

ANALGÈSIA POSTOPERATÒRIA
Dra. Fina Parramon Vila
Hospital Universitari Dr. J. Trueta de Girona
Servei d'Anestesiologia i Reanimació

- 1 Introducció**
- 2 Neuroanatomia i fisiologia del dolor agut postoperatori**
- 3 Efectes adversos del dolor**
 - 3.1 Respiratoris
 - 3.2 Coagulació
 - 3.3 Cardiovasculars
 - 3.4 Gastrointestinals i Urinaris
 - 3.5 Neuroendocrins
- 4 Objectius de la terapèutic**
- 5 Factors relacionats amb la tècnica**
 - 5.1 Clínics
 - 5.2 Pacient
 - 5.3 Medi
- 6 Servei de dolor agut**
 - 6.1 Pla terapèutic
 - 6.2 Educació personal sanitari
 - 6.3 Educació malalts i família
 - 6.4 Avaluació del dolor
 - 6.5 Disponibilitat 24 hores
 - 6.6 Protocols
- 7 Opcions terapèutiques**
 - 7.1 AINE per via sistèmica
 - 7.2 Opioides per via sistèmica
 - 7.3 Analgèsia controlada pel propi pacient (PCA)
 - 7.4 Opioides per via espinal (peridural i intradural)
 - 7.5 Anestèsics locals i tècniques locoregionals
 - 7.6 Barreja opioides i anestèsics locals
 - 7.7 Agents físics (crioanalgèsia)
- 8 Analgèsia preemptive- preventiva**
- 9 Analgèsia ambulatoria**
- 10 Analgèsia postoperatòria en pediatria**
- 11 Conclusions**

1. INTRODUCCIÓ

Malgrat que cada vegada es coneix més la patofisiologia i la farmacologia dels analgèsics i que cada vegada existeixen tècniques més sofisticades per controlar el dolor, molts pacients continuen patint dolor i desconfort durant el postoperatori. Un 77% tenen dolor durant l'hospitalització dels quals un 80% és moderat a sever.

Això es tan vàlid en adults com en nens.

El dolor s'infravalora per diverses raons :

- Per un desconeixement de les dosis efectives i de la duració dels fàrmacs principalment dels opioïdes
- Per una por excessiva als efectes secundaris sobretot a la depressió respiratòria.

Tot i així, el tractament del dolor postoperatori ha millorat lleugerament respecte a les dècades passades.

2. NEUROANATOMIA I FISOLOGIA DE LA PERCEPCIÓ DOLOROSA

El dolor agut en el perioperatori el definirem com el dolor que està present en els pacients quirúrgics, relacionat amb la malaltia de base, el traumatisme quirúrgic o bé per una combinació de les dues.

El procés nociceptiu comença amb un insult a les estructures relacionades a un òrgan, pell i teixit somàtic profund que estan enervats per les fibres de la primera neurona que estan situades a nivell de l'arrel posterior dels ganglis simpàtics. Els algògens (substàncies causants del dolor) estan elaborats o eliminats localment, aquests estimulen els acabaments nerviosos (**nociceptors**) produint-se el que s'anomena TRANSDUCCIÓ (procés pel qual l'estímul nociu químic perifèric es transforma en un estímul elèctric). Hi ha nombrosos subclasses de nociceptors que responen a un ampli rang de estímuls físics (calor, fred, pressió) i químics.

Els neuropeptids alliberats des de les terminals perifèriques també contribueixen a la acumulació de factors i de cèl·lules inflamatòries en el lloc de la lesió (edema neurogènic). La presència d'estímuls continuats fa que l'excitabilitat del nociceptor incrementi. Aquest increment en la sensibilitat dins de l'àrea de la lesió degut a mecanismes perifèrics s'anomena sensibilització perifèrica o **hiperalgèsia primària**.

El senyal que es genera, es transporta des de la perifèria, fins a la banya posterior de la medul·la a través de les fibres axonals aferents pobrament mielinitzades (**fibres A delta**) o desmielinitzades (**fibres C**). Les fibres A delta, més ràpides, són les responsables del primer dolor (breu i ben localitzat) i les fibres C són les que provoquen l'anomenat segon dolor, de característiques més difuses. És el que s'anomena TRANSMISSIÓ.

En la **banya posterior** té lloc la sinapsi entre els nociceptors (primera neurona) i la segona neurona, en aquest procés que s'anomena MODULACIÓ (ampliació o supressió) també hi participen interneurons i els terminals de les vies descendents. (Fig.1)

En la banya dorsal medul·lar es poden identificar 3 tipus de neurones:

- Neurones nociceptives específiques, localitzades sobretot a la làmina I i II. Responen fonamentalment a estímuls d'alta intensitat.
- Neurones d'ampli espectre dinàmic (WDR) que responen a estímuls nociceptius i no nociceptius. Es troben bàsicament a la làmina V.
- Neurones no nociceptives(A beta) que transmetent sobretot el tacte, estan localitzades en la làmina III i IV.

Per aquesta sinapsi, els nociceptors alliberen glutamat com a transmissors ràpid, però també s'alliberen altres pèptids que tenen una acció excitadora lenta (substància P i CGRP- calcitonin gen-related peptid).

El glutamat alliberat activa els receptors ionotròpics AMPA (alfa-amino-3hidroxi-5-etilisoxazol). La sumació d'inputs repetits provoca la despolarització de la membrana postsinàptica que allibera el magnesi de dins del receptor NMDA (N-metil-D-Aspartat), augmentant de forma progressiva el potencial d'acció de les cèl·lules de la banya posterior,

és el que s'anomena "wind-up". S'incrementa l'excitabilitat de les neurones de la banya posterior provocant l'anomenada sensibilització central. El calç intracel·lular augmenta degut al flux de calç a través dels receptors NMDA i per alliberament dels magatzems de calç intracel·lulars. Tot plegat activa les cascades proteïnaquines intracel·lulars provocant alteracions dels canals iònics i/o de l'activitat dels receptors de membrana, incrementant l'eficàcia de la transmissió sinàptica. Com a resultat d'aquest increment d'excitabilitat de les neurones nociceptives centrals, es veu reduïda el llindar excitador i per tant el dolor pot aparèixer amb estímuls menys intensos (al·lòdinia) i la sensibilitat es propaga més enllà dels teixits danyats (**hiperalgèsia secundària**).

Aquests canvis intracel·lulars també activen un gran nombre de factors de transcripció a nivell del gangli i de les neurones de la banya posterior, provocant canvis en l'expressió genètica.

Els sistemes de modulació inhibidòria també estan en la banya posterior i està mediat per la inhibició local GABAèrgica, per les interneurons inhibidores locals que alliberen glicina, per les projeccions bulboespinals inhibidores i per les ordres cerebrals superiors (distracció).

