

11202
M.D.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL REGIONAL "LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"

I.S.S.S.T.E.

KETOPROFENO COMO PREMEDICACION ANESTESICA PARA DISMINUCION DE REQUERIMIENTOS ANALGICO POSTOPERATORIO

TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA:

DRA. FLORINDA ALMERAYA GONZALEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN

ANESTESIOLOGIA



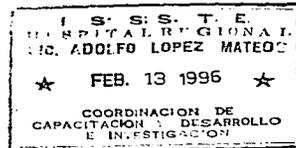
DR. JERONIMO SIERRA GUERRERO

COORDINADOR DE CAPACITACION
DESARROLLO E INVESTIGACION

DRA. IRMA ROMERO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. ALFREDO BELGADO CHAVEZ
COORDINADOR DE CIRUGIA



1997

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

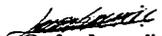
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

**KETOPROFENO COMO PREMEDICACION ANESTESICA PARA DISMINUCION DE
REQUERIMIENTOS ANALGICO POSTOPERATORIO**

DRA. FLORINDA ALMERAYA GONZALEZ

INVESTIGADOR


Dr. Juan Carlos Luna Jiménez
Asesor


Dr. Fernando Ceron Rodríguez
Vocal de Investigación


Dr. Alejandro L. Lorea Rivas
Jefe de Investigación


Dr. Enrique Montiel Tamayo
Jefe de Capacitación y Desarrollo

México, D.F. Octubre 1995

I N D I C E

	Páginas
1.- RESUMEN (SUMMARY)	1 - 2
2.- INTRODUCCION	3 - 8
3.- MATERIAL Y METODOS	9
4.- RESULTADOS	10 - 11
5.- DISCUSION	12 - 13
6.- CONCLUSIONES	14
7.- BIBLIOGRAFIA	15

AGRADECIMIENTO

A MIS PADRES

Con todo mi cariño y amor por su apoyo incondicional y su gran esfuerzo para mi realización como profesionista.

A MIS HERMANOS

Por su disponibilidad para ayudarme incondicionalmente

A MIS MESTROS

Por su enseñanza y confianza en mí

A MIS AMIGAS

Por su ayuda desinteresada

RESUMEN

Existen estudios que han evaluado las características analgésicas de los antiinflamatorios no esteroideos, administrados por diferentes vías, en este estudio se evaluó la aplicación intramuscular y perioperatoria de un antiinflamatorio no esteroideos Ketoprofeno teniendo un buen papel como coadyuvante de la analgesia postoperatoria.

Para comparar la efectividad de la prolongación de uso de analgésico postoperatorio con la administración de Ketoprofeno intramuscular aplicado perioperatoriamente, se diseñó este estudio.

Material y Métodos: Se estudiaron un total de 40 pacientes ASA I - II distribuidos en dos grupos.

Grupo K n = 20, se le administró Ketoprofeno 100 mg intramuscular, media hora antes de la cirugía.

Grupo D n = 20 Ketorolac 30 mg intravenoso en cuanto referían dolor postoperatorio.

Se excluyeron a quienes se les administró narcótico sistémico previo al procedimiento quirúrgico, anticoagulados, con antecedentes gastrointestinales, hemáticos, embarazadas, lactando, con adicción a una droga y alergias positivas.

La administración preanestésica de Ketoprofen prolongó el uso de requerimiento de analgésico postoperatorio. No se observó cambios significativos en ninguno de los parámetro hemodinámicos.

Discusión: en el presente estudio encontramos las características analgésicas de Ketoprofen para el dolor postoperatorio, perteneciendo al grupo de antiinflamatorios no esteroideos y que dentro de sus ventajas encontramos la ausencia de sedación y que no hay síndrome de supresión cuando la medicación es interrumpida siendo una buena alternativa comparado con otro tipo de analgésicos postoperatorios como por ejemplo, los opioides que tienen efectos colaterales indeseables que nos obliga a una vigilancia más estrecha.

Palabras Claves: Ketoprofeno, analgesia postoperatoria, dolor.

SUMMARY

The analgesic characteristics of different access of the non-steroidal analgesic have been evaluated in several studies. We evaluated the role of intramuscular Ketoprofen in postoperative analgesia, used before the surgical procedure.

