

## **DOLOR Y ANALGESIA EN URGENCIA**

***Dr. Lázaro Oscar Ruiz  
Dra. Dalilis Druyet Castillo  
Dr. Pedro L. Véliz Martínez  
Dr. Roberto Sabina Martínez  
Dra. Ana R. Jorna Calixto  
Dra. Anairis Álvarez Ramírez***

Correo electrónico: [lazaro.oscar@infomed.sld.cu](mailto:lazaro.oscar@infomed.sld.cu)

## INTRODUCCIÓN

El dolor constituye el síntoma más frecuente de enfermedad y por lo tanto, es la causa más habitual de consulta médica, especialmente en los servicios de urgencia. La definición más comúnmente aceptada es la que considera el dolor como una *experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a una lesión tisular real o potencial*. Cualquier dolor de intensidad moderada o alta se acompaña del impulso de escapar a esa sensación. Esto refleja sus dos aspectos fundamentales: es a la vez sensación y emoción. El dolor presenta un componente emocional o subjetivo asociado que cada individuo integra como una vivencia propia. Esto condiciona que se desencadene una respuesta de stress, especialmente cuando el dolor es agudo, que consiste fundamentalmente en una respuesta neurovegetativa (elevación de la presión arterial, de la frecuencia cardíaca, etc.). La evaluación del paciente con dolor supone un proceso complejo, debido en gran parte a que el dolor constituye una percepción y no una sensación, de forma que para poder interpretar y tratar correctamente un dolor es necesario un enfoque individualizado, teniendo en cuenta tanto las características y localización del dolor como la enfermedad de base del paciente y la presencia de factores psíquicos asociados. En esencia, el mecanismo fisiopatológico de la transmisión del dolor se origina a partir de un estímulo periférico (traumatismo, inflamación, isquemia, etc.) que es conducido a través de un nervio periférico, formado por fibras especializadas en este tipo de transmisión, hasta el sistema nervioso central y asciende a través de unas vías medulares hasta hacerse consciente en la corteza somatosensorial. La función principal de estos sistemas es la detección, localización e identificación de los procesos patológicos que producen un daño tisular. (1-14)

## TIPOS DE DOLOR

A pesar de la complejidad que supone el intento de clasificar un síntoma que incluye un componente subjetivo y emocional tan significativo, es importante considerar de forma separada algunos tipos de dolor, ya que tanto la valoración clínica, como los planteamientos diagnósticos y terapéuticos son muy diferentes.(3)

### Dolor agudo

El dolor agudo indica la existencia de una lesión que es preciso diagnosticar y tratar, por lo que se considera "útil": avisa de la presencia de un proceso cuya causa debe ser identificada y corregida, por lo que constituye un dato de elevado valor en la semiología de las enfermedades, orientando su diagnóstico mediante características tales como su naturaleza, localización, extensión, duración e intensidad. Con frecuencia se acompaña de signos objetivos de hiperactividad del sistema nervioso autónomo tales como taquicardia, hipertensión arterial, diaforesis, midriasis y palidez. El dolor agudo suele responder bien a los analgésicos y los factores psicológicos desempeñan un papel menor en su patogenia. La duración de este tipo de dolor, en general, no es superior a 3-6 meses, o bien no sobrepasa a la causa que lo desencadena. (4)

## **Dolor crónico**

A diferencia del dolor agudo, el dolor crónico, más que un síntoma, constituye una entidad nosológica por sí mismo. Con la cronificación del dolor se produce una disminución en el umbral de excitación, dando lugar a una serie de modificaciones psíquicas que condicionan la "fijación del dolor". De esta forma el dolor crónico es un dolor "inútil", es decir, no tiene valor semiológico. El abordaje terapéutico de este tipo de dolor debe ser multidisciplinar, incluyendo aspectos tales como el farmacológico, el psicológico y el rehabilitador. Desde un punto de vista fisiopatológico se pueden diferenciar: (5-7)

## **Dolor somático**

Se produce cuando un estímulo de intensidad suficiente como para producir lesión tisular excita las fibras aferentes nociceptivas periféricas. Si el dolor somático es producido por la activación de nociceptores cutáneos o de tejidos profundos, suele estar bien localizado y es fácilmente descrito por el paciente. Por el contrario, el dolor de origen visceral es difícil de localizar para el paciente, ya que puede referirlo a una zona de piel inervada por las mismas raíces sensitivas que inervan a la víscera afectada. El dolor somático debido a la activación de mecanismos nociceptivos normales suele remitir de forma eficaz tras la administración de un ciclo terapéutico con los analgésicos adecuados. (10-17)

