

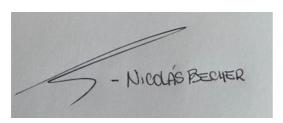




Facultad de Ciencias Médicas Universidad Nacional de Rosario Carrera de Especialización en Anestesiología

TÍTULO
COMPARACIÓN DE LA ANESTESIA GENERAL/EPIDURAL COMBINADA
VERSUS ANESTESIA GENERAL EN LA ANALGESIA POSTOPERATORIA
EN PACIENTES SOMETIDAS A HISTERECTOMÍA ABDOMINAL
ALUMNO
María Constanza Urchipía.
TUTOR

Nicolás Becher



RADICACIÓN

Hospital Escuela Eva Perón, Granadero Baigorria, Santa Fe, Argentina.

RESUMEN

Introducción: la incidencia de dolor postoperatorio en histerectomías abdominal es alta y el mal manejo del mismo puede desencadenar múltiples complicaciones. Esta investigación se realizó a fin de tener mayor evidencia acerca de si la analgesia peridural combinada con anestesia general comparada con anestesia general puede brindar una mejor calidad de analgesia en el postoperatorio en pacientes sometidas a histerectomía abdominal. Objetivos: comparar la anestesia general/epidural combinada versus anestesia general en la analgesia postoperatoria en pacientes sometidas a histerectomía abdominal. Métodos: Estudio clínico prospectivo, a simple ciego y aleatorizado; en 46 pacientes ASA I y II sometidas a cirugías programadas de histerectomía abdominal. Grupo Anestesia Combinada: recibió analgesia peridural combinada con anestesia general y analgesia endovenosa; Grupo general: recibió anestesia general y analgesia endovenosa. Se evaluó el dolor a las 12 y 24 horas utilizándose como recurso la escala visual análoga en reposo (0-10). Se registró la necesidad de rescates analgésicos. El análisis se realizó mediante el Test t, Test de Kolmogorov-Smirnov, Test de γ2 de Pearson, el Test de Fisher, Test de Freeman-Halton y el Test U de Mann-Whitney. Los resultados con una probabilidad asociada menor que 0,05 se consideraron estadísticamente significativos. Resultados: ambos grupos sin diferencias demográficas. El grupo Anestesia Combinada presentó valores menores en la escala visual análoga a la evaluación del dolor en reposo a las 0,12 y 24 horas en relación con el grupo Anestesia General. No hubo necesidad de rescastes analgésicos en ningún grupo. Conclusión: la anestesia peridural con anestesia general combinada mejora la calidad de analgesia en el postoperatorio, en comparación con la anestesia general, en pacientes sometidas a histerectomía abdominal.

PALABRAS CLAVE

Abdominal hysterectomy / Anesthesia, Analgesia / General anesthesia / Epidural analgesia / Intravenous analgesia / Postoperative analgesia

ÍNDICE

RESUMEN2
PALABRAS CLAVE3
ÍNDICE4
INTRODUCCIÓN5
OBJETIVO7
MATERIALES Y MÉTODOS
RESULTADOS
DISCUSIÓN12
CONCLUSIÓN15
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

INTRODUCCIÓN

El dolor agudo postoperatorio en la literatura internacional se estima en una incidencia de 20-70%. En la actualidad existe una amplia variedad de analgésicos de diversos tipos disponibles en el mercado, por lo que su alta incidencia no está justificada. (1,2)

El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable que resulta de un daño tisular (real o potencial) y en el postoperatorio se lo define por su carácter agudo secundario a una agresión directa que se produce durante el acto quirúrgico. (1,2)

De modo general, se han descrito dos mecanismos implicados en la producción del dolor postoperatorio, el primero por una lesión directa sobre las fibras nerviosas de las diferentes estructuras afectadas por la técnica quirúrgica, y la segunda, por la liberación de sustancias capaces de activar y/o sensibilizar los nociceptores. (2)

El inadecuado control del dolor provoca cambios en la función pulmonar, como disminución del volumen corriente, incremento de la frecuencia respiratoria, reducción de la capacidad vital o reducción del volumen de reserva residual funcional. Lo anterior se traduce clínicamente en un aumento de las secreciones bronquiales y favorece la aparición de hipoxemia, neumonías y deterioro respiratorio. (2)