Materials and Methods: 40 patients ASA I and II were divided in two groups: Group K: n = 20: 100 mg of intramuscular (I.M.) Ketoprofen half an hour before the surgical procedure. Grupo D: n = 20: 30 mgs intravascular (I.V.) Ketorolac at the time they referred pain during the postoperative period. Patients under anticoagulant therapy, with gastrointestinal diseases, pregnant women, under lactancy, under drug addiction, allergies or those who required narcotics before surgery were excluded.

Results: The preanesthetic administration of I.M. Ketoprofen prolonged the time for use of postoperative analgesics, compared when no analgesic is used during the preanesthetic period. There were no significant haemodynamic changes.

Discussion: Ketoprofen I.M. used during the preoperative period is a very good alternative to reduce the administration of other analgesics such as narcotics, which have so many undesirable effects like sedation, nausea, withdrawal syndrome or others, and need a very close surveillance.

Key Words: Ketoprofen, postoperative analgesics, pain.

INTRODUCCIÓN

A mediados del siglo XIX, el control postoperatorio fue reconocido como una disciplina. En el año de 1900, George Crile sugirió que el control del dolor postoperatorio influenciaba favorablemente los resultados de la cirugía, después de los 40s. fueron bien establecidas las unidades de recuperación postanestésica.

El dolor postoperatorio ha sido definido por Kehlet como un estímulo nervioso y liberación de mecanismos para la respuesta al stress quirúrgico.

El estudio del dolor agudo ha cobrado gran interés en fechas recientes, cuando el dolor postoperatorio no es controlado en forma adecuada, no sólo causa un malestar innecesario al paciente, sino que también puede elevar la morbilidad en el postoperatorio; ya que un dolor mal controlado se torna intolerable, haciendo que el paciente permanezca inmóvil durante un tiempo mayor, además de una lenta y difícil recuperación, lo cual influye directamente en detrimento de la economía de las Instituciones de Salud y de los mismos pacientes. (1).

El dolor quirúrgico puede limitar la respiración profunda, la deambulación y la actividad, esto puede aumentar el riesgo de atelectasias, neumonía y trombosis venosa profunda. (2)

Por todas estas razones el dolor debe tratarse con eficacia y rapidez a fin de minimizar los síntomas postoperatorios que retrasan la deambulación. (3)

Souter menciona que el uso perioperatorio de antiinflamatorios no esteroideos para el manejo del dolor, siendo cuestionada su eficacia y seguridad antes y después de la cirugía. (4)

Los fármacos conocidos como antiinflamatorios no esteroideos (AINE's) se han convertido en un importante alternativa al uso de opioides en el alivio del dolor postoperatorio.

Los motivos de este enfoque incluyen principalmente:

a) El reconocimiento de que el dolor agudo es un problema importante de la salud, b) los efectos adversos de los opioides como son náuseas, vómito, disforia, prurito, sedación excesiva y depresión respiratoria entre otros, c) los beneficios potenciales de los antiinflamatorios no esteroideos relacionados con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. (1) y (VER FIGURA 1.)

Las propiedades analgésicas de los AINE's han sido atribuidas a sus efectos en la síntesis de prostaglandinas periféricas, disminuyendo la respuesta antiinflamatoria como respuesta al trauma quirúrgico favoreciendo la reducción de la nocicepción periférica en la percepción del dolor.

La respuesta de los tejidos a la cirugía inducen lesiones que inician en una cascada de nocicepción, inflamación e hiperalgesia.

Posterior al estímulo nocivo, los nervios periféricos liberan prostaglandinas, sustancia P y péptidos nociceptivos.

El resultado las prostaglandinas son mediadoras de procesos inflamatorios caracterizados por vasodilatación y aumento en la permeabilidad vascular, seguido de hiperlagesia y de alteraciones del estado funcional del sistema nervioso con sensibilización de nociceptores, resultando una disminución en el umbral del dolor.

Los metabolitos del ácido araquidónico, prostaglandinas tienen un efecto excitador y sensibilizador de las terminaciones sensoriales o receptores sensoriales. La ciclooxigenasa, es una enzima que actúa en el ácido

araquidónico para producir prostaglandinas, se ha sugerido que los neurotransmisores: serotonina, noradrenalina, interleucina 1, neurotensina y L- glutamato activan las vías aferentes sensoriales. (1)

La activación de los nociceptores involucra un efecto directo del estímulo sobre el nociceptor y otros indirecto, que implica la liberación de sustancias químicas de los tejidos lesionados o de las mismas terminales.

