

# Mecanismo de acción de los analgésicos antiinflamatorios analgésicos no opioides (ANOP)

Autor: [Dra. Myriam Acuña Mourín](#)

Presidenta de la Asociación Uruguaya para el Estudio del Dolor. Capítulo Uruguayo de la IASP  
Jefe del Servicio de Terapia Antálgica del Hospital Policial. Asesora Farmacológica  
Ganadora del 2do premio de la Academia Nacional de Medicina del Uruguay, año 1988.

[Introducción](#) | [Desarrollo](#) | [Conclusiones](#) | [Referencias Bibliográficas](#)

## Introducción.

### DEFINICIÓN

Los aines son un grupo heterogéneo de fármacos generalmente no relacionados entre sí que tienen acciones terapéuticas analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas.

## Desarrollo.

### CONCEPTO DE LA DEFINICIÓN.

Para hablar del mecanismo de acción de estos fármacos, debemos entender en estos casos de la inflamación, qué es el dolor inflamatorio y la analgesia en consecuencia; que se entiende por inflamación hoy por hoy, para tratarla adecuadamente, qué produce la fiebre y por qué.

También vamos a ocuparnos fundamentalmente del mecanismo de acción periférico que es el principal en estos fármacos; posteriormente haremos una mención sobre el mecanismo de acción central.

Vamos a hablar aquí de las acciones terapéuticas y su mecanismo de acción, para luego ocuparnos de las otras acciones farmacológicas en el organismo, que son las acciones indeseables de estos fármacos.

Este grupo tan heterogéneo de fármacos se sigue investigando y hoy por hoy ya se discute que el mecanismo de acción analgésico sea EXACTAMENTE el mismo que el mecanismo de acción antiinflamatorio aunque el primero ayuda en parte al segundo.

Esto se estudió también porque en la clínica se veía que pobres analgésicos eran muy buenos antiinflamatorios y que muy buenos analgésicos eran pobres antiinflamatorio.

En cuanto a la fiebre es consecuencia de los procesos químicos que se suceden en la inflamación. La primera pregunta que se hacía un farmacólogo es ¿por qué siempre se asocia analgesia con inflamación?

Como ven Injuria inflamatoria moviliza células migratorias (macrófagos que estimulan la liberación de mediadores), quienes actúan sobre células migratorias quienes liberan citocinas las que a su vez actúan sobre el nociceptor. Esto se sabe porque si se retira los macrófagos del proceso inflamatorio, por ej. lavando el peritoneo después de una inyección de ácido acético (que es muy irritante) la hiperalgesia no se produce.

Por lo tanto inflamación quiere decir, injuria, liberación de ácido araquidónico, liberación de mediadores, estímulo de células migratorias, etc. pero NO DICE DONDE EXACTAMENTE ACTUA EL FARMACO: A QUÉ NIVEL BLOQUEA, por lo tanto al decir del Prof. Ferreira es una palabra de marketing. (1)

Hoy a estos fármacos se comienza a llamarlos ANOP es decir: analgésicos no opioides.

Debemos comenzar ahora a considerar el mecanismo de acción de cada una de estas acciones terapéuticas por separado, teniendo en cuenta que: EL DOLOR INFLAMATORIO ES COMPLETAMENTE DIFERENTE DE OTRO DOLOR TRASMITIDO POR NOCICEPTORES como por ej. Estímulos mecánicos, y otros.

Aquí se juega todo el proceso doloroso y el inflamatorio.

¿Y esto por qué? Porque EL DOLOR INFLAMATORIO SE PRODUCE EN NEURONAS DE BAJO UMBRAL, porque el dolor inflamatorio necesita de 2 tipos de sustancias:

1. Sustancias que deben ACTIVAR el nociceptor.
2. Sustancias que SENSIBILICEN al nociceptor para que las primeras actúen. Es decir sustancias que DISMINUYAN EL UMBRAL.

Si el nociceptor NO está sensible, los mediadores como bradicinina o histamina o estímulos térmicos NO van a provocar dolor. (2)

Esto lo descubrió el Prof. Sergio Ferreira ya en 1973 donde según cuenta él, en un Pub en Inglaterra, el grupo que trabajaba con John Vane se habían inyectado subcutáneamente todo tipo de mediadores: histamina, bradicinina la mezcla de ambos sin resultados visibles, pero cuando se agregó prostaglandina a estas mezclas juntas o por separado vieron que les producía una gran hiperalgesia, por lo que dedujeron y DESCUBRIERON que la prostaglandina NO era un mediador del dolor inflamatorio sino que actuaba como facilitador o como sensibilizador.