Un cop realitzada aquesta connexió la resposta que es projecta a les estructures supraespinals (tàlem i còrtex cerebral) a través de les **vies ascendents**:

- Tracte neoespinal: la més moderna, formada bàsicament per fibres que provenen de la làmina I, II i V responsables del primer dolor. Aquesta via acaba en el nucli lateral (ventrobasal) del tàlem i d'aquí a la part sensitiva del còrtex. És la responsable de la informació discriminativa del dolor (lloc i tipus del dolor).
- Tracte espino-reticulo-diencefàlic o també anomenada paleoespinal: és més primitiva i condueix fibres responsables del segon dolor. Aquest tracte acaba en el sistema reticular però també envia fibres al nucli medial de l'hipotàlem, substància gris periaqueductal, medul·la rostromedial etc. Aquestes connexions podrien explicar el component emocional del dolor.

La majoria de la informació sensitiva arriba al **tàlem** per ser processada i posteriorment enviada a l'escorça cerebral.

No es pot parlar d'un centre específic de processament de la informació dolorosa, sinó que se es tracta d'un conjunt d'estructures corticals i subcorticals que reben el nom de **neuomatriu**. Es divideix en 2 sistemes: medial i lateral. Aquests estan interconnectats i comparteixen algunes àrees diana com les estructures límbiques. El sistema medial inclou: la substància gris periaqueductal, els nuclis talàmics medials i intralaminars que es projecten cap a la circumvolució del cíngul, estructures límbiques i escorça prefrontal. Serien els responsables del component afectiu del dolor. El sistema lateral estaria format: pels nuclis talàmics ventrals postero-laterals i postero-medials que es projecten a l'escorça parietal. Serien responsables de la localització exacta de l'estímul dolorós. (Fig.2)

Modulació de la percepció dolorosa – fibres descendents: Existeixen diversos circuits de regulació de la funció dolorosa. El primer nivell de modulació es troba en la banya posterior medul·la espinal, on es controla la informació dolorosa que es transmet cap als centres superiors. A nivell central s'han descrit altres circuits moduladors que arriben fins a la banya posterior de la medul·la:

- Sistemes inhibidors descendents mediat per opioïdes endògens: (encefalines, β -endorfines i dinorfines).
 - Fibres descendents originades a partir de la substància gris periaqueductal: Estan connectades amb estructures proencefàliques, nuclis del tronc cerebral, amígdala, i altres estructures límbiques. Provocant un enllaç entre emoció, dolor i conductes defensives.
 - Fibres descendents originades al Nucli Locus Coeruleus: (Rep aferències des de l'hipotàlem, amígdala, nuclis del Rafe, substància negra i substància gris periaqueductal)
- Altres sistemes inhibidors: Fibres corticals descendents: Provenen de les àrees corticals sensibles.

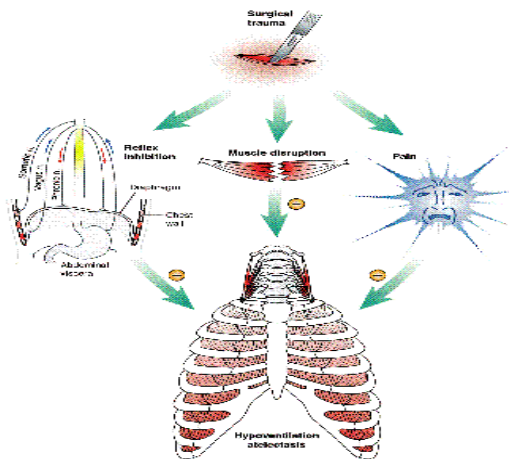
3. EFECTES ADVERSOS PRODUITS PEL DOLOR

La resposta que produeix el dolor inclou: canvis en el sistema pulmonar, cardiovascular, gastrointestinal, urinari, metabòlic i neuroendocrí.

Molts d'aquests efectes es poden reduir o eliminar si es fa un correcte control del dolor postoperatori.

3. 1 Respiratori: Immediatament després de la cirurgia existeix una reducció de la capacitat vital, del volum residual, de la capacitat funcional residual (CFR) i del volum espirat en el primer segon, que no es recupera fins passades la primera, segona setmana de la intervenció.

La reducció de la CFR és el factor determinant de las complicacions pulmonars, La seva disfunció comença a les 16 hores postquirúrgiques, essent màxima a les 24-48 hores i es sol normalitzar a la setmana de l'operació. Aquesta reducció de la CFR s'aguditza quan existeixen factors acompanyants com: l'edat avançada, l'obesitat, la presència de malaltia obstructiva crònica, hàbit tabàquic, cirurgia d'abdomen superior i toracotomies.



El dolor de la ferida quirúrgica, provoca un increment del to de la musculatura abdominal durant l'espiració i tanmateix disminueix la funció diafragmàtica.

Tot això es tradueix en una reducció de la compliància pulmonar, en una incapacitat de tossir i de respirar profund i en alguns casos en hipoxia i hipercapnia. Produint retenció de secrecions, atelèctasi i pneumònies.

3. 2 Coagulació: En el postoperatori apareix un estat d'hipercoagulació produït per: un augment de les substàncies procoagulants, una inhibició de la fibrinolisis, un augment de la reactivitat plaquetar i un augment de la viscositat plasmàtica. El desencadenament d'aquest fenomen és incert, el stress postoperatori, la inflamació i el dany endotelial produiria una alliberació de factors tissulars que serien els responsables de la hipercoagulació. Sembla que l'anestèsia regional pot atenuar aquest estat de hipercoagulació. Els anestèsics locals a nivell espinal inhibirien l'adhesió plaquetària i disminuirien la viscositat plasmàtica i sanguínia.

3. 3 Cardiovascular: En el postoperatori existeix una alteració entre la demanda i l'oferta d'oxigen. El dolor provoca una estimulació de les neurones simpàtiques, provocant taquicàrdia, augment del volum d'ejecció, del treball cardíac i per tant del consum d'oxigen. Altrament, existeix una disminució en l'oferta d'oxigen per vasoconstricció o trombosis de les coronaries. Tot plegat afavoreix que s'incrementi el risc de produir-se un infart o isquèmia miocàrdica. Si el dolor no està controlat, el risc de trombosis venosa profunda també es veu incrementat, ja que es redueix l'activitat física, afavorint l'estasi venosa i la agregació plaquetària.

3. 4 Gastrointestinal i urinari: Les nàusees, els vòmits i l'ili paralític (entès com l'ili de més de 3 dies de durada) després de la cirurgia poden tenir moltes causes, la estimulació del sistema simpàtic pel dolor és una d'elles. Altres causes són la inhibició del reflex espinal i l'ús d'opioides postoperatoris. L'anestèsia regional pot facilitar el retorn de la mobilitat gastrointestinal ja que preveu la inhibició del reflex espinal i disminueix l'estimulació del sistema simpàtic. Tanmateix, el dolor provoca hipomobilitat de la uretra i de la bufeta urinària

i per tant retenció urinària. Tot això provoca desconfort en el malalt i pot allargar l'estada hospitalària.