Los fascículos ascendentes y descendentes formados por axones se localizan en la sustancia blanca de la médula espinal, en el centro se encuentra la sustancia gris que esta organizada en Láminas de Rexed.

Una vez que la aferente primaria hace contacto con las neuronas del sistema nervioso central, la información se procesa con la interacción de tres tipos de células: las de proyección, las interneuronas excitadoras y las interneuronas inhibitorias.

Los axones de células de proyección constituyen los fascículos y las vías que transmiten la información alésgica de una región hacia otra en el sistema nervioso central. Las interneuronas excitadoras tienen un papel de intermediarias en la transmisión de la información alésgica a las neuronas de proyección a otras interneuronas o a las motoneuronas que participan en el arco reflejado.

Las interneuronas inhibitorias contribuyen a la inhibición o control del dolor. Se ha demostrado que los fascículos Espinoreticular, Espino-Mesocefálico, Espino-cervical y el de las columnas dorsales están involucrados en la transmisión nociceptiva. En el tálamo existen tres núcleos que procesan la información nociceptiva: a) el complejo ventrobasal; b) los núcleos intralaminares y mediales; c) el complejo posterior del tálamo.

El dolor postoperatorio está influenciado por la preparación preoperatoria, por los factores emocionales, psicológicos y motivacionales, por el lugar y la naturaleza de la operación y por el tipo y la localización de la incisión.

La vía y forma de administración influirán en las dosis, la frecuencia de administración y la duración del efecto analgésico. El objetivo principal consiste en mantener un nivel terapéutico (analgésico) del fármaco previendo la aparición de picos agudos y la caída a concentraciones subterapéuticas.

La farmacocinética está influenciada por las alteraciones del flujo sanguíneo tisular y el estado de volemia, cambios en la eliminación hepática y renal, acompañada de la respuesta al stress. La administración intramuscular debe producir unos niveles sistémicos comparables con la administración intravenosa pero necesita una dosis mayor. Los niveles se alcanzan a una velocidad menor, y permanecen durante un periodo de tiempo más sostenido, dependiendo de factores que afectan la capacitación a partir del lugar de depósito del fármaco. (2)

Ketoprofeno es un derivado del ácido propiónico, no esteroideo con efecto analgésico, es un inhibidor de la ciclooxigenasa, estabiliza las membranas lisosomales y puede antagonizar las acciones de la bradiquinina. Alcanza concentraciones plasmáticas de 1 a 2 hrs. La droga se une en forma extensa a las proteínas plasmáticas (99%), su vida media de Ketoprofeno es muy variable de 1 a 35 hrs. Y parece depender de si la droga se ha administrado previamente o no, puede ser algo mayor en los ancianos. (5) y (FIGURA 1 2).

Ketorolac.- es una droga antiinflamatoria no esteroidea, que puede ser utilizada para analgesia postoperatoria, 30 mg produce analgesia equivalente a 12 mg de morfina. El mejor beneficio es que no produce depresión respiratoria ni del sistema cardiovascular. El Ketorolac inhibe la agregación plaquetaria por inhibición reversible de la sintetasa prostaglandina, puede causar insuficiencia renal por la disminución de la síntesis de prostaglandinas renales. (6)

El propósito de este estudio es evaluar si la administración de Ketoprofen preoperatorio disminuye los requerimientos del uso de analgésicos postoperatorio.

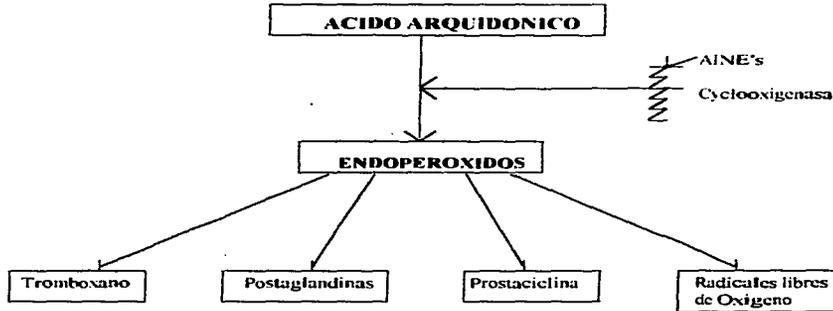


FIGURA 1. Mecanismo de Acción propuesto de los antiinflamatorios no esteroideos.

