

Artículo Científico

ANALGESIA PREVENTIVA: ¿PARTE DEL PASADO?.

Preventive Analgesia: Is that in the Past?.

Publicado en la Revista *El Dolor* - Nº 54 - Año 19 - Diciembre 2010



VÍCTOR CONTRERAS-DOMÍNGUEZ, MD
ANESTESIOLOGO

AUTORES:

- ¹ VÍCTOR CONTRERAS-DOMÍNGUEZ, MD;
² DANIELA NIEUWVELD, MD;
³ PAULINA CARBONELL, MD

¹ Médico anestesiólogo, Hospital Clínico Regional de Concepción, profesor asociado de Anestesiología, Universidad de Concepción, Concepción, Chile.

² Médico residente de Anestesiología, Universidad de Concepción, Concepción, Chile.

³ Médico anestesiólogo, Hospital Traumatológico de Concepción, Concepción, Chile.

E-mail: dr.vcontreras@gmail.com

Resumen.

La analgesia preventiva, la que se administra previa al acto quirúrgico con el fin de evitar o modular el desarrollo tanto del dolor agudo posoperatorio como del crónico, constituye un área de desarrollo dentro del estudio del dolor. Numerosos autores y estudios multicéntricos han tratado de avalar o descartar el uso de la analgesia preventiva. Presentamos una revisión actualizada de los conceptos relacionados con la analgesia preventiva y el dolor posoperatorio. Se analizan, además, las distintas modalidades de analgesia preventiva actualmente en uso y se establece que este tipo de manejo analgésico constituye un desafío actual, que debe motivarnos a realizar nuevos estudios que integren los conceptos aprendidos y nos permitan establecer una estrategia analgésica que optimice los resultados perioperatorios.

Palabras clave: analgesia preventiva; analgesia multimodal; dolor agudo; dolor posoperatorio; estrategia analgésica.

Abstract.

Preventive analgesia, which prior to surgery in order to avoid or modulate both postoperative acute pain and chronic pain, is a development area within the greater area of pain study. Numerous authors and studies have intended to support or rule out the use of preventive analgesia. In this article we review the concepts in preventive analgesia and postoperative pain, discussing the most recent publications. In addition, we analyze different types of preventive analgesia presently in use and establish that this type of analgesia management is a current challenge that should motivate us into exploring new ideas to integrate the concepts learned and allow us to establish an analgesic strategy that optimizes perioperative outcomes.

Key words: preventive analgesia; multimodal analgesia; acute pain; postoperative pain; analgesic strategy

Introducción.

Uno de los principales objetivos del anestesiólogo es mantener la homeostasis del organismo durante el desarrollo del acto quirúrgico. Existe claridad en el gran número de alteraciones metabólicas producidas por el dolor, secundarias a la repuesta catabólica al estrés, incluidas el incremento de los niveles plasmáticos de cortisol y glucosa y la eliminación de nitrógeno urinario.¹ Por otra parte, se ha demostrado cómo el dolor altera el tiempo de recuperación, rehabilitación y reintegración a las labores habituales de los pacientes.^{2,3} El manejo de este, a pesar de los avances en el conocimiento de sus vías y el desarrollo de nuevos fármacos, continúa siendo un gran desafío en nuestra labor cotidiana.^{4,5,6}

Desde su origen.

A comienzos del siglo XX Crile introdujo el concepto de interrupción de la vía del dolor previo a su establecimiento a través de bloqueos regionales, interrumpiendo la comunicación nerviosa del neuroeje y evitando con ello cambios en el sistema nervioso central.⁷ El segundo hito lo marca Woolf, quien a partir de 1983 desarrolla estudios en animales para lograr el bloqueo de la nocicepción y con ello la disminución de la hipersensibilidad secundaria al dolor.⁸ Desde entonces, se han desarrollado múltiples estudios con los propósitos de validar o descartar el uso de la analgesia preventiva como estrategia en el manejo del dolor.