Por lo tanto no basta con la presión del edema inflamatorio para causar dolor (lo que es un concepto ya perimido) pues para que haya dolor también es necesario que las células locales contribuyan en este proceso, como las células migratorias eosinófilos, macrófagos.

Por otro lado el concepto hiperalgésico del dolor inflamatorio indica o quiere decir que estímulos que normalmente no producen dolor en el nociceptor, aquí sí lo producen. Es como la alodinia.

Sabemos que la Bradicinina juega un rol importante como mediador del dolor.

Respecto al dolor inflamatorio, siempre son derivados de la Bradicinina que participa del dolor inflamatorio.

La bradicinina es capaz de causar una hiperalgesia que puede ser bloqueada totalmente por la mezcla de indometacina + atenolol y parcialmente por la administración de cada uno de ellos por separado.

La Bradicinina induce la formación de citocinas.

La primera de ellas como ven en el diapositivo es el TNF-alfa, quien a su vez da las otras interleucinas: IL8, IL6, IL1-beta.

Esta secuencia se conoce porque bloqueando TNF-alfa se bloquean todas las citocinas. (3)

¿Qué importancia tienen esto? : La Interleucina 1-beta es la que estimula la COX2 en el proceso inflamatorio e induce la formación de Prostaglandinas quienes junto con las aminas simpáticas formadas a partir de la Interleucina 8, son las que sensibilizan el receptor causando hiperalgesia.

Como sabemos, existen 2 tipos de Prostaglandinas PGI<sub>2</sub> (= prostaciclina) y PGE<sub>2</sub> (= prostaglandina) La prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) deriva del endotelio asociado al vaso y por lo tanto cuando hay dolores con mucho componente vascular por son por ej. Algunas cefaleas, el mediador que está coparticipando es éste. , Es un mediador de efecto inmediato y de terminación también rápida.

La prostaglandina en cambio tiene un comienzo lento (unas 3 o 4 horas) pero también tarda más en desaparecer.

## MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS AINES.

La injuria provoca rotura de la membrana que está formada por una doble capa de células donde flotan fosfolípidos. Al romperse la membrana se libera uno de ellos que es el ácido araquidónico que normalmente existe en poca cantidad, y que es recaptado.

Para que se desencadene entonces la llamada "cascada" de mediadores de la inflamación es necesaria una enzima : La fosfolipasa A<sub>2</sub> (bloqueada por los corticoides). La que forma ácido araquidónico (en cantidad suficiente para permitir la cascada de mediadores) el que a su vez a través de células migratorias, liberan o inducen la formación de mediadores.

Así están los mediadores que estimulan directamente el nociceptor y los que los sensibilizan.

Todo parece indicar a la luz de nuestros conocimientos actuales, que el proceso inflamatorio y el dolor hiperalgésico y por lo tanto también la analgesia y la acción antiinflamatoria, se juega a nivel de los segundos mensajeros: AMPc y GMPc.

Aquí vemos también el rol importante que tiene el sistema simpático como mediador del dolor inflamatorio.

Algunas drogas antiinflamatorias son capaces de inhibir el proceso a través de la inhibición de la ciclooxigenasa impidiendo así la formación de prostaglandinas.

Todos ya sabemos que existen dos COX: la COX1 y la COX2. (4)

La COX1 es constitutiva, no es bloqueada por los glucocorticoides, y está predominantemente promoviendo prostaglandina 1) a nivel gástrico preservando el mucus gástrico y por lo tanto la integridad de la mucosa del estómago.

2) A nivel renal provocando vasodilatación permitiendo un buen flujo renal, vasodilatación que

inclusive se opone a las fuerzas vasoconstrictoras adrenérgicas en el caso de los hipertensos.

1. A nivel plaquetario promoviendo su agregación evitando el sangrado excesivo. Todos conocemos la acción del ácido acetilsalicílico cuando es ingerido durante el proceso menstrual.