En el sistema cardiovascular se produce un incremento de la frecuencia cardiaca, presión arterial y de la contractilidad miocárdica; esto incrementa el consumo miocárdico de oxígeno y puede producir isquemia miocárdica perioperatoria. A nivel gastrointestinal se produce una hiperestimulación simpática que produce íleo paralítico, incremento de las secreciones intestinales, náuseas y vómitos. En cuanto al sistema endocrino, el dolor agudo postoperatorio incrementa la liberación de catecolaminas, hormona adrenocorticotropa, hormona de crecimiento, antidiurética, prolactina, vasopresina, glucagón y aldosterona; inhibiendo, además, la secreción de insulina, provocando una intolerancia transitoria a los carbohidratos y/o deteriora el control metabólico perioperatorio en pacientes ya conocidos con diabetes mellitus. (2)

En hospitales generales, y aún más en instituciones ginecoobstétricas, la histerectomía total abdominal por vía abdominal es una de las cirugías ginecológicas que se realizan

con mayor frecuencia. El adecuado control del dolor en el postoperatorio en pacientes a las cuales se les realiza este procedimiento, constituye una de las piedras angulares para conseguir una rápida recuperación posquirúrgica, lo que en términos clínicos implica una disminución de la morbilidad y, en términos de gestión, una disminución de la estadía intrahospitalaria y, por lo tanto, una reducción sustancial de los costos en salud. (1,3,4)

Aunque hay muchas modalidades terapéuticas disponibles para su manejo, la combinación óptima en el manejo de la analgesia en la histerectomía abdominal total es controvertida. (4,5)

La analgesia epidural torácica, utilizando como sitio de punción el espacio intervertebral T8-T9, logrando así un nivel de bloqueo entre los dermatomas T6-T10 sigue siendo el patrón de referencia en la cirugía abierta abdominal, en cuanto a la calidad de la analgesia dinámica y a la disminución de los tiempos de extubación, de ventilación mecánica y de las complicaciones respiratorias. (1,6)

Esta técnica proporciona un mejor control del dolor en comparación con los pacientes que reciben solamente analgesia endovenosa permitiendo que tengan una deambulación temprana. (7)

Se ha demostrado que la anestesia peridural torácica disminuye los eventos cardíacos perioperatorios. Un mayor alivio del dolor, con la reducción concomitante de la respuesta al estrés postoperatorio y la actividad simpática sistémica pueden contribuir a este efecto. (7,8)

En el postoperatorio, el íleo paralítico y la sepsis abdominal son complicaciones con gran impacto. El dolor, el aumento del tono simpático, el uso de opioides endovenosos y los procesos neuroinflamatorios intestinales contribuyen a la hipomotilidad intestinal. La analgesia epidural torácica resultó en una resolución más rápida del íleo postoperatorio luego de cirugía no intestinal mayor, esto se ha atribuido a una terapia superior para el dolor, reducción en el consumo de los opioides y bloqueo simpático. (8)

OBJETIVO

Comparar la anestesia general/epidural combinada versus anestesia general en la analgesia postoperatoria en pacientes sometidas a histerectomía abdominal.

MATERIALES Y MÉTODOS

DISEÑO

Luego de la aprobación del Comité de Docencia del Hospital Escuela Eva Perón, se realizó un estudio comparativo, prospectivo, simple ciego y aleatorizado.

ENTORNO

El estudio se llevó a cabo en el Hospital Escuela Eva Perón, de la ciudad de Granadero Baigorria, Provincia de Santa Fe, entre los meses de diciembre 2020 y agosto 2021.

POBLACIÓN SOBRE LA QUE SE REALIZÓ EL ESTUDIO

Se invitó a participar a 46 pacientes, que aceptaron y firmaron el consentimiento informado. El total de pacientes se dividió aleatoriamente en dos grupos: 26 pacientes en el Grupo Anestesia Combinada y 20 pacientes en el Grupo Anestesia General.