Han existido diversas definiciones, lo que ha llevado a discrepancias en el análisis de los resultados. Para Kissin,⁹ la definición que más se ajusta a la analgesia preventiva es: «el tratamiento que previene el establecimiento de la sensibilización del sistema nervioso central secundario a una injuria incisional e inflamatoria, que comienza antes de la cirugía y cubre tanto el periodo quirúrgico como el posoperatorio». Esta difiere de las definiciones previas en que en aquellas se daba más importancia a la temporalidad preincisional de la analgesia y no se determinada el grado del bloqueo.^{10,11} Kissin destaca dos condiciones que deben ser tomadas en cuenta para el análisis de los resultados de los estudios clínicos:

1. Bloqueo efectivo del estímulo aferente y de duración suficiente.
2. Tratamiento combinado: preventivo, de mantenimiento y de rescate, en caso de que no sea efectivo.

Fisiología.

El procedimiento quirúrgico es considerado una injuria, que provoca la liberación múltiples mediadores de inflamación, como péptidos (ej. bradicininas), lípidos (ej. prostaglandinas), neurotransmisores (ej. serotonina) y neurotrofinas.¹² Los receptores periféricos son estimulados en respuesta al daño tisular y los impulsos son transmitido a través de fibras A delta y C hacia la médula espinal, en donde son integrados, y desde aquí, las aferencias son enviadas a los centros superiores. El dolor persistente habitualmente se relaciona con la alodinia primaria y la secundaria. El término alodinia primaria se refiere a la disminución del umbral del dolor en el sitio de la injuria y es responsabilidad de los mediadores inflamatorios ahí liberados. La alodinia secundaria es la respuesta excesiva al estímulo doloroso proveniente de los nociceptores periféricos, secundario a mecanismos de sensibilización central y neuroplasticidad.¹³ Investigadores han demostrado que tanto la analgesia posquirúrgica como la preventiva disminuyen el fenómeno de la alodinia primaria, pero sólo la analgesia preventiva lograría reducir la secundaria y, por ende, los cambios cerebrales neuroplásticos. Este sería uno de los efectos que no es posible demostrar en los estudios clínicos pero que es capaz de producir alteraciones en el sistema nervioso central a largo plazo.¹⁴

La evidencia.

Se han realizado múltiples estudios sobre el tema, orientados básicamente a diferentes combinaciones farmacológicas y al tiempo de inicio del tratamiento. Kelly et al¹⁵ revisaron 24 estudios aleatorizados publicados entre los años 1984 y 2000 para comparar los resultados de la analgesia regional antes y después de la incisión quirúrgica. No encontraron diferencias significativas entre los diversos esquemas utilizados respecto a la prevención del dolor posoperatorio. Moniche et al¹⁶ publicaron un metaanálisis en el 2002, en el cual se revisaron los estudios controlados realizados entre los años 1966 y 2000 para comparar el rol de diferentes regímenes analgésicos administrados antes y durante o después de la cirugía. Concluyeron que no existen diferencias en relación con el control del dolor posoperatorio entre el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), antagonistas de receptores NMDA, opioides intravenosos y anestésicos locales periféricos. Pero destacan que en 24 de los 80 estudios analizados se observó un mejor alivio del dolor posoperatorio cuando se utilizaba un esquema preincisional.

Hacemos notar que en estas dos revisiones citadas básicamente sólo se analiza la influencia de la intervención farmacológica analgésica antes de la incisión; para nuestro entender, considerando el concepto actual de analgesia preventiva, eso es insuficiente. Por otra parte, los criterios de valoración sólo se aplicaron en el periodo posoperatorio inmediato, por lo que no es posible determinar si realmente hubo o no algún beneficio sobre la recuperación y el alta médica de los pacientes.

En un metaanálisis publicado por Ong et al¹⁷ en el 2005 se compararon la efectividad de la analgesia administrada preventivamente y la de la aplicada después de la incisión quirúrgica para controlar el dolor posoperatorio. Se incluyeron 66 estudios aleatorizados, con un total de 3.261 pacientes. Entre las variables estudiadas estuvieron: la intensidad del dolor posoperatorio, la necesidad de analgésicos posoperatorios suplementarios y el tiempo de la primera dosis de rescate. Los estudios se separaron en varios grupos, según el tipo de analgesia empleada: analgesia epidural, infiltración de la herida quirúrgica con anestésicos locales, administración endovenosa (EV) de antagonistas de los receptores NMDA, administración EV de AINE y la administración EV de opioides. Se concluyó que existe un efecto beneficioso de la analgesia preventiva con algunos regímenes analgésicos, particularmente la analgesia epidural, la infiltración de la herida operatoria con anestésicos locales y la administración EV de AINE.