## **Dolor neuropático**

Se produce por lesiones o alteraciones crónicas de las vías somatosensoriales periféricas o centrales, es decir, por daño directo sobre las fibras nerviosas. Un claro ejemplo de dolor neuropático producido por lesión de nervios periféricos o de fibras aferentes son la neuropatía diabética y la producida por el herpes zóster, que pueden dar lugar a un dolor referido en el territorio corporal inervado por los nervios dañados. Aunque con menos frecuencia, también puede producirse dolor por lesión del sistema nervioso central, en especial por alteraciones del haz espinotalámico o del tálamo. En general este tipo de dolor suele presentarse en forma de disestesias o hiperalgesia, desencadenado con mínimos roces y suele ser de intensidad moderada o alta, con frecuencia refractario a los tratamientos analgésicos convencionales. (2-14)

## **EVALUACION DEL PACIENTE CON DOLOR**

La innegable influencia de factores emocionales en la percepción del dolor hace que su evaluación sea un proceso complejo; sin embargo una correcta valoración del paciente con dolor permite un adecuado manejo terapéutico, así como la identificación de los procesos patológicos que puedan estar desencadenando este síntoma, especialmente en el caso de los dolores agudos. Diferentes enfermedades pueden dar lugar a síndromes dolorosos con un patrón característico, de forma que rasgos tales como la localización, naturaleza, intensidad, irradiación, etc. del dolor proporcionan importantes claves diagnósticas, combinadas con los hallazgos obtenidos en la exploración física y en la utilización de las exploraciones complementarias apropiadas. Existen escalas

analgésicas que incluyen no solo datos referentes a las características del dolor, sino que valoran también la presencia de otros síntomas asociados, constituyendo una herramienta de gran utilidad en la evaluación inicial del paciente, así como en la valoración de la eficacia del tratamiento. Sin embargo, la cuantificación del dolor debe hacerse en función de lo invalidante que éste sea para el paciente, aunque puede ayudar el empleo de escalas visuales analógicas. Puntuaciones por encima del valor medio reflejan severidad y se correlacionan con dificultad para el trabajo, las relaciones personales, alteraciones del estado de ánimo y el apetito. La evaluación de pacientes con dolor crónico constituye un reto considerable, tanto desde el punto de vista intelectual como emocional; es necesario identificar y determinar tanto los factores orgánicos como los psicológicos implicados antes de iniciar el abordaje terapéutico. La valoración de ambas circunstancias de forma conjunta es de gran utilidad y permite mejorar la atención a este grupo de enfermos, de forma que el manejo de los pacientes con dolor crónico, y en particular los pacientes terminales, requiere un enfoque multidisciplinar. (26-35)

## **TRATAMIENTO**

En esencia, el tratamiento ideal de cualquier tipo de dolor es el control de los factores etiológicos que lo desencadenan. Sin embargo esto no siempre es posible, incluso en el caso de dolores agudos en los que, aun habiendo sido realizado correctamente el diagnóstico e iniciado el tratamiento de la causa, existe un periodo de tiempo en el que el dolor persiste. En general, el tratamiento farmacológico mediante el empleo de fármacos analgésicos constituye la pieza fundamental en el manejo del dolor, aunque en ocasiones éste es refractario al tratamiento convencional y es necesario aplicar procedimientos no farmacológicos como el bloqueo nervioso, la simpatectomía o los tratamientos de relajación. Los principios básicos del tratamiento farmacológico del dolor tienen en consideración diferentes aspectos. En primer lugar, el abordaje terapéutico debe ser individualizado, teniendo en cuenta tanto el tipo e intensidad de dolor como las características de cada paciente, así como en lo referente a la utilización del fármaco escogido. En segundo lugar, la administración de los fármacos analgésicos debe ser pautada de forma estable, a intervalos fijos. Además, su prescripción debe realizarse escalonadamente, de acuerdo a la escala analgésica de la OMS, ajustando el primer escalón del tratamiento a la intensidad del dolor. En tercer lugar, la vía de administración debe ser la oral, siempre que sea posible. Por último, es preciso informar al paciente de los efectos secundarios y tratarlos de forma apropiada, si estos aparecen o antes de que se desarrollen, si es posible. En general, desde un punto de vista práctico, es preferible que el médico que prescribe el tratamiento esté familiarizado con unos cuantos compuestos analgésicos y los emplee correctamente, conociendo perfectamente sus características farmacológicas y efectos secundarios, que utilizar de forma poco precisa muchos de ellos. (31-37)

