

Eficacia de la infusión continua de levobupivacaína en la herida quirúrgica tras cesárea

Autor/a: Manuel Ángel Gómez-Ríos

Tesis doctoral UDC

Marzo 2022

Director/a: Silvia María Díaz Prado

Programa de doctorado en Ciencias de la Salud (RD99/2011)



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

Eficacia de la infusión continua de levobupivacaína en la herida quirúrgica tras cesárea

Manuel Ángel Gómez-Ríos

Tesis doctoral UDC

Marzo 2022

Directora: Silvia María Díaz Prado

Programa de doctorado en Ciencias de la Salud (RD99/2011)

Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC)



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

Agradecimientos

A todo aquel que confió en el proyecto, que se embarcó en el mismo y que puso todo su empeño para que fuera una realidad.

Mi especial agradecimiento a todas y cada una de las pacientes que participaron en el ensayo clínico. Sin duda, las personas que más colaboraron para que el proyecto llegase a buen puerto. Todo un honor trabajar con ellas y para ellas.

*“El hombre que mueve montañas
comienza cargando pequeñas piedras”*

Confucio

Prólogo

Los partos por cesárea han aumentado dramáticamente, siendo el procedimiento quirúrgico más común en todo el mundo. El dolor es el mayor temor de las mujeres embarazadas que se someten a cesárea. El alivio adecuado del dolor postcesárea es fundamental por varias razones. Primero, la madre debe recuperarse rápidamente para cuidar a su recién nacido. Segundo, el dolor y el estrés pueden influir negativamente en la lactancia materna al actuar sobre el sistema neuroendocrino. En tercer lugar, el tratamiento inadecuado del dolor agudo postoperatorio puede hacer que este progrese a dolor crónico. Su incidencia después de una cesárea alcanza casi el 20% según diferentes estudios. Estas observaciones enfatizan que el dolor agudo severo requiere un manejo excelente para prevenir posibles resultados adversos a corto y largo plazo en un número de mujeres en continuo crecimiento. Actualmente no existe un patrón oro para el tratamiento del dolor postcesárea, y una cantidad considerable de mujeres todavía se queja de la considerable intensidad del dolor postoperatorio.

Un componente significativo del dolor postoperatorio surge de los nociceptores dentro de la herida abdominal. La lesión quirúrgica del tejido libera mediadores inflamatorios locales, que promueven la sensibilización de los nociceptores periféricos (hiperalgesia primaria) y una mayor excitabilidad de las neuronas del sistema nervioso central como resultado de la estimulación nociceptiva repetitiva (hiperalgesia secundaria). Se presume que la sensibilización periférica y central contribuye al dolor postoperatorio agudo y crónico. A pesar de numerosos estudios para mejorar la analgesia postcesárea inmediata, las estrategias dirigidas para prevenir la hiperalgesia y el dolor crónico son escasas y han sido poco estudiadas. Los anestésicos locales administrados en la herida quirúrgica bloquean la generación de potenciales de acción desde los nociceptores y, por lo tanto, inhiben la entrada nociceptiva aferente desde las fibras nerviosas periféricas hasta el sistema nervioso central. Así, las infusiones de anestésico local podrían atenuar la sensibilización periférica y central. Sin embargo, ningún estudio ha probado esta hipótesis. Del mismo modo, la eficacia analgésica de las técnicas de infusión de la herida sigue siendo controvertida, ya que los ensayos clínicos han arrojado resultados contradictorios. Su papel clínico preciso tras el parto por cesárea aún no está claro.

Nuestra hipótesis de estudio fue que una infusión continua en la herida de levobupivacaína al 0,35% reduciría el área periincisional de hiperalgesia secundaria mecánica. Las variables secundarias estudiadas incluyeron el umbral de dolor mecánico, el efecto analgésico postoperatorio evaluado por el consumo de morfina y la intensidad del dolor, la respuesta inflamatoria y endocrino-metabólica, la recuperación del paciente, la satisfacción del paciente, la presencia de dolor residual a largo plazo después de la cirugía y los posibles efectos adversos de la técnica.

ÍNDICE

Resumen.....	xiii
Abreviaturas y acrónimos.....	xvii
Índice de tablas.....	xxi
Índice de figuras.....	xxii
1 INTRODUCCIÓN Y ESTADO DEL ARTE.....	1
1.1 DOLOR POSTOPERATORIO.....	2
1.1.1 Dolor agudo postoperatorio.....	2
1.1.1.1 Lesión tisular inicial.....	4
1.1.1.2 Vías del dolor y procesamiento de la nocicepción.....	5
1.1.2 Sensibilización.....	10
1.1.2.1 Sensibilización periférica.....	10
1.1.2.2 Sensibilización central.....	11
1.1.3 Dolor postoperatorio persistente.....	14
1.1.4 Respuesta de Estrés.....	15
1.1.4.1 Respuesta neuroendocrina.....	16
1.1.4.2 Respuesta metabólica.....	19
1.1.4.3 Respuesta inflamatoria e inmune.....	20
1.1.5 Analgesia multimodal.....	26
1.1.5.1 Periferia.....	28
1.1.5.2 En la médula espinal.....	30
1.1.5.3 A nivel supraespinal.....	32
1.1.6 Anestesia Regional.....	32
1.1.7 Tratamiento procedimiento específico.....	36
1.1.8 Tratamiento paciente específico.....	37
1.2 CESÁREA.....	39
1.2.1 Epidemiología.....	39
1.2.2 Anatomía.....	40
1.2.2.1 Pared abdominal.....	40
1.2.2.2 Inervación.....	41
1.2.3 Técnica anestésica.....	42
1.2.4 Técnica quirúrgica.....	43
1.2.4.1 Preparación.....	43
1.2.4.2 Laparotomía.....	43
1.2.4.3 Histerotomía.....	44
1.2.4.4 Extracción fetal.....	45
1.2.4.5 Alumbramiento placentario.....	45
1.2.4.6 Reparación uterina.....	45
1.2.4.7 Cierre abdominal.....	45
1.2.4.8 Técnica quirúrgica y dolor postoperatorio.....	46
1.2.5 Postoperatorio.....	46
1.2.6 Dolor agudo y dolor persistente tras la cesárea.....	47
1.2.6.1 Dolor incisional.....	48
1.2.7 Tratamiento del dolor agudo postcesárea.....	49
1.2.7.1 Objetivos.....	50
1.2.7.2 Analgesia multimodal postcesárea.....	51
1.2.7.3 Elementos de la analgesia multimodal postcesárea.....	52
1.2.7.4 Lactancia materna.....	59
1.2.7.5 Dolor postoperatorio persistente.....	59
1.2.7.6 Infiltración e infusión continua de anestésico local en la herida quirúrgica.....	60
2 JUSTIFICACIÓN.....	63
3 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	65

3.1	HIPÓTESIS CLÍNICA.....	66
3.2	OBJETIVO.....	66
3.2.1	Objetivo principal.....	66
3.2.2	Objetivos secundarios.....	66
4	METODOLOGÍA.....	67
4.1	PACIENTES Y DISEÑO DEL ESTUDIO.....	68
4.2	PERÍODO INTRAOPERATORIO.....	69
4.3	PERÍODO POSTOPERATORIO.....	70
4.4	VARIABLES ANALIZADAS E INSTRUMENTOS DE MEDIDA.....	71
4.4.1	Variables relacionadas con el dolor.....	72
4.4.2	Efectos adversos y variables relacionadas con la recuperación.....	74
4.5	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	74
5	RESULTADOS.....	77
5.1	INCLUSIÓN DE PACIENTES.....	78
5.2	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS.....	79
5.3	HIPERALGESIA.....	79
5.4	ANALGESIA DE RESCATE.....	80
5.5	DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO.....	81
5.6	DOLOR POSTOPERATORIO PERSISTENTE.....	82
5.7	RESPUESTA ENDOCRINO-METABÓLICA E INFLAMATORIA.....	83
5.8	RESPUESTA HEMODINÁMICA.....	85
5.9	RESULTADOS CLÍNICOS RELACIONADOS CON LA RECUPERACIÓN.....	86
5.10	EFFECTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON LA TÉCNICA.....	87
6	DISCUSIÓN.....	89
6.1	METODOLOGÍA PARA EL ESTUDIO DEL DOLOR POSTOPERATORIO.....	91
6.2	HIPERALGESIA.....	94
6.3	ANALGESIA DE RESCATE Y DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO.....	95
6.4	RESPUESTA INFLAMATORIA Y ENDOCRINO-METABÓLICA.....	97
6.5	OTROS RESULTADOS CLÍNICOS EN EL POSTOPERATORIO.....	98
6.6	DOLOR POSTOPERATORIO PERSISTENTE.....	98
6.7	COMPLICACIONES RELACIONADAS CON LA TÉCNICA.....	99
6.7.1	Infección.....	99
6.7.2	Toxicidad sistémica de anestésico local.....	100
6.7.3	Cicatrización de la herida.....	101
6.7.4	Hematoma o seroma.....	102
6.7.5	Fallos técnicos.....	102
6.8	USO DE ADYUVANTES Y OTRAS TÉCNICAS.....	102
6.9	COMPARACIÓN CON OTRAS TÉCNICAS REGIONALES.....	103
6.10	EFICACIA EN OTRAS DISCIPLINAS QUIRÚRGICAS.....	104
6.11	LIMITACIONES.....	106
7	CONCLUSIONES.....	107
7.1	CONCLUSIÓN PRINCIPAL.....	108
7.2	CONCLUSIONES SECUNDARIAS.....	108
8	BIBLIOGRAFÍA.....	109
9	ANEXOS.....	143
9.1	ANEXO I. DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE GALICIA.....	144
9.2	ANEXO II. HOJA DE INFORMACIÓN GENERAL AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	145
9.2.1	Castellano.....	145
9.2.2	Gallego.....	148

9.3 ANEXO III. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE PARA CESIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS Y CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	151
9.3.1 Castellano.....	151
9.3.2 Gallego	156
9.4 ANEXO IV. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS	161
9.5 ANEXO V. PUBLICACIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO.....	172
9.6 ANEXO VI. PUBLICACIONES DURANTE EL PERIODO DE LA TESIS.	183
9.6.1 Publicaciones en Revistas Científicas	183
9.6.2 Libros.....	194
9.6.3 Capítulos y Colaboraciones en Libros.....	194
9.6.4 Revisor de revistas científicas.....	196

Resumen

Resumo

Algunhas pacientes aínda sofren dor tras unha cesárea. A infusión de anestésicos locais na ferida podería actuar sobre a sensibilización periférica e central. Avaliamos os beneficios da infusión continua de levobupivacaína tras cesárea na hiperalgesia secundaria e primaria, alivio da dor, dor persistente e resposta inflamatoria e metabólica de estrés. Setenta mulleres sas programadas para cesárea participaron neste ensaio prospectivo, aleatorizado, triplo-cego. As mulleres recibiron levobupivacaína 0,35%, 7 ml/ h durante 48h (Grupo L) ou solución salina (Grupo S). Recolléronse: hiperalgesia secundaria; hiperalgesia primaria; intensidade da dor posoperatorio; tempo ata o primeiro birlo de analgesia; dose acumulada de recate; dor persistente; parámetros bioquímicos; e eventos adversos. No Grupo L, a área de hiperalgesia secundaria reduciuse significativamente [43.4(18.5-80) fronte 68.4(39.0-136) cm^2 e 45.1(0.9-89.8) fronte 67.3(31.3-175) cm^2 ás 24 e 48 h, respectivamente; interacción grupo:tempo $p < 0.001$], o limiar de dor foi maior ás 24 h [633(441-802) fronte 417(300-572) $\text{g}\cdot\text{mm}^{-2}$, $p=0.001$], e o consumo de morfina foi menor ás 24 h [4(2-11) fronte 11(6-23), $p=0.003$] fronte ao Grupo S. Os niveis de insulina foron significativamente máis baixos no Grupo L. A infusión de levobupivacaína na ferida podería ser un complemento antihiperalgésico eficaz.

Resumen

Algunas pacientes todavía sufren dolor tras una cesárea. La infusión de anestésicos locales en la herida podría actuar sobre la sensibilización periférica y central. Evaluamos los beneficios de la infusión continua de levobupivacaína tras cesárea en la hiperalgesia secundaria y primaria, alivio del dolor, dolor persistente y respuesta inflamatoria y metabólica de estrés. Setenta mujeres sanas programadas para cesárea participaron en este ensayo prospectivo, aleatorizado, triple-ciego. Las mujeres recibieron levobupivacaína 0,35%, 7 ml/h durante 48 h (Grupo L) o solución salina (Grupo S). Se recogieron: hiperalgesia secundaria; hiperalgesia primaria; intensidad del dolor posoperatorio; tiempo hasta el primer bolo de analgesia; dosis acumulada de rescate; dolor persistente; parámetros bioquímicos; y eventos adversos. En el Grupo L, el área de hiperalgesia secundaria se redujo significativamente [43.4(18.5-80) frente 68.4(39.0-136) cm² y 45.1(0.9-89.8) frente 67.3(31.3-175) cm² a las 24 y 48h, respectivamente; interacción grupo:tiempo p< 0.001], el umbral de dolor fue mayor a las 24h [633(441-802) frente 417(300-572) g.mm⁻², p=0.001], y el consumo de morfina fue menor a las 24h [4(2-11) frente 11(6-23), p= 0.003] frente al Grupo S. Los niveles de insulina fueron significativamente más bajos en el Grupo L. La infusión de levobupivacaína en la herida podría ser un complemento antihiperalgésico eficaz.

Abstract

Some patients still report pain after cesarean delivery. Local anesthetic wound infusion might act on peripheral and central sensitization mechanisms. We evaluated the benefits of continuous wound infusion of levobupivacaine after cesarean delivery on secondary hyperalgesia and primary hyperalgesia, pain relief, persistent pain, and inflammatory and metabolic stress response. Seventy healthy women scheduled for cesarean delivery participated in this prospective, randomized, triple-blind trial. Women were randomized to receive continuous wound infusion (0.35% levobupivacaine 7 ml/h for 48 h; Group L) or saline (Group S). The following variables were collected: secondary hyperalgesia; primary hyperalgesia; intensity of postoperative pain; time to first bolus of patient-controlled analgesia; cumulative dose of rescue morphine and acetaminophen; persistent postoperative pain; biochemical parameters; and adverse events. In Group L, the area of secondary hyperalgesia was significantly reduced [43.4(18.5-80) vs. 68.4(39.0-136) cm² and 45.1(0.9-89.8) vs. 67.3(31.3-175) cm² at 24 and 48 h, respectively; group:time interaction p-value < 0.001], the pain threshold was significantly higher at 24 hours [633(441-802) vs. 417(300-572) g.mm⁻², p=0.001], and morphine consumption was significantly lower at 24 h [4(2-11) vs 11(6-23), p= 0.003] compared with Group S. Plasma insulin levels were significantly lower in Group L. Levobupivacaine wound infusion might be an effective antihyperalgesic adjunct.