3. 5 Neuroendocrí: El dolor provoca un reflex simpàtic, amb un estímul hipotalàmic, augment de les catecolamines i de les hormones catabòliques (cortisol, ACTH, ADH, GH, AMPc, glucagó, aldosterona, renina, angiotensina II) i una disminució de les hormones anabòliques (insulina i testosterona). Els efectes d'aquests canvis són la retenció de sodi i aigua, l'increment de glucosa, d'àcids grassos lliures, de cossos cetònics i lactat. El metabolisme augmenta, mobilitzant els dipòsits, que pot acabar en un estat catabòlic i en un balanç negatiu de nitrogen si el procés continua.

4. OBJECTIUS DEL TRACTAMENT DEL DOLOR

Els principals objectius en el tractament del dolor agut postoperatori són:

- Reduir la incidència i la severitat del dolor postoperatori, millorant el confort i la satisfacció del pacient.
- Facilitar el procés de recuperació, disminuint les complicacions postoperatòries i en alguns casos l'estada hospitalària.
- Educar als pacients per tal que comuniquin el seu dolor per fer una avaluació ràpida i un tractament efectiu.
- Evitar els efectes indesitjables relacionats amb la teràpia

Cada vegada existeixen més estudis que demostren que un tractament efectiu del dolor en el postoperatori redueix les complicacions, reduint l'estada hospitalària i finalment els costos hospitalaris.

Per ser efectius en el tractament del dolor postoperatori:

- Cal elaborar un pla INDIVIDUALITZAT abans de la cirurgia.
- El tractament del dolor és una entitat INTERDISCIPLINÀRIA, inclou tots els membres que intervenen en el procés del dolor: pacient, família, anestesiològ, cirurgià, infermeres etc.
- Cal realitzar un control SOVINT, per tal d'avaluar el dolor i els possibles efectes secundaris en els diferents dies del postoperatori.
- Ha d'ésser MULTIMODAL, administrant fàrmacs i vies diferents per tal de prevenir i obtenir un òptim control del dolor.

Quan es realitzen aquestes guies no assegura els resultats, cal una revisió continua i un coneixement teòric i pràctic del que s'utilitzarà.

5. ELECCIÓ DE LA TÈCNICA ANALGÈSICA

Per escollir la millor tècnica cal considerar varis factors relacionats amb la clínica, el pacient i el medi on es movem.

5. 1 Factors clínics: Es ben conegut que segons quines cirurgies provoquen més dolor que altres. Les incisions a l'abdomen superior i del tòrax són les més doloroses

Un grup especial de malalts i de difícil maneig són els drogodependents, en aquests potser útil la combinació d'opioides i anestèsics locals per via epidural.

Els malalts amb insuficiència renal o hepàtica també cal ajustar el tractament del dolor segons la seva patologia. Així en la insuficiència hepàtica caldria reduir les dosis d'opioides per via epidural presentant un risc augmentat d'hematoma epidural pel problema de la coagulopatia. En la insuficiència renal les dosis d'opioides per via epidural són relativament segures, no seria recomanat utilitzar l'analgèsia controlada pel propi pacient i cal també anar amb compte en la utilització dels AINE.

En els malalts amb cardiopatia cal ajustar el seu tractament segons la seva reserva cardíaca.

Una altra àrea controvertida són el malalts amb coagulopaties o que reben o rebran anticoagulants per facilitar la cirurgia vascular o cardíaca, ja que hipotèticament la via epidural podria ésser no segura. Qualsevol mètode que utilitzem té riscos, però el que cal tenir clar és que aquestes tècniques més sofisticades no incrementen el risc de la depressió respiratòria. La depressió respiratòria, es redueix, si s'escull bé el fàrmac, la via adequada i si es realitzen els controls postoperatoris adients. Per això cal conèixer molt bé el fàrmac, la seva dosificació i els seus efectes adversos.

5. 2 Factors relacionats amb el pacient: Cada pacient és únic, cadascun té unes preferències, pors i experiències prèvies que fa que es decideixi una tècnica analgèsica o altra. Molts malalts tenen por a les agulles a l'esquena, això pot ésser suficient com per refutar aquesta tècnica i utilitzar una altra com pot ésser la PCA endovenosa. Altres pacients volen ésser independents de les cures de la infermera i dels metges, per aquests pot ésser molt útil la tècnica de PCA en la qual un mateix s'autoadministra la dosis que necessita. Però altres el que volen és que les infermeres estiguin al seu cantó administrant els fàrmacs i avaluant el seu dolor.

5. 3 Factors relacionats amb el medi: El medi pot facilitar o limitar les tècniques que nosaltres volem utilitzar. Ja que moltes vegades per portar-les a terme cal una organització per serveis molt complexa o moltes vegades cal utilitzar aparells cars, que no sempre estan a la vast de tothom.

6. SERVEI DE DOLOR AGUT

La finalitat d'aquests serveis és millorar el maneig del dolor agut postoperatori, aplicant mètodes i controls efectius. A més a més, serveixen per proporcionar educació i entrenament als residents, infermeres i en general a tot el personal sanitari. Facilitant també la feina d'investigació i millora del maneig del dolor.

6. 1 Pla analgèsic: Aquest pla és un procés que vol integrar el maneig del dolor dins de la cura del pacient durant el període perioperatori. Hi ha moltes evidències que existeix una associació entre les tècniques analgèsiques preoperatories i intraoperatories i la reducció del dolor postoperatori.

La recomanació seria realitzar un pla individualitzat per cada pacient quirúrgic. Cal saber el tipus de cirurgia i el dolor que s'espera en el postoperatori, saber si existeixen malalties concomitants (Ex: malalties cardíques o respiratòries, al·lèrgies, etc.), conèixer el risc-benefici de la tècnica que es vol aplicar i finalment saber l'experiència que té el malalt i si prefereix alguna tècnica. En aquest pla cal que hi col·laborin les infermeres, cirurgians, etc. Cal definir la durada del tractament analgèsic que en moltes cirurgies és de tres dies però en cirurgies abdominals major o toracotomies pot arribar a ser de 4-5 dies i fins i tot 7 dies.

6. 2 Educar el personal hospitalari: Molts articles en la literatura proposen que si s'educa el personal hospitalari, disminueix molt el risc de complicacions. L'educació inclou saber valorar el dolor fins a dominar les tècniques més sofisticades del dolor (PCA, opioides per via epidural, tècniques de analgèsia regional...). També cal conèixer les tècniques no farmacològiques com pot ésser els mètodes de relaxació. S'ha d'entrenar i educar quan entra personal nou o quan es fan canvis en les pautes analgèsiques.

6. 3 Educació i participació del pacient i família: Cal educar als pacients i les famílies perquè comuniquin el seu dolor i utilitzant el mètode proposat per tal d'obtenir el benefici més òptim. També cal explicar els efectes indesitjables de la medicació escollida. El mètode es pot discutir durant la visita preoperatoria i es pot modificar durant les visites postoperatories.

6. 4 Avaluar i documentar el dolor perioperatori: Normalment s'estableixen unes fulles de recollida, on s'inclou la modalitat del tractament, la concentració del fàrmac i la dosis que s'administra.