Se incluyeron pacientes que fueron sometidas histerectomía abdominal electiva con o sin salpingooforectomía a través de la incisión Pfannensteil o mediana infraumbilical, con una edad comprendida entre los 18 y 60 años, ASA I y II.

Criterios de exclusión:

- Índice de masa corporal ≥30 kg/m²
- Enfermedad cardiopulmonar moderada a severa (ASA ≥III)
- Historial de adicción a drogas o alcohol
- Historia de dolor crónico
- Historia de consumo regular de analgésicos
- Contraindicaciones para el uso de AINE, anestésicos locales u opioides
- Contraindicaciones para inserción de catéter epidural

INTERVENCIONES

El estudio se realizó a simple ciego; se efectuó con operadores becarios de la Carrera de Postgrado en Anestesiología.

Como primer paso se les presentó a las pacientes la escala de valoración numérica del dolor explicándole que un valor cero significa "sin dolor" y 10 equivale "al peor dolor imaginable".

Al ingreso de las pacientes a quirófano se les colocó un catéter endovenoso periférico N° 18 G. Se monitorizó frecuencia cardíaca (FC), presión arterial diastólica (PAD), sistólica (PAS) y media (PAM), electrocardiograma (ECG) de modo continuo, oximetría de pulso, capnometría e índice biespectral (BIS). Las mediciones y controles se realizaron con monitor Mindray PM 9000 multiparamétrico.

Se hidrató a las pacientes con un bolo de solución fisiológica a razón de 10 ml/kg infundidos aproximadamente en 20 minutos y se administró 0,05 mg/kg de midazolam vía endovenosa. Luego se realizaron vía endovenosa diclofenac 75 mg, dexametasona 8 mg, dipirona 1g, tramadol 0,5 mg/kg, ketamina 0,2 mg/kg, ranitidina 50 mg, cefazolina 2g.

Hasta este momento en ambos grupos se procedió de la misma manera.

Luego las pacientes del Grupo Anestesia Combinada fueron posicionadas en sedestación con las piernas apoyadas sobre un resalto a 40 centímetros por debajo del nivel de la camilla. Se realizó asepsia y antisepsia de la piel con alcohol iodado, colocación de campos estériles e infiltración de la piel con lidocaína 1% con aguja subcutánea, la anestesia peridural se realizó utilizando aguja 16 G tuohy en los espacios intervertebrales T8-T9/T9-T10, se administró una dosis de prueba de 2 ml de bupivacaína 0,2 % (4 mg), posteriormente se procedió a la colocación del catéter peridural por donde se realizaron 4 ml de bupivacaína 0,2 % (8 mg). Luego de la correcta fijación del catéter peridural, se las reposicionó en decúbito dorsal y se prosiguió con la inducción anestésica.

En el Grupo Anestesia General se procedió a la inducción de la anestesia general en primera instancia ya que no se realizó anestesia regional.

En ambos grupos se inició la inducción de la anestesia general y la intubación orotraqueal con fentanilo 2 ug/kg, propofol 2 mg/kg y vecuronio 0,1 mg/kg, remifentanilo en bomba de infusión continua a 0,3 ug/kg/min por vía endovenosa. El mantenimiento de la anestesia fue con sevoflurano CAM 1,5-2% (con analizador de gases en el final de la espiración) en mezcla de gases frescos de oxígeno y aire comprimido y remifentanilo en infusión a 0,3-0,5 ug/kg/min.

En el Grupo Anestesia Combinada se completó la analgesia con un bolo de 3 ml de bupivacaína 0,2 % y 1 mg de clorhidrato de morfina a través del catéter peridural 45 minutos previos a la finalización de la cirugía.

Mientras que en el Grupo Anestesia General se realizó 0,1 mg/kg de clorhidrato de morfina vía endovenosa 45 minutos antes de que concluya el procedimiento.

Se administró ondansetrón 0,1 mg/kg de forma profiláctica 30 minutos antes de que finalice la cirugía en ambos grupos.