La COX2 es inducida por el proceso inflamatorio, es bloqueada por glucocorticoides a nivel de la fosfolipasa A2. Está ampliamente distribuida en todo el organismo. (5)

De la COX 2 se sabe ahora que a nivel del sistema nervioso central, es una enzima constitutiva, lo que explica algo del mecanismo central de los AINES.

Los AINES que bloquean equipotencialmente ambas COX, van a tener un efecto terapéutico en la inflamación y en la hiperalgesia pero también tendrán un efecto secundario a nivel fundamentalmente gástrico, desde ardor epigástrico hasta úlceras y sangrado. También actuarán a nivel del riñón fundamentalmente cuando este órgano tiene un handicap previo o cuando es administrada en grandes dosis y a intervalos cortos, puede provocar una insuficiencia renal.

A su vez cuando es bloqueada la COX, la cascada del ácido araquidónico puede desviarse hacia los leucotrienos, provocando broncoespasmo y fenómenos de sensibilización alérgica en personas sensibles.

Por este motivo de los fenómenos indeseables, es que sustancias que actúan más selectivamente bloqueando la COX2 como por ej. El Meloxicam, tienen un efecto terapéutico sin las acciones indeseables.

## DISOCIACIÓN ENTRE EL EFECTO ANALGÉSICO Y EL EFECTO NOCICEPTIVO.

Para esto es de gran ayuda el conocimiento de la QUIRALIDAD: Las drogas que tienen un carbono asimétrico en su fórmula, se disponen en el espacio en dos formas isoméricas: Dextrógira (giro a la derecha) y levógira (giro a la izquierda). Son iguales entre sí pero se disponen espacialmente como en un espejo, como mi mano derecha e izquierda que son iguales pero no pueden superponerse en el espacio. Solamente una de estas formas es la farmacológicamente activa.

En el mercado casi siempre se da la forma racémica es decir la mezcla de ambas.

Si se administraran siempre presentaciones farmacológicas con el enantiómero activo, como por ej el dextro ibuprofeno, se puede obtener la misma acción terapéutica disminuyendo a la mitad los efectos secundarios.

Esto se comprobó fundamentalmente con las formas isoméricas del flurbiprofeno.

La forma levógira, tiene propiedades antiinflamatorias y analgésicas, mientras que la forma dextrógira tiene muy poco efecto en el bloqueo del efecto de las prostaglandinas en la inflamación pero bloquea la nocicepción.

Para reforzar esto, la forma levógira que es antiinflamatoria, tiene efectos ulcerogénicos, mientras que la forma dextrógira prácticamente no los tiene.

Esto sugiere por lo tanto que la analgesia provocada por los AINES, puede ser independiente de la síntesis de prostaglandinas. (6)

Los AINES también pueden tener efectos nociceptivos centrales, por ej. el ibuprofeno, sin embargo no todos los AINES tienen efectos centrales

Según Bjorkman y col. (1995) el efecto nociceptivo central de los AINES es debido a mecanismos opioides, serotoninérgicos y al efecto del  $\text{N=O}$  (= óxido nítrico). (7)

Aún los fármacos que son selectivos de COX2, no explican todos los efectos analgésicos y antiinflamatorio.

Drogas conocidas por ser buenos inhibidores de la COX2 como aspirina e indometacina, impiden la liberación de más prostaglandinas, pero NO BLOQUEAN la ya liberada por lo que actúan como si fueran antiálgicos preventivos. Más adelante lo vamos a ver.

El grupo de Salvador Moncada, descubrió que el peróxido Nítrico que es el factor de relajación vascular, el NO (= óxido Nítrico) se originaba en una arginina, a través de una enzima y que el NO estimulaba a su vez la formación de GMPc.

Ya se ha dicho de la disociación entre el efecto analgésico y el antiinflamatorio.

Así drogas que son buenas analgésicos, son malas inhibidoras de la COX.

Todos hemos comprobado que por ej. Que si ingerimos Dipirona, podemos tener un buen efecto analgésico y no notamos que tengamos problemas gástricos.

Lo que se ha comprobado entonces es que los segundos mensajeros dentro de la neurona tienen que ver más con la analgesia.

Las citocinas, junto con las prostaglandinas, aumentan el AMPc -  $\text{Ca}^{2+}$ , sale  $\text{K}^+$  y desencadena el dolor inflamatorio

Drogas como la acetilcolina que se sabe que provoca aumento del GMPc, actúan en la periferia como analgésico.