La valoració del dolor ha d'ésser senzilla i realitzar-ho sovint. Existeixen moltes maneres de valorar-lo. Per elegir el millor mètode dependrà de l'edat del pacient, del seu estat físic i psíquic, de l'experiència del personal i de la infraestructura del lloc on es realitzi el control. Normalment s'utilitza l'escala visual analògica (EVA) que va del 0 = no dolor, fins a 10=dolor màxim imaginable. Aquest paràmetre té valor en repòs i amb moviment (respirant profundament, tossint o realitzant una espirometria). L'EVA amb moviment és el més important per la recuperació postquirúrgica del malalt. Sembla que l'EVA ideal per una bona analgèsia, és assolir un valor de 3 o inferior al realitzar respiracions profundes o al tossir.

També es poden utilitzar altres escales, com les escales verbals descriptives (sense dolor, dolor lleu, moderat i sever), són escales ràpides i senzilles que tenen una bona correlació amb l'escala d'EVA.

Cal també observar la conducta del malalt que molt sovint pot indicar que existeix dolor, com poden ser les postures antiàlgiques, insomni, l'ansietat i en la gent gran el trastorn cognitiu. Els canvis fisiològics com la taquicàrdia, augment de la tensió arterial o de la freqüència respiratòria també poden indicar que el dolor no està controlat.

Aquesta mesura cal valorar-la: a) en el preoperatori, b) a intervals regulars durant el postoperatori, c) cada vegada que expliqui un nou dolor i d) després de la introducció d'un analgèsic o tècnica nova.

Recordar: que l'indicador més fiable de l'existència i intensitat del dolor és el que explica el propi pacient. Cada vegada que apareix un dolor intens i inesperat, sobretot si està associat a alteració de les constants vitals, cal avaluar-lo de forma immediata i reconsiderar un diagnòstic.

També cal saber valorar els efectes secundaris relacionat amb la teràpia, mirant el punt de punció tant endovenós com epidural, determinant la funció neurològica (nivell sensitiu i blocatge motor). I per últim valorar la incidència i la severitat dels efectes adversos associats a la terapèutica. Controlant la sedació, la depressió respiratòria, la pruija, nàusees i vòmits.

Es valoren de la següent manera: 0= sense efectes indesitjables, 1=efectes indesitjables però no cal tractament, 2=efectes indesitjables però cal tractament i és efectiu, 3=efectes indesitjables, cal tractament i no és efectiu.

6. 5 Disponibilitat 24 hores: Estar disponible durant 24 hores és important per assegurar el confort i la seguretat del pacient. La condició dels pacients després de la cirurgia és dinàmica i les necessitats analgèsiques van canviant. Moltes tècniques analgèsiques tenen efectes indesitjables que els hi calen una ràpida avaluació i tractament.

6. 6 Utilitzar protocols: L'anestesiòleg que controli el dolor postoperatori és el que ha de desenvolupar i organitzar (en col·laboració d'infermeria, cirurgians i altres) aquest sistema interdisciplinari per tal de manejar el dolor perioperatori del seu hospital o institució.

Cal que existeixin en cada servei uns protocols per tal d'assolir un òptim funcionament.

En aquests protocols ha de constar:

- Dosis que s' ha administrat
- Intensitat del dolor en repòs i amb moviment.
- Determinar els efectes secundaris
- Realitzar una exploració física i anotar les constants vitals
- Ajustar les dosis si es necessari
- Anotar les medicacions concomitants
- Anotar la satisfacció global del pacient
- Avaluar la resposta als ajustaments dels canvis de teràpia
- Avaluar si cal passar a tècniques alternatives més simples com pot ésser l'oral

Discussió del pla amb el pacient, família, infermera i cirurgià

Aquesta valoració s'ha de realitzar almenys un cop al dia. Però durant les primeres 24 hores aquests controls han d'ésser més sovint.

Esquemàticament i de forma resumida, perquè funcioni el pla terapèutic cal:

1. Avaluació preoperatoria del dolor
2. Desenvolupar un pla conjunt
3. Preparació del pacient i la família
4. Si existeix dolor preoperatori cal tractar-lo
5. Mesures preventives de dolor
6. Analgèsia intraoperatoria
7. Maneig postoperatori:
 - Si el malalt presenta dolor quirúrgic cal iniciar el pla previst ajustant dosis i intervals:
 - Si l'analgèsia és insuficient cal canviar fàrmac, dosis, interval, via ...
 - Si l'analgèsia és satisfactòria cal optimitzar i controlar
 - Si el malalt presenta un dolor inexplicable s'ha de fer una revaluació quirúrgica
 - Si el malalt no té dolor només s'ha de controlar i revaluar

7. OPCIONS PER PREVENIR I CONTROLAR EL DOLOR POSTOPERATORI

Existeixen un gran ventall de possibilitats, sovint es poden utilitzar varies vies i/o fàrmacs a l'hora, per tal d'assolir una bona analgèsia i obtenir un efecte sinèrgic.

7. 1 Administració sistèmica d'AINE: Són un grup heterogeni de fàrmacs, la majoria d'ells deriven d'àcids orgànics, produint un efecte analgèsic mig o dèbil. Inhibeixen la ciclooxigenasa (COX1 i COX2) a nivell perifèric i central. El seu efecte està limitat per un sostre terapèutic. Aquests fàrmacs són molt útils en el tractament del dolor agut postoperatori i són additius amb els opioides. La via d'administració sol ésser la endovenosa, ja que la via oral està bastant limitada en el postoperatori immediat, en excepció en la analgèsia de la cirurgia ambulatoria.

El paracetamol inhibeix l'alliberació de prostaglandines en la medul·la espinal i té un efecte sobre la serotonina en la inhibició del dolor espinal. El paracetamol igual que els AINE sembla que redueixen la producció de òxid nítric en el SNC. La dosi per via endovenosa pot ser fins a 1 gr cada 4 hores, en excepció dels pacients amb disfunció hepàtica. Actualment existeixen evidències que l'associació dels AINE amb el paracetamol és sinèrgica. Cal anar en compte en alguns pacients (taula 1).

L'associació de paracetamol i AINEs és efectiva per un dolor de tipus moderat i s'ha vist que la seva administració fa disminuir els requeriments d'opioïdes després de la cirurgia major.

7. 2 Administració analgèsics opioïdes per via sistèmica: Cal recordar que els receptors opioïdes es troben a distribuïts per tota la via ascendent i la via descendent del dolor. En concret, els opioïdes a nivell de la via ascendent actuen a nivell dels acabaments nerviosos perifèrics, en la banya posterior de la medul·la espinal i en el tàlem. A nivell de la via descendent els receptors opioïdes es troben en la substància gris periaqueductal, en la medul·la rostral ventromedial i en el locus ceruleus.

Els opioïdes quan s'administren per via sistèmica actuen a nivell de la medul·la espinal i en el cervell. Les accions espinals y supraespinals són sinèrgiques.

Quan s'administren opioïdes per via sistèmica, abans cal donar un bolus d'atac per tal d'arribar a la mínima concentració analgèsica efectiva (MEAC). Aquesta concentració varia en relació a la intensitat de l'estímul nociceptiu i va disminuint durant el postoperatori. Posteriorment es pot iniciar la infusió continua intravenosa. Per calcular la velocitat de infusió s'ha d'utilitzar una regla molt senzilla que consisteix en dividir la dosi d'atac per una vida mitja i aquesta per la vida mitja de l'opioïde en qüestió, normalment la vida mitja d'eliminació de molts opioïdes és de 3 hores.