Recientemente, Campiglia et al¹⁸ realizaron un análisis de la información existente hasta la fecha. Para los autores, los resultados y conclusiones de los diversos metaanálisis no han logrado apoyar fehacientemente el uso de la analgesia preventiva como una estrategia fundamental en el quehacer anestesiológico. No obstante, en cuatro estudios aleatorizados recientes se ha demostrado que existe un mejor control posoperatorio del dolor al usar la analgesia preventiva.¹⁹⁻²² No podemos dejar de mencionar que mucha información disponible relacionada con este tema se encuentra basada en datos obtenidos de los trabajos de Reuben,^{*1} que fueron retirados en febrero del 2009 por el

2009 por el editor en jefe de la revista *Anesthesia & Analgesia*. White et al²³ recientemente escribieron un editorial en el que ofrecen un breve resumen de «la situación del campo» de la analgesia perioperatoria y llegan a cuatro conclusiones, tres de las cuales nos conciernen directamente:

1. «La administración posoperatoria de inhibidores selectivos de la COX-2 [ciclooxigenasa-2] ha demostrado consistentemente tener efectos beneficiosos al mejorar la analgesia, reducir los efectos secundarios relacionados con los opioides y mejorar la calidad de recuperación del paciente en el periodo posoperatorio temprano e intermedio. Sin embargo, el potencial de beneficios clínicos a largo plazo tiene que ser confirmado por otros grupos de investigación.
2. Ya no existe evidencia inequívoca que apoye el efecto preventivo de los AINE e inhibidores de la COX-2.
3. La capacidad de un régimen analgésico preventivo multimodal para prevenir el desarrollo del dolor crónico... permanece sin comprobarse».

Por todo esto, mucha información utilizada en los estudios de prevención del dolor posoperatorio ha perdido validez y es necesario que se vuelvan a realizar nuevos estudios, pero esta vez correctamente diseñados y conducidos.

Dolor crónico.

Varios estudios han demostrado que el dolor agudo puede transformarse rápidamente en dolor crónico²⁴ y que la intensidad del estímulo doloroso posoperatorio es un predictor importante de la cronicidad del dolor.²⁵ Un 25% de los pacientes referidos a centros de tratamiento del dolor crónico refiere dolor posquirúrgico persistente.²⁶ La presencia del dolor crónico puede durar desde meses hasta años e, independiente de su intensidad, afectar la funcionalidad de los individuos.^{27,28}

En el 2005 Shipton y Tait²⁹ presentaron su revisión de la literatura para identificar a los factores de riesgo para que un dolor agudo se transforme en crónico. Entre los factores predisponentes preoperatorios estuvieron: el sexo femenino, el dolor previo a la cirugía, las reintervenciones quirúrgicas y, probablemente, la predisposición genética. Entre los factores de riesgo asociados al periodo posoperatorio se señaló al dolor severo o el que no cede, asociado con un gran consumo de analgésicos.

*1 El doctor Scott S. Reuben, un anestesiólogo de Springfield (Massachusetts, EE. UU.) que trabajaba en el Baystate Medical Center, es el protagonista del que puede considerarse el mayor y más duradero caso de fraude académico. Considerado un investigador líder en el uso perioperatorio de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) e inhibidores específicos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), admitió que nunca realizó los estudios clínicos de ciertos medicamentos (como Vioxx [rofecoxib], de Merck, y Celebrex [celecoxib] o Bextra [valdecoxib], de Pfizer), sobre los que escribió 21 artículos y resúmenes que fueron publicados desde 1996 hasta el 2008 en importantes revistas científicas médicas. Estos fármacos produjeron infartos cardíacos mortales y hubo que esperar a que estos sumaran más de 50.000 en los Estados Unidos para que por fin fueran retirados.
[Nota del revisor]

Otros factores de riesgo fueron: los fisiológicos, la actitud del paciente, el estrés, las expectativas, las creencias y los factores ambientales, como la pobreza o la falta de educación. Finalmente, existen factores posoperatorios que requieren tratamiento, como el sangrado, la infección, la lesión de órganos o el síndrome compartimental. La evidencia, entonces, reafirma nuestra convicción de que el manejo perioperatorio del dolor, sin duda, es capaz de afectar a largo plazo la calidad de vida de los pacientes.