MATERIAL Y MÉTODOS

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Se efectuó un estudio prospectivo clínico y abierto en la unidad de cuidados postanestésicos del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos".

Se estudiaron 40 pacientes divididos en dos grupos para ser sometidos a cirugía general abdominal electiva menor y ortopédica, se incluyeron pacientes de ambos sexos, con un estado físico de la Asociación Americana de Anestesiología (ASA) I y II, entre los 20 y 60 años con un peso entre 40 a 80 kg., bajo anestesia general.

Cada grupo se formó con 20 pacientes ($n = 20$) grupo K: los cuales recibieron Ketoprofeno 100 mg administrado intramuscular dosis única (D.U.), 30 minutos antes de cirugía.

Y 20 pacientes ($n = 20$) grupo D: los cuales recibieron Ketorolac 30 mg administrados intravenosamente en la sala de recuperación en cuanto referían dolor postoperatorio.

Se excluyeron a quienes se les administro narcótico sistémico previo al procedimiento quirúrgico, anticoagulados, con antecedentes gastrointestinales hemáticos, embarazadas, lactando y con adicción a alguna droga y alérgicas.

A los pacientes se les monitorizó la tensión arterial indirecta: sistólica y diastólica, frecuencia cardíaca (FC), también se evaluó la Escala visual análoga del dolor: 0) sin dolor, 5) dolor moderado, 10) dolor intenso; se registraron basales a los 0', 60', 120', 240' y 360', desviación estándar y media aritmética.

RESULTADOS

El grupo de pacientes estuvo constituido por 25 masculinos y 15 femeninos, con edad promedio de 38.2 ± 3.1 años, cuyo peso fue de 68 ± 3 kg. (I: CUADRO I)

En el grupo K $n = 20$ se registró una basal promedio de tensión arterial sistólica de $0' 110 \pm 1.9$ mm Hg y una diastólica de 72.3 ± 2.5 mm Hg., a los $60'$ una sistólica de 112.3 ± 2.9 mm Hg. para la diastólica de 73.2 ± 2.9 mmHg., a los $120'$ de 117.3 ± 2.5 mm Hg. Y 74.5 ± 3 mm Hg., a los $240'$ una sistólica de 119.4 ± 3 mm Hg. Y una diastólica de 77.4 ± 1.9 mm Hg., a los $360'$ 120.3 ± 5.3 mm Hg y una diastólica de 78 ± 2.0 mm Hg.

Presentando una frecuencia cardiaca basal $0'$ de 75 ± 2 latidos por minuto, $60'$ de 74.6 ± 2.9 por minuto, a los $120'$ de 76.5 ± 1.6 latidos por minuto, a los $240'$ de 78 ± 2 latidos por minuto, a los $360'$ de 80.2 ± 1.9 latidos por minuto. (I: CUADRO II)

En el grupo D $n = 20$, se registró una basal a los $0'$ de la tensión arterial sistólica de 140 ± 4 mm Hg para la diastólica de 90.6 ± 5.1 , a los $60'$ 130.3 ± 3.9 mm Hg para la sistólica y la diastólica de 85 ± 4.5 mm Hg., a los $120'$ 120.4 ± 3.1 mm Hg para la sistólica y la diastólica de 80.1 ± 3.5 mm Hg., a los $240'$ 120 ± 1.0 mm Hg para la sistólica y la diastólica de 74.4 ± 2.9 mm Hg., a los $360'$ 110.2 ± 2 mm Hg para la sistólica y la diastólica de 70.2 ± 1.9 mm Hg.

Con la frecuencia cardiaca a los $0'$ de 100.3 ± 5 , a los $60'$ de 95.4 ± 4.5 latidos por minuto, a los $120'$ de 90.3 ± 3.9 latidos por minuto, a los $240'$ de 80.1 ± 2.8 latidos por minuto, a los $360'$ de 75.3 ± 1.9 latidos por minuto. (I: CUADRO III)

Para la escala analoga visual de dolor, se mostró una medida de respuesta al dolor, en el grupo K, mostró a los $0'$ 3 ± 1.9 , a los $60'$ 3.5 ± 2 , a los $120'$ 3.9 ± 2.2 , a los $240'$ 4 ± 2.5 , a los $360'$ 4.2 ± 2.8 .