Ex: Si una pacient li cal 15 mg de morfina endovenosa per calmar el dolor de després de la histerectomia, quina seria la infusió continua necessària per controlar el dolor? $15\text{mg}/2 = 7,5$ mg són els mil·ligrams que s'eliminen en una mida mitja. 7,5 mg s'eliminaran cada 3 hores o sigui $7,5/3 = 2,5$ mg/h són els mil·ligrams que li cal administrar de forma contínua cada hora. La clau és iniciar aviat l'analgèsia per tal d'obtenir el nivell terapèutic adequat en sang i mantenir aquest nivell mentre duri la teràpia.

7. 3 PCA (analgèsia controlada pel propi pacient): Consisteix en l'auto-administració de petites dosis de narcòtics o altres fàrmacs analgèsics, quan el pacient noti dolor. Amb aquest sistema es vol controlar la gran varietat individual que existeix i la variabilitat intraindividual que pot variar segons el moment (ritme circadià, mobilització, disminució progressiva del dolor). Això s'aconsegueix a través d'uns aparells que porten un microprocessador que està accionat per un botó el qual administra el fàrmac determinat quan el pacient l'acciona. El fàrmac prototip és la morfina administrada per via endovenosa però aquest mètode pot utilitzar-se amb altres fàrmacs i per altres vies.

Perquè la PCA funcioni cal una bona selecció del pacient (cal explicar-li de forma detallada el funcionament i l'objectiu), no serien pacients adients per la PCA els nens més petits de 5 anys, les persones grans i els pacients amb història d'abús de fàrmacs.

Paràmetres de programació:

- Administrar primer una dosi d'atac efectiva per assolir el nivell analgèsic. (MEAC)
- La dosi en bolus (és la quantitat d'analgèsia que s'administrarà el pacient quan accioni el botó de demanda) ha d'ésser prou gran per tal de resoldre els requeriments analgèsics del malalt quan aquest ho requereixi i no massa gran com per caure amb els efectes secundaris.
- El període de tancament (període de temps entre dos bolus) ha d'ésser suficient per tal que el fàrmac faci efecte i a l'hora que eviti la sobredosificació. Aquests període depèn del fàrmac i de la via d'administració
- És un tema controvertit el fet de combinar amb una perfusió continua.
- Dosi màxima. Moltes bombes de PCA es pot limitar la dosi administrada en un interval de temps (és un paràmetre de seguretat per evitar superar la dosi màxima permesa d'un fàrmac).

En la taula 2 hi ha una guia orientativa per l'administració d'opioides en PCA.

Avantatges:

- Millor analgèsia amb menys quantitat d'opioide
- Disminució dels efectes secundaris
- Milloria assistencial perquè evita retràs en l'administració analgèsica.
- És més segur perquè té mecanismes de seguretat per evitar sobredosificacions
- Disminució de la variabilitat individual en el tractament del dolor
- Analgèsia estable amb mínims pics de dolor

Desavantatges:

- Més car
- Cal més coneixement per part d'infermeria i metges
- Una errada en el mecanisme podria suposar la no administració d'analgèsia
- Cal que existeixi una mínima col·laboració per part del malalt
- Potser no existeix el fàrmac ideal per aquest tipus d'analgèsia

7. 4 Opioides per via espinal: Els opioides administrats per via epidural poden proporcionar analgèsia a través de tres mecanismes: estimulant els receptors opiacis de la banya posterior de la medul·la, estimulant els receptors espinals i supraespinals quan passen pel LCR o estimulant els receptors supraespinals després de la seva absorció sistèmica. La taula 3 és un llistat dels opioides amb el seu període de latència, dosis necessària, i duració analgèsica.

Els opioides segons les seves propietats bioquímiques es poden dividir en hidrosolubles (morfina) i liposolubles (metadona, fentanil, sufentanil i alfentanil).

Els opioïdes hidrosolubles tenen dificultat en entrar al LCR, però un cop han arribat tendeix a romandre-hi a dins. Produeixen analgèsia en llocs distants del lloc de punció, arribant a nivell cefàlic de forma passiva a través del flux del LCR. Els opioïdes liposolubles fàcilment entren i surten del LCR, i ràpidament baixen les seves concentracions a nivell del LCR. Molta proporció del fàrmac s'absorbeix per la vasculatura de la grassa epidural. Molts estudis semblen demostrar que els opioïdes liposolubles administrats per via peridural tindrien un efecte més sistèmic que espinal. Per tant no estaria justificat l'administració d'aquests fàrmacs, sols, per aquesta via. En conseqüència, pels fàrmacs hidrosolubles, el lloc de punció i el volum a administrar no és important, el que compte és la dosi que s'administra. En canvi pels opioïdes liposolubles, el més important és el lloc de punció i el volum a administrar.

Altrament, els efectes secundaris apareixen sovint quan s'utilitzen els opioïdes per via espinal. L'efecte més temible és el de la depressió respiratòria, per això cal tenir un sistema de control del pacient per evitar-ho. Això s'aconsegueix tenint un personal d'infermeria molt educat i entrenat en aquest tipus d'analgèsia. No és suficient mirant el freqüència respiratòria, també s'ha de controlar l'estat de consciència i de sedació del pacient per tal d'evitar accidents majors.

7. 5 Anestèsics locals i tècniques regionals: Els anestèsics locals (AL) són unes substàncies químiques que bloquegen la conducció nerviosa d'una forma específica, temporal i reversible, sense efectes sobre la consciència del malalt.

Els AL es poden aplicar tòpicament, en forma d'infiltració sobre la ferida quirúrgica (abans o després de la cirurgia) o en forma de bloqueig regional (intercostal, intraarticular, paravertebral, plexe braquial, peneà, caudal, ilioinguinal, neuroaxial, etc.)

Les tècniques regionals utilitzades durant i després de la cirurgia proporcionen efectes positius sobre:

- El sistema respiratori, millorant l'activitat diafragmàtica, augmentant el volum corrent i la capacitat vital (aquesta millora no és clara en el catèter epidural lumbar ni amb els opioïdes peridural i en canvi sí amb l'analgèsia epidural toràcica)
- El sistema cardiovascular ja que l'analgèsia regional inhibeixen el sistema simpàtic, per tant disminueix la demanda d'oxigen, augmenta el flux coronari de les àries endocàrdiques a les àries isquèmiques, afavorint una millor redistribució. Altrament també disminueix la incidència d'isquèmia induïda per arítmies malignes
- També s'ha vist que disminueixen les complicacions tromboembòliques, ja que disminueixen la viscositat plasmàtica i sanguínia, inhibeixen l'adhesió plaquetar i preveu l'agregació de les plaquetes.