La Dipirona, Diclofenac, Dextro-Flurbiprofeno, y Morfina cuaternaria (morfina que actúa en la periferia), actúan DIRECTAMENTE sobre el proceso hiperalgésico y actúan más como analgésicos. Aquí debo hacer un paréntesis en honor de un farmacólogo latinoamericano (brasileño): Ya en 1976, en un congreso del dolor en la Argentina, tuve la oportunidad de oír al Prof. Sergio Ferreira hablar de los receptores periféricos de la morfina, quien metilándola (impidiendo así que atravesara la barrera hematoencefálica), descubrió su acción analgésica en la hiperalgnesia de la pata de la rata pretratada con carragenina, efecto que era totalmente revertido por naloxona, postulando por primera vez que existía un receptor periférico para los opiáceos.

Le escribí pidiéndole que me enviara sus trabajos al respecto y así lo hizo. De modo que además de haberlo oído, poseo su documentación escrita sobre este descubrimiento.

Si existen sustancias que son capaces de aumentar el AMPc - Ca<sup>2+</sup> dentro de la célula, haciendo salir el K<sup>+</sup> de la misma produciendo la hiperalgnesia, entonces drogas que son capaces de aumentar el GMPc actúan como analgésicos.

Es el caso de la Dipirona, el Diclofenac, la Morfina cuaternaria y el Flurbiprofeno. (8)

Repasando entonces el mecanismo de acción de los AINES en la periferia:

1. Algunos analgésicos no opioides actúan bloqueando las COX unos indistintamente la COX1 y la COX2, y otros selectivamente la COX2, por lo tanto son analgésicos y antiinflamatorios, aunque ahora se supone que son más antiinflamatorios que analgésicos, y tienen los efectos colaterales de la inhibición de la forma constitutiva de la COX1.
2. Otros son pobres inhibidores de la COX pero en cambio actúan por medio de la vía arginina - óxido nítrico, por lo tanto son más analgésicos, y pobres antiinflamatorios pero no poseen los efectos indeseables de los anteriores.
3. La importancia de las aminas simpáticas en el proceso inflamatorio que actúan estimulando el aumento del AMPc, de ahí que drogas bloqueadoras del simpático como los beta-bloqueantes actúen inhibiendo este proceso.

Entonces, la acción periférica de fármacos en el proceso inflamatorio, se extendería a otras drogas. (9)

Otro concepto a tener en cuenta es que el proceso inflamatorio no continúa indefinidamente, sino que también se segregan citocinas que son bloqueadoras de la inflamación y que terminarían el proceso. Al mismo tiempo que se liberan citocinas hiperalgésicas, se liberan otras citocinas: IL13 que bloquea las citocinas IL1 y IL8.

Bloquean la liberación de citocinas ya liberadas.

IL4 y IL10 hacen lo mismo.

En la "sopa" que se va formando en el proceso de las citocinas, las hay hiperalgésicas y también se liberan citocinas inhibitorias.

El gran problema es si se puede o no estimular la liberación de citocinas antiálgicas.

Al parecer, existe una prolina descubierta después de haber cristalizado la IL1-beta por un investigador, modificada para d-prolina, y haciendo una llave falsa, y administrándola, se bloquea la IL1-beta liberada.

Otro asunto a considerar es LA MEMORIA CELULAR.

Si se mantiene la hiperalgnesia por muchos días, la neurona "aprende y memoriza" este proceso a través de la expresión genética, y puede continuar hiperalgésica el resto de su vida.

La expresión del gen, modifica y acaba estimulando proteínas reguladoras, que terminan siendo las responsables del mantenimiento de la nocicepción.

La expresión del gen importa mucho en la memoria celular, porque si éste se expresa en un período de tiempo continuo de varios días (por ej: más de 15 días) la célula rápidamente "aprende" y de este modo estímulos que antes no desencadenaban dolor ahora sí lo desencadenan.

ESTA ES LA PLASTICIDAD DE LA NEURONA PERIFÉRICA, que aprende a evocar fácilmente el dolor. (11)

Por ej. una ciática mal tratada la primera vez, puede volver a doler con estímulos que al principio eran irrelevantes, con estímulos que ahora son pequeños, como un ligero pinzamiento, y no únicamente con el esfuerzo que al principio lo desencadenó.