Abreviaturas y acrónimos

5-HT	Serotonina
AA	Acontecimiento adverso
ACP	Dispositivo de administración controlada por el paciente
ACTH	Hormona adrenocorticotrópica
ADH	Hormona antidiurética
ADNmt	ADN mitocondrial
AG	Anestesia general
AGA	α -glicoproteína ácida
AINEs	Antiinflamatorios no esteroideos
AL	Anestésico local
AMPA	Alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico
APC	Analgesia controlada por la paciente
AR	Anestesia regional
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
ASA	Estado físico de la sociedad americana de anesthesiólogos
ASIC	Canales iónicos sensibles al ácido
ATP	Adenosina-5-trifosfato
BCL	Bloqueo del cuadrado lumbar
CARS	Síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria
CEIC	Comité Ético de Investigación Clínica
CGRP	Péptido relacionado con el gen de la calcitonina
CNK	Células Natural Killer
COX	Ciclooxigenasa
CRH	Hormona liberadora de corticotropina
DAMP	Patrones moleculares asociados al daño
DAP	Dolor agudo postoperatorio
DPP	Dolor postoperatorio persistente
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ECG	Electrocardiograma
ERAS	Programas de recuperación intensificada
ERK	Quinasa regulada por señales extracelulares

EVA	Escala visual analógica
FDR	Tasa de falsos descubrimientos
GABA	Ácido γ -aminobutírico
GH	Hormona de crecimiento
HELLP	Síndrome hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetas bajas
HHA	Eje hipotalámico-hipofisario-adrenal
HMGB1	Proteínas de alta movilidad del grupo 1
IFN	Interferón
IL	Interleuquina
IMC	Índice de masa corporal
IV	Intravenoso
LB	Levobupivacaína
LIF	Factor inhibidor de la leucemia
NGF	Factor de crecimiento nervioso
NMDA	N-metil-D-aspartato
NNT	Número necesario a tratar
NO	Óxido nítrico
NVPO	Náuseas y vómitos perioperatorios
OFA	Anestesia libre de opioides
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAF	Factor activador de plaquetas
PCR	Proteína C reactiva
PGs	Prostaglandinas
PKA	Proteína quinasa A
PKC	Proteína quinasa C
PROSPECT	Grupo de trabajo de dolor posoperatorio procedimiento específico
PRRs	Receptores de reconocimiento de patrones
SFK	Quinasa de la familia Src
SIRS	Respuesta inflamatoria sistémica
SNS	Sistema nervioso simpático
sTNFR	Receptores de TNF solubles
T3	Triyodotironina
T4	Tiroxina
TAP	Plano del transversal del abdomen

TGF-β	Factor de Crecimiento Transformante β
Th1	Linfocitos T helper 1
Th2	Linfocitos T-helper 2
TICH	Técnicas de infusión continua de la herida
TNF-α	Factor de necrosis tumoral alfa
TRP	Canales de potencial transitorio
TRPV1	Receptores de potencial transitorio de tipo vaniloide subtipo 1
URPA	Unidad de recuperación postanestésica
VATS	Videotoracoscopia
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular

Índice de tablas

TABLA 1. Mecanismos de dolor y sus características	4
TABLA 2. Tipos de fibras aferentes primarias y sus características.....	6
TABLA 3. Abordajes analgésicos sugeridos para la analgesia multimodal para reducir el uso de opioides.	27
TABLA 4. Dianas analgésicas y factores de riesgo de dolor crónico postoperatorio susceptibles de intervención.....	28
TABLA 5. Ensayos clínicos que han evaluado la eficacia de técnicas regionales frente a la terapia convencional.....	35
TABLA 6. Factores de riesgo para el desarrollo de dolor postoperatorio agudo y crónico.	38
TABLA 7. Principales indicaciones de cesárea.	40
TABLA 8. Esquema analgésico multimodal para la cesárea	52
TABLA 9. Comparativa entre las técnicas regionales destinadas a la analgesia postcesárea.....	57
TABLA 10. Variables del estudio	71
TABLA 11. Datos demográficos y perioperatorios de las pacientes.....	79
TABLA 12. Hiperalgnesia postoperatoria en las diferentes fases del estudio.....	79
TABLA 13. Consumo de morfina y paracetamol en las fases del estudio	81
TABLA 14. Dolor postoperatorio persistente en las fases del estudio.....	83
TABLA 15. Parámetros bioquímicos de respuesta inflamatoria y endocrino-metabólica.	84
TABLA 16. Parámetros de recuperación durante la estancia hospitalaria.....	87
TABLA 17. Resumen de los ensayos clínicos que evaluaron la infiltración infusión continua de la herida tras una cesárea.....	90
TABLA 18. Resumen de la metodología empleada en los estudios que evaluaron la infusión continua de la herida tras cesárea	94
TABLA 19. Resumen de los principales resultados de los estudios que evaluaron la infusión continua de la herida tras cesárea	96
TABLA 20. Metanálisis de la infusión de anestésico local en la herida quirúrgica en diversas disciplinas	105

Índice de figuras

FIGURA 1. Transmisión del estímulo nociceptivo. Sinapsis de neurona de primer y segundo orden.....	7
FIGURA 2. Teoría de la puerta de entrada.....	8
FIGURA 3. Transmisión del estímulo doloroso. Principales dianas de los fármacos analgésicos.....	9
FIGURA 4. Respuesta sistémica secundaria al estrés quirúrgico.....	16
FIGURA 5. Cambios neuroendocrinos secundarios al estrés quirúrgico.....	19
FIGURA 6. Eventos adversos postoperatorios secundarios a la respuesta neuroendocrino-metabólica.....	20
FIGURA 7. Interacción de los sistemas neuroendocrino e inmune por el daño tisular y el dolor.....	21
FIGURA 8. Respuesta inmunitaria e inflamatoria secundaria al estrés quirúrgico.....	23
FIGURA 9. Factores fisiopatológicos considerados en los programas de recuperación intensificada.....	25
FIGURA 10. Analgesia multimodal en el seno de programa de recuperación intensificada.....	26
FIGURA 11. Hiperalgnesia inducida por opioides. Interacción funcional entre receptores de quimioquinas y receptores opioides.....	33
FIGURA 12. Pared abdominal anterior.....	41
FIGURA 13. Inervación de la pared abdominal.....	41
FIGURA 14. Toxicidad sistémica por anestésico local. Sintomatología en función de dosis administrada y tiempo transcurrido.....	61
FIGURA 15. Representación esquemática del diagrama radial periincisional para calcular el área de hiperalgnesia secundaria y filamentos de Von Frey.....	72
FIGURA 16. Anestesiómetro electrónico de Von Frey.....	73
FIGURA 17. Flujo de Diagrama del estudio.....	78
FIGURA 18. Evolución del área de hiperalgnesia y del umbral de dolor mecánico.....	80
FIGURA 19. Test de rango logarítmico de Kaplan-Meier de pacientes libres de morfina.....	80
FIGURA 20. Evolución del consumo de morfina y paracetamol.....	81
FIGURA 21. Evolución del dolor somático y visceral en reposo y movimiento.....	82
FIGURA 22. Evolución de los parámetros de respuesta endocrino-metabólica e inflamatoria al estrés quirúrgico.....	85
FIGURA 23. Evolución de los parámetros hemodinámicos durante el estudio.....	86

1 INTRODUCCIÓN Y ESTADO DEL ARTE

1.1 DOLOR POSTOPERATORIO

La evidencia científica indica que un tratamiento adecuado del dolor agudo postoperatorio (DAP) reduce la morbilidad tras la cirugía,¹ reporta efectos positivos a largo plazo, incluyendo un menor deterioro cognitivo postoperatorio,² mejor calidad de vida y un menor riesgo de desarrollo de dolor crónico³⁻⁵ y disminuye los gastos sanitarios^{6,7}. Sin embargo, a pesar de estas ventajas, estudios recientes sugieren que el 80% de los pacientes experimentan dolor tras una cirugía⁸, el 11% dolor severo, y que éste es responsable de retrasos en la recuperación en el 24% de los pacientes sometidos a cirugía ambulatoria⁹, lo que indica que a pesar del desarrollo de nuevos fármacos y la mejora de las técnicas analgésicas, el dolor postoperatorio sigue siendo todavía infravalorado y mal tratado.¹⁰ Una causa importante de este problema puede ser el obviar la fisiopatología del dolor agudo postoperatorio.

El dolor normalmente cumple una función adaptativa. Como cualquier modalidad sensorial, implica tanto la percepción (algo sucede) como la discriminación (lo que está sucediendo ahora es diferente de la percepción anterior). Distintos mecanismos fisiológicos subyacen a estas dos funciones. Hay receptores de "dolor" específicos (nociceptores) y su percepción puede reducirse significativamente (mediante controles inhibitorios descendentes) o amplificarse (hiperalgesia primaria y secundaria) a nivel periférico y central.¹¹ Esta capacidad de modular la percepción del dolor es la base fisiológica de la discriminación. A diferencia de otras modalidades sensoriales, la percepción del dolor está fuertemente ligada al sistema inmunitario (reacción inflamatoria consecutiva a la destrucción tisular). El dolor puede ser poderosamente amplificado por la activación de células inmunitarias periféricas asociadas con los nervios periféricos y por la activación de células gliales similares a las inmunitarias (microglía y astrocitos) dentro del sistema nervioso central.¹² Así, el sistema inmunitario es perfectamente capaz de precondicionar el sistema nervioso 'sensorial' para sentir un dolor más intenso y/o más duradero.

1.1.1 *Dolor agudo postoperatorio*

Más de 234 millones de personas se someten a cirugía anualmente en todo el mundo y el número aumenta progresivamente.¹³ La cirugía suele causar DAP que debe ser tratado de

forma oportuna y eficaz para reducir la morbilidad, prevenir complicaciones, mejorar la recuperación y la rehabilitación, reducir la estancia hospitalaria y, por tanto, el coste hospitalario global.¹⁴ El DAP es uno de los fenómenos fisiopatológicos más relevantes que se producen tras una cirugía ya que tiene una amplia influencia en los resultados postoperatorios y la experiencia del paciente. Sin embargo, su tratamiento continúa siendo deficiente.^{10,15,16} Muchos pacientes sufren dolor severo y posteriormente dolor crónico secundario al DAP persistente.¹⁷ Se trata de una reacción compleja en respuesta a la lesión tisular e implica la activación e interacciones complejas de los sistemas nervioso autónomo, periférico y central, endocrino e inmunológico acompañados de respuestas psicológicas y conductuales.¹⁸ Los avances en la comprensión de la epidemiología y la fisiopatología del DAP han centrado la atención en su tratamiento multimodal para mejorar la calidad de vida, la capacidad funcional y reducir la morbilidad fisiológica y emocional. Así, han sido desarrolladas guías para proporcionar terapias seguras y efectivas con recomendaciones basadas en la evidencia.¹⁹

El dolor es una respuesta evolutiva adaptativa a la noxa con el fin de prevenir más daño. Sin embargo, la lesión causada por la cirugía puede dar lugar a varios mecanismos que finalmente dan como resultado un dolor cuya duración supera su utilidad. Se han identificado diferentes mecanismos algícos (nociceptivo, inflamatorio y neuropático) que contribuyen tanto al dolor agudo como al crónico después de la cirugía.^{20,21} La incisión quirúrgica puede involucrar a los tres componentes en diversos grados. Aunque la mayoría de las lesiones quirúrgicas ocurren dentro del dominio de los nervios periféricos que activan el estímulo nociceptivo, los cambios inflamatorios y neuropáticos inducidos por la cirugía tienen el potencial de generar cambios tanto en el sistema nervioso central como en el periférico y contribuir al desarrollo de dolor postoperatorio persistente (DPP). La extensión del daño tisular determina la gravedad de la estimulación nociceptiva, la duración del proceso de curación del tejido y la magnitud de la inflamación. Estos factores afectan al riesgo de desarrollo de dolor crónico. La tabla 1 muestra los diferentes mecanismos de dolor y sus características.

TABLA 1. Mecanismos de dolor y sus características. Extraída de *Chen YK, Boden KA, Schreiber KL. the role of regional anaesthesia and multimodal analgesia in the prevention of chronic postoperative pain: a narrative review. anaesthesia 2021;76 suppl 1:8-17.*

Mecanismo	Definición	Ejemplo	Respuesta evolutiva	Plasticidad neuronal	Sensibilización
Nociceptivo	Activación de nociceptores de fibras Aδ y C en respuesta a una lesión potencial o real en el tejido no neuronal	Incisión quirúrgica de tejido inervado	Adaptativa	Reversible	Periférica (reducción del umbral)
Inflamatorio	Activación de células inmunitarias, estromales locales o infiltrantes, liberación de mediadores inflamatorios en respuesta a una lesión no neuronal	Calor, dolor, enrojecimiento e hinchazón en el área de una herida quirúrgica	Adaptativa	Generalmente reversible	Periférica y central (hiperexcitabilidad neuronal)
Neuropático	Lesión de estructuras neuronales que conduce a la activación espontánea de potenciales de acción (actividad ectópica) por neuronas lesionadas y circundantes (fibras Aβ, Aδ y C), activación de receptores NMDA (fenómeno de “wind-up”)	Corte, electrocauterio o desvascularización de un nervio en el campo quirúrgico	No adaptativa	Variablemente reversible	Periférica y central (hiperexcitabilidad neuronal)

1.1.1.1 Lesión tisular inicial

Los efectos directos de una cirugía están relacionados principalmente con la lesión celular que desencadena una cascada de eventos bioquímico y moleculares. Cualquier procedimiento quirúrgico produce un daño tisular en la piel y en otros órganos, así como el desarrollo de “inflamación neurogénica” en el lugar del traumatismo. La zona de la noxa presenta edema, eritema y dolor. Estos síntomas son el resultado de la liberación local de compuestos intracelulares liberados por las células dañadas, moléculas conocidas como patrones moleculares asociados al daño (DAMP, también conocidas como “alarminas” porque su presencia alarma al sistema inmune sobre el daño producido),²² que constituyen señales de estrés endógeno y desencadenan una respuesta inmune a nivel local.²³ Los DAMP incluyen componentes intracelulares como proteínas de choque térmico, «proteínas de alta movilidad del grupo 1» (HMGB1), ADN mitocondrial (ADNmt), así como componentes derivados de la matriz extracelular como el hialuronano. Los DAMP activan los receptores de reconocimiento de patrones (PRRs), lo que inicia la cascada de respuestas defensivas del huésped frente a la noxa, particularmente una respuesta inflamatoria mediada por células inmunes innatas, incluidos monocitos, neutrófilos y células dendríticas,²⁴ y la activación de las células presentadoras de antígenos para que activen a los linfocitos T, que iniciarán la respuesta de inmunidad específica con la secreción de citoquinas.