7.5.1 Via epidural: És la més utilitzada en el postoperatori, sobretot en cirurgies abdominals, toràciques i d'extremitat inferior. L'administració d'AL en bolus o en infusió continua per via epidural, quan es compara amb l'administració d'opioïdes per via sistèmica, milloren la funció intestinal, augmenten la tensió d'oxigen, disminueixen les complicacions respiratòries i faciliten la deambulació. Per optimitzar els resultats cal que el catèter epidural estigui a la vora dels dermatomes que es vulguin bloquejar. Si només s'utilitzen AL per via peridural provoquen una incidència inacceptable de blocatge motor i hipotensió, per això moltes vegades cal associar-los a un opioïde per via epidural.

La taula 4 hi ha una guia orientativa d'utilització de la bupivacaina i lloc de punció per via epidural segons el tipus de cirurgia.

Inconvenients:

- Aparició ràpida de taquifilàxia, sobretot en tractaments de més de 72 hores.
- Fluctuacions en els nivells plasmàtics Això es pot disminuir si l'administració es fa de forma contínua.
- Hipotensió, depenent de les metàmeres bloquejades.
- Possible accés difícil per l'anatomia del pacient

Complicacions de la via epidural:

- Possibilitat de punció subaracnoïdea (0,32-1,23%).

- Neuropatia transitòria: poc freqüent (0,016%) i un 50% es recuperat en totalitat.
- Punció intravascular: bastant freqüent (3-12%), però el desenvolupament de l'hematoma espinal és molt rar.
- Infeccions (meningitis, abscess peridural): poc freqüent, es veu sobretot en catèter col·locats fa dies i en pacients immunodeprimits. La sepsis podria ésser una contraindicació relativa de l'analgèsia epidural.
- Analgèsia amb pegats o unilateral.
- Hipotensió i bradicardia: sobretot si el bloqueig arriba a T1 i T5.
- Retenció urinària.

7.5.2 Bloqueig paravertebral: Consisteix en injectar anestèsics locals lateralment a les vertebres toràciques, en concret per on surten els nervis espinals des del foramen intervertebral. Això produeix un bloqueig somàtic i simpàtic homolateral dels dermatomes toràcics per sobre i sota del lloc de punció. És una tècnica fàcil d'aprendre amb poques contraindicacions i amb poca incidència de complicacions. Les complicacions descrites són la punció vascular, la hipotensió (és rara en pacients normovolèmics, ja que només provoca un bloqueig simpàtic unilateral), punció pleural amb o sense pneumotòrax (és rar, però si apareix sol ésser petit i cal realitzar tractament conservador) i punció epidural. L'analgèsia paravertebral comparada amb l'epidural te la mateixa analgèsia però en menys efectes secundaris (menys retenció d'urinària, hipotensió, nàusees i vòmits).

Estaria indicat en la cirurgia major toràcica, colecistectomies, nefrectomies, herniorràfies i sempre que es vulgui una analgèsia unilateral. Les dosis recomanades veure Taula 5.

7.5.3 Bloqueig intercostal: S'utilitza sobretot en el postoperatori de la cirurgia toràcica i d'abdomen superior. L'anestèsic més utilitzat és la bupivacaina, que en injecció única pot donar una analgèsia de 12 hores. La tècnica podria ésser utilitzada pel propi cirurgià a camp obert, injectant 2-4 ml de bupivacaina al 0,25% en el trajecte subcostal dels nervis afectats. Com la duració analgèsica és limitada existeix la possibilitat de col·locar un catèter en l'espai intercostal. Això pot donar una bona analgèsia però moltes vegades pot ésser insuficient i cal completar amb altres fàrmac i vies. La complicació més temible és el pneumotòrax però en mans expertes no supera el 1%.

7. 6 Combinació d'opioides i anestèsics locals per via epidural: Encara que la infusió d'AL. produeixi una analgèsia efectiva molt sovint existeix efectes indesitjables. La majoria d'estudis demostren que la barreja d'opioides i AL estan associats amb menys dolor dinàmic tan en cirurgia abdominal, toràcica i ortopèdica que aquests components administrats sols. No sabem quina es la combinació ideal però existeixen molts estudis que demostren que aquests combinacions són sinèrgiques. L'associació de petites dosis d'epinefrina augmenta l'eficàcia dels AL i dels opioides administrats per via epidural.

Sembla que molts estudis evidencien que el lloc ideal per administrar aquesta barreja seria a nivell toràcic més que a nivell lumbar, ja que proporciona mes beneficis:

- dilata les artèries coronaries augmentant l'aportació d'oxigen
- disminueix el consum d'oxigen
- disminueix els episodis d'isquèmia miocàrdica i el risc d'infart de miocardi postoperatori.
- millora la funció pulmonar i l'oxigenació
- millora la mobilitat gastrointestinal.

En canvi la epidural lumbar pot incrementar el risc cardíac y no millora ni la funció pulmonar ni la gastrointestinal.

7. 7 Crioanalgèsia: Consisteix en lesionar un nervi per mitjà de la seva congelació, anul·lant la seva funció de forma reversible, durant un temps variable. L'axó i la beina nerviosa degeneren després d'ésser congelats, però queden elements del teixit connectiu, que fan possible la seva regeneració, recuperant tot seguit la seva funció sensitiva. S'utilitza sobretot en cirurgia toràcica major a on s'ha assolit bons resultats.

8.-PREEMPTIVE ANALGÈSIA i ANALGÈSIA PREVENTIVA :

Es difícil de demostrar i de definir, no s'ha de confondre amb l'analgèsia realitzada abans de la incisió. Aquest concepte, va ser emprat per primera vegada per Woolf l'any 1983, quan va demostrar en animals de laboratori que l'administració d'analgèsia abans de l'estímul dolorós provocava menys sensibilització central que la mateixa dosis d'analgèsia administrada un cop establert l'estímul dolorós.

Aquesta hipòtesi és el que s'anomena pre-emptive analgèsia. Des de llavors que s'han realitzat multitud d'estudis en animals i en humans: alguns comparen tractaments preincisional amb tractaments postincisionals sense que es trobin diferències estadísticament significatives, altres troben diferències però amb pocs beneficis clínics. Aquests estudis són massa simples per un mecanisme tant complex com és la sensibilització central. Sembla, seria més encertada parlar d'analgèsia preventiva i es definiria com el tractament que previndria l'establiment de la sensibilització central causada per la incisió i pels fenòmens inflamatoris. Es podria iniciar abans de la incisió i cobreix tant el període de la cirurgia, com el període postoperatori inicial. Com a resultat, aquest tipus de terapèutica obtindria un efecte analgèsic superior a l'esperat.

El balanç entre el dolor incisional i l'inflamatori depèn del tipus de cirurgia, en algunes ocasions el dany inflamatori pot ser el dominant. La sensibilització central consisteix en la persistència, a nivell central, dels canvis que han provocat el dany tissular, donant com a resultat una hipersensibilitat dolorosa.