## MECANISMO DE ACCIÓN CENTRAL.

Sin embargo, existen evidencias del efecto central de los AINEs a nivel del SNC y existen evidencias de la expresión del c-Fos directamente a nivel espinal y se demuestra así el rol de múltiples sistemas

de transmisores a nivel periférico (neurona primaria), y a nivel espinal, (=neurona secundaria) y los controles descendientes durante el proceso nociceptivo. (10)

Así como las prostaglandinas están involucradas en el proceso central nociceptivo, tienen también otros numerosos roles fisiológicos.

De este modo, las prostaglandinas están involucradas en el ciclo del sueño y también en la termoregulación, en el control de la liberación de la hormona luteinizante, y pueden tener efectos anticonvulsivantes.

Según estudios, con la expresión del c-Fos a nivel neuronal, se encontró por ej. que el Ketoprofeno disminuye poderosamente la expresión del c-Fos por lo que esto habla de su efecto analgésico, y que esta misma disminución del c-Fos se correlaciona con la acción antiinflamatoria, reduciendo el edema.

La COX2 es constitutiva en el sistema nervioso central POR LO TANTO GENERA PROSTAGLANDINAS QUE SON BLOQUEADAS POR INHIBIDORES DE LA CICLOOXIGENASA2 (=COX2), de ahí la acción central de los aines comprobada experimentalmente.

Se vincula a la COX su acción en el receptor NMDA y por ende la acción de los aines tiene que ver también con la plasticidad a nivel del SNC.

El hecho comprobado clínicamente de que los analgésicos no opioides, no produzcan sueño, ni alteren el humor, ni provoquen alteraciones de la conciencia, hace postular que su sitio de acción en el SNC, se efectúe en el hipotálamo.

Se encontró la COX2 en las células piramidales del hipocampo, en las células piramidales de la corteza piriforme en el cuerpo estriado, en el hipocampo y el hipotálamo.

No se encontró COX2 en la sustancia blanca.

Esto nos habla del rol de la COX2 tanto en las funciones neuronales fisiológicas, como fisiopatológicas.

Debemos tener en cuenta sin embargo, que la acción de los AINEs es predominantemente periférica, así como por el contrario, los analgésicos opioides tienen una acción predominantemente central, aunque se hayan descubierto ya, sus receptores periféricos.

## APLICACION DE LOS AINES A LA GERONTOLOGIA

No podemos tratar a los gerontes seria y responsablemente, sin antes tener una idea de los riesgos inherentes a este grupo etario humano.

Las causas de muerte en los ancianos, son complicaciones cardiovasculares pulmonares y renales. TRACTO GASTROINTESTINAL, Toda la farmacocinética está basada en la absorción, distribución, biotransformación, respuesta de los tejidos y receptores, y excreción de las drogas.

Los cambios producidos en los ancianos son bastantes y pueden ocurrir en tiempos muy distintos durante el proceso de envejecimiento.

Absorción: Está alterada por cambios en el flujo gastrointestinal, disminución de la motilidad gástrica, retardo en la evacuación del estómago y cambios en el pH con disminución de la producción de ácido clorhídrico.

Distribución: Hay pocos sitios de unión a las drogas y por lo tanto el potencial de droga libre está aumentado. La droga libre es la farmacológicamente activa sobre todo en el caso de los analgésicos, de manera que con las dosis habituales, podemos tener una sobredosis relativa.

Biotransformación: En el hígado, también el flujo sanguíneo está disminuido en un 40-50% con la edad, y éste es el mayor determinante del clearance hepático, lo mismo que la actividad de las enzimas microsomales que transforman la droga en farmacológicamente activa y a su vez la preparan para su eliminación por el riñón.

Existe entre los Aines, una gran variabilidad respecto a su impacto en el tracto gastrointestinal.

La droga que presenta mayor agresividad es la aspirina.

Como puede verse, la administración de los aines, debe realizarse teniendo en cuenta que sus efectos adversos, impactan en un tracto gastrointestinal disminuído fisiológicamente a nivel gástrico con disminución del pH y de la integridad de la mucosa de modo que no es infrecuente que en este grupo de enfermos se encuentren las mayores referencia ulcerogénicas.

Excreción de la droga y sus metabolitos: La excreción se hace fundamentalmente a través del riñón.