Los leucocitos activados (macrófagos, polimorfonucleares y mastocitos) liberan enzimas que contribuyen a la degradación del glicocalix endotelial. A su vez, las células endoteliales expresan moléculas de adhesión para los leucocitos circulantes, lo que facilita su reclutamiento y transmigración. Además, las enzimas de desprendimiento endógenas (heparanasa e hialuronidasa) y la liberación de proteasas, especialmente en respuesta a la hipoperfusión, contribuyen a la modificación estructural o al desprendimiento del glicocalix.²⁴ Las alteraciones de las funciones del glicocalix determinan fuga capilar, edema, inflamación, hiperagregación plaquetaria, hipercoagulabilidad y pérdida de la capacidad de respuesta vascular.²⁵

La lesión tisular y la consecuente inflamación desencadenan la liberación de múltiples mediadores inflamatorios (prostaglandinas [PG] como PGE₂, leucotrienos, bradiquininas, serotonina [5-HT], histaminas, endotelina, Sustancia P, tromboxanos, factor activador de plaquetas [PAF], purinas como adenosina y adenosina-5-trifosfato [ATP], protones, sodio, potasio y radicales libres) por células no neuronales dañadas, células inmunes circundantes (queratinocitos, fibroblastos, mastocitos, neutrófilos, monocitos, plaquetas y células de Schwann), y terminales sensoriales de las fibras aferentes primarias.¹⁸ Como consecuencia del proceso inflamatorio desencadenado se activa la enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2) y los macrófagos liberan citoquinas, como las interleuquinas (IL-1 β , IL-6, IL-8) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α),²⁶ y las neurotrofinas, especialmente el factor de crecimiento nervioso (NGF) o el factor inhibidor de la leucemia (LIF).¹⁸

Estos mediadores activan de forma directa nociceptores, e indirectamente estimulan células inflamatorias que liberan agentes algogénicos dando lugar al DAP, la sensibilización, el dolor persistente y la respuesta de estrés.

1.1.1.2 Vías del dolor y procesamiento de la nocicepción

Comprender los mecanismos fisiológicos y anatómicos del dolor posoperatorio ayuda a identificar estrategias de prevención y tratamiento efectivas para mejorar el resultado de los pacientes tras una cirugía.¹⁴

1.1.1.2.1 Transducción de señales

La nocicepción se origina al interactuar los mediadores excitadores liberados con los receptores (“nociceptores”) ubicados en los terminales nerviosos periféricos de las fibras

sensoriales A δ y C aferentes primarias. Así, se produce la conversión de un estímulo nocivo (mecánico, térmico, químico) en impulsos eléctricos (“transducción”). En la tabla 2 se muestran los principales tipos de fibras sensoriales y sus características.²⁷

TABLA 2. Tipos de fibras aferentes primarias y sus características

Tipo de fibra	Mielinización	Conducción	Tipo de estímulo	Sinapsis neuronas secundarias
A δ	Ligera	Rápida	Mecánicos y térmicos Dolor agudo y localizado	Láminas Rexed I y II asta dorsal
C	No	Lenta	Estímulos intensos (umbrales más altos) Dolor sordo y difuso	Láminas Rexed I y II asta dorsal
A β	Alta	Muy alta	Tacto ligero (umbral bajo)	Láminas Rexed III-VI asta dorsal

La estimulación nociceptiva aguda induce complejos cambios bioquímicos periféricos. La inflamación periférica en el lugar de la lesión tisular activa las fibras C, que liberan de forma retrógrada la sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), neuroquinina A y óxido nítrico (NO). Este fenómeno se denomina "inflamación neurogénica" y puede amplificar todo el proceso inflamatorio inicial, dando como resultado una "sopa inflamatoria". El producto final es una mayor activación de las fibras C "silenciosas" con una reducción del umbral del dolor y un aumento de la excitabilidad.²⁸ Así, aquellos fármacos con la capacidad de actuar sobre los nociceptores bloquean las entradas nociceptivas inmediatamente en el sitio de su generación y también interfieren muy temprano con las reacciones proinflamatorias inducidas por el trauma.¹¹

La inflamación sistémica también se activa junto con el proceso de lesión tisular. Esto activa el sistema nervioso simpático, liberando noradrenalina. La noradrenalina por sí misma activa aún más los nociceptores periféricos.

1.1.1.2.2 Transmisión

La interacción mediadores-nociceptores produce la despolarización de las membranas de las neuronas generando potenciales de acción que se transmiten hasta los ganglios de las raíces dorsales, donde se agrupan los cuerpos celulares de las fibras aferentes primarias, y posteriormente hasta el asta dorsal de la médula espinal.²⁹ Los terminales presinápticos de las fibras primarias A δ y C liberan neurotransmisores que interactúan con los receptores postsinápticos localizados en las neuronas de segundo orden provocando su despolarización (fig. 1). Entre estos neurotransmisores se encuentra el glutamato, que

interactúa con los receptores alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA, principal receptor activado durante la nocicepción aguda),³⁰ N-metil-D-aspartato (NMDA) y receptores metabotrópicos acoplados a proteína G, o la sustancia P que activa los receptores de neuroquinina 1.¹⁸ Estos neurotransmisores también activan las células microgliales del sistema nervioso central.^{18,31}

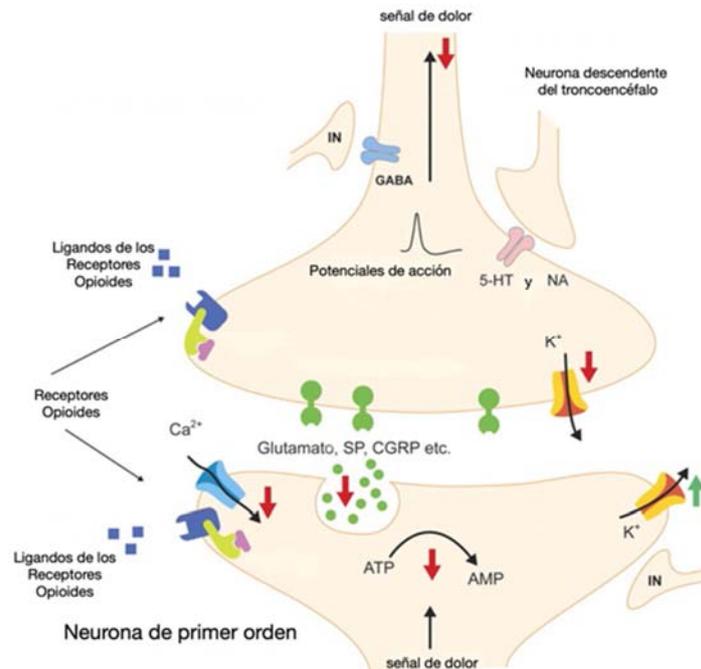


FIGURA 1. Transmisión del estímulo nociceptivo. Sinapsis de neurona de primer y segundo orden. IN: interneurona; Ca^{2+} : calcio; SP: sustancia P; CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina;

Las neuronas aferentes de segundo orden son neuronas de amplio rango dinámico, por lo que también responden a fibras $\text{A}\beta$ generalmente inocuas. Mientras que los mecanismos excitadores facilitan la transmisión de la nocicepción al cerebro, los mecanismos inhibitorios dentro de la médula espinal modulan e impiden la transmisión de las vías ascendentes nociceptivas.³² Estos mecanismos inhibitorios consisten en:

- interneuronas érgicas y glicinérgicas mediante la liberación de ácido γ -aminobutírico (GABA) y glicina en el asta dorsal. La transmisión de estímulos no nocivos por las fibras $\text{A}\beta$ activa las interneuronas dentro de la médula espinal que inhiben las señales nociceptivas de las fibras $\text{A}\delta$ y C; proceso descrito por la teoría de la compuerta de Melzack y Wall (fig. 2).³³
- Vías inhibitorias descendentes del cerebro

- Producción de opioides endógenos
- Funciones cerebrales de orden superior responsables de la distracción y función cognitiva.

El equilibrio entre las funciones excitadoras e inhibitorias determina la transmisión general de estímulos de nocicepción al cerebro.³⁴

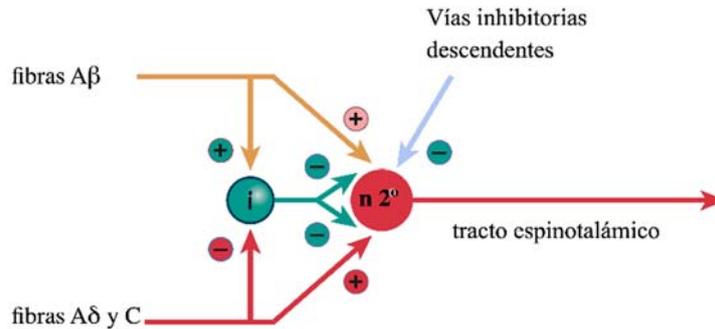


FIGURA 2. Teoría de la puerta de entrada.

Las fibras de dolor Aδ y C inhiben la interneurona (i) y facilitan la transmisión por la neurona aferente de segundo orden al sistema nervioso central. Las fibras aferentes Aβ (amarillas) estimulan la interneurona, provocando la inhibición de la entrada del estímulo doloroso.

1.1.1.2.3 Transmisión al tálamo

Desde el asta dorsal, las neuronas aferentes de segundo orden ascienden por la médula espinal a través de las vías espinotalámicas, espinomesencefálicas y espinoreticulares lateral y medial y hacen sinapsis con neuronas de tercer orden en el tálamo.²⁹

Las neuronas aferentes de segundo orden también transmiten señales de nocicepción a la formación reticular, la protuberancia y el hipotálamo antes de proyectarse al tálamo. El tracto espinoreticular es responsable de las respuestas de dolor individualizadas relacionadas con la emoción.

1.1.1.2.4 Transmisión a la corteza cerebral

Las neuronas de tercer orden se proyectan desde el tálamo hasta la corteza somatosensorial y a otras áreas involucradas en la nocicepción conocidas colectivamente como “matriz de dolor cerebral”, red cerebral que responde al procesamiento nociceptivo. Consta de dos partes; la matriz cortical nociceptiva (ínsula posterior, el opérculo parietal

medial y la corteza cingulada media), que es responsable de la respuesta inicial al dolor de acción rápida y la matriz perceptiva de segundo orden (ínsula media/anterior, la corteza cingulada anterior, la corteza prefrontal, la sustancia gris periacueductal, la médula ventromedial rostral, y la formación reticular) que es responsable de las respuestas emocionales individualizadas al dolor.

Las vías descendentes surgen de la materia gris periacueductal, la médula ventromedial rostral y la formación reticular, por lo que son importantes para modular las vías nociceptivas ascendentes mediante la participación de los sistemas opioide endógeno, noradrenérgico, colinérgico, serotoninérgico y GABA. Las vías inhibitorias descendentes originadas en la materia gris periacueductal y la médula ventromedial rostral liberan en el asta dorsal noradrenalina y serotonina, que actúan en oposición a los neurotransmisores excitadores liberados por las neuronas aferentes primarias.³⁵ La disfunción de este sistema inhibitorio endógeno puede causar un aumento de la incidencia de dolor crónico.

Por lo tanto, hay 3 dianas para modular el dolor mediante los diferentes tratamientos y técnicas de manejo del dolor (periferia, médula espinal y cerebro). La periferia y la médula espinal son las principales localizaciones diana de las técnicas anestésicas regionales (fig. 3).³⁶

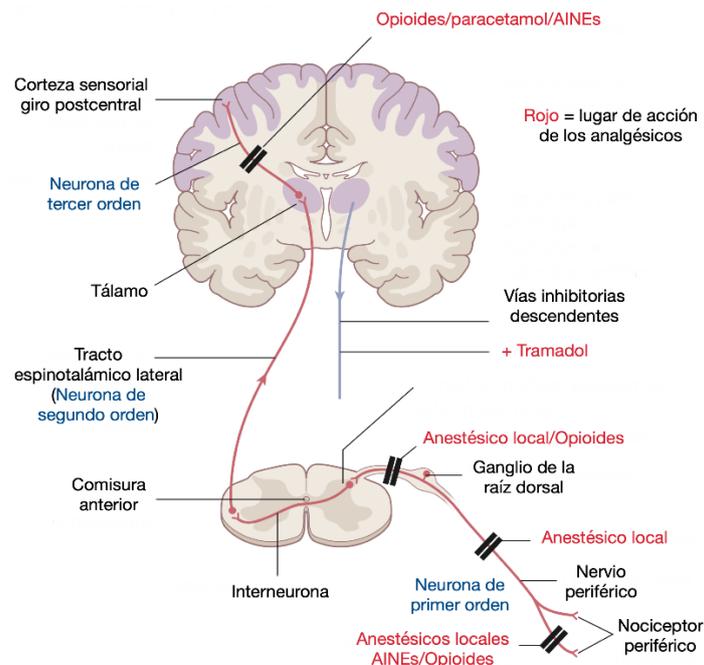


FIGURA 3. Transmisión del estímulo doloroso. Principales dianas de los fármacos analgésicos.

1.1.2 *Sensibilización*

El cese de la nocicepción aguda y la recuperación total del tejido restaura la homeostasis normal y finaliza el proceso álgico. Sin embargo, cuando el estímulo nociceptivo persiste se producen cambios bioquímicos y estructurales en las vías nociceptivas de los sistemas nerviosos periférico y central. Así, la lesión quirúrgica traumática del nervio periférico produce cambios en el lugar de la lesión, así como en los ganglios de la raíz dorsal y el asta dorsal de la médula espinal. Los cambios en el asta dorsal involucran células neuronales y no neuronales, comienzan a las pocas horas y persisten hasta meses después de la cirugía. Esto conduce al fenómeno conocido como “sensibilización”. La sensibilización periférica y central es clave en la transición del dolor agudo al dolor persistente. El DPP es una complicación severa frecuente de los procedimientos quirúrgicos. Prevenir su desarrollo equivale a mejorar los resultados del paciente.²⁹

Los diferentes mediadores liberados determinan un cambio en las propiedades y la sensibilidad de terminales nerviosos de aferencias primarias así como la activación de los llamados nociceptores “dormidos” (sensibilización periférica) y cambios en el sistema nervioso central (sensibilización central).^{14,37} Estos fenómenos se expresan en forma de respuesta excesiva a estímulos dolorosos dentro de la herida postoperatoria (hiperalgesia primaria) y/o en el tejido circundante a la lesión (hiperalgesia secundaria), que determina una percepción de dolor, incluso después de un estímulo inocuo no nociceptivo (alodinia).³⁸ La hiperalgesia inducida por la nocicepción constituye, junto a la inducida por opioides, la causa principal de hiperalgesia postoperatoria.³⁸ Determinados factores genéticos y ciertas condiciones preoperatorias podrían promover estas entidades.³⁹ Este tipo de dolor postoperatorio asociado a mecanismos de sensibilización se caracteriza por una conducción más lenta, de duración más prolongada que el estímulo nocivo, de carácter difuso y, por lo tanto, difícil de localizar. Al igual que el dolor agudo, limita la capacidad funcional y tiene un gran impacto en la calidad de vida del paciente.