### ***Fármacos no opioides***

En esta sección se incluyen el paracetamol, el ácido acetil salicílico (AAS) y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). En general estos fármacos se consideran de forma conjunta debido a que se emplean en situaciones similares y a que su

mecanismo de acción es parecido. Todos ellos son inhibidores de la enzima ciclooxigenasa y, con excepción del paracetamol, tienen efecto antiinflamatorio, especialmente si se utilizan a dosis altas; Este grupo de fármacos constituye el primer escalón analgésico, siendo de elección en pacientes con dolor leve que no hayan recibido analgesia previamente. Presentan un efecto analgésico máximo, es decir, una dosis a partir de la cual incrementos en la misma no proporcionan mayor eficacia analgésica, aumentando la toxicidad; este "techo analgésico" puede ser aumentado al ser asociados con codeína. También pueden ser utilizados en asociación con fármacos opioides en pacientes con dolor moderado-grave. Los analgésicos de este grupo pueden administrarse además en combinaciones, siendo la más característica la de un agente con actividad antiinflamatoria asociado a un analgésico (p.ej. metamizol y paracetamol). La elección del compuesto se debe hacer de forma individualizada, teniendo en cuenta tanto su efecto específico como su perfil de toxicidad. El *paracetamol* posee propiedades antipiréticas y analgésicas, pero carece de acción antiinflamatoria o antiagregante plaquetaria. Se emplea habitualmente a dosis de 300-1000 mg cada 4-6 horas, aunque la dosis diaria no debe sobrepasar los 4 gramos. Su principal ventaja frente al AAS y los AINEs es la ausencia de toxicidad gástrica. Sin embargo, la toxicidad hepática puede resultar peligrosa y las sobredosificaciones agudas pueden producir una necrosis hepática mortal. El AAS tiene efectos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios. Se administra en dosis de 325-1000 mg cada 4-6 horas para aliviar el dolor. Existen comprimidos con protección entérica y salicilatos no acetilados (p.ej. acetilsalicilato de lisina) que presentan un menor efecto irritativo sobre la mucosa gástrica. Estos últimos, además, carecen de efectos antiagregantes plaquetarios. En cuanto a las reacciones adversas, la dispepsia y la hemorragia digestiva debido a su efecto gastroerosivo son relativamente frecuentes y potencialmente graves; las reacciones de hipersensibilidad (broncoespasmo, urticaria, anafilaxia...) son más raras, aunque los pacientes con antecedentes de reacción alérgica al AAS no deberían recibir tampoco otros AINEs. El empleo de forma crónica de AAS puede causar nefritis intersticial y necrosis papilar, por lo que es recomendable su uso con precaución en pacientes con hepatopatía o nefropatía. En cuanto a su efecto antiagregante plaquetario, este puede durar hasta una semana después de ingerir una única dosis, de forma que debe evitarse su empleo en pacientes con coagulopatías y durante el embarazo. Los AINEs ejercen sus efectos analgésico y antiinflamatorio a través de la inhibición de las dos isoformas de la enzima ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2). Sus principales efectos indeseables consisten en toxicidad gastrointestinal y renal, disfunción plaquetaria y reacciones de hipersensibilidad. La toxicidad gastrointestinal se manifiesta por dispepsia, náuseas o hemorragia digestiva, especialmente en pacientes que presentan factores de riesgo (antecedentes de úlcera, consumo de etanol, tabaco...). En general todos los AINEs ejercen un efecto sistémico sobre la mucosa digestiva y aumentan la permeabilidad al ácido clorhídrico, aunque el ibuprofeno es uno de los que presenta menor efecto gastroerosivo. En relación con la toxicidad renal (insuficiencia renal aguda, síndrome nefrótico y nefritis intersticial aguda) se recomienda evitar el uso de AINEs en pacientes con insuficiencia renal previa, cirrosis o ascitis, así como una vigilancia periódica de la función renal, especialmente en pacientes ancianos. El sulindac es el AINE con menor nefrotoxicidad. Debido a su interferencia con la agregación plaquetaria deben evitarse o utilizarse con precaución en pacientes con alteraciones de la coagulación, diátesis