(Figura D)

Para el grupo D se mostró una escala análoga visual del dolor a los 0' 7 ± 6.1 , a los 60' 5.8 ± 5.5 , a los 120' 4.4 ± 4 , a los 240' 3.5 ± 3.7 , y a los 360' 3.1 ± 3.4 . *(Figura II)*

Para los casos de requerimientos analgésicos postoperatorios se les administró Ketorolac Trimetamina, observándose que la administración de Ketoprofeno previo a la cirugía prolongó el uso de analgésicos postoperatorio.

CUADRO I

DATOS DEMOGRAFICOS

	MASCULINO	FEMENINO
SEXO	<u>25</u>	<u>15</u>
EDAD	38.2 ± 31	
PESO	68 ± 3	

I.C. 95%

FUENTE: ARCHIVO HOSPITAL REGIONAL "LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"
ISSSTE

CUADRO II

PERFIL HEMODINAMICO GRUPO A

<u>MINUTOS</u>	<u>0'</u>	<u>60'</u>	<u>120'</u>	<u>240'</u>	<u>360'</u>
<u>TENSION</u> <u>ARTERIAL</u>					
TENSION ARTERIAL SISTOLICA	110 ± 1.9	112.3 ± 2.9	117.3 ± 2.5	119.4 ± 3	120.3 ± 5.3
TENSION ARTERIAL DIASTOLICA	72.3 ± 2.5	73.2 ± 2.9	74.5 ± 3	77.4 ± 1.9	78 ± 2.9
FC	75 ± 2	74.6 ± 2.9	76.5 ± 1.6	78 ± 2	80.2 ± 1.9

I.C. 95%

FUENTE: ARCHIVO HOSPITAL REGIONAL "LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"
ISSSTE

CUADRO III

PERFIL HEMODINAMICO GRUPO B					
MINUTOS	0'	60'	120'	240'	360'
TENSION ARTERIAL Y F.C.					
TENSION ARTERIAL SISTOLICA	140 ± 4	130.3 ± 3.9	120.4 ± 3.1	120 ± 1.9	110.2 ± 2
TENSION ARTERIAL DIASTOLICA	90.6 ± 5.1	85 ± 4.5	80.1 ± 3.5	75.4 ± 2.9	70.2 ± 1.9
FC	100.3 ± 5	95.4 ± 4.5	90.3 ± 3.9	80.1 ± 3.9	75.3 ± 1.9