1.1.2.1 *Sensibilización periférica*

La estimulación nociceptiva repetitiva puede resultar en un proceso inflamatorio prolongado. La inflamación crónica conlleva una serie de cambios en la periferia. La estimulación nociceptiva continua en el sistema nervioso periférico, la acidosis y la inflamación en el lugar de la lesión pueden conducir a cambios fisiopatológicos en las

vías nociceptivas secundarios a la neuroplasticidad caracterizados por un estado neuronal de hiperexcitabilidad y la activación espontánea de los nociceptores periféricos, incluida la activación ectópica.^{4,18,40} La variedad de mediadores liberados durante la inflamación puede tener un efecto sinérgico en la potenciación de la respuesta de los nociceptores y, por lo tanto, juegan un papel en la hiperalgesia primaria. Pueden alterar directamente la sensibilidad de los nociceptores periféricos o indirectamente mediante el acoplamiento a uno o más receptores periféricos de membrana. Cuando las fibras aferentes primarias se activan y liberan moléculas inflamatorias como IL-6 e IL-1 β , NGF y TNF- α , inducen la liberación de histamina de los mastocitos cercanos. La histamina induce aún más a las fibras C a liberar la sustancia P y CGRP, lo que resulta en la inflamación neurogénica. Además, las moléculas inflamatorias aumentan la activación de receptores metabotrópicos e ionotrópicos, incluidos los canales de potencial transitorio (TRP), los canales iónicos sensibles al ácido (ASIC), receptores purinérgicos y glutamatérgicos, canales de potasio de dos poros y receptor tirosina quinasa, o receptores de potencial transitorio de tipo vaniloide subtipo 1 (TRPV1), receptores acoplados a proteínas G, que se vuelven más sensible debido a la reducción de sus umbrales de activación. La unión de los ligandos a estos receptores puede iniciar una cascada de señales intracelulares que incluye la activación de los sistemas de segundo mensajero (fosforilación de proteína quinasa A [PKA] y C [PKC]) que también regulan al alza los canales nociceptivos de iones de sodio, dan como resultado un estado neuronal hiperexcitable y alteran la regulación génica que precipita la hiperalgesia primaria.

Estos cambios suelen ser reversibles una vez que se completa la cicatrización del tejido.¹⁸

1.1.2.2 *Sensibilización central*

El estímulo nociceptivo continuado conduce a una serie de cambios en la expresión génica y proteica, tanto en el ganglios de las raíces dorsales como en las neuronas del asta dorsal.^{4,41} El cambio más prominente es un aumento en el ácido ribonucleico mensajero (ARNm) que codifica la producción de varios receptores y canales iónicos como los receptores de Na⁺ y TRPV1. Los cambios en la cinética de los receptores conducen al estado de hiperexcitabilidad del dolor crónico.

El receptor NMDA ubicados en las neuronas postsinápticas tiene una importante implicación en este proceso. Este receptor permanece inactivo durante la estimulación nociceptiva aguda debido al tapón de Mg^{+2} fuertemente unido. La liberación continua de glutamato de las fibras C provoca una despolarización prolongada de las neuronas aferentes de segundo orden en el asta dorsal. Esto conduce a una entrada masiva de calcio, lo que facilita la eliminación del bloqueo de las moléculas de Mg^{2+} de los receptores NMDA, uniéndose el glutamato a los mismos lo que permite la activación posterior de las neuronas de amplio rango dinámico por señales normalmente inocuas procedentes de las fibras $A\beta$. La alta permeabilidad al calcio activa varias cascadas metabólicas que pueden conducir a la plasticidad sináptica y, en casos más graves, citotoxicidad y apoptosis neuronal.⁴² El glutamato, los receptores NMDA y la entrada de calcio juegan un papel importante en la cronicidad del dolor.⁴³ El resultado final es la neuroplasticidad con una mejora de la transducción de señales. La neuroplasticidad implica cambios neuronales y sinápticos resultantes de la modulación (cambios reversibles en la excitabilidad neuronal) y la modificación (cambios irreversibles en las estructuras neuronales, los receptores y los canales iónicos), lo que conduce a una respuesta alterada al dolor.⁴⁴ Los síntomas de sensibilización central incluyen alodinia e hiperalgesia secundaria. La hiperalgesia normalmente se observa durante el proceso de curación del tejido. Sin embargo, si persiste más allá del tiempo de recuperación natural, puede estar asociada con el desarrollo de DPP.⁴⁵

A su vez, la transmisión nociceptiva prolongada a la médula espinal provoca la liberación de quimioquinas neuronales (fractalcina y proteína quimiotáctica monocítica 1), neurotransmisores liberados por las terminales aferentes primarias (sustancia P, CGRP, glutamato y ATP) y neuromoduladores (prostaglandinas y NO) liberadas por las neuronas aferentes secundarias, y se producen señales de peligro endógenas (proteínas de choque térmico y la proteína nuclear HMGB1). Todas estas sustancias activan las células gliales del sistema nervioso central, macrófagos residentes en el cerebro y la médula espinal importantes en la homeostasis y la protección de las neuronas. Una vez que las células gliales se activan, regulan al alza la COX-2 para producir prostaglandina E2 y liberan varias sustancias excitadoras (IL-1, IL-6, TNF- α , quimiocinas, prostaglandinas, aminoácidos excitadores, especies reactivas de oxígeno y NO) al sistema nervioso central. La sumación de interacciones da como resultado una mayor activación de COX-2, una mayor excitabilidad neuronal con umbrales de activación reducidos en neuronas aferentes

secundarias, regulación positiva de los receptores AMPA y NMDA, activación de los canales de sodio resistentes a la tetrodotoxina y regulación negativa de los receptores GABA, por lo que se induce un estado prolongado de facilitación del dolor ampliando su localización y duración.⁴⁶ En modelo animal, fármacos que actúan como "moduladores gliales" han mostrado su eficacia para reducir el dolor neuropático y potenciar los efectos analgésicos de la administración aguda de opioides y reducir los signos de dependencia y tolerancia a los mismos.¹¹ Esta constituye una evidencia experimental del vínculo entre los opioides, la hiperalgesia inducida por los mismos y la mediada por la inflamación. Los opioides, incluso administrados exclusivamente en el intraoperatorio, refuerzan la hiperalgesia inducida por inflamación ya que tanto la microglía como los astrocitos experimentan una transformación morfológica tras tratamiento con opioides similar a la observada en el modelo animal de inflamación de tejidos periféricos y lesión nerviosa.⁴⁷ Además, la administración de opioides y la inflamación aumentan la expresión de un tipo particular de receptores NMDA, el NMDAr2b. Estos receptores se localizan principalmente en la corteza cingulada anterior y están específicamente involucrados en el proceso de memoria y en la sensación de dolor secundaria a la inflamación.⁴⁸

Otras alteraciones significativas en la conectividad de las neuronas de segundo orden incluyen la muerte celular de las interneuronas ginoérgicas y glicinérgicas antinociceptivas. Estos cambios inclinan la balanza hacia una exagerada excitación. La sensibilización central resultante juega un papel importante en el desarrollo del dolor neuropático y conduce a una mayor hiperalgesia secundaria.

La resonancia magnética funcional y la tomografía por emisión de positrones han identificado cambios en la matriz del dolor cuando se produce la sensibilización, lo que refleja una fuerte correlación entre el dolor crónico y el estado mental. Los problemas mentales varían desde la capacidad desadaptativa para afrontar el dolor hasta la ansiedad y la depresión. El abuso de sustancias y la adicción no son infrecuentes. Los estresores psicológicos tienden a acentuar la intensidad del dolor y comprometen la capacidad de un individuo para afrontar el dolor.

1.1.3 *Dolor postoperatorio persistente*

La cirugía es una causa frecuente de dolor persistente.⁴⁹ Afecta de media al 10% de pacientes sometidos a procesos quirúrgicos.^{14,50} Se debe a una combinación de una lesión nerviosa y la aparición de una respuesta inflamatoria.^{51,52} Se cree que las aferencias primarias son, en gran parte, responsables del mantenimiento del dolor persistente y que su activación repetida e intensa induce la aparición de sensibilización periférica y como consecuencia de sensibilización central.⁴² Su aparición puede explicarse por los continuos cambios de neuroplasticidad secundarios a los factores neurotróficos y la interacción entre las neuronas y la microglía, además de los efectos sobre la modulación inhibitoria. La señalización intracelular de la microglía sufre una regulación y activación continuas, lo que promueve la estimulación permanente de las neuronas y, en consecuencia, la percepción del dolor.^{44,53} El DAP severo se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar DPP,^{17,54} existiendo una fuerte correlación, particularmente debido a una lesión nerviosa extensa en el tejido intervenido.^{27,55} Asimismo, la trayectoria del dolor subagudo también tendría relación, poniendo de relevancia la importancia de hacer un seguimiento del dolor más allá del postoperatorio inmediato.⁵⁶ Este seguimiento también es importante para evitar el consumo persistente de opiodes.⁵⁷

El DPP se define como el dolor que persiste durante al menos 3 meses después de la cirugía, que no estaba presente antes o difiere del dolor preoperatorio, y que está localizado en el sitio quirúrgico sin otra causa obvia.^{58,59} Clínicamente se caracteriza por cambios en la sensibilidad al dolor, inicialmente relacionado con la herida quirúrgica y, posteriormente, transformado en un síndrome de dolor complejo que aumenta en intensidad en días, semanas o meses después del procedimiento.⁶⁰

Dependiendo del procedimiento quirúrgico, afecta al 5-75% de los pacientes,^{42,61,62} siendo la afectación muy grave en el 16%.¹⁷ Es una de las principales causas de discapacidad y sufrimiento, interfiere con el sueño, la capacidad funcional y el bienestar emocional, y puede contribuir a la actual epidemia de opiodes,^{63,64} por lo que los pacientes afectados sufren un empeoramiento de la calidad de vida, las capacidades cognitivas, el funcionamiento social y emocional y un mayor uso de la asistencia sanitaria.^{50,65,66} Los costes directos e indirectos medios por paciente pueden alcanzar los 11.846 y 29.617\$, respectivamente.⁶⁵ Coley et al. estimó alrededor de 2000\$ de coste por seguimiento.⁶⁷ Asimismo, el dolor crónico es difícil de tratar. Por todo ello, es imperativo

desarrollar enfoques efectivos para reducir el riesgo de DPP.^{42,68} Teóricamente, si se pudieran evitar los cambios fisiopatológicos que suceden durante la transición del dolor agudo al persistente se podría prevenir o minimizar el desarrollo de este último. Numerosos estudios han intentado prevenir esta transición, pero la evidencia de tratamientos efectivos es limitada.

El DAP severo, dada su vinculación con el desarrollo de dolor persistente,¹⁷ debe ser tratado de forma efectiva para reducir la incidencia de DPP.⁶⁹ La analgesia dirigida a reducir la estimulación nociceptiva y la inflamación que conducen a la sensibilización primaria y secundaria juega un papel importante.²⁷ La base de la analgesia preventiva incluye la analgesia multimodal para reducir el uso de opioides, y la anestesia regional (AR).⁷⁰

La sensibilización central juega un papel mucho más relevante en el desarrollo del dolor posoperatorio de lo que se pensaba anteriormente. Por tanto, hay un interés creciente en el uso de medicamentos que atenúan los estados de hiperalgesia secundaria debido a la sensibilización central además de reducir el consumo de opioides postoperatorios, y reducir el riesgo de desarrollar dolor crónico.⁷¹ Varios de estos compuestos se han convertido en componentes de analgesia multimodal. Estos incluyen los antagonistas del receptor NMDA como la ketamina y la metadona, los ligandos $\alpha 2$ - δ pregabalina y gabapentina y los agonistas $\alpha 2$ -adrenérgicos clonidina y dexmedetomidina.

1.1.4 *Respuesta de Estrés*

La respuesta de estrés a la cirugía es un conjunto de cambios fisiopatológicos que ocurren en respuesta al estímulo quirúrgico. El término describe una respuesta sistémica que involucra una red de cambios constituidos por dos amplias categorías: respuesta neuroendocrino-metabólica y respuesta inflamatoria e inmune (fig. 4).⁷² Sir David Cuthbertson describió por primera vez esta respuesta al observar ciertas alteraciones metabólicas en pacientes tras sufrir lesiones en las extremidades.⁷³ La amplitud y la duración de la respuesta es proporcional a la lesión quirúrgica y al desarrollo de complicaciones.^{37,74}

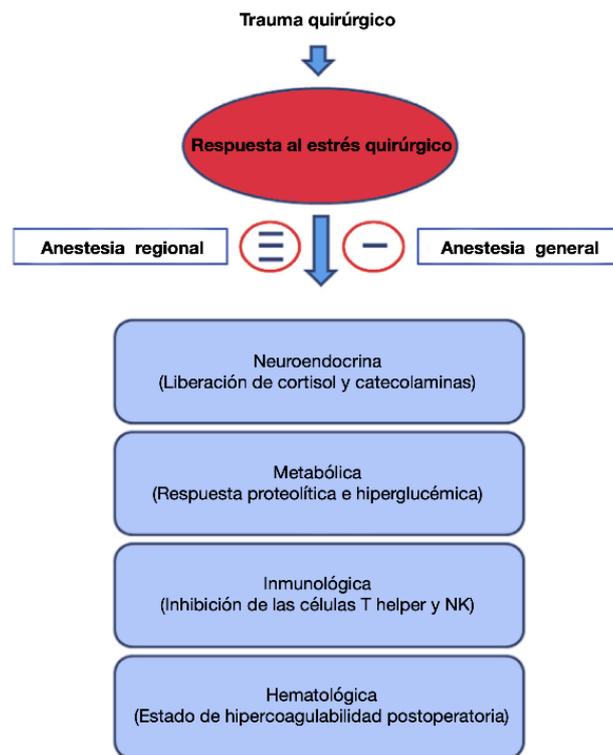


FIGURA 4. Respuesta sistémica secundaria al estrés quirúrgico

Iwasaki M, Edmondson M, Sakamoto A, Ma D. Anesthesia, surgical stress, and "long-term" outcomes.

Acta Anaesthesiol Taiwan 2015;53(3):99-104.

1.1.4.1 Respuesta neuroendocrina

El estímulo quirúrgico, así como los cambios secundarios al procedimiento quirúrgico o la nocicepción activa dos vías iniciales que desencadenan respuestas protectoras en el hipotálamo y la hipófisis: (1) la vía humoral secundaria a la liberación de citoquinas y mediadores proinflamatorios (principalmente IL-1 β , IL-6 y TNF- α) liberados en el área traumatizada que alcanzan la circulación sistémica y atraviesan la barrera hematoencefálica,^{75,76} y (2) la estimulación nociceptiva procedente de neuronas aferentes (fibras A) conducida a través del haz espinotalámico de forma directa y fibras espinoreticulares que activan el eje locus coeruleus-noradrenalina. Ambas vías conducen a la activación de los efectores centrales de la respuesta de estrés, ejes simpático-médulo-adrenal e hipotálamo-hipofisario-adrenal.

La adrenalina se secreta directamente desde la médula suprarrenal y en respuesta a la activación hipotalámica por parte del sistema nervioso simpático (SNS) provocando las respuestas simpáticas rápidas. La activación del SNS incrementa las señales eferentes al músculo liso vascular, lo que aumenta la resistencia vascular sistémica y la presión arterial. El flujo sanguíneo a los órganos que no son prioritarios para la actividad motora

rápida disminuye, como los riñones y el tracto gastrointestinal. La liberación de adrenalina y la activación del SNS da como resultado la estimulación del glucagón y la inhibición de la liberación de insulina por el efecto del SNS sobre los receptores α_2 -adrenérgicos del páncreas y, posteriormente, se produce una disminución de la sensibilidad a la insulina en las células periféricas.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona también se activa, en parte como resultado del aumento de la actividad simpática a nivel renal.⁷⁷ La vasoconstricción de las arteriolas aferentes renales inducida por la adrenalina provoca una reducción del flujo sanguíneo renal, promoviendo la secreción de renina. La renina inicia la conversión de angiotensina I en angiotensina II por el angiotensinógeno, que a su vez estimula la liberación de aldosterona por la corteza suprarrenal.