Los aines al inhibir las prostaglandinas, sobre todo por disminución de la COX-1, compromete aún más la función renal, porque promueve la retención de sal y agua, mediante la inhibición de la reabsorción de cloruros, es decir que como resultado de una disminución de la disponibilidad del Na<sup>+</sup> en lo túbulos distales, lo que causa hipopotasemia por pérdida del potasio, drogas disminuyen el flujo sanguíneo renal y el índice de filtración glomerular en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática, ascitis, o nefropatía crónica, o con aquellos que como los ancianos

están hipovolémicos, por todo lo cual, pueden precipitar una insuficiencia renal aguda. En todos estos casos, la perfusión renal es más dependiente de las prostaglandinas que causan vasodilatación y que pueden oponerse a las influencias vasoconstrictoras de la noradrenalina y la angiotensina II que resultan de la actividad de los reflejos presores. Esto no significa que los Aines estén contraindicados en los ancianos, pero debemos conocer los riesgos para saber administrarlos en las dosis y a los intervalos adecuados. Así la homeostasis puede ser vista como la parte central del proceso de envejecimiento, impactando o afectando uno o múltiples sistemas orgánicos. La respuesta de los receptores también está alterada con la edad y como hemos visto, en respuesta a esto, hay más droga libre actuando. La disminución de los reservorios de las drogas, como el tejido graso, puede hacer que los fármacos liposolubles estén más aumentados aquí en sangre. Los Aines tienen un porcentaje bajo de efecto analgésico con respecto a las drogas opioides, y dosis mayores a las ya probadas que provocan efecto analgésico, no provee de más analgesia sino que aumenta el riesgo de los efectos tóxicos. (12) Debemos comenzar con una dosis de tanteo, por lo menos durante una semana e ir escalando paulatinamente hasta conseguir la analgesia. Basada en la práctica convencional, se ha visto que la dosis máxima es 1.5 a 2 veces la inicial. El tratamiento prolongado con aines en los ancianos, debe ser acompañado de un monitoreo de los efectos adversos posibles ya conversados. Este monitoreo debe incluir:

- test de sangrado en las materias fecales.
- Una evaluación de la hemoglobina, función renal y función hepática, cada pocos meses.

Los enfermos que están predispuestos a los efectos adversos, y aquellos que reciben dosis relativamente altas, deben ser controlados más frecuentemente. Cuando deben recibir Aines por tiempo muy prolongado, debe ser tratados con Misoprostol

## Conclusiones

Teniendo en cuenta que el mayor riesgo de los ancianos son los efectos adversos de estas drogas, sería más útil utilizar aquellas que siguen otras vías diferentes a la inhibición de la COX como la dipirona o drogas inhibidoras selectivas de la COX-2.

## Referencias Bibliográficas.

- Ferreira, S.H. "Mecanismo de acción del proceso inflamatorio". III Congreso Uruguayo del Dolor. Año 2000.
2. Y (3) Ferreira, S.H. "mecanismo de acción del proceso inflamatorio" . III Congreso Uruguayo del Dolor. Año 2000.
- (4) Ceraso, O; "Los analgésicos antitérmicos", 1994.
- (5) Acuña, M. "Mecanismo de Acción de los Aines". III Congreso Uruguayo del Dolor". Año 2000.
- (6) Brune, K; and col. : "Aspirine-like drugs, may block pain independently of prostaglandin synthesis inhibition. Experientia 47 (3): 257-161.
- (7) Bjorkman, R; (1995). "Central antinociceptive effects of non - steroidal anti - inflammatory drugs and paracetamol. Experimental studies in rat. Acta Anaesth. Scand. (suppl.) 103 (39): 1-44
- (8) y (9) Ferreira S.H. "mecanismo de acción del proceso inflamatorio". III Congreso Uruguayo del dolor". Año 2000.
- (10) Morgan, L; (1991) "Discussion in neuroscience": proto- oncogene expresion in the nervous system. Vol VII, Nº 4, Elsevier, Amsterdam.
- (11) Kolzemburg, M; (1995) "satability and Plasticity of nociceptor function and their relationship to provoked and ongoing pain. Seminars in the neurosciences, IVol 7. Academic, Cambridge, pp 199-210.
- (12) Pop, B; Portenoy, R. "Management of Cronic Pain in the Elderly". 1996. Pag. 34.