I.C. 95%

FUENTE: ARCHIVO HOSPITAL REGIONAL "LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"
ISSSTE

FIGURA 1

ESCALA VISUAL ANALOGA: RESPUESTA AL DOLOR

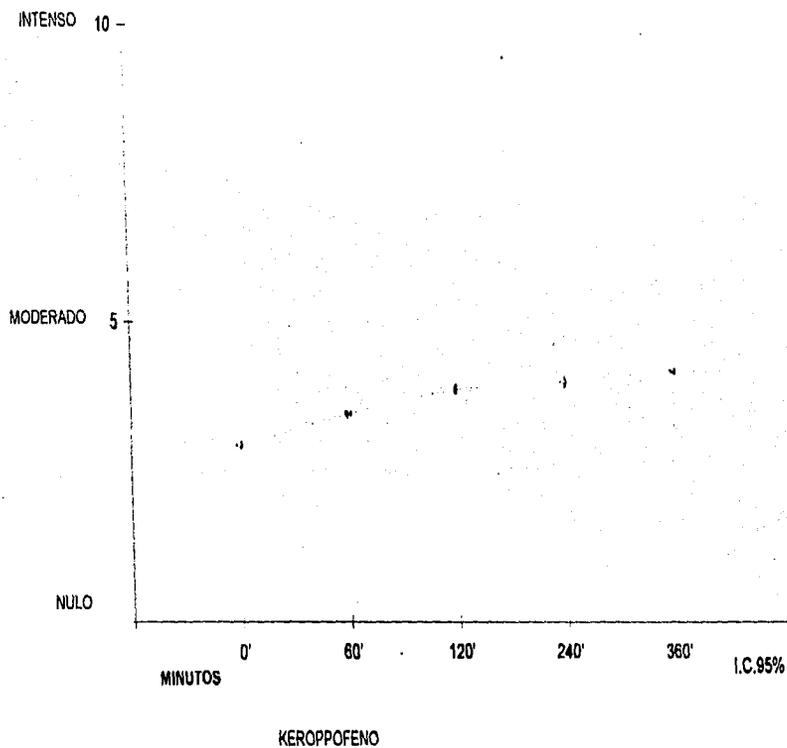
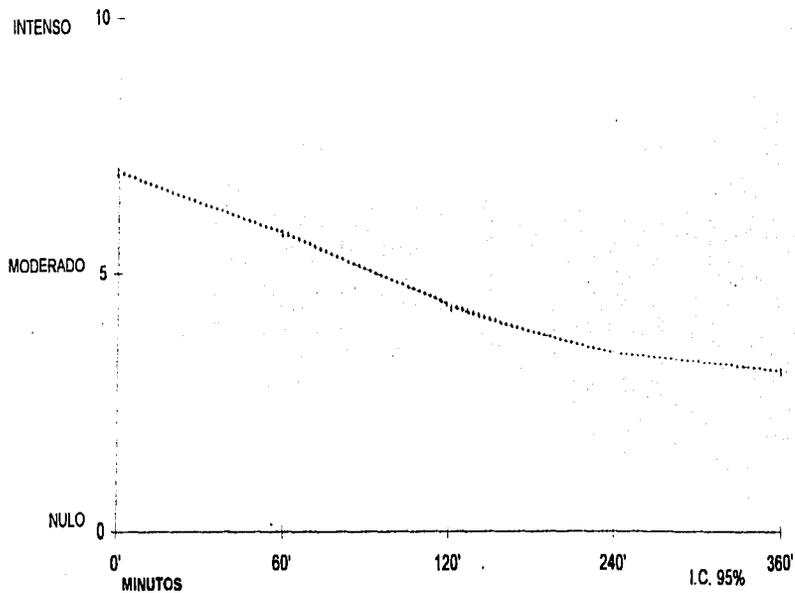


FIGURA II

ESCALA VISUAL ANALOGA: RESPUESTA AL DOLOR



ANALGESIA CONVENCIONAL EN LA SALA DE CUIDADOS
POSTANESTESICOS

DISCUSIÓN

Se realizó un estudio que trató de valorar la efectividad de Ketoprofeno por vía intramuscular, como premedicación anestésica para disminuir los requerimientos analgésicos en el postoperatorio.

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas por los antiinflamatorios no esteroideos disminuye la respuesta inflamatoria para el trauma quirúrgico y por lo tanto reduce la nocicepción periférica y la percepción al dolor.

Mc Quay ha descrito un estímulo óptimo para investigar el efecto de diferentes regímenes de tratamiento analgésico aunque estos resultados permanecieron inconclusos, en una editorial reciente por Woolf y Chong sugirieron la prevención del dolor puede ser un objetivo para todos aquellos pacientes involucrados en el cuidado postoperatorio. (4)

El Ketoprofen induce un efecto depresivo central procesado a nivel espinal atravesando rápidamente la barrera hematoencefálica. Sin embargo, las tres estructuras supraespinales (tálamo, hipotálamo y la materia gris periaqueductar), han sido identificadas también como posible sitios responsables para este efecto analgésico central aunque una fácil especulación puede sugerir que estas estructuras interactúen con otras más tardíamente durante el efecto de otra droga. (7)

Ketoprofen, es un derivado del ácido propiónico que es comúnmente aprobado por los Estados Unidos para el manejo del dolor leve a moderado, utilizado en enfermedades como la osteoartritis, artritis reumatoide, trauma ortopédico, dolor postparto, dolor dental, dismenorrea y dolor crónico por cáncer.