L'analgèsia preventiva preveu o redueix aquest dolor patològic que és diferent del dolor fisiològic. Ja que aquest dolor és excessiu en intensitat i duració. Es pot activar per estímuls poc intensos (al·lòdinia, hiperalgesia). Per això, alguns fàrmacs que no tenen efecte en el dolor agut fisiològic poden influir en la sensibilització central i per tant en el dolor patològic. Els antagonistes del receptor NMDA semblen que podrien tenir aquesta propietat. Per tant, si aconseguíssim un bloqueig complet dels receptors NMDA en la medulla espinal, la informació nociceptiva primària es transmetria igualment al tàlem, d'això es deriva que els antagonistes NMDA, tenen un efecte antihiperalgèsic més que un efecte analgèsic.

Altres i clàssicament, es pensa que els opioïdes produeixen analgèsia i efectes secundaris quan s'administren de forma aguda, i en canvi produeixen tolerància quan s'administren de forma crònica. Però alguns estudis demostren que dosis altes d'opioïdes abans de la cirurgia, provocarien una tolerància aguda amb requeriments major d'analgèsics en el període postoperatori. Aquest fenomen de tolerància i d'hiperalgesia tardana tenen mecanismes similars, sembla que es provoca per l'activació dels receptors NMDA a nivell del SNC. Això provoca que després d'una estimulació excitatòria, s'interpreti com un senyal dolorós i finalment desenvolupi un estat d'hiperalgesia.

Existeixen molts estudis realitzats en animals que suggereixen una relació entre els receptors opioïdes i els receptors NMDA. Segons aquestes hipòtesis l'activació dels receptors opioïdes es realitzaria a través de la "proteïna-kinasa". Aquest enzim fosforil·litzaria moltes proteïnes incloent els receptors NMDA. La fosforil·lització dels receptors NMDA i l'activació d'una sèrie de cascades enzimàtiques provocaria que el receptor opioïde desenvolupi tolerància i hiperalgesia. Per tant l'administració de NMDA antagonistes, com la ketamina, podria preveure la hiperalgesia induïda pels opioïdes. Malgrat tot, no existeixen estudis que demostrin aquesta hipòtesi. Altres fàrmacs que s'investiguen com a reductors de l'activació dels receptors NMDA són la metadona i el dextrometorfan.

9. ANALGÈSIA EN CIRURGIA AMBULATORIA

Cada vegada es realitzen més cirurgies de forma ambulatoria. La majoria d'aquests procediments estan associats amb un traumatisme quirúrgic mínim.

Per tal que la cirurgia ambulatoria sigui un èxit cal que el malalt estigui alerta, deambuli, tingui una bona analgèsia i bona tolerància oral, sense nàusees i vòmits.

Sembla que un 30-40% dels pacients ambulatoris presenten dolor moderat a sever durant les primeres 24-48 hores de la cirurgia.

L'analgèsia postoperatoria òptima pel dolor ambulatori ha de ser efectiva i segura, produir pocs efectes secundaris i de fàcil maneig a casa. Les tècniques analgèsiques han de permetre una activitat "normal" i sempre cal prescriure una analgèsia de rescat per si la pauta és inefectiva.

Normalment es controla el dolor amb analgèsics per via oral, però cal insistir molt en que els pacient prenguin els analgèsics de forma regular i que iniciïn el tractament abans que desapareixi l'efecte de l'anestèsic local administrat a dins a quiròfan, sigui en forma de blocatge perifèric, espinal o d'infiltració de la ferida quirúrgica.

Per pacients amb dolor lleu normalment és suficient el paracetamol. Els pacients amb dolor lleu a moderat cal associar un AINE amb un opioide menor. Els opioides majors no estan indicats perquè produeixen masses efectes secundaris, incloent la depressió respiratòria.

El paracetamol és el més utilitzat perquè és efectiu, barat i segur. S'associa sovint amb combinació amb altres fàrmacs com els AINE i els opioides menors.

10. MANEIG DEL DOLOR POSTOPERATORI EN NENS

La incidència de dolor moderat a sever en nens varia del 40 al 60%, aquesta xifres és tant alta perquè molts metges no administren opioides en cirurgies que s'ho mereixen i si s'utilitzen sovint és a dosis i intervals inadequats.

Molts dels conceptes que hem explicat per adults també es poden aplicar en nens tot i que existeixen unes recomanacions que són específiques pels nens.

La determinació del dolor en els nens i lactants és més difícil, per això cal saber reconèixer el dolor potencial i sospitar que tenen dolor.

El component emocional és molt important en els nens. L'absència dels pares, dels seus familiars i joguines poden fer que el dolor s'accentuï.

Per avaluar el dolor pediàtric existeixen uns instruments especials per realitzar-lo, també s'ha de valorar la història del dolor, buscar el diagnòstic i les causes que poden empitjorar el dolor, avaluant la severitat i la localització i observar el seu comportament i resposta. Per fer això cal incloure en aquesta avaluació els pares i família.

Rutinàriament, el dolor es pot valorar cada 2 hores durant el primer dia de la cirurgia i cada 4 hores en els següents dies. S'hauria de valorar més sovint si el dolor no es controla adequadament. Tot això es més fàcil si es recull en una gràfica.

Existeixen moltes tècniques eficaces pel tractament del dolor en el nen. Moltes són similars a les que s'utilitzen en els adults i altres són específiques com per exemple l'analgèsia caudal. Aquesta és utilitzada de forma efectiva per analgèsia postquirúrgica en cirurgia d'abdomen inferior, d'extremitats inferiors i cirurgia perianal.

10. CONCLUSIONS

- Recordar que la "satisfacció" del dolor després de la cirurgia és molt complicat. Potser que nosaltres pensem que hem utilitzat el tractament més satisfactori, però no és finalment el pacient el que tindrà la última paraula.
- Molts malalts hospitalitzats continuen experimentant dolor.
- Cal que en el tractament del dolor postoperatori participi entitats interdisciplinàries, que sigui un tractament multimodal i s'integrin al procés general de tractament del malalt.
- Cal utilitzar els mètodes més segurs i eficaços que tinguem a l'abast, tant en el tractament com en la monitorització.

Taula 1: Contraindicacions dels AINES

- Existència de sagnat actual o potencial
- Història de úlcera gastrointestinal
- Asma relacionat amb AAS
- Alteració funció renal
- Hipovolèmia
- Hipercalièmia
- Tractament amb diürètics
- Pre-clàmpsia
- Disfunció hepàtica severa
- Fallada circulatòria

Taula 2: Guia per l'administració d'opioides intravenosos controlat pel propi pacient

Fàrmac (concentració)	Bolus (mg)	Temps tancament (min)
Morfina (1mg.ml)	0,5-2,5	5-10
Meperidina* (10mg.ml)	5-25	5-10
Metadona (1mg.ml)	0,5-2,5	8-20
Fentanil (0,01 mg.ml)	0,01-0,02	3-10
Sufentanil (0,002 mg.ml)	0,001-0,002	5-8
Alfentanil (0,1 mg.ml)	0,1-0,2	5-8

Taula 3: Guia Opioides epidurals pel tractament del dolor agut

Fàrmac	Dosis única*(mg)	Velocitat infusió (mg/h)	Inici (min)	Duració (h)
Morfina	1-6	0,1-1,0	30	6-24
Meperidina	20-150	5-20	5	4-8
Metadona	1-10	0,3-0,5	10	6-10
Fentanil	0,025-0,1	0,025-0,1	5	2-4
Sufentanil	0,01-0,06	0,01-0,06	5	2-4
Alfentanil	0,5-1	0,2	15	1-3

*Cal baixar les dosis quan s'administren a gent gran o quan s'administren en les regions toràciques o cervicals. Dosis més gran aconseguim duracions més altes

Taula 4: Guia per dolor postoperatori amb Bupivacaina epidural continua (sense opioides).

