ya otros tipos de analgésicos (opioides, anestésicos locales, por ej.) para afrontar este período de ventana inicial.^{9,12}

5.- Los AINEs presentan un «efecto techo», que consiste en la obtención de una máxima respuesta terapéutica con una dosis óptima, más allá de la cual no hay una mejor eficacia, sino posiblemente sólo efectos colaterales, frente a un aumento de la posología.¹¹

6.- Beneficios colaterales de la administración de AINEs, como se ha expuesto, radican en las menores dosis de fármacos opioides requeridos como analgésicos, lo que redundará en una menor aparición de efectos secundarios de los opioides tales como: depresión respiratoria, náuseas, vómitos, retardo del vaciamiento gástrico, espasmos de la vía biliar, retención urinaria, prurito.^{9,12}

7.- En algunos trabajos, se ha comentado que el tratamiento

con AINEs tendría efectos beneficiosos como prevención de las flebitis en los sitios de punción venosa. Lógicamente, influirá cuan diluídas se aporten las soluciones por estas vías venosas, incluyendo las de los propios AINEs. Además, se cita que algunos pudieran tener *per-se* una acción antiemética.^{8,9}

IV.- EFECTOS ADVERSOS

Existirán efectos adversos particulares para cada fármaco, por ser de diferentes familias y tipos químicos. No es el objetivo de este apartado describirlos aquí. Sí se comentarán los aspectos concernientes al manejo anestésico y analgésico desde el punto de vista del dolor postquirúrgico.

En este sentido, se pueden diferenciar a *grosso modo* problemas en la esfera renal, gastroduodenal, hematológica, hepática, en el sistema nervioso central y reacciones de hipersensibilidad.

A.- Toxicidad Renal:

Las prostaglandinas poseen un efecto protector del flujo renal en situaciones de autorregulación, como la caída de la presión arterial, hipovolemia, etc. Actúan manteniendo el flujo renal y la velocidad de filtración glomerular, a través de vasodilatación arteriolar, además modulando la liberación de Renina, el transporte tubular de iones y la cantidad de agua excretada..

Bastante se ha escrito referente a este punto, estudiando la superioridad relativa en algún AINE comparado con otros. En general, no se promueve categóricamente ningún fármaco determinado. Lo importante, lejos del tipo de AINE, es evitar y ponderar adecuadamente los factores de riesgo renal en la cirugía, a los cuales se les va a añadir un fármaco no inocuo, y que tendrá un efecto de diferente intensidad dependiendo de cómo se manejen estas variables.

Dichos factores de riesgo renal son: 1.- hipovolemia o shock; 2.- insuficiencia cardíaca congestiva; 3.- cirrosis hepática; 4.- ateromatosis renal; 5.- insuficiencia renal; 6.- tratamiento prolongado con diuréticos o betabloqueadores para la hipertensión arterial; 7.- sepsis.

En todo paciente que posea alguno de estos factores de riesgo, o que intraoperatoriamente desarrolle estrés renal, se hace aconsejable no utilizar AINEs, pues terminarían con el efecto vasoprotector renal de las PGs.^{2,5,6,7,11,12}

La repercusión clínica de la toxicidad renal incluye:

- retención de agua y sodio
- hiperkalemia
- necrosis papilar y/o tubular aguda
- glomerulonefritis y/o nefritis intersticial aguda
- Síndrome nefrótico
- IRA

B.- Gastrointestinal:

Está comprobada la relación causa-efecto respecto a la administración crónica de AINEs y el desarrollo de úlcera a nivel gástrico y/o duodenal, siendo la primera de ellas más frecuente. Este es otro de los aspectos derivados de la inhibición de la síntesis de PGs, que poseen efectos protectores de la mucosa gástrica, principalmente por mantención del flujo sanguíneo -vasodilatación-, y efecto citoprotector, inhibiendo la secreción ácida y también favoreciendo la secreción de mucus.