Al finalizar el procedimiento, se detuvo la administración de sevoflurano y remifentanilo. Se procedió a la reversión del bloqueo neuromuscular con 50 µg/kg de neostigmina y 10 µg/kg de atropina. Se realizó la extubación luego de la recuperación del bloqueo neuromuscular y las pacientes fueron trasladadas a la unidad de atención postanestésica luego de recuperar la conciencia.

Se evaluó el dolor a las 0,12 y 24 horas utilizándose como recurso la escala visual análoga en reposo (0-10); y se registró la necesidad de rescates analgésicos. Todos estos datos fueron registrados en la planilla de recolección de datos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se presentó el promedio acompañado del desvío estándar para describir las variables continuas edad e IMC. El valor de la EVA en las tres mediciones realizadas se representó gráficamente a través de diagramas de caja y se describió mediante la mediana junto con el rango intercuartil (3er cuartil – 1er cuartil) y rango (máximo – mínimo).

En la comparación de las variables continuas se utilizó el Test t de comparación de medias luego de verificarse el supuesto de normalidad mediante el Test de Kolmogorov-Smirnov. En el caso de la EVA se utilizó el Test de Mann-Whitney.

Los resultados con una probabilidad asociada menor que 0,05 se consideraron estadísticamente significativos. Para el procesamiento se utilizó R Core Team (2019). (12)

RESULTADOS

Se analizó un total de 46 pacientes 26 de ellos correspondientes al Grupo Anestesia Combinada y 20 al Grupo Anestesia general, ambos grupos fueron similares en edad e IMC, por lo cual, los grupos fueron comparables. (Tabla 1).

Tabla 1.

	Grupo Anestesia combinada (n=26)	Grupo Anestesia general (n=20)	P
Edad (años)	47,2 (9,5)	41,6 (11,8)	0,086
IMC (kg/m^2)	26,5 (3,0)	25,8 (3,6)	0,394

Los datos se presentan como promedio (desvío estándar) -p: Probabilidad asociada al Test t de comparación de promedios.

En todas las pacientes del Grupo Anestesia Combinada, se logró identificar el espacio peridural, realizándose el bloqueo sin complicaciones.

En cuanto a la evaluación del dolor a partir de la EVA a las 0 hs en reposo, el valor de la misma fue significativamente menor en el Grupo Anestesia Combinada (p <0,0001; Figura 1). Mientras que en dicho grupo el 75% de las participantes presentaron valores menores a 1 y el máximo fue de 3, en el Grupo Anestesia General, el 70% presentó valores menores a 4 con un máximo de 4.

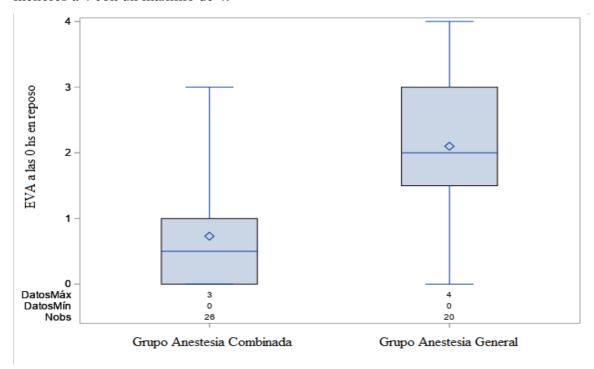


Figura 1 – EVA a las 0 hs en reposo según grupo.

En cuanto a la evaluación del dolor por medio de la EVA las 12 horas en reposo, también hubo diferencias (p=0,010; Figura 2). En el Grupo Anestesia Combinada un 75% presentó valores menores de 2, con un máximo de 3. Mientras que en el Grupo Anestesia General el 50% de los participantes presentó valores mayores a 2; el valor máximo fue de 4.