hemorrágica o en pacientes sometidos a tratamiento anticoagulante, así como interrumpir su administración al menos 7 días antes de una cirugía. El diclofenaco es uno de los AINEs que presenta menor interacción con los anticoagulantes orales. El ketorolaco, frente al resto de los AINEs, presenta la ventaja de su posibilidad de administración por vía intravenosa. Recientemente se han desarrollado nuevos fármacos AINEs que bloquean selectivamente la isoenzima COX-2 sin afectar la función de la COX-1, de forma que presentan un efecto analgésico y antiinflamatorio similar a los AINEs no selectivos, con una tasa de efectos adversos significativamente menor.

### ***Analgésicos opioides***

Este grupo de fármacos constituye la herramienta más potente disponible en la actualidad en el tratamiento del dolor. De todos los analgésicos son estos los que presentan un rango de eficacia más amplio, proporcionando el método más seguro para conseguir un alivio rápido del dolor de intensidad moderada-severa. Aunque la aparición de efectos secundarios es frecuente, en general, estos no suelen ser graves, con excepción de la depresión respiratoria, y pueden ser rápidamente reversibles tras la administración de un antagonista (naloxona); El efecto analgésico de los opiáceos se produce a través de su acción sobre el sistema nervioso central. La mayor parte de los analgésicos opioides disponibles en la actualidad actúan a nivel del mismo receptor para opiáceos (receptor m), diferenciándose principalmente en aspectos tales como su potencia, velocidad de inicio de su acción, duración del efecto y vías de administración. Los efectos secundarios relacionados con la dosis (sedación, depresión respiratoria, prurito y estreñimiento) son similares en los diferentes tipos de opiáceos; sin embargo existen efectos adversos debidos a la acumulación de ciertos metabolitos no opioides que son específicos de algunos fármacos concretos. En líneas generales, el dolor constante requiere la administración de analgesia de forma continuada, junto con la administración de dosis suplementarias si es preciso debido a la aparición de dolor intercurrente. Básicamente debe administrarse la dosis mínima con la que se obtenga una analgesia adecuada, con los intervalos apropiados en relación con la farmacocinética del preparado. Esto requiere una valoración de los datos aportados por el propio paciente; el problema más frecuente es la tendencia a la infravaloración del nivel de analgesia suficiente, así como una sobrevaloración de la duración de los efectos del medicamento. Siendo el objetivo fundamental del tratamiento un adecuado alivio del dolor, si este no se obtiene en el periodo de tiempo en el que se supone el efecto del fármaco, es necesario aumentar la dosis o bien, reducir el intervalo de dosificación. Si con la dosis máxima recomendada de un opioide no se alcanza una analgesia suficiente o aparecen efectos secundarios intolerables, puede cambiarse a otro fármaco, iniciándose el tratamiento con la mitad de la dosis equianalgésica, que se incrementará gradualmente si es necesario hasta alcanzar el efecto deseado. Los opioides están contraindicados en enfermedades agudas en las que el dolor es un signo diagnóstico importante, así como en pacientes con hipertensión intracraneal. Deben administrarse con precaución a los enfermos con hipotiroidismo, enfermedad de Addison, hipopituitarismo y enfermedades respiratorias. Debe realizarse ajuste de dosis en pacientes con hepatopatía. Su uso crónico se asocia al desarrollo de tolerancia, que suele coincidir en el tiempo con la aparición de la dependencia física; ésta se caracteriza por el síndrome de abstinencia cuando se suspende la medicación, con

síntomas como ansiedad, irritabilidad, taquicardia, alteraciones gastrointestinales... Este síndrome puede reducirse suspendiendo gradualmente la medicación en el plazo de varios días. En cuanto a los efectos adversos principales destacan los efectos sobre el sistema nervioso central (sedación, euforia, miosis), depresión respiratoria, efectos cardiovasculares (vasodilatación periférica e hipotensión), gastrointestinales (estreñimiento, náuseas, vómitos) y retención urinaria. (16-38)