Enfoque de alta precoz.

El rol del anestesiólogo en la cirugía ambulatoria ha cambiado desde la época cuando sólo se encargaba de proveer las condiciones quirúrgicas óptimas y la analgesia posoperatoria hasta nuestros días en que es el responsable de optimizar la condición del paciente, proporcionar las mejores condiciones para el desarrollo de la cirugía, el rápido despertar después de la anestesia y evitar el desarrollo de efectos adversos posoperatorios.³⁰⁻³² Entonces, el manejo del dolor agudo cobra vital importancia, desde el ingreso de los pacientes al centro asistencial hasta su percepción del dolor en el domicilio después de su alta médica.

Estudios observacionales han confirmado que el dolor mal controlado se asocia a náuseas y vómitos posoperatorios y puede retrasar el alta médica de los pacientes.³³ A su vez, la adecuada analgesia acelera la recuperación de la calidad de vida y funcionalidad.^{2,3} Un 35% de los pacientes de «cirugía de día» presentó dolor posoperatorio moderado a severo en sus domicilios, a pesar de la analgesia indicada al alta médica y un 20% presentó alteraciones del sueño de manera secundaria.³⁴ A pesar de que los pacientes anticipan el dolor posquirúrgico, no imaginan su naturaleza ni intensidad.³⁵

Lo anterior permite reafirmar dos conceptos: primero, el manejo del dolor aún es un tema no resuelto en nuestra especialidad, y segundo, no obstante que los pacientes tienen conciencia de que presentarán algún grado de dolor, no cuentan con que este será tan intenso y que los afectará severamente en sus actividades.

Analgesia multimodal.

La terapia analgésica multimodal implica el uso simultáneo de varias técnicas analgésicas con diferentes mecanismos de acción, lo que permite obtener una analgesia aditiva, con disminución de los efectos adversos y utilización de los fármacos en menores dosis.³⁵ Los mecanismos fisiológicos que intervienen tienen lugar a nivel de la unión del asta

dorsal de la médula espinal con los aferentes nociceptivos, en donde múltiples mediadores son liberados y pueden ser regulados por una amplia gama de fármacos.³⁶ Se ha demostrado que la disminución del uso de opioides se puede lograr a través del uso de varios fármacos con diversos mecanismos de acción, como los AINE, la ketamina, la dexmedetomidina, la pregabalina y muchos otros más.³⁷ Por lo tanto, la terapia multimodal también puede ser parte de un esquema de analgesia preventiva, aunque con resultados tan dispares como los revelados por los metaanálisis ya mencionados.

Existe sólo un número limitado de estudios bien desarrollados que han demostrado que con la analgesia multimodal es factible obtener mejores resultados clínicos frente a la terapia mono farmacológica con opioides en relación con la disminución del dolor y los efectos adversos (básicamente, los producidos por los opioides). Marret et al³⁸ realizaron un metaanálisis de estudios controlados y aleatorizados para evaluar el riesgo de los efectos adversos de la morfina en pacientes tratados con AINE. Se observó que los AINE redujeron de manera considerable las náuseas, los vómitos y la sedación posoperatorios y que el consumo de morfina se correlacionó positivamente con la incidencia de náuseas y vómitos. Cabe recordar que los fármacos no opioides tienen un perfil de efectos adversos que pueden tener influencia sobre el desenlace quirúrgico, dependiendo del tipo de cirugía y las características de cada paciente.³⁹

Integrando todas las herramientas

El término manejo del dolor no sólo se refiere a qué tipo de analgesia vamos a usar, ni cuándo, sino también a la estrategia analgésica que se debe utilizar de tal modo que permita optimizar los resultados perioperatorios. En este sentido, para poder realizar intervenciones que permitan disminuir el riesgo de desarrollar dolor crónico, primero debemos tener en consideración algunos elementos de importancia, como por ejemplo: de qué paciente se trata, su edad, sexo, aprehensiones, su conocimiento sobre el procedimiento y las modalidades de analgesia con las que contamos.²⁹ Asimismo, es indispensable conocer las características de cada cirugía, pues cada una de ellas tiene un perfil posoperatorio de complicaciones y dolor con características propias.^{40,41} De esta forma, las medidas a implementar serán proporcionales a la intensidad de la injuria provocada por la cirugía.