Los AINEs son deletéreos para la mucosa por 1.- efecto irritativo directo vía oral, que puede superarse con recubrimiento entérico; 2.- efecto sistémico (por inhibición asimismo de la síntesis de PGs); 3.- liberación de radicales tóxicos de oxígeno, y de productos por vía lipo-oxigenasa.⁶

En concreto, existiría desarrollo de alteraciones en la mucosa gástrica, evidenciables por endoscopia-biopsia, entre las que se cuentan:

- Petequias subepiteliales puntiformes o hemorrágicas, transitorias;
- Erosiones principalmente a nivel antral;
- Úlceras por estrés (nuevas o exacerbación de una pre-existente).

En períodos cortos, como el uso analgésico perioperatorio, se postula que, a pesar de existir efectos deletéreos, éstos no serían clínicamente importantes. Muy rara vez se describen sangramientos o lesiones de trascendencia clínica.⁴ No obstante, las lesiones producto de los AINEs, en general son asintomáticas -silentes en un 58% de los casos.

Los factores asociados a mayor riesgo de hacer una lesión gastroduodenal con la administración de AINEs, son: pacientes mayores de 60 años, pacientes con antecedentes de úlcera gástrica u otro daño antiguo en la mucosa, pacientes recibiendo AINEs por períodos mayores a una semana y pacientes con tratamiento esteroideal mantenido y también con tratamiento anticoagulante.^{4,6,14}

C.- Toxicidad hematológica:

Se describe que los AINEs pudieran tener efectos deletéreos en lo que se refiere a la coagulación, aumentando los tiempos de sangrado post operatorios.

Sin embargo, el tema en la actualidad permanece controvertido.^{3,5,12}

La acción que estos fármacos poseen se centra en la inhibición de la agregación plaquetaria, por su efecto en la síntesis de PGs y de tromboxanos (principalmente el TX A₂). Al respecto, el AINE más potente es la *Aspirina*, cuyo efecto dura *hasta una semana*, con una sola dosis terapéutica.³ A pesar de todo existe consenso en la literatura revisada respecto a que esta prolongación en los tiempos de coagulación o la inhibición de la agregación plaquetaria en general no se traduce en ningún problema clínico en el período postoperatorio, sino, más bien, los valores de prolongación suben pero no alcanzan a salir fuera del rango normal aceptable para cada prueba de coagulación, y existe escaso efecto en la generación de hematomas, pérdida de sangre por las suturas o drenajes.⁵

D.- Alteraciones hepáticas:

La hepatotoxicidad es bastante rara, pero podría tornarse en un efecto colateral serio de los AINEs. El rango de daño en general va desde un simple aumento en los niveles enzimáticos hasta la hepatitis aguda. El mecanismo de daño hepático no estaría en relación a la inhibición de la síntesis de PGs, aunque es poco claro en la actualidad. Se ha descrito una relación dosis-dependiente para este daño y los AINEs *Aspirina* y *Sulindaco*.^{6,14} La administración masiva de acetaminofeno es probadamente deletérea.

Nuevamente, el problema parece aumentar frente a una exposición o tratamiento prolongado, o a dosis altas, ya que algunos metabolitos conocidos pudieran ser hepatotóxicos por mecanismo directo o inmunológico.

E.- Efectos sobre el SNC:

En general, se describen para los tratamientos prolongados, donde los AINEs pueden ocasionar, raramente, encefalopatía, meningitis, disfunción cognitiva o psicosis aguda. Habrían alteraciones a nivel de neurotransmisores. No se encontraron reportes de estos problemas en tratamientos como analgésicos postoperatorios, con esquemas cronológicamente breves.^{6,14}

F.- Reacciones de hipersensibilidad:

Fundamentalmente en razón del desvío de la metabolización del ác. araquidónico hacia la lipooxigenación, por estar bloqueada la ciclo-oxigenasa, se pueden acumular leucotrienos, participantes en fenómenos de hipersensibilidad. Actualmente se sabe que un leucotrieno sería el antiguamente denominado sustancia de reacción lenta (S-R-S) con un rol importante en este nivel. Por tal motivo, la administración de salicilatos, particularmente la *Aspirina*, pudiera desencadenar reacciones de tipo broncospasmo en personas asmáticas o hiperreactivas, y no se recomienda su uso en tal situación. Entre un 5 a un 10% de los asmáticos adultos serían sensibles a la *Aspirina*, aunque por el mecanismo de acción teóricamente se podrían encontrar reacciones adversas cruzadas con otros AINEs.^{3,5,6}

Otras reacciones descritas pero con escasa trascendencia clínica, son las dermatológicas, que tienen en general un curso autolimitado y benigno, y responden satisfactoriamente al retiro del AINE y un apoyo esteroideal tópico y/o sistémico.

V.- CONCLUSIONES

Es innegable la utilidad clínica de los AINEs como tratamiento para el dolor postoperatorio, ya sea severo, moderado o leve. Se han discutido aquí los numerosos efectos adversos, que, no obstante, deben ser considerados como todo acto médico ponderando los costos v/s el beneficio a conseguir.

Estos beneficios no sólo estriban en un efecto de atenuación de las dosis de opioides que los pacientes requerirán, sino, además, una mejor calidad de la analgesia con menos complicaciones si son administrados teniendo en cuenta sus puntos de riesgo.

La acción tanto periférica como central que actualmente se ha descubierto, nos traduce que estos fármacos poseen aún importantes ámbitos por estudiar, que tienen importancia para entender su mecanismo farmacológico como también de las reales repercusiones clínicas en humanos referidas a su potencial nocivo.

SUMMARY

In this article the use and indications of non-steroidal anti-inflammatory drugs is commented.

VI.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- Code W., NSAIDs and balanced analgesia. Editorial. Can. J. Anaesthesia 1993; 40:5, 401-5
- 2.- Code E., NSAIDs. Letter in Can. J. Anaesthesia 1994; 41:6, 548-9
- 3.- Dahl J B., Kehlet H., Non-steroidal anti-inflammatory drugs: rationale for use in severe postoperative pain. Br. J. Anaesth. 1991; 66: 703-712.
- 4.- Kehlet H., Dahl J B., Are perioperative nonsteroidal anti-inflammatory drugs ulcerogenic in the short term? Drugs 1992; 44 (Suppl. 5); 38-41.
- 5.- Kenny N G., Potential renal, haematological and allergic adverse effects associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Drugs 1992; 44 (Suppl. 5); 31-37.
- 6.- Lackington M C., Efectos adversos de drogas AINEs. Revista El Dolor, Marzo 1995, N° 12: 3-8.
- 7.- Lee V C., Non-narcotics modalities for the management of acute pain. Critical Care Clinics. Pain management in the ICU. April 1992. 6:2, 458-63.
- 8.- Mather E L., Do the pharmacodynamics of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs suggest a role in the management of postoperative pain? Drugs 1992; 44 (Suppl. 5); 1-13.
- 9.- Moote C., Efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the management of postoperative pain. Drugs 1992; 44 (Suppl. 5); 14-30.
- 10.- Moote C., The prevention of postoperative pain. Can. J. Anaesthesia 1994; 41:6, 527-33.
- 11.- Muñoz A L., Manejo del dolor postoperatorio. Rev. Ch. Cirugía Abril 1995; Vol 47 N° 2, 173-79.
- 12.- Souter A., Fredman B., White P F., Controversies in the perioperative use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Anaesth Analg 1994; 79: 1178-90.
- 13.- Goodman G A., Gilman A., The pharmacological basis of therapeutics. Macmillan publishing co. inc. Sixth edition, 1980.
- 14.- Bonica J., The management of pain. Second edition, 1990. Edit Lea & Febiger, Philadelphia.
- 15.- Camu F., Van Lersberghe C., Lauwers M H., Cardiovascular risk and benefits of perioperative nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment. Drugs 1992; 44 (suppl. 5); 42-51.