### Opioides débiles o menores

Están especialmente indicados en pacientes con dolor leve-moderado que no se controla con analgésicos menores y en los que se desea posponer el uso de opiáceos, así como son de utilidad frente a AAS y AINEs cuando se quiere evitar el efecto gastroerosivo o antipirético. Constituyen el segundo escalón analgésico en la escala de la OMS, siendo los más representativos la *codeína* y la *hidrocodeína*. No presentan "techo analgésico", por lo que el empleo de dosis altas está solo limitado por la aparición de efectos adversos. Pueden administrarse en asociación con analgésicos menores, pero en ningún caso deben asociarse con un opioide mayor ni dos opioides débiles entre sí. La dosis mínima analgésica para la codeína es de 30 mg, pero no debe administrarse a una dosis superior a 1,5 mg/kg, ya que existe una elevada incidencia de efectos secundarios. Una alternativa a estos fármacos es el *tramadol*; su mecanismo de acción es, en parte, similar a los opioides, y por otro lado inhibe la recaptación de aminas en la membrana presináptica. Se administra a dosis de 50-100 mg cada 4-6 horas. Sus efectos secundarios más frecuentes son náuseas, mareo, estreñimiento, sedación y cefalea, sin que se haya descrito depresión respiratoria con las dosis recomendadas. No debe administrarse a pacientes que estén tomando concomitantemente fármacos IMAO, y su dosis debe reducirse en pacientes ancianos, con hepatopatía o insuficiencia renal. El tramadol causa menos farmacodependencia y presenta menor potencial de abuso que el resto de opiáceos. (28-40)

### Opioides mayores (narcóticos)

Constituyen el tercer escalón analgésico en la escala de la OMS. Son de elección en pacientes con dolor leve-moderado que no se controla con fármacos del segundo nivel y en pacientes con dolor grave en cualquier momento. Existen diferentes preparados que pertenecen a este grupo, siendo la morfina su principal representante. El sulfato de morfina por vía oral está disponible en comprimidos de liberación inmediata (5-30 mg por vía oral cada 2-8 horas) así como en preparados de liberación retardada (15-120 mg por v.o. cada 12 horas). La disponibilidad de morfina en comprimidos para administración oral de liberación sostenida ha supuesto un gran avance en el tratamiento del dolor moderado-grave y en pacientes oncológicos, y se ha convertido en la alternativa de elección. La vía parenteral debe reservarse a casos con intolerancia oral y con dolor agudo intenso, debido a su mayor rapidez de acción. La dosis equianalgésica de la morfina subcutánea es 1:2 y la intravenosa 1:3 con respecto a la administración oral. La administración intravenosa continua proporciona niveles sanguíneos constantes y permite ajustar rápidamente la dosis, frente a la administración subcutánea cada 4 horas. La disponibilidad de nuevas vías de administración ha permitido ampliar la utilidad de los analgésicos opioides, siendo la

administración espinal una de las más importantes ; La morfina por vía espinal, sola o en combinación con anestésicos locales, requiere la instalación de un catéter epidural o intratecal y su uso suele reservarse para pacientes que presentan efectos adversos intolerables con la morfina por vía sistémica; su potencia analgésica es 5-10 veces mayor que por vía parenteral, de forma que permite el empleo de dosis totales de opiáceos más bajas. De este modo es posible minimizar efectos secundarios tales como náuseas, sedación o depresión respiratoria. Los opiodes pueden ser también administrados por vía intranasal (butorfanol), rectal y transdérmica (fentanilo), lo que permite obviar las molestias que ocasiona la administración intravenosa o subcutánea frecuente en los pacientes que no pueden recibir tratamiento por vía oral .La analgesia controlada por el paciente constituye un planteamiento innovador en la búsqueda de un adecuado alivio del dolor y se utiliza con cierta frecuencia para combatir el dolor postoperatorio o el de los pacientes terminales. El empleo de esta técnica suele mejorar los resultados, reduce la ansiedad y se asocia a una dosis total más baja del medicamento. (33)