Kissin⁹ plantea que la analgesia preventiva ha fallado en los estudios clínicos, probablemente, por insuficiente bloqueo del estímulo nociceptivo o por insuficiente duración

del bloqueo, con lo que sólo se retrasa el inicio de la hipersensibilización. Por otra parte, no debemos olvidar que nuestro objetivo final no es sólo la disminución del dolor posoperatorio, sino que también debe incluir una serie de criterios de valoración (end points) a largo plazo que, hasta la fecha, no se han logrado evaluar, como el dolor crónico, la rehabilitación y la funcionalidad.

Considerando lo anterior, por ahora debemos incluir en nuestra estrategia analgésica los conceptos de analgesia preventiva y analgesia multimodal pues, si bien su eficacia no ha sido uniformemente demostrada, sí se han observado beneficios y disminución de efectos adversos al emplear procedimientos específicos. Si bien, este tipo de enfoque incluye por definición al periodo posoperatorio inicial, nos surgen algunas interrogantes, como por ejemplo: ¿hasta cuándo debemos tratar el dolor agudo? y ¿cómo debemos mantener la analgesia para evitar el desarrollo de las vías patológicas del dolor?

Finalmente, a nuestro criterio, este tipo de manejo analgésico no es parte del pasado sino que, por el contrario, la estrategia de la analgesia preventiva debe motivarnos a realizar nuevas líneas de investigación, que incluyan como objetivos fundamentales o hipótesis de trabajo criterios de valoración primarios más amplios que tan sólo algunos objetivos mediatos como la mera disminución en la puntuación de las escalas de medición del dolor agudo posoperatorio.

Referencias.

1. Møller W, Rem J, Brandt R, Kehlet H. Effect of posttraumatic epidural analgesia on the cortisol and hyperglycaemic response to surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1982;26(1):56-8.
2. Wu CL, Rowlingson AJ, Partin AW, Kalish MA, Courpas GE, Walsh PC, et al. Correlation of postoperative pain to quality of recovery in the immediate postoperative period. *Reg Anesth Pain Med.* 2005;30(6):516-22.
3. Mattila K, Toivonen J, Janhunen L, Rosenberg PH, Hynynen M. Postdischarge symptoms after ambulatory surgery: first-week incidence, intensity, and risk factors. *Anesth Analg.* 2005;101(6):1643-50.
4. Della Rocca G, Chiarandini P, Pietropaoli P. Analgesia in PACU: nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Drug Targets.* 2005;6(7):781-7.
5. Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *Lancet.* 2003;362(9399):1921-8.
6. White PF. The changing role of non-opioid analgesic techniques in the management of postoperative pain. *Anesth Analg.* 2005;101(5 Suppl):S5-22.
7. Crile GW. The kinetic theory of shock and its prevention through anociassociation. *Lancet* 1913;182(4688):7-16.
8. Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature.* 1983;306(5944):686-8.
9. Kissin I. Preemptive analgesia. *Anesthesiology.* 2000; 93(4):1138-43.
10. Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia—treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg.* 1993;77(2):362-79.
11. Katz J. Pre-emptive analgesia: evidence, current status and future directions. *Eur J Anaesthesiol Suppl.* 1995;10:8-13.
12. Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature.* 2001;413(6852):203-10.