Las proyecciones del locus coeruleus liberan noradrenalina que activa el núcleo paraventricular, constituido por un grupo de neuronas hipotálamicas con un papel central durante el estrés al liberar la hormona liberadora de corticotropina (CRH),⁷⁸ que activa el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA) y a su vez puede estimular la producción y liberación de noradrenalina en el locus coeruleus, constituyendo un circuito de retroalimentación.^{77,79} Por lo tanto, el hipotálamo coordina la compleja respuesta hormonal al estrés. La CRH estimula la hipófisis anterior para que secrete hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y esta a su vez la secreción de cortisol por las células de la zona fasciculada de la corteza suprarrenal. La actividad normal del eje HHA se caracteriza por un patrón circadiano de liberación de cortisol controlado por el núcleo supraquiasmático del hipotálamo. Sin embargo, ante desafíos como la cirugía se adapta e incrementa la secreción de ACTH y cortisol.⁸⁰ Las concentraciones de ACTH regresan a los niveles basales a las 24 h; sin embargo, las concentraciones plasmáticas de cortisol permanecen elevadas durante al menos 7 días tras una cirugía mayor.⁷⁶

Además, la hipófisis posterior secreta hormona antidiurética (ADH) en respuesta al aumento de la actividad simpática como a la angiotensina II. Su función principal es estimular la inserción de acuaporinas en las paredes del sistema colector renal para favorecer la reabsorción de agua libre por gradiente de concentración de regreso a la médula renal y provoca una reducción del aclaramiento renal de agua libre y un aumento de la concentración de orina. A su vez, la aldosterona y la ADH promueven la retención de sal y agua. Además, la ADH y la angiotensina tienen un efecto vasopresor directo.

Estos cambios juegan un papel en el mantenimiento del volumen sanguíneo y el tono vascular. Así, la retención de líquidos, la oliguria y la acumulación de líquido a nivel extracelular son comunes en el período postoperatorio agudo.

La secreción de la hormona del crecimiento (GH) por la hipófisis anterior aumenta en respuesta a la magnitud de la cirugía. La GH estimula la glucogenólisis hepática y causa resistencia a la insulina.

Otros cambios hormonales asociados con la respuesta al estrés incluyen el aumento de las concentraciones de prolactina y la reducción de las concentraciones de testosterona, tiroxina (T4) y triyodotironina (T3). Estos se normalizan a los pocos días y parece que no tienen un efecto significativo en los resultados funcionales del paciente.

Por lo tanto, las hormonas liberadas debido a esta respuesta de estrés al trauma incluyen adrenalina y noradrenalina (secreción a nivel de los terminales nerviosos presinápticos y la médula suprarrenal), hormona adrenocorticotrópica (ACTH), beta-endorfinas, hormona de crecimiento (GH), prolactina, vasopresina, cortisol, angiotensina II, aldosterona y glucagón.^{29,37,72,81} En circunstancias normales, los altos niveles plasmáticos que alcanzan inhiben su secreción, formando así un mecanismo de retroalimentación negativa. Sin embargo, este mecanismo autorregulatorio se ve interrumpido en la respuesta de estrés, ya que la secreción de citoquinas inhibe la retroalimentación negativa fisiológica.^{74,75,79} Los principales cambios neuroendocrinos secundarios a la respuesta de estrés quirúrgico se resumen en la fig. 5.

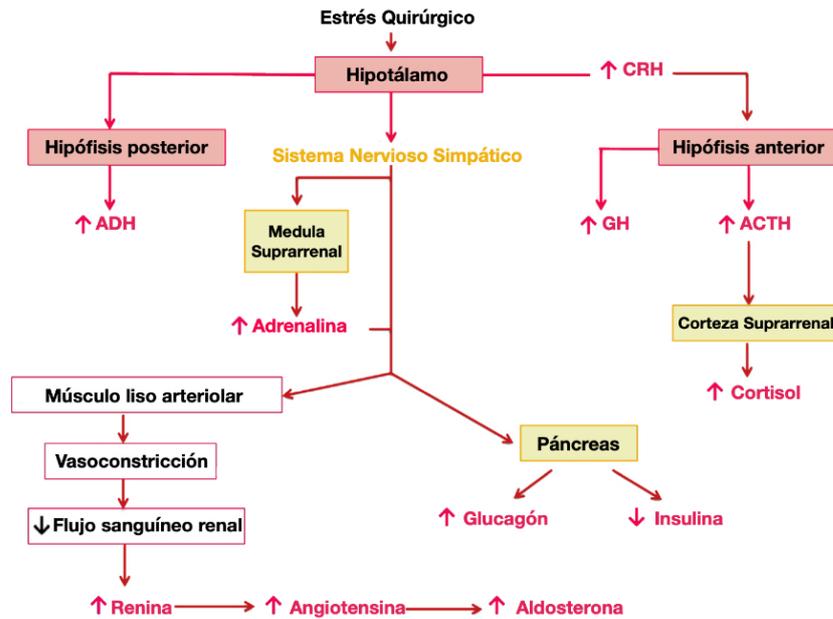


FIGURA 5. Cambios neuroendocrinos secundarios al estrés quirúrgico.

Adaptado de Cusack B, Buggy DJ. Anaesthesia, analgesia, and the surgical stress response. *BJA Educ* 2020;20(9):321-328.

1.1.4.2 Respuesta metabólica

El efecto metabólico secundario a los cambios hormonales es el aumento del catabolismo de las moléculas de almacenamiento de energía (proteólisis, lipólisis, cetogénesis, neoglucogénesis, glucogenólisis y resistencia a la insulina con la consecuente hiperglucemia) lo que moviliza el sustrato necesario para proporcionar energía para la reparación tisular,³⁷ y la retención de sodio y agua para mantener el volumen intravascular. Aunque el papel principal de esta respuesta es promover la curación y la recuperación, este estado hipermetabólico e hiperdinámico sostenido tras una cirugía puede ser perjudicial y conducir a un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y a hipermetabolismo, y se asocia a un peor pronóstico y un mayor riesgo de complicaciones postoperatorias.^{24,82} Así, desencadena eventos fisiopatológicos relacionados con la morbilidad postoperatoria (isquemia cardíaca, como consecuencia de un incremento del trabajo miocárdico, inestabilidad hemodinámica, descompensación renal y pulmonar, reducción de la motilidad del tracto gastrointestinal y espasmo de esfínteres, atrofia muscular, deterioro del sistema inmune con la potencial infección de la herida o cicatrización deteriorada, síndrome de hipercoagulabilidad con incremento de fenómenos trombóticos, trastornos del sueño o depresión, insuficiencia orgánica y hasta la muerte),^{29,37,75,79,81,83} que empobrecen la recuperación y los resultados quirúrgicos,

retrasa la rehabilitación, prolonga la hospitalización y deteriora la capacidad funcional (fig. 6).^{82,83}

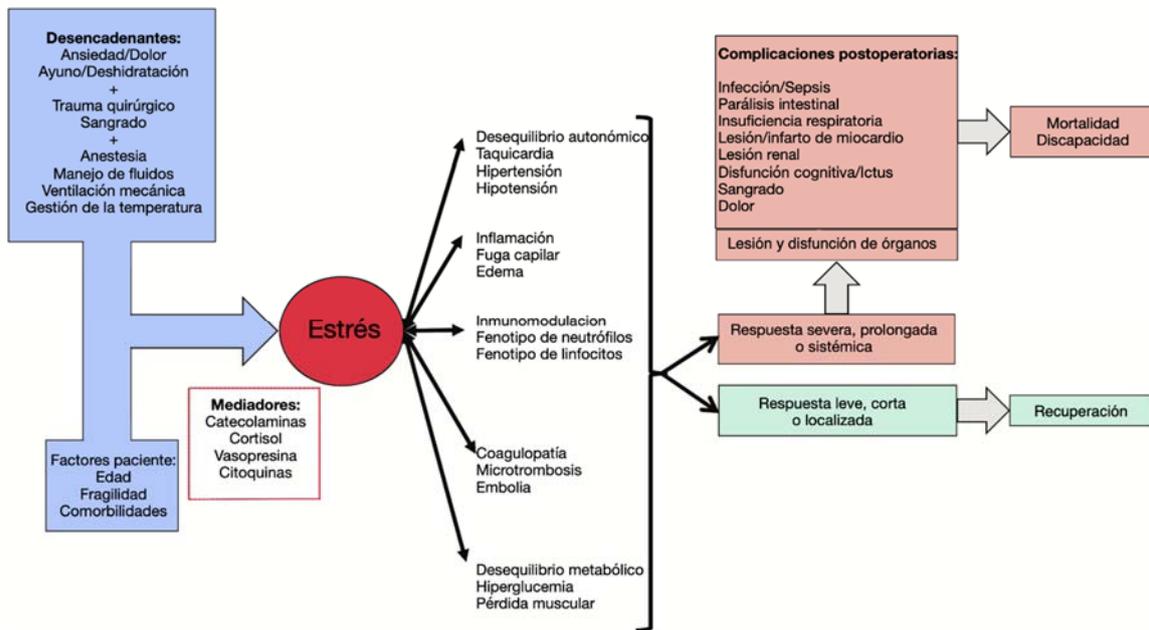


FIGURA 6. Eventos adversos postoperatorios secundarios a la respuesta neuroendocrino-metabólica. Adaptada de Bollen Pinto B, Chew M, Lurati Buse G, Walder B. *The concept of peri-operative medicine to prevent major adverse events and improve outcome in surgical patients: A narrative review. Eur J Anaesthesiol* 2019;36(12):889-903.

1.1.4.3 Respuesta inflamatoria e inmune

El daño tisular tras una cirugía mayor induce una respuesta inmune compleja. Esto se inicia mediante la detección mediada por receptor de compuestos intracelulares específicos liberados por las células dañadas. Estos inducen una cascada inflamatoria, cuyo objetivo final es la reparación de tejidos y la restauración de la homeostasis requerida para la curación adecuada de las heridas y el control de infecciones.⁸⁴ Sin embargo, una respuesta inmune desequilibrada y mal coordinada puede comprometer la recuperación clínica.^{85,86}

El dolor postoperatorio y el estrés neuroendocrino suprimen el sistema inmune junto con otros factores perioperatorios (cirugía, técnica anestésica-analgésica, transfusión de sangre, hipotermia, hipotensión o hiperglucemia).⁸⁷⁻⁸⁹ El período perioperatorio es el momento crítico ya que la inmunosupresión en este momento pueden tener consecuencias perjudiciales a largo plazo.⁹⁰ La figura 7 muestra la interacción entre los diferentes sistemas que tiene lugar como consecuencia del dolor.

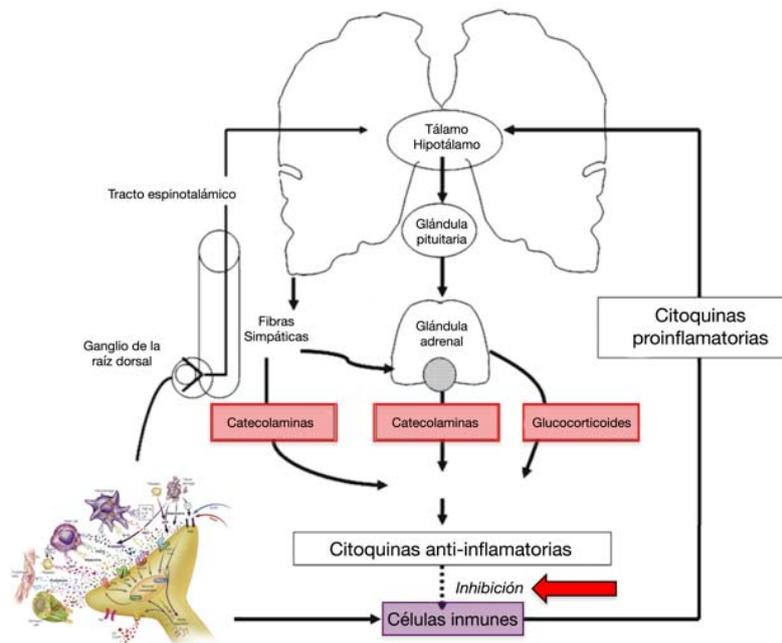


FIGURA 7. Interacción de los sistemas neuroendocrino e inmune por el daño tisular y el dolor.
Adaptada de Kurosawa S, Kato M. Anesthetics, immune cells, and immune responses. J Anesth
2008;22(3):263-77.

La respuesta al estrés quirúrgico involucra tanto al sistema inmunitario innato como adquirido. La respuesta inmunitaria innata se produce de forma temprana. Las células inmunitarias con propiedades fagocíticas capaces de presentar antígenos como los monocitos que se diferencian a macrófagos, neutrófilos y las células Natural Killer (CNK) migran al tejido dañado y producen citoquinas proinflamatorias.⁹¹ Una producción excesiva de mediadores inflamatorios puede causar una SIRS.

Al comienzo de la cascada inflamatoria se producen las citoquinas proinflamatorias IL-6, IL-1b, TNF- α e IL-8 y citoquinas antiinflamatorias IL-4, IL-10, Factor de Crecimiento Transformante β (TGF- β) antagonista del receptor de IL-1 y receptores de TNF solubles (sTNFR1 y sTNFR2) que ayudan a reducir la magnitud y la duración de la respuesta inflamatoria sistémica. Si no existe equilibrio entre ambos tipos, la inmunodeficiencia y la sepsis son más probables.⁹²

El inicio de la respuesta inmunitaria adaptativa mediada por células requiere la interacción entre los linfocitos T y las células presentadoras de antígenos. Las células

presentadoras de antígenos, como los macrófagos, toman antígenos, como las células del tejido dañado en la herida quirúrgica. La causa principal de las respuestas inmunocomprometidas en pacientes quirúrgicos está relacionada con la activación del sistema nervioso autónomo y el eje HHA.^{72,76,93} El sistema inmunitario está integrado con los sistemas nervioso neuroendocrino y autónomo.²⁴ De hecho, los monocitos, los macrófagos y las células T tienen receptores β_2 -adrenérgicos y receptores de glucocorticoides,⁹⁴ que promueven la señalización celular para inhibir la producción de citoquinas por los linfocitos T helper 1 (Th1) como la IL -2 , IL-12 e interferón (IFN) - γ , y para producir citoquinas linfocitos T-helper 2 (Th2), las llamadas “citoquinas antiinflamatorias”, como IL-4 e IL-10.⁹⁵ Aunque estas citoquinas Th2 actúan intrínsecamente para limitar la reacción inflamatoria exagerada por el trauma quirúrgico, la secreción excesiva o incontrolada de citoquinas Th2 con el cambio en el equilibrio Th1:Th2 causa inmunosupresión, lo que lleva a la supresión de las respuesta inmune celular, como aquella mediada por las CNK, las células T citotóxicas, las células dendríticas y las células T-helper.^{24,88,90} Esto se asocia con malos resultados postoperatorios, como deterioro de la cicatrización, infección postoperatoria y sepsis, recidiva oncológica o desarrollo de una insuficiencia multiorgánica.^{96,97} La inmunosupresión comienza a las pocas horas de la cirugía y puede durar varios días. Es proporcional a la extensión del trauma quirúrgico.⁹⁸

Las CNK se activan en respuesta a las citoquinas e inducen la apoptosis de células dañadas, neoplásicas e infectadas por virus. La respuesta neuroendocrina postoperatoria juega un papel potente en la supresión de la función de las CNK.^{88,99} La disminución de la función de las CNK se ha implicado como el principal factor contribuyente asociado con un aumento en las metástasis tumorales y la recurrencia tumoral.¹⁰⁰⁻¹⁰²

Las citoquinas proinflamatorias como IL-1, IL-6 y TNF- α de monocitos, macrófagos y linfocitos activados por el estrés quirúrgico pueden estimular el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.¹⁰³ Por lo tanto, el sistema neuroendocrino, y las citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias, aumentan sinérgicamente sus efectos supresores en el sistema inmunitario perioperatorio desencadenando un ciclo vicioso.²⁴

La fig. 8 muestra un resumen de la respuesta inmunitaria e inflamatoria secundaria a la lesión tisular.