### **Fármacos adyuvantes**

Constituyen un grupo heterogéneo de fármacos que potencian el efecto analgésico de los opioides, permiten aliviar algunos síntomas concomitantes que exacerban el dolor o, en algunos casos, tiene efecto analgésico independiente. Es recomendable su uso precoz, especialmente en los casos de dolor crónico, ya que mejora los resultados del tratamiento, así como previene la aparición de los efectos adversos relacionados con dosis excesivas de opiáceos. Los *antidepresivos tricíclicos*, en especial la amitriptilina, son sumamente útiles en el tratamiento del dolor crónico. Aunque no se conoce con exactitud su mecanismo, se sabe que el efecto analgésico de estos fármacos presenta un inicio de acción más rápido y con menores dosis que las necesarias en el tratamiento de la depresión y su utilidad y eficacia es independiente de la presencia de síntomas depresivos en los pacientes con dolor crónico. Estos fármacos potencian el efecto de los analgésicos opioides y se utilizan como adyuvantes en el dolor persistente y refractario en los pacientes oncológicos. Tiene, además, especial utilidad en el dolor neuropático, concretamente en la neuropatía diabética y la neuralgia postherpética. Su principal limitación viene determinada por la aparición de efectos anticolinérgicos. Los *corticoides* proporcionan un intenso efecto antiinflamatorio, especialmente útil en casos de dolor asociado a la presencia de metástasis óseas, compresión medular, hipertensión intracraneal o edema. Pueden administrarse en asociación con opiáceos, pero no se recomienda su uso junto a AINEs debido al efecto gastroerosivo que presentan ambos. Los *fármacos anticomiciales* están especialmente indicados en casos de dolor neuropático paroxístico (p.ej. neuralgia del trigémino), farmacológico

Estas medidas pueden utilizarse de forma concurrente con el tratamiento farmacológico o plantearse tras el fracaso o refractariedad del mismo. En general, estas opciones en el tratamiento del dolor requieren unidades especializadas con un planteamiento multidisciplinario. Existen métodos físicos, tales como la neuroestimulación eléctrica transcutánea, el calor o frío local, la acupuntura; La radioterapia en pacientes con metástasis óseas o compresión nerviosa es eficaz en el control del dolor en el 70% de los casos. Otros tratamientos incluyen las técnicas de anestesia local; que pueden ser

útiles para dolores localizados producidos por infiltración tumoral, las técnicas neuroquirúrgicas con bloqueos nerviosos, la cirugía ortopédica, las técnicas de relajación.(37-43)

### **Bibliografía:**

1. Anand KJ, Craig KD. New perspectives on the definition of pain. *Pain* 1996; 67:3-6.
2. Ducharme J. Acute pain and pain control: state of the art. *Ann Emerg Med* 2000;35(6):592-603
3. Golianu B, Krane EJ, Galloway KS, Yaster M. Pediatric acute pain management. *Pediatr Clin North Am* 2000;47(3):559-87
4. Calenda E. Per- and postoperative pain. *J Fr Ophtalmol* 2000;23(4):401-5
5. Watkins LR, Maier SF. The pain of being sick: implications of immune-to-brain communication for understanding pain. *Annu Rev Psychol* 2000;51:29-57
6. Chiang JS. New developments in cancer pain therapy. *Acta Anaesthesiol Sin* 2000;38(1):31-6
7. Cleary JF. Cancer pain management. *Cancer Control* 2000;7(2):120-31
8. Joranson DE, Berger JW. Regulatory issues in pain management. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2000;40(5 Suppl 1):S60-1
9. Drugs for pain. *Med Lett Drugs Ther* 2000;42(1085):73-8
10. Hersh EV, Moore PA, Ross GL. Over-the-counter analgesics and antipyretics: a critical assessment. *Clin Ther* 2000;22(5):500-48
11. Luyk N. Review of pain study of aspirin, ibuprofen and paracetamol. *N Z Dent J* 2000;96(424):66
12. Vergne P, Bertin P, Treves R. Aspirin, pain and inflammation. *Rev Med Interne* 2000;21Suppl 1
13. Edwards JE, Oldman A, Smith L, Collins SL, Carroll D, Wiffen PJ, McQuay HJ, Moore RA. Single dose oral aspirin for acute pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD002067
14. Blondon H, Barbier JP, Mahe I, Deverly A, Kolsky H, Bergmann JF. Gastroduodenal tolerability of medium dose enteric-coated aspirin: a placebo controlled endoscopic study of a new enteric-coated formulation versus regular formulation in healthy volunteers. *Fundam Clin Pharmacol* 2000;14(2):155-7