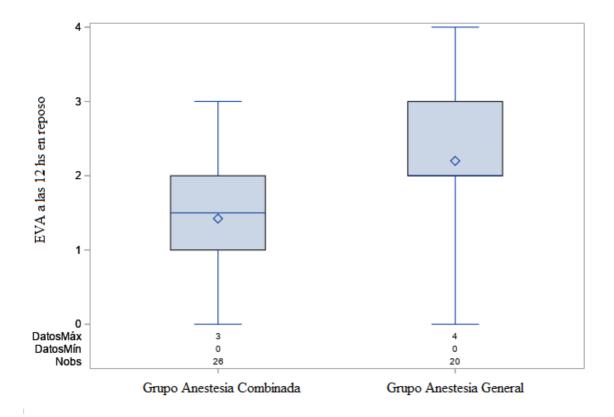


Figura 2 – EVA a las 12 hs en reposo según grupo.

En relación a la evaluación del dolor a las 24 horas en reposo, en el Grupo Anestesia combinada el 75% de las participantes presentó valores de 2 o menos y con máximo de 3. En el Grupo Anestesia General un 75% presentó valores menores de 3 con mediana de 2 y un 25% valores mayores a 3 con máximo de 4 (p=0,006; Figura 3).

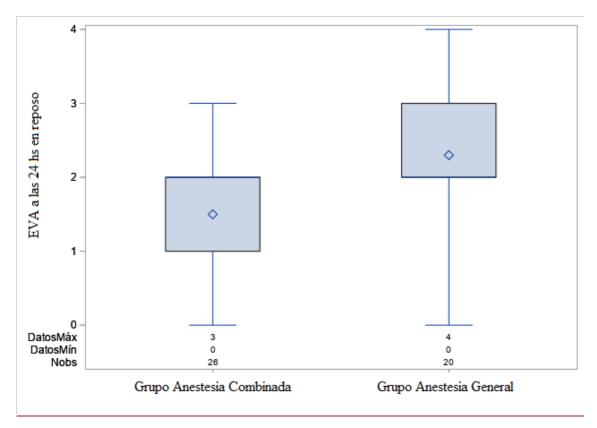


Figura 3 – EVA a las 24 hs en reposo según grupo.

Por último, en cuanto a la utilización de rescastes analgésicos, no fue necesario en ninguna paciente.

DISCUSIÓN

Este estudio demuestra que la anestesia peridural con anestesia general combinada comparada con anestesia general mejora la calidad de analgesia en el manejo del dolor postoperatorio, con puntajes bajos en la escala visual análoga, sin necesidad de utilizar rescates analgésicos.

En un estudio realizado por Pooja et al. prospectivo controlado aleatorizado, se estudiaron 102 pacientes sometidas a histerectomía abdominal total, donde a un grupo se le realizó analgesia peridural combinada con anestesia general y el otro grupo recibió anestesia general con colocación de catéter e infiltración en la herida. Ambos grupos recibieron al finalizar la cirugía bolos de 10 ml de ropivacaína al 0,2% seguido de una infusión a 6 ml/h y recibieron morfina vía endovenosa controlada por el paciente. Se obtuvieron como resultados del mismo puntuaciones más bajas en la escala visual análoga en el grupo peridural a las 12 hs (p=0.019) y a las 24 hs (p=0.006). Nuestro trabajo se realizó

utilizando bupivacaína como anestésico local y en relación al catéter se retiró al finalizar la operación y no se mantuvo infusión continua de anestésicos locales, se realizaron dosis fijas al inicio del procedimiento de 6 ml de bupivacaína al 0,2% y de 3 ml de bupivacaína al 0,2% y 1 mg de clorhidrato de morfina 45 minutos antes de finalizar la cirugía. (4) Preethy et al. llevaron a cabo un estudio prospectivo, aleatorizado en 60 pacientes a las que se les realizó histerectomía abdominal total, dividiendo a las participantes en tres grupos, un grupo al cual se le realizó analgesia epidural recibiendo bolos de 8 ml de bupivacaína al 0.125% por 24 hs, el segundo grupo recibió analgesia sistémica con diclofenac y tramadol cada 6 hs por 24 hs y al tercer grupo se le realizó un TAP bloqueo bilateral con 0.25% de bupivacaína al finalizar la cirugía. La recuperación postoperatoria que fue evaluada a través de un cuestionario fue comparable en los tres grupos a las 24, 47 y 73 hs del postoperatorio. En relación a la necesidad de rescates analgésicos el grupo del TAP block prolongó el tiempo del primer rescate analgésico (p=0,02) y redujo el consumo total de morfina en las primeras 24 hs en comparación con grupo peridural y analgesia parenteral (p < 0.001). A diferencia de nuestro trabajo Preethy et al. en el grupo peridural dejaron el catéter para realizar dosis fijas durantes las primeras 24 horas, nosotros lo retiramos al finalizar el procedimiento pero previo a eso realizamos una reinyección con 3 ml de bupivacaína al 0,2% y 1 mg de clorhidrato de morfina, en nuestras pacientes no hubo necesidad de rescates analgésicos en ninguno de los dos grupos. (5)