Abraham Sunshine y colaboradores obtuvieron datos concluyentes que 100 mg. De Ketoprofen es apropiado para el uso del dolor postoperatorio de moderado a severo. (8)

La droga antiinflamatoria no esteroidea demuestra alta potencia en el modelo para evaluar los analgésicos orales en extracciones dentarias del 3er. molar, reflejando la contribución de prostaglandinas periféricas relacionada con la patofisiología del dolor postoperatorio. Sin embargo, otros agentes analgésico, con una débil actividad de inicio para la síntesis de prostaglandinas periféricas, por ejemplo (paracetamol y opioides analgésicos) pueden también proveer de alivio del dolor. (9)

En un estudio realizado para la terapia de osteoartritis comparando la eficacia y tolerabilidad del piroxicam ácido destril con otro tipo de AINE's administrados via intramuscular (diclofenaco y Ketoprofen) concluyeron que los 3 compuestos proveen alivio del dolor a los 30 minutos y este se incrementa progresivamente dentro de la tercera y cuarta hora. (10)

Nuestros resultados mostraron claramente que Ketoprofen intramuscular disminuyó el requerimiento de analgésico postoperatorio. Esto se observa claramente en nuestra escala análoga al dolor donde mostró que el dolor era de leve a moderado, dentro de las primeras cuatro a seis horas, mientras que los pacientes que no recibieron premedicación con Ketoprofen presentaron dolor desde los primeros minutos de llegada a la sala de cuidados postanestésicos. Así mismo, se observa que la frecuencia cardiaca como la tensión arterial sistólica y la tensión arterias diastólica no tuvieron manifestaciones clínicas ni se requirió de terapia medicamentosa, ya que tuvieron descensos importantes.

CONCLUSIONES

Por lo que podemos concluir que Ketoprofen administrado preoperatoriamente, disminuye los requerimientos del uso de analgésico postoperatorio siendo una buena opción para evitar la presencia de efectos colaterales ocasionados por los opioides.

Sin dejar de mencionar que Ketoprofeno tiene sus efectos adversos, como antiinflamatorio no esteroideo dentro de los cuales se mencionan los hematológicos como la inhibición de agregación plaquetaria, alargamiento de los tiempos de coagulación, sangrado gastrointestinal, sangrado por ulcera péptica, falla renal aguda por vasoconstricción arterial por la reducción de la síntesis renal de prostaglandinas, elevan la creatinina seria y disminuye la excreción renal de potasio.

Pero la gran ventaja que nos ofrece Ketoprofen con su administración perioperatoria, por ejemplo en falla renal se ha visto que es menor. Además de las ya mencionadas como la ausencia de sedación postoperatoria y la menor severidad de náuseas, vómito y lo principal que si se suspende este medicamento sus efectos desaparecen y no se presenta manifestaciones de supresión, todo esto nos favorece a una recuperación temprana y disminución del tiempo de egreso a su casa, además de minimizar los costos y la necesidad de una examinación exhaustiva. (11)

BIBLIOGRAFÍA

1. **OMASÑA, I.:** Estudio y Tratamiento del Dolor. 1994 pp 1 - 32.
2. **FROST, E.:** Cuidados Postanestésicos; Tratamiento del dolor. 1990. pp 47 - 50
3. **MILLER, R.:** Anestesia. 1993 pp 1866 - 1868
4. **SOTER, A.:** Controversies in the perioperative use of Nosteroidal Antiinflammatory Drugs; anesth-
Analg. 1994;79:178 - 90.
5. **GOODMAN Y GILMAN:** Las bases Farmacológicas de la Terapéutica. 1991, pp 701 - 705
6. **STOELTING, R.:** Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice. 1991, pp 95 - 98
7. **WILLER, J.:** Central Analgesic effect of Ketoprofen in humans: electrophysiological evidence for a
supraspinal mechanism in a double-blind and cross-over study; Pain 1989; 38: 1 - 7
8. **SUNSHINE, A.:** acetaminophen plus Oxycodone. and acetaminophen in the relief of postoperative pain;
clinical Pharmacology therapeutics 1993; 54 (5): 5-46-55
9. **BUZZARD .L.:** Analgesic agents and strategies in the dental pain model; J-Dent 1994; 22 (6):336-41
- 10.- **REGISTER, Jy:** analgesics continue to be the mainstay of Terapy in Obsteoarthritis; Eur-J-Rheumatol-
Inflam. 1993; 12(4): 38-46
11. **MIEMI, L.:** Non-Steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) effectively reduce the need for opioid
analgesia after various types of surgery Acta-Anaesthesiol Scand; 1995 39(1) 96-9