15. Hawkins C, Hanks GW. The gastroduodenal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a review of the literature. *J Pain Symptom Manage* 2000;20(2):140-51
16. Griffin G. How safe and effective are nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in the treatment of acute or chronic nonspecific low back pain (LBP)? *J Fam Pract* 2000;49(9):780-1
17. Diamond S, Balm TK, Freitag FG. Ibuprofen plus caffeine in the treatment of tension-type headache. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68(3):312-9
18. Tobias JD. Weak analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory agents in the management of children with acute pain. *Pediatr Clin North Am* 2000;47(3):527-43
19. Reinhart DI. Minimising the adverse effects of ketorolac. *Drug Saf* 2000;22(6):487-97
20. Buttar NS, Wang KK. The "aspirin" of the new millennium: cyclooxygenase-2 inhibitors. *Mayo Clin Proc* 2000;75(10):1027-38
21. Schror K, Meyer-Kirchrath J. Cyclooxygenase-2 Inhibition and Side-effects of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in the Gastrointestinal Tract. *Curr Med Chem* 2000;7(11):1121-1129
22. Scheen AJ. Pharma-clinics. The drug of the month. Rofecoxib. *Rev Med Liege* 2000;55(7):751-3
23. McGettigan P. COX-2 inhibitors. What is their place? *Aust Fam Physician* 2000;29(9):847-52
24. Passik SD, Weinreb HJ. Managing chronic nonmalignant pain: overcoming obstacles to the use of opioids. *Adv Ther* 2000;17(2):70-83
25. Brookoff D. Chronic pain: 2. The case for opioids. *Hosp Pract (Off Ed)* 2000;35(9):69-72, 75-6, 81-4
26. Stevens RA, Ghazi SM. Routes of opioid analgesic therapy in the management of cancer pain. *Cancer Control* 2000;7(2):132-41
27. Donnadieu S. Use of methadone as analgesic. *Ann Med Interne (Paris)* 2000;151 Suppl A:A40-3
28. Cruz Pardos P, Garutti Martinez. Usefulness of meperidine in anesthesiology. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2000;47(4):168-75; quiz 175-6
29. Le Bars M, Glowinski J, Bannwarth B. Tolerance and dependence on opioid analgesics: experimental and clinical aspects. *Therapie* 2000;55(3):343-7

30. Montes A, Warner W, Puig MM. Use of intravenous patient-controlled analgesia for the documentation of synergy between tramadol and metamizol. *Br J Anaesth* 2000;85(2):217-23
31. Hoare K, Sousa KH, Person L, De Ryke P, Piper J. Comparing three patient-controlled analgesia methods. *Medsurg Nurs*. 2000;9(1):33-9
32. Lehmann KA. Modifiers of Patient-Controlled Analgesia Efficacy in Acute and Chronic Pain. *Curr Rev Pain*. 1999;3(6):447-452.
33. Gagliese L, Jackson M, Ritvo P, Wowk A, Katz J. Age is not an impediment to effective use of patient-controlled analgesia by surgical patients. *Anesthesiology*. 2000;93(3):601-10.
34. Ready LB. PCA is effective for older patients--but are there limits? *Anesthesiology*. 2000;93:597-8.
35. Ellis JA, Blouin R, Lockett J. Patient-controlled analgesia: optimizing the experience. *Clin Nurs Res*. 1999;8(3):283-94.
36. Mayer DJ. Biological mechanisms of acupuncture. *Prog Brain Res* 2000;122:457-77
37. Vernon H. Qualitative review of studies of manipulation-induced hypoalgesia. *J Manipulative Physiol Ther* 2000;23(2):134-8
38. Gadsby JG, Flowerdew MW. Transcutaneous electrical nerve stimulation and acupuncture-like transcutaneous electrical nerve stimulation for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2000
39. Grass JA. The role of epidural anesthesia and analgesia in postoperative outcome. *Anesthesiol Clin North America* 2000;18(2):407-28
40. Crews JC. New developments in epidural anesthesia and analgesia. *Anesthesiol Clin North America* 2000;18(2):251-66
41. Miguel R. Interventional treatment of cancer pain: the fourth step in the World Health Organization analgesic ladder? *Cancer Control* 2000;7(2):149-56
42. Barolat G, Sharan AD. Future trends in spinal cord stimulation. *Neurol Res* 2000;22(3):279-84
43. Eimer BN. Clinical applications of hypnosis for brief and efficient pain management psychotherapy. *Am J Clin Hypn* 2000;43(1):17-40
44. Price DD, Barrell JJ. Mechanisms of analgesia produced by hypnosis and placebo suggestions. *Prog Brain Res* 2000;122:255-71