En el trabajo de Francklin et al. se estudiaron 70 pacientes sometidas a histerectomía abdominal total, las cuales fueron divididas en dos grupos de forma aleatoria en dos grupos de 35 pacientes cada uno. Al grupo A se le administró analgesia con catéter epidural usando 25 mg de bupivacaína al 0.125%, el grupo B recibió 30 mg de ketorolac endovenoso, ambas aplicadas 15 a 40 minutos antes de terminar la cirugía. Entre los grupos los valores dentro de la escala visual análoga del dolor fueron mayores en el grupo B sobre todo en la primera y segunda horas (p<0.0005 y p<0.008 respectivamente) y la necesidad de rescate analgésico también fue mayor en los pacientes del grupo B (p<0.00005). Con diferencias en relación a la concentración y dosis de anestésico local, y en las drogas de manejo de analgesia endovenosa, muestra resultados similares al presente trabajo en relación a la disminución de los valores de EVA en el grupo peridural. González-Pérez et al. estudiaron 90 pacientes a quienes se les practicó histerectomía abdominal que conformaron tres grupos. Grupo I: recibió 100 mg de tramadol epidural cada 6 hs. Grupo II: recibió 1.2 g de metimazol por vía intramuscular cada 6 hs. Grupo

III: recibió 100 mg de tramadol por vía intramuscular cada 6 hs. Se evaluó la intensidad del dolor por media de una Escala Visual Análoga. La intensidad del dolor postoperatorio alcanzó valores más bajos en el grupo I (p<0.01). El grupo II el 100% requirió analgesia de rescate, mientras que el grupo II solo 2 pacientes lo requirieron. En este trabajo podemos ver el uso de otro opioide en este caso tramadol vía peridural a diferencia de nosotros que utilizamos morfina como fármaco de elección, teniendo similares resultados en relación a la valoración del dolor. (9)

Hamdy et al. realizaron un trabajó en donde se comparó la analgesia epidural torácica y la analgesia sistémica en pacientes obesos en cirugías ginecológicas mayores, se generaron dos grupos de 30 pacientes cada uno. El grupo I: recibió anestesia general con opioides endovenosos y grupo II: se le realizó anestesia general en combinación con anestesia epidural torácica. Los pacientes fueron evaluados con pruebas de función respiratoria así como también se registró a través de la escala visual análoga del dolor a la 1,3,6 y 12 hs del postoperatorio. El grupo II mostró mejoras significativas en las pruebas de función pulmonar y valores menores en la escala visual análoga a la hora y a las tres horas . Nuestro trabajo arrojó resultados similares en relación a la evaluación dolor, a su vez registraron los efectos adversos, que fueron vómitos y prurito siendo más frecuentes en el grupo que recibió anestesia general y opoiodes endovenosos. Concluyendo que la analgesia peridural debería ser adoptada en pacientes obesos particularmente si serán sometidos a cirugías abdominales mayores. (6)

Al igual que este estudio, en la mayor parte de la bibliografía se han encontrado diferencias significativas en la escala visual análoga del dolor usando la técnica epidural con catéter comparada con analgesia sistémica, asimismo, se ha demostrado que con el uso de analgesia epidural hay una mejoría en el manejo del dolor postoperatorio en cirugía abdominal mayor, sin embargo, la reducción adicional del dolor en reposo asociada con el uso de analgesia peridural en lugar de la analgesia endovenosa es modesta y es poco probable que sea clínicamente importante. Cualquier mejora debe interpretarse en el contexto de que el uso de analgesia peridural también se asocia con una mayor probabilidad de que no se instaure con éxito la analgesia por fallas en la técnica y una mayor probabilidad de episodios de hipotensión que requieran intervención.