Tipus operació	Espai d'inserció catèter	Concentració (%)	Volumen (ml/h)
Toràcica	T4-T6	0,25-0,125	5-10
Laparotomia sup.	T6-T8	0,5-0,25-0,125	5-10
Lap. Ginecològica	T9-T11	0,125	5- 15
Maluc	L2	0,125	5- 10
Vascular	L2	0,25-0,125	5-15

Taula 5: Guia dels fàrmacs i dosis a través del blocatge paravertebral

Edat	Fàrmac	Concentració (%)	Bolus dosis	Infusió (ml/kg/h)
Adults	Bupivacaina	0,25- 0,5	15-20 ml	0,1
	Lidocaina	1	15-20 ml	0,1
Nens	Bupivacaina	0,125-0,25	0,5 ml/kg	0,2
	Lidocaina	1	0,5 ml/kg	0,25

Fig. 1.- Procés Nociceptiu

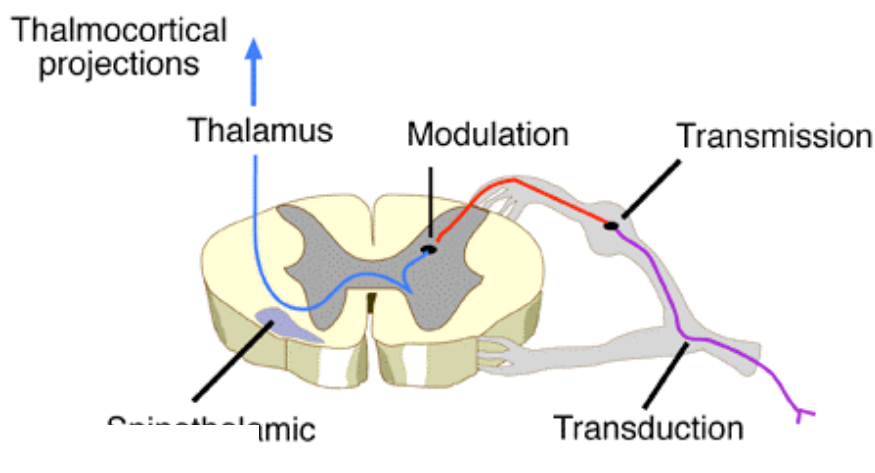
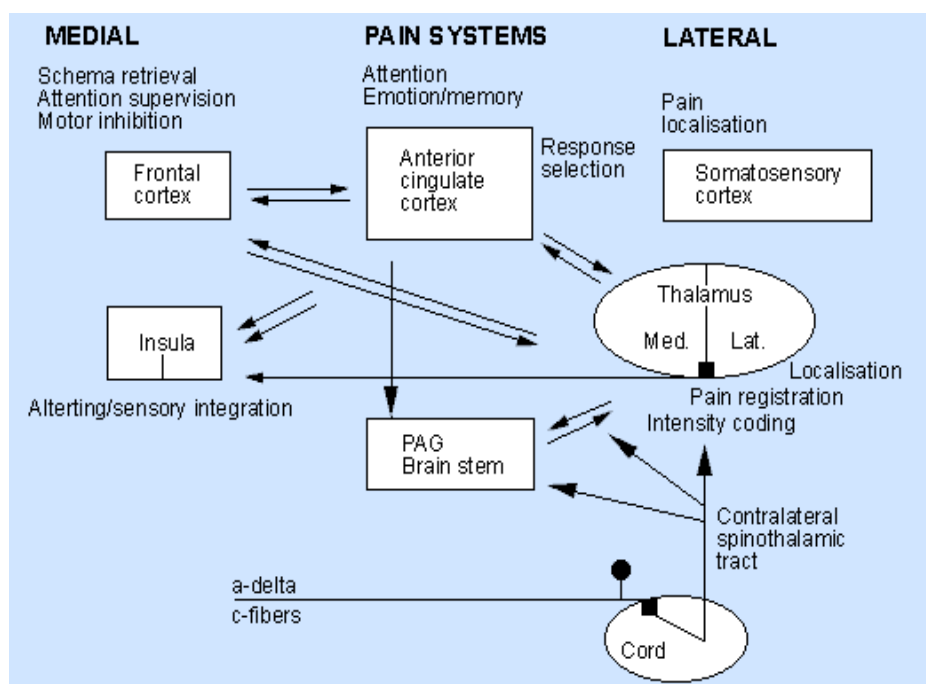


Fig. 2.- Neuromatriu del dolor



BIBLIOGRAFIA

1. **Management of Acute Pain: A practical guide** , Task Force on Acute Pain, International Associate for the Study of Pain. Edited by Ready LB, Edwards WT. Seattle, IASP, 1992
2. **Acute Pain management: Scientific Evidence.** Second edition. 2005. Australina and New Zealand College of anaestheticsts and Faculty of Pain Medicine
3. Deborough JP. **The stress response to trauma and surgery.** Br J Anesth 2000; 85: 109-17.
4. Miaskowski C, Crews J. Ready LB, Paul SM, Ginsber B. **Anesthesia-based pain services improve the quality of postoperative pain management.** Pain 1999; 80:23-29
5. Ashburg MA. **Future Challenges in anesthesia-based acute postoperative pain management.** Edited by: Schwartz AJ. A.S.A 1999; 27:1-11.
6. Acute pain management guidelines panel: **Acute pain management: operative or medical procedures and trauma. Clinical practice guideline.** Rockline, MD:Agency for Health Care Policy an Research, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, 1992.
7. Breivik H. **How to implement an acute pain service.**Best Practice & Research Clinical Anesthesiology 2002; 16(4):527-547.
8. Warltier DC, Pagel PS, Kersten JR. **Approaches to the prevention of perioperative myocardial ischemia.** Anesthesiology 2000; 92: 253-259
9. Kissin I, Richard B. **Preemptive Analgesia.** Anesthesiology 2000; 93(4): 1138-1143.
10. Wheatley RG, Shug SA, Watson D. **Safety and efficacy of postoperative epidural analgesia.** Br J Anaesth 2001; 87: 47-61.
11. Karmakar MK. **Thoracic Paravertebral block.** Anesthesiology 2001; 95: 771-80
12. Rawal N. **Analgesia for day-case surgery.** Br J Anesth 2001; 87(1):73-87.
13. Moiniche S, Kehlet H, Berg J. **A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for potoperative pain relief.** Anesthesiology 2002; 96: 725-41.
14. Kidd BL, Irbam LA. **Mechanisms of inflammatory pain.** Br J Anaesth 2001; 87:3-11