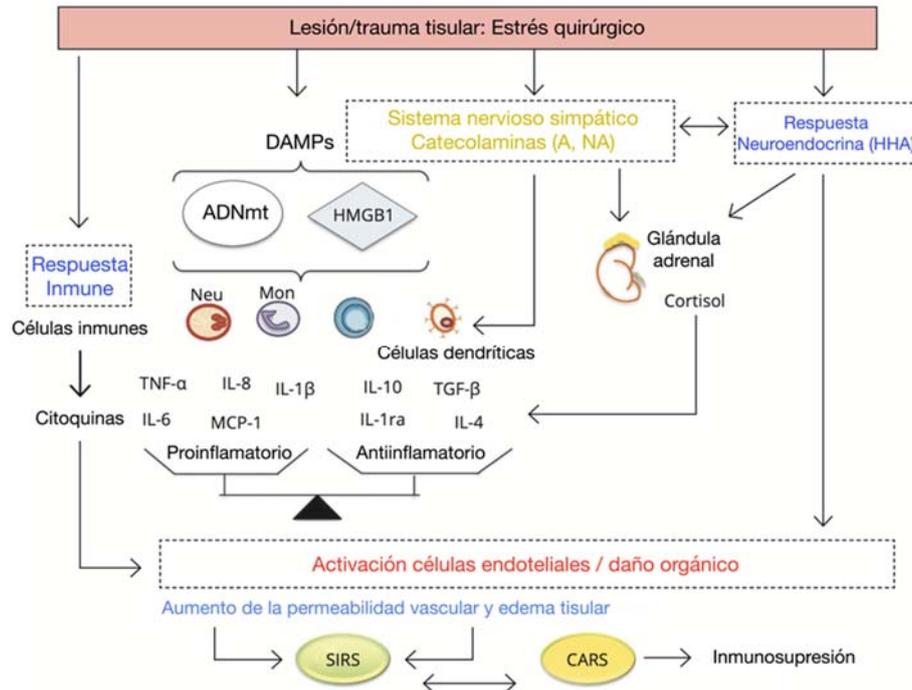


FIGURA 8. Respuesta inmunitaria e inflamatoria secundaria al estrés quirúrgico. La respuesta inmune inflamatoria inicial dirigida al daño tisular puede conducir al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) o, más tarde, al síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria (CARS). HMGB1: "proteínas de alta movilidad del grupo 1"; ADNmt: ADN mitocondrial. A: adrenalina; NA: noradrenalina; Neu: neutrófilos; Mon: monocitos. Modificado de Boavista Barros Heil L, Leme Silva P, Ferreira Cruz F, Pelosi P, Rieken Macedo Rocco P. Immunomodulatory effects of anesthetic agents in perioperative medicine. *Minerva Anestesiol* 2020;86(2):181-195.

La respuesta de fase aguda a la lesión e inflamación del tejido es un aumento en la concentración de proteínas séricas llamadas "proteínas de fase aguda" y es un componente de la inmunidad innata temprana. Las proteínas de fase aguda son un gran grupo de proteínas producidas por los hepatocitos en respuesta a la estimulación por citoquinas, especialmente IL-6. Entre ellas se encuentran la proteína C reactiva (PCR), fibrinógeno, dímero D y α_2 -macroglobulina, y se acompañan de fiebre, granulocitosis y reducción de proteínas de transporte, como albúmina y transferrina. La recuperación postquirúrgica se ha controlado mediante la concentración de marcadores sanguíneos, como cortisol, IL-6, recuento de glóbulos blancos y PCR. Solo las concentraciones de IL-6 y PCR se asocian consistentemente con la magnitud del estrés quirúrgico. La PCR se puede monitorizar tras cirugía mayor como indicador temprano de infección o inflamación excesiva.¹⁰⁴

El dolor postoperatorio tiene efectos inmunomoduladores negativos.^{89,105} El manejo apropiado del dolor perioperatorio es primordial para evitarlo.¹⁰⁶ Los opioides aún constituyen un papel central en el manejo del dolor. Sin embargo, excepto la buprenorfina y el tramadol,¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ aunque disminuyen la respuesta de estrés y el dolor, pueden afectar la función inmune innata y adaptativa.^{89,94} Su efecto es dependiente de la dosis y del tiempo.^{110,111} Los opioides se han asociado con la inhibición de los macrófagos y las CNK, la migración de neutrófilos y la producción alterada de citoquinas.^{24,110,112-115} De hecho, el uso de opioides se ha asociado con un mayor riesgo de neumonía,^{116,117} deterioro de curación de heridas¹¹⁸ o recurrencia del cáncer.^{89,101,119,120} Los mecanismos inmunosupresores de los opioides todavía no han sido identificados. Varios mecanismos y sitios de acción propuestos incluyen una acción directa sobre la célula inmune,^{121,122} la modulación del eje HHA y la actividad simpática y la modulación inmune central.^{88,94} Pese a todo ello, actualmente no hay pruebas suficientes que respalden un cambio en la práctica clínica.^{24,123} Son necesarios ensayos controlados aleatorizados en este campo.¹²⁴

Por lo tanto, la alteración o supresión del sistema inmune durante el período perioperatorio provoca complicaciones postoperatorias, como infecciones, trastornos de cicatrización de heridas, disfunción orgánica, complicaciones cardiovasculares, posiblemente deterioro cognitivo o recidiva tumoral que afectan a los resultados a largo plazo.^{86,125} Estas consecuencias son especialmente importantes en el paciente frágil ya comprometido.^{86,126}

Los programas de recuperación intensificada (ERAS) se basan en estos conceptos.¹²⁷ Su aplicación se ha convertido en el estándar de oro en la práctica quirúrgica contemporánea con el objetivo de reducir la respuesta de estrés, acelerar la recuperación e incorporación a las actividades diarias. El uso de analgesia multimodal es un postulado de los protocolos ERAS para la eliminación o reducción del uso de opioides y la consiguiente promoción de la movilización temprana, la motilidad intestinal, la prevención de náuseas y vómitos y las consecuencias a largo plazo del uso de opioides.¹²⁸ Por lo tanto, se trata de implementar estrategias de atención perioperatoria multimodal y multidisciplinar mediante la incorporación de guías y protocolos de atención estandarizados que tienen como objetivo principal controlar el dolor postoperatorio y la inflamación mediante regímenes analgésicos multimodales para disminuir las necesidades de opioides y así limitar los resultados adversos secundarios a la disfunción orgánica en el contexto del estrés quirúrgico.^{37,82,83,129-131} Se ha demostrado que los

programas ERAS reducen significativamente las complicaciones postoperatorias, mejoran la recuperación funcional, acortan la estancia hospitalaria y supone un ahorro de costes (fig. 9).¹³²

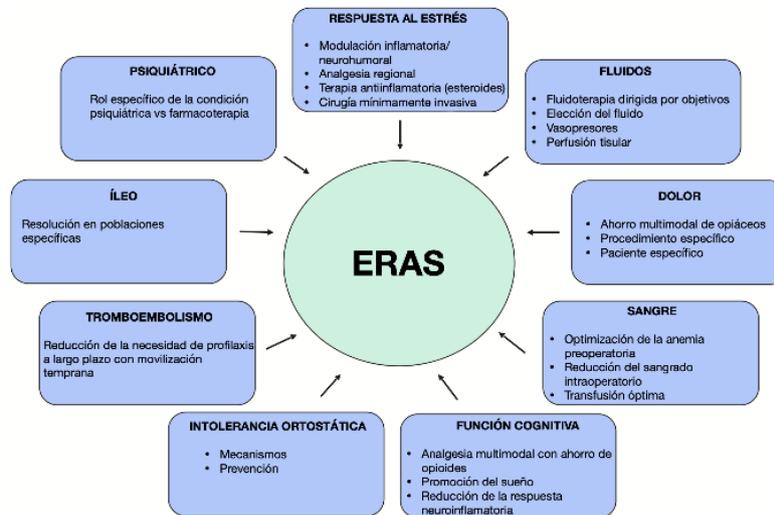


FIGURA 9. Factores fisiopatológicos considerados en los programas de recuperación intensificada.
 Imagen extraída de Kehlet H. *Enhanced postoperative recovery: good from afar, but far from good?*
Anaesthesia 2020;75 Suppl 1:e54-e61.

Reducir el consumo de los opioides minimiza sus efectos adversos dosis dependientes,^{133,134} sus efectos perjudiciales en la recuperación,^{135,136} su contribución a la "epidemia de opioides" en países occidentales,¹³⁷ su efecto nocivo en la función endocrina e inmunitaria a largo plazo,¹³⁸ y los costes hospitalarios derivados.^{74,139,140}

Las técnicas de AR mejoran los resultados del paciente sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores al reducir la morbilidad postoperatoria y la duración de la recuperación. Los anestésicos locales (AL) tienen efectos antiinflamatorios al actuar directamente sobre las células polimorfonucleares, macrófagos y monocitos, disminuyendo su adherencia, migración y acumulación en el sitio de la inflamación.¹⁴¹ Estudios in vitro han determinado que la lidocaína y la bupivacaína redujeron mediadores proinflamatorios, permeabilidad microvascular y formación de edema así como la preservación de la integridad de la barrera endotelial.²⁴

El estándar actual de atención en el tratamiento del dolor posoperatorio es una analgesia multimodal preventiva, procedimiento y paciente específica ¹⁴² (fig. 10).

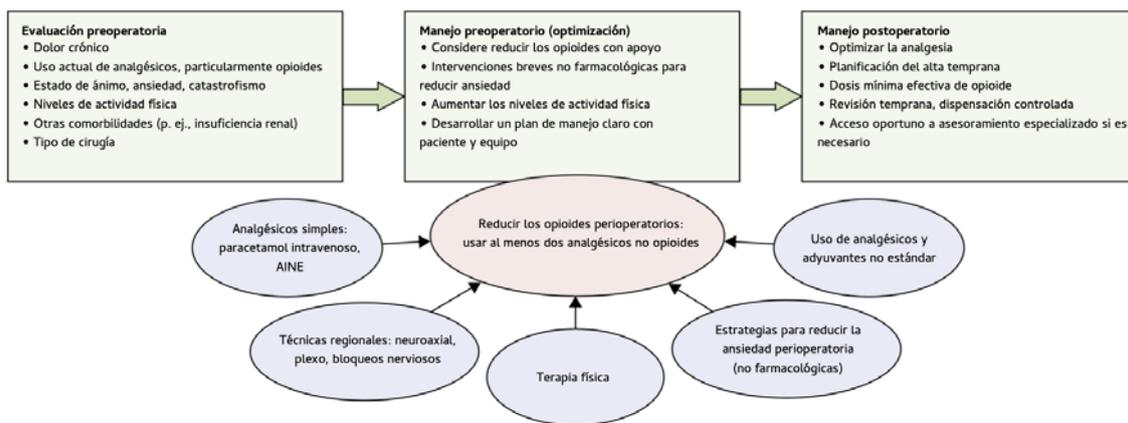


FIGURA 10. Analgesia multimodal en el seno de programa de recuperación intensificada.

1.1.5 Analgesia multimodal

La analgesia multimodal es un término que hace referencia a la combinación de diferentes fármacos o técnicas analgésicas, cada uno con mecanismos de acción diferentes y dirigidos a dianas específicas o receptores dentro de las vías nociceptivas y neuropáticas con el objetivo de reducir la excitabilidad neuronal, lo que permite un control más efectivo del DAP, confiere un efecto ahorrador de opioides y la reducción de sus efectos adversos, reduce la respuesta al estrés quirúrgico y bloquea los mecanismos que causan el DPP, lo que permite acelerar la recuperación y posiblemente los costes hospitalarios.¹⁴³ La misma es el pilar de los protocolos de anestesia ahorradora de opioides o sin opioides (OFA). Esta práctica persigue metas comunes,^{136,144} y parece que igualmente reduce eventos adversos en el postoperatorio.^{145,146}

La combinación de diferentes tipos de analgésicos proporciona efectos aditivos, y posiblemente sinérgicos al bloquear diversas dianas farmacológicas, con menos efectos secundarios con respecto al uso de dosis más altas de cualquier agente aislado. Este enfoque se complementa con técnicas de anestesia local y regional, que en la mayoría de los casos son la técnica primaria del esquema multimodal. La tabla 3 muestra los fármacos y técnicas empleadas habitualmente en regímenes de analgesia multimodal.

TABLA 3. Abordajes analgésicos sugeridos para la analgesia multimodal para reducir el uso de opioides. Ca²⁺=calcio. COX=ciclooxigenasa. GI=gastrointestinal. Na⁺=sodio. NMDAR = receptor de N-metil-D-aspartato. AINE = medicamentos antiinflamatorios no esteroideos. APC = analgesia controlada por la paciente.

Analgésico/Técnica	Mecanismo	Comentarios
ANALGÉSICOS		
Paracetamol	Posiblemente inhibición central de la producción de prostaglandinas mediada por COX	Evidencia de alta calidad sobre el beneficio analgésico del paracetamol intravenoso y los escasos efectos ahorradores de opioides
AINEs	Inhibición de las enzimas COX para reducir las citoquinas y quimiocinas inflamatorias	Problemas potenciales con disfunción renal e irritación GI
FÁRMACOS ANTINEUROPÁTICOS Y ANALGÉSICOS NO ESTÁNDAR		
Gabapentina; pregabalina	Inhibición de los canales de Ca ²⁺ presinápticos	No está claro la dosis óptima, el momento y la duración
Ketamina; magnesio	Inhibición de R NMDA	Es poco probable que sea suficiente de forma aislada
Dexmedetomidina; clonidina	agonista adrenérgico α_2	Sedante; hipotensión postural
Esteroides	Reducir la respuesta inflamatoria a la cirugía.	Considere el efecto sobre la función inmune
Lidocaína intravenosa	Bloqueo de canales de Na ⁺	Evidencia de calidad baja a moderada de reducción del dolor, pero informes variables de efectos sobre el uso de opioides
TÉCNICAS INVASIVAS		
Bloqueos nerviosos con anestesia local	Bloqueo de potenciales de acción a través del bloqueo de canales de Na ⁺	La extensión depende del tipo de AL utilizado, dosis, volumen, vía, etc.; técnicas de inyección única, basadas en catéter o basadas en infusión o APC

El desarrollo de técnicas analgésicas dirigidas a los diversos niveles nociceptivos es vital en la prevención y el tratamiento de la DPP. Estas técnicas funcionan en conjunto para reducir la excitabilidad de las neuronas involucradas en las vías nociceptivas a nivel central y periférico.^{18,27} Los métodos multimodales perioperatorios deben disminuir la nocicepción y la sensibilización primaria y secundaria para minimizar la incidencia de desarrollo de dolor crónico.²⁷ Abordar la sensibilización tanto periférica como central después de la incisión quirúrgica conduce a una mejor analgesia con menores necesidades de opioides y menos efectos secundarios derivados. Pese a ello, la evidencia actualmente disponible no permite hacer recomendaciones para prevenir específicamente el DPP.^{147,148} Sin embargo, es común utilizar técnicas regionales, un AINE, paracetamol, y un opioide de rescate. Otros componentes como la ketamina y los agonistas alfa-2

adrenérgicos se utilizan en indicaciones específicas. La tabla 4 muestra las dianas y factores de riesgo de DPP susceptibles de tratamiento.