CONCLUSIÓN

En el presente trabajo se pudo demostrar que la anestesia peridural con anestesia general combinada mejora la calidad de analgesia en el postoperatorio, en comparación con la anestesia general, en pacientes sometidas a histerectomía abdominal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Esteve Pérez N, Del Rosario Usoles E, Giménez Jiménez I, Montero Sánchez F, Baena Nadal M, Ferrer A, Postoperative analgesia after surgery: should we change our protocols? Rev. Soc. Esp. Dolor 2009; 16 (4): 239-245.
- 2) Ramírez-Palacios CD, Sánchez-De Jesús LE, Alonso González-Azuara D, Pérez-Gómez M, Martínez-Zúñiga ML, Prado-Alcázar JJ, Contreras-Carreto N.A. Evaluación del dolor en pacientes postoperadas de histerectomía total abdominal. Rev Invest Med Sur Mex, 2014; 21 (4): 156-160
- 3) Dolin SJ, Cashman JN and Blan JM. Effectiveness of acute postoperative pain management. British Journal of Anaesthesia 2002; 89 (3): 409-23
- 4) Ammianickal PL, Thangaswamy CR, Balachander H, Subbaiah M, Kumar NC. Comparing epidural and wound infiltration analgesia for total abdominal hysterectomy: A randomised controlled study. Indian J Anaesth 2018; 62:759-64.
- 5) Mathew P, Aggarwal N, Kumari K, Gupta A, Panda N, Bagga R. Quality of recovery and analgesia after total abdominal hysterectomy under general anesthesia: A randomized controlled trial of TAP block vs epidural analgesia vs parenteral medications. J Anaesthesiol Clin Pharmacol 2019; 35:170-5.
- 6) Hamdy H Eliwa, Ehab El-Shahat Afify, Ahmed H Abd-El-Rahman, Yahya S.A. Dabour Comparison between thoracic epidural and systemic opioid analgesia on lung mechanics in obese patients in major gynecological procedures. Benha Medical Journal 2018, 35:173–179
- 7) Block BM, Rowlingson SS, Cowan AJ, Cowan, Jr AR, JA & Wu, CL. Efficacy of Postoperative Epidural Analgesia 2003. JAMA, 290(18), 2455
- 8) Freise H, Van Aken HK. Risks and benefits of thoracic epidural anaesthesia. British Journal of Anaesthesia 2011; 107 (6) 859-68
- González-Perez, Cabrera N, Rodriguez-Santos C, Santiago A. Epidural postoperative analgesia with tramadol after abdominal hysterectomy. Rev. Soc. Esp. Dolor 13-06 Madrid 2006.
- 10) Dolin S T, Cashman J N, Bland J M. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. Br J Anaesth 2002; 89: 409-423
- 11) Perkins F M, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery: A review of predictive factors. Anesthesiology 2000; 95: 1123-1133

- 12) La Cirugía como Intervención de Salud Pública: ideas erróneas y la verdad. Boletín OMS junio 2011
- 13) Carr Daniel B, Morlion Bart. What the Public Should Know About Pain After Surgery; fact sheet No. 1 IASP Global Year Against Pain After Surgery 2017
- 14) Carr DB, Goudas LC. Acute pain. Lancet 1999;353:2051-2058.
- 15) Kehlet H, JensenTS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. Lancet 2006 (13);367:1618-25.
- 16) Hui Yun V, Amir A, Peng Ph, Predictors of Postoperative Pain and analgesic consumption. A cualittive systematic Review. Anesthesiology 2009;111:657-677
- 17) Schug SA, Scott DA, Mott JF, Halliwell R, Palmer GM, Alcock M; APM:SE Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine (2020), Acute Pain Management: Scientific Evidence (5th edition), ANZCA & FPM, Melbourne.
- 18) R Core Team (2019), R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL https://www.R-project.org/