13. Pogatzki EM, Vandermeulen EP, Brennan TJ. Effect of plantar local anesthetic injection on dorsal horn neuron activity and pain behaviors caused by incision. *Pain.* 2002;97(1-2):151-61.
14. Nozaki-Taguchi N, Yaksh TL. Spinal and peripheral mu opioids and the development of secondary tactile allodynia after thermal injury. *Anesth Analg.* 2002;94(4):968-74.
15. Kelly DJ, Ahmad M, Brull SJ. Preemptive analgesia II: recent advances and current trends. *Can J Anaesth.* 2001;48(11):1091-101.
16. Moïniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia. *Anesthesiology.* 2002;96(3):725-41.
17. Ong CK, Lirk P, Seymour RA, Jenkins BJ. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. *Anesth Analg.* 2005;100(3):757-73, table of contents.
18. Campiglia L, Consales G, De Gaudio AR. Pre-emptive analgesia for postoperative pain control: a review. *Clin Drug Investig.* 2010;30 Suppl 2:15-26.
19. Katz J, Cohen L, Schmid R, Chan WW, Wovk A. Postoperative morphine use and hyperalgesia are reduced by preoperative but not intraoperative epidural analgesia: implications for preemptive analgesia and the prevention of central sensitization. *Anesthesiology.* 2003;98(6):1449-60.
20. Lavand'homme P, De Kock M, Waterloos H. Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery. *Anesthesiology.* 2005;103(4):813-20.
21. Karaaslan D, Sivaci RG, Akbulut G, Dilek ON. Preemptive analgesia in laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled study. *Pain Pract.* 2006;6(4):237-41.
22. Long JB, Eiland RJ, Hentz JG, Mergens PA, Magtibay PM, Kho RM, et al. Randomized trial of preemptive local analgesia in vaginal surgery. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2009;20(1):5-10.
23. White PF, Kehlet H, Liu S. Perioperative analgesia: what do we still know? *Anesth Analg.* 2009;108(5):1364-7.
24. Carr DB, Goudas LC. Acute pain. *Lancet.* 1999;353(9169):2051-8.
25. Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. *Anesthesiology.* 2000;93(4):1123-33.
26. Crombie IK, Davies HT, Macrae WA. Cut and thrust: antecedent surgery and trauma among patients attending a chronic pain clinic. *Pain.* 1998;76(1-2):167-71.
27. Ochroch EA, Gottschalk A, Augostides J, Carson KA, Kent L, Malayaman N, Kaiser LR, Aukburg SJ. Long-term pain and activity during recovery from major thoracotomy using thoracic epidural analgesia. *Anesthesiology.* 2002;97(5):1234-44.
28. Bay-Nielsen M, Perkins FM, Kehlet H; Danish Hernia Database. Pain and functional impairment 1 year after inguinal herniorrhaphy: a nationwide questionnaire study. *Ann Surg.* 2001;233(1):1-7.
29. Shtiopon EA, Tait B. Flaggging the pain: preventing the burden of chronic pain by identifying and treating risk factors in acute pain. *Eur J Anaesthesiol.* 2005;22(6):405-12.
30. Halaszynski TM, Juda R, Silverman DG. Optimizing postoperative outcomes with efficient preoperative assessment and management. *Crit Care Med.* 2004;32(4 Suppl):S76-86.
31. Hensel M, Schwenk W, Bloch A, Raue W, Stracke S, Volk T, et al. [The role of anesthesiology in fast track concepts in colonic surgery]. [Article in German] *Anaesthesist.* 2006;55(1):80-92.
32. White PF, Kehlet H, Neal JM, Schricker T, Carr DB, Carl F; Fast-Track Surgery Study Group. The role of the anesthesiologist in fast-track surgery: from multimodal analgesia to perioperative medical care. *Anesth Analg.* 2007;104(6):1380-96.
33. Hartrick CT. Multimodal postoperative pain management. *Am J Health Syst Pharm.* 2004;61 Suppl 1:S4-10.
34. Rawal N, Hylander J, Nydahl PA, Olofsson I, Gupta A. Survey of postoperative analgesia following ambulatory surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1997;41(8):1017-22.
35. Scott NB, Hodson M. Public perceptions of postoperative pain and its relief. *Anaesthesia.* 1997;52(5):438-42.
36. Yaksh TL, Hua XY, Kalcheva I, Nozaki-Taguchi N, Marsala M. The spinal biology in humans and animals of pain states generated by persistent small afferent input. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96(14):7680-6.
37. White PF. The changing role of non-opioid analgesic techniques in the management of postoperative pain. *Anesth Analg.* 2005;101(5 Suppl):S5- 22.
38. Marret E, Kurdi O, Zufferey P, Bonnet F. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects: meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology.* 2005;102(6):1249-60.
39. Zimmel MH. The role of COX-2 inhibitors in the perioperative setting: efficacy and safety—a systematic review. *AANA J.* 2006;74(1):49-60.
40. White PF, Kehlet H. Improving postoperative pain management: what are the unresolved issues? *Anesthesiology.* 2010;112(1):220-5.
41. Liu SS, Wu CL. Effect of postoperative analgesia on major postoperative complications: a systematic update of the evidence. *Anesth Analg.* 2007;104(3):689-702.