TABLA 4. Dianas analgésicas y factores de riesgo de dolor crónico postoperatorio susceptibles de intervención. $\alpha 2$ - δ Cav: subunidad $\alpha 2$ - δ canales de calcio voltaje dependientes.

Dianas y factores de riesgo	Intervención
Lesión de nervio periférico	Cirugía de protección nerviosa
Activación de nervios periféricos	Anestesia regional Ligandos $\alpha 2$ - δ Cav (gabapentina, pregabalina)
Respuesta inflamatoria local e inflamación neurogénica	Anestesia regional Antiinflamatorios (COX-2, AINE, paracetamol)
Sensibilización de nervios periféricos y actividad ectópica continua	Anestesia regional Ligandos Cav $\alpha 2$ - δ (gabapentina, pregabalina)
Cambios en la expresión génica en el ganglio de la raíz dorsal	Anestesia regional Corticosteroides (dexametasona) Antiinflamatorios (COX-2, AINE)
Sensibilización central	Anestesia regional Antagonistas de los receptores NMDA (ketamina, magnesio, dextrometorfano, memantina) Corticosteroides Agonistas de los receptores adrenérgicos α -2 (clonidina, dexmedetomidina) Agonistas de los receptores de opioides
Facilitación descendente desde el tronco encefálico	Anestesia regional Antiinflamatorios (COX-2, AINE) Paracetamol
Sistema límbico e hipotálamo	Intervenciones conductuales Antidepresivos Ansiolíticos
Procesamiento del dolor cortical	Anestesia regional Evaluación y preselección Red de soporte Expectativas adecuadas Discusión sobre la analgesia multimodal

A continuación, se presentan diferentes fármacos de acción analgésica y organizados según su nivel diana de la vía nociceptiva.

1.1.5.1 Periferia

1.1.5.1.1 Antiinflamatorios no esteroideos

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son inmunomoduladores y analgésicos al reducir la conversión de ácido araquidónico a PG por la COX. Este control del proceso inflamatorio reduce la sensibilización periférica y central. Así, los AINE e inhibidores de la COX-2 proporcionan analgesia en el sistema nervioso periférico y

central, y reducen el consumo de opioides y sus efectos secundarios, todos requisitos de analgesia multimodal. Los inhibidores COX-2 también previenen la degradación de endocannabinoides con efecto antinociceptivo ²⁷, al reducir la liberación de neuroestimuladores como el glutamato. Asimismo, los AINEs interrumpen la respuesta al estrés quirúrgico y pueden reducir las concentraciones séricas de los marcadores inflamatorios factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), TNF- α e IL-1 β ¹⁴⁹. El exceso de producción de PG es clave en varios eventos oncológicos ¹⁵⁰, por lo que los AINE son beneficiosos en el tratamiento y la prevención del cáncer ¹⁵¹. Sin embargo, el uso a largo plazo puede tener un impacto negativo ^{152,153}.

El efecto de los AINE se puede potenciar mediante la adición de paracetamol, ya que la combinación de ambos es más eficaz. ^{52,128,154-156}

1.1.5.1.2 Glucocorticoides

Los glucocorticoides bloquean la expresión de citoquinas proinflamatorias, cuya secreción derivada de una lesión nerviosa está involucrada en el desarrollo y mantenimiento de la sensibilización central. Además, inducen la expresión de citoquinas antiinflamatorias, reducen la síntesis de PG, inhiben la activación glial y tienen un efecto directo sobre las corrientes de calcio dependientes del voltaje en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal ¹⁵⁷. La dexametasona en dosis superiores a 0,1 mg/kg es un complemento eficaz en las estrategias multimodales para reducir el DAP y el consumo de opioides tras la cirugía. ^{158,159} La evidencia actual no destaca ningún problema de seguridad con respecto al uso de glucocorticoides perioperatorios ^{160,161}.

1.1.5.1.3 Lidocaína intravenosa

La lidocaína es un AL amida con propiedades analgésicas, antihiperalgésicas y antiinflamatorias. Así, mejora la calidad de la recuperación postoperatoria y la reducción del consumo de remifentanilo intraoperatorio en pacientes sometidos a cirugía electiva bajo anestesia general (AG) ¹⁶² y podría ayudar a prevenir la DPP tras procedimientos quirúrgicos, ¹⁶³ mientras que su efecto sobre la intensidad del DAP, necesidades de opioides, duración de la estancia hospitalaria y náuseas posoperatorias no está claro. ^{164,165}

1.1.5.2 *En la médula espinal*

Durante la transición del DAP al DPP, la activación de los receptores NMDA juega un papel crítico en la fisiopatología de la sensibilización central. El bloqueo de los receptores de NMDA con antagonistas como la ketamina, magnesio, o la metadona podría ser eficaz para reducir la intensidad del dolor y la sensibilización central.

1.1.5.2.1 *Ketamina*

La ketamina es un antagonista no competitivo del receptor NMDA con propiedades anestésicas, analgésicas, antihiperalgésicas y antiinflamatorias.⁶¹ La ketamina intravenosa como complemento analgésico de la AG disminuye la intensidad del dolor y los requerimientos de opiáceos en un corto período de tiempo tras la cirugía aunque puede aumentar la tasa de eventos adversos psicomiméticos ¹⁶⁶⁻¹⁶⁹. Parece tener un efecto positivo en el desarrollo de DPP al prevenir la sensibilización central.^{170,171} Los subgrupos de pacientes (p. ej., pacientes con dolor crónico o dependientes de opioides) podrían ser los principales beneficiarios de su uso.^{170,172}

Los metanálisis apoyan el uso de infusiones intravenosas perioperatorias de ketamina en dosis bajas (en el rango de 0,1 mg/kg/h) con un efecto analgésico ahorrador de opioides y una reducción de sus efectos secundarios como náuseas y vómitos posoperatorios.^{14,167,173}

Los beneficios de la ketamina se observan fundamentalmente en pacientes sometidos a cirugía mayor con DAP intenso (Escala Visual Analógica [EVA] >7) o intratable.¹⁴ Además reducen el desarrollo de hiperalgia inducida por opioides como el remifentanilo.^{174,175} Evidencia adicional apoya el uso de ketamina durante más de 24 horas en el perioperatorio como tratamiento preventivo para el DPP ¹⁷¹.

Hallazgos similares han sido encontrado con la infusión perioperatoria de magnesio que también debe ser considerado como antagonista de los receptores NMDA ¹⁷⁶.

1.1.5.2.2 *Nefopam*

El nefopam es un fármaco analgésico no opioide de acción central con propiedades analgésicas y antihiperalgésicas moderadas. Se utiliza habitualmente para el dolor

posoperatorio agudo.¹⁵⁶ Sus mecanismos de acción implican la inhibición de la recaptación de serotonina, noradrenalina y dopamina.¹⁷⁷ El nefopam puede ser considerada como terapia de primera línea para la prevención de la DPP, si bien se necesitan ensayos más grandes para confirmar estos resultados.¹⁷⁸

1.1.5.2.3 Gabapentinoides

Los anticonvulsivantes gabapentina y pregabalina reducen la neurotransmisión nociceptiva mediante un potente bloqueo de las subunidades $\alpha 2\text{-}\delta$ de los canales de calcio dependientes de voltaje. Se recomiendan como tratamiento de primera línea para el dolor neuropático crónico.¹⁷⁹ Numerosos estudios y revisiones han concluido que reducen la intensidad del DAP y el consumo de opioides y han demostrado tener un efecto sobre la sensibilización inducida quirúrgicamente. Este efecto beneficioso se puede lograr con una sola dosis preoperatoria. Para ambos compuestos existen diferentes metanálisis que apoyan su papel como componente de la analgesia multimodal^{180,181}. Su efecto ansiolítico también debe tenerse en cuenta y podría ser un factor beneficioso adicional¹⁸². Sin embargo, recientemente se ha cuestionado el uso generalizado de ligandos $\alpha 2\text{-}\delta$ en este contexto, debido a sospechas de falta de eficacia^{147,181,183-188} y preocupaciones sobre su seguridad ya que existe mayor riesgo de depresión respiratoria cuando se combinan con opioides.^{189,190} Es posible que la pregabalina pueda reducir el riesgo de DPP neuropático, pero se dispone de pocos estudios, generalmente pequeños y con un alto grado de heterogeneidad, por lo que se precisan más estudios para aclarar ese punto.⁶¹

1.1.5.2.4 Antidepresivos

Dichos fármacos incluyen inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ej. escitalopram), inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (ej. duloxetine y venlafaxina) y antidepresivos tricíclicos (ej. amitriptilina). El principal mecanismo analgésico de estos fármacos es el aumento de la concentración espinal de neurotransmisores críticos en la modulación.^{191,192} Son un componente central en la terapia del dolor crónico,¹⁹³ al estimular la vía descendente moduladora de la transmisión nociceptiva en la médula espinal y producen efectos antihiperalgésicos tras lesiones nerviosas,¹⁹⁴ lo que lo hace interesante para la prevención del dolor crónico neuropático posquirúrgico. Sin embargo, dada la imprecisión de los resultados en la clínica, la mayoría

de la literatura disponible no respalda el uso clínico de antidepresivos para la prevención del DPP a excepción de casos individualizados ^{142,192}.

1.1.5.3 *A nivel supraespinal*

Existe un fuerte vínculo entre la expectativa preoperatoria individual, el estado psicológico y la intensidad del DAP.⁴ Los pacientes con estrés psicosocial son más propensos al desarrollo de dolor crónico. El enfoque biopsicosocial es útil en pacientes con alto riesgo de desarrollar DPP.¹⁸ Aunque la evidencia es limitada, la identificación de los factores de riesgo, el abordaje multimodal temprano y la intervención biopsicosocial juegan un papel importante para reducir el riesgo de desarrollar dolor crónico.^{18,195}

1.1.6 *Anestesia Regional*

La AR es un conjunto de técnicas consistentes en la administración de AL a nivel de la herida quirúrgica, el nervio periférico o la médula espinal y tienen como objetivo bloquear las aferencias nociceptivas reduciendo el DAP y así la neuroplasticidad central.

Las técnicas regionales siguen siendo la herramienta central de los esquemas de analgesia multimodal para prevenir el DAP, ya que bloquean las vías que conducen la nocicepción inducida quirúrgicamente en múltiples niveles y podrían controlar la activación y sensibilización inducidas por las lesiones del sistema nervioso periférico y central con una excelente eficacia analgésica y con efectos adversos limitados.^{19,70}

La AR puede desempeñar un papel clave en la prevención del DPP al modular la señalización del dolor creada por una incisión quirúrgica.⁴ Los mecanismos sugeridos incluyen (1) bloqueo de los impulsos nerviosos nociceptivos transmitidas a la médula espinal y a los centros nociceptivos supraespinales y corticales, evitando así la sensibilización del sistema nervioso central,¹⁹⁶ (2) regulación de las señales de las células gliales, (3) minimización de la plasticidad neuronal,¹⁹⁶ (4) propiedades antiinflamatorias de los AL que pueden disminuir la sensibilización, la activación ectópica de las neuronas, la activación de neutrófilos y la expresión de citoquinas y otros mediadores inflamatorios,^{196,197} y (5) control del dolor sin la dependencia de los opioides.¹⁹⁸ La administración de dosis altas de opioides intraoperatorios, fundamentalmente el

remifentanilo, pueden aumentar las puntuaciones de DAP y el consumo de analgésicos, probablemente como consecuencia de la hiperalgesia inducida por opioides (fig. 11) cuyos mecanismos incluyen la activación de los receptores NMDA y la intensificación de la reacción inflamatoria glial secundaria a la lesión tisular.^{74,122,135,199-201} Varios estudios han demostrado una asociación entre la extensión de la hiperalgesia y el desarrollo de DPP.^{202,203} Pese a ello, el papel de la hiperalgesia inducida por opioides en el contexto del desarrollo del DPP ha sido poco investigada.^{135,204,205}

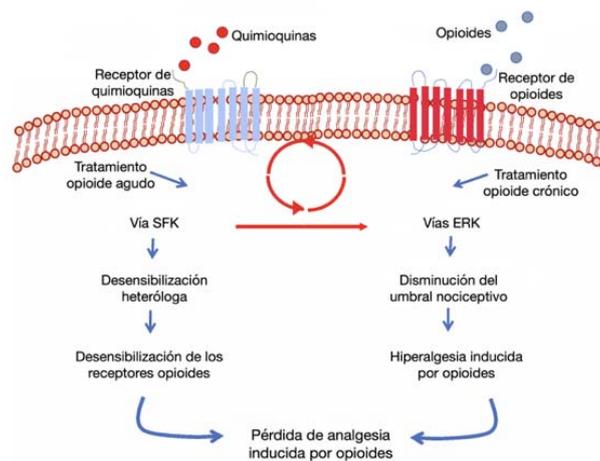


FIGURA 11. Hiperalgesia inducida por opioides. Interacción funcional entre receptores de quimioquinas y receptores opioides.

El tratamiento agudo (a corto plazo) y crónico (a largo plazo) con opioides puede involucrar vías de señalización de quimioquinas. La unión de quimioquinas a sus receptores da como resultado una desensibilización heteróloga de los receptores opioides por activación de la quinasa de la familia Src (SFK), lo que lleva a la pérdida de la analgesia inducida por opioides. El tratamiento a largo plazo con opioides induce la activación de la quinasa regulada por señales extracelulares (ERK), lo que disminuye el umbral nociceptivo y produce hiperalgesia inducida por morfina y pérdida aparente de la analgesia inducida por opioides. La activación de SFK también puede causar hipersensibilidad al dolor a través de un vínculo directo con la vía ERK²⁰⁰

Aunque la mayoría de los metanálisis sugieren un beneficio²⁰⁶⁻²⁰⁹, la evidencia de la eficacia de la AR frente al DPP aún es mixta,^{210,211} posiblemente debido a varias razones: (1) la heterogeneidad metodológica de los diferentes estudios en cuanto a perfiles de riesgo del paciente quirúrgico, técnicas y fármacos empleados,⁷⁰ (2) la transición del dolor agudo al crónico es un proceso complejo, que involucra múltiples mecanismos y diferentes niveles: periferia, médula espinal y estructuras supraespinales, por lo que es

poco probable que una sola intervención tenga un impacto importante, (3) todos estos procesos (impulsos nociceptivos, sensibilización periférica y central, respuesta inflamatoria, etc.) no acaban al final de la cirugía, ni en los primeros días postoperatorios, donde se centran la mayoría de las intervenciones; es importante maximizar los beneficios de cualquier estrategia analgésica continuando el tratamiento en el postoperatorio mientras persista el estímulo sensibilizante,¹⁴ y (4) la inclusión de pacientes se realiza en función de la cirugía a la que se someten sin realizar una estratificación de los factores de riesgo individuales.

Varios estudios han determinado el beneficio del uso de AR y AL para disminuir la incidencia de dolor posoperatorio crónico (Tabla 5). El número de sujetos con dolor persistente tras 3 meses postcirugía fue significativamente menor en la AR en comparación con la analgesia sistémica en la toracotomía (OR, 0,44; IC del 95 %, 0,29-0,65, $P < 0,001$), cirugía mamaria (OR, 0,46; IC 95 %, 0,29-0,72, $P < 0,001$); y cesárea (OR, 0,44; IC 95 %, 0,27-0,72, $P < 0,001$), por lo que la AR podría tener una relación independiente con el DPP más de 3 meses después de la toracotomía, la cirugía mamaria y la cesárea. Los resultados son similares al metanálisis de Weinstein et al.²⁰⁷. El bloqueo epidural mostró en las toracotomías la mayor eficacia, equivalente a los bloqueos paravertebrales²¹²⁻²¹⁴ mientras que otras modalidades, como la infiltración continua de la herida y el bloqueo de los nervios intercostales, fueron menos eficaces.²¹⁵ En general, la AR se asocia a una reducción del dolor posoperatorio crónico (OR 0,46 [IC del 95 %: 0,28–0,78, $p = 0,004$]).²¹⁶

TABLA 5. Ensayos clínicos que han evaluado la eficacia de técnicas regionales frente a la terapia convencional. *Adaptada de Chen YK, Boden KA, Schreiber KL. The role of regional anaesthesia and multimodal analgesia in the prevention of chronic postoperative pain: a narrative review. Anaesthesia 2021;76 Suppl 1:8-17.*

Estudios que favorecen AR o AL, diferencias significativas	Estudios que favorecen AR o AL, no diferencias significativas	Estudios que no mostraron diferencias o favorecieron la terapia convencional
Cirugía de mama		
Kendall et al. 2018 ²¹⁷	Karmakar et al. 2014 ²¹⁸	Al Ja'bari et al. 2019 ²¹⁹
Strazisar et al. 2014 ²²⁰	Lee et al. 2013 ²²¹	Albi-Feldzer et al. 2013 ²²²
Strazisar and Besic 2013 ²²³	Ibarra et al. 2011 ²²⁴	Baudry et al. 2008 ²²⁵
Grigoras et al. 2012 ²²⁶	Terkawi et al. 2015 ²²⁷	Fassoulaki et al. 2001 ²²⁸
Kairaluoma et al. 2006 ²²⁹	Fassoulaki et al. 2005 ²³⁰	
Fassoulaki et al. 2000 ²³¹		
Toracotomía		
Borys et al. 2020 ²¹⁴	Comez et al. 2015 ²³²	Liu et al. 2015 ²¹⁵
Lu et al. 2008 ²³³	Can et al. 2013 ²³⁴	Katz et al. 1996 ²³⁵
	Ju et al. 2008 ²³⁶	
	Senturk et al. 2002 ²³⁷	
Cirugía cardiaca		
	Vrooman et al. 2015 ²³⁸	Dogan et al. 2016 ²³⁹
Reparación de hernia inguinal		
Mounir et al. 2010 ²⁴⁰		Kurmann et al. 2015 ²⁴¹
		Theodoraki et al. 2019 ²⁴²
Laparotomía		
Lavand'homme et al. 2005 ²⁴³	Katz and Cohen 2004 ²⁴⁴	
Cesárea		
Shahin and Osman 2010 ²⁴⁵	McKeen et al. 2014 ²⁴⁶	Loane et al. 2012 ²⁴⁷
	Bollag et al. 2012 ²⁴⁸	
	Lavand'homme et al. 2007 ²⁴⁹	

La infusiones continuas de AL en la herida quirúrgica redujeron el dolor posoperatorio durante el reposo y la movilización en diferentes momentos, aumentó la satisfacción relacionada con la analgesia, acortó la recuperación de la función intestinal y redujo las náuseas y los vómitos posoperatorios en comparación con el grupo placebo, especialmente para la cirugía de laparotomía,²⁵⁰ pero los resultados sobre su efecto en el desarrollo de DPP son contradictorios. Capdevila et al.²⁵¹ demostraron que una infusión continua de AL en el seno de la herida durante 72 horas disminuyó la incidencia de DPP en el primer mes y optimizó la calidad de vida a los 3 meses después tras nefrectomía abierta en comparación con la analgesia epidural torácica o la analgesia controlada por el paciente con opioides.

Los bloqueos de la pared abdominal son tan efectivos como la analgesia epidural torácica para el manejo del dolor, pero con una menor estancia hospitalaria y una mejor recuperación.²⁵²

El bloqueo del plan transversal del abdomen (TAP) bloquea los nervios espinales torácicos inferiores y lumbar superior (T7-L1) mediante la inyección de AL en el plano fascial superficial al músculo abdominal transversal. El bloqueo TAP puede desempeñar un papel importante en el tratamiento del dolor después de la cirugía abdominal al reducir tanto las puntuaciones de dolor como el consumo de morfina durante 24 horas.²⁵³ El bloqueo TAP podría reducir el DPP pero todavía no existe suficiente evidencia.²⁵⁴

La anestesia epidural y el bloqueo paravertebral pueden prevenir el DPP después de una toracotomía y una cirugía de cáncer de mama respectivamente en aproximadamente una de cada cuatro o cinco pacientes tratados.²⁰⁸ Una revisión Cochrane de 2018 mostró los beneficios de la AR en cirugías no ortopédicas, encontrándose una reducción en el desarrollo de DPP en cirugía de mama, cirugía de tórax abierta y cesáreas.²⁰⁷

El uso de AR y neuroaxial es prometedor para reducir el riesgo de DPP, pero se requieren estudios que examinen su eficacia dentro de protocolos multimodales.

1.1.7 *Tratamiento procedimiento específico*

El tipo y la ubicación de la incisión determina diferentes estados de dolor. Así, los analgésicos pueden tener diferente eficacia en diferentes entornos quirúrgicos.²⁵⁵ Los protocolos de manejo del dolor postoperatorio pueden optimizarse examinando la evidencia de los riesgos y beneficios específicos por procedimiento de las diferentes intervenciones. La analgesia multimodal tiene que ser específica del procedimiento para poder integrarla con éxito en los protocolos ERAS.²⁵⁶ Estas observaciones han llevado al desarrollo del concepto de manejo del dolor posoperatorio específico al procedimiento.^{15,257} La iniciativa PROSPECT (www.postoppain.org) ha desarrollado pautas basadas en la evidencia para prevenir y tratar el dolor posoperatorio en el seno de estrategias de analgesia multimodal tras procedimientos quirúrgicos específicos, superando así las limitaciones de las guías genéricas. Estas últimas contribuyen a la amplia variabilidad en la práctica clínica, incluso para procedimientos quirúrgicos comunes; y, en particular, la mala utilización de las técnicas de AR a pesar del respaldo de un nivel de evidencia fuerte.²⁵⁸

1.1.8 *Tratamiento paciente específico*

Dirigir el tratamiento de cada paciente según sus factores de riesgo y el tipo de estímulo doloroso relacionado con el procedimiento parece ser la clave para lograr estrategias eficientes de prevención del DPP. Para ello es necesario identificar a los pacientes en riesgo mediante modelos predictivos y adaptar las intervenciones a su susceptibilidad.⁶¹ Tras la estratificación del riesgo, la analgesia preventiva debe individualizarse y ser dirigida de forma específica a diferentes niveles de las vías del dolor y maximizar los beneficios de cualquier estrategia analgésica continuando el tratamiento en el postoperatorio mientras persista el estímulo sensibilizante.^{14,259}

Diferentes estudios han revelado importantes factores de riesgo demográficos, genéticos, clínicos, quirúrgicos y psicosociales para el dolor posoperatorio crónico.^{4,259-263} El grado de daño tisular o lesión nerviosa por sí solo no explica la gran variación interindividual en el desarrollo del DPP. Estas diferencias podrían explicarse mediante un modelo biopsicosocial cuyo resultado final es la interdependencia entre diferencias biofísicas del procedimiento quirúrgico (extensión quirúrgica, cantidad de daño tisular, daño nervioso e inflamación secundaria a los cambios quirúrgicos y postoperatorios) características individuales (edad, sexo, variación genética, sensibilidad nociceptiva basal, respuesta fisiológica individual, dependencia de opiáceos) y factores psicosociales relacionados con el procesamiento de la lesión y el dolor (ansiedad, depresión, estrategias de afrontamiento o apoyo social).⁷⁰

Se ha intentado realizar una exploración preoperatoria del sistema nociceptivo con pruebas sensoriales cuantitativas como el umbral del dolor para identificar a pacientes con riesgo de DAP y DPP. Sin embargo, no se ha encontrado una asociación consistente.²⁶⁴

Podrían beneficiarse de un tratamiento personalizado^{42,61} (1) pacientes con factores de riesgo psicológico con intervenciones psicológicas o farmacológicas como antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, (2) aquellos que padecen estados proinflamatorios según una estratificación del estado inflamatorio^{265,266} y (3) pacientes con dolor crónico y tratamiento activo con opioides en el preoperatorio.²⁶⁷ Estos últimos se podrían beneficiar de una reducción del consumo de

opioides en el preoperatorio de al menos el 50% y la administración de ketamina intravenosa en el perioperatorio por sus propiedades antihiperálgicas.^{172,268}

Pese a que este enfoque personalizado es prometedor, la evidencia de su eficacia es limitada e inconsistente al igual que las estrategias de prevención del DPP en general.⁶¹ Ello es debido, como se señaló previamente, a que se estudian intervenciones únicas ajenas a un abordaje multimodal²⁵⁵ cuando la nocicepción es un proceso complejo que involucra múltiples mecanismos a diferentes niveles, se aplican en un periodo limitado de tiempo, habitualmente 24 horas, mientras que los procesos fisiopatológicos del dolor se extienden en un periodo más amplio del postoperatorio²⁶⁹ y no se realiza una estratificación de la susceptibilidad individual para realizar un tratamiento dirigido.

TABLA 6. Factores de riesgo para el desarrollo de dolor postoperatorio agudo y crónico.

Dominio	Preoperatorio	Intraoperatorio	Postoperatorio
Demográfico y estilo de vida	Adultos jóvenes; Sexo femenino Estado civil soltero Nivel educativo bajo Nivel socioeconómico bajo Obesidad; Tabaquismo		
Genéticas (mutaciones)	Canales iónicos de sodio y potasio Receptores purinérgicos; COMT (Catecol O-metiltransferasa, que cataboliza las catecolaminas) OPRM1 (Receptor Opióide Mu 1) GTP ciclohidrolasa 1 (responsable de producir enzimas relevantes). receptor 2 de dopamina (DRD2)		
Clínico	Comorbilidades (síndrome del intestino irritable, artritis reumatoide, Raynaud, neuropatía periférica). Discapacidades preexistentes. Radioterapia, quimioterapia previas Consumo crónico de opiodes		Radioterapia Quimioterapia
Quirúrgico-Anestésico		Localización (amputación, cirugía de mama, toracotomía, herniorrafia, bypass de arteria coronaria y cesárea) Extensión Técnica (abordaje laparoscópico vs. abierto) Técnicas de sutura Duración > 3 horas Lesión nerviosa Experiencia del cirujano Técnica anestésica-analgésica	Complicaciones quirúrgicas y revisiones.
Dolor	Dolor preoperatorio moderado-severo que dura más de 1 mes Uso preoperatorio de opioides Mayor sensibilidad al dolor experimental		Dolor/inflamación prolongada (inserción malla, estiramiento nervioso crónico) Dolor agudo severo (factor altamente predictivo) Dolor neuropático agudo Hiperálgia secundaria aguda
Psicológico	Miedo; Ansiedad; Catastrofismo Depresión; Alexitimia; Somatización Estrés postraumático Vulnerabilidad psicológica; Estrategias de afrontamiento; Alteración del sueño		Miedo; Ansiedad; Catastrofismo Depresión; Alexitimia; Somatización Estrés postraumático Vulnerabilidad psicológica; Estrategias de afrontamiento; Alteración del sueño

1.2 CESÁREA

1.2.1 *Epidemiología*

La cesárea es la intervención quirúrgica más frecuentemente realizada en todo el mundo.^{270,271} Las tasas de nacimientos por cesárea han aumentado dramáticamente en las últimas décadas hasta duplicarse, especialmente en países desarrollados.²⁷² Las razones de este incremento se deben mayoritariamente a cambios demográficos en la población gestante caracterizados por una nuliparidad, añosidad y obesidad en auge. Un índice de masa corporal (IMC) > 35 aumenta en hasta 3,8 veces el riesgo de parto por cesárea.²⁷³ De forma paralela, las técnicas de reproducción asistida han sufrido un incremento exponencial, mientras que la práctica clínica no ha permanecido ajena al cambio, experimentando avances con el objeto de reducir la incidencia de complicaciones materno-fetales, como la monitorización fetal continua, una tendencia al mayor índice de inducciones de trabajo de parto y la realización de cesáreas electivas en presentación podálica. Aunque es difícil determinar cuál es la tasa óptima de partos por cesárea, que es aquella hasta la cual no se incrementa la morbimortalidad materna o perinatal, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó que no excediera de 10 a 15 partos por cesárea por cada 100 nacidos vivos.^{274,275} Pese a ello, esta tasa es sustancialmente más alta en muchos países. Así, en Estados Unidos se sitúa en el 32,2%, en Australia en el 34%, o en Turquía en el 50,4%,²⁷² siendo la tasa global mundial del 21,1%.²⁷⁶ Sin embargo, elevar las tasa de cesáreas por encima del 19% podría no acompañarse de una mejora sustancial de morbimortalidad materna y neonatal.²⁷⁷

La mayoría de las cesáreas se realizan de forma electiva y bajo anestesia neuroaxial, motivadas por el bienestar de la paciente y la seguridad materno-fetal.²⁷³ Pese a que son múltiples sus indicaciones, la cesárea previa, la distocia, la presentación fetal anómala o el sufrimiento fetal constituyen más de 85% de las causas. La tabla 7 muestra las principales indicaciones de una cesárea.

TABLA 7. Principales indicaciones de cesárea. Adaptada de *Leveno KJ, Spong CY, Dashe JS, Casey BM, Hoffman BL, Cunningham FG, Bloom SL. Williams Obstetrics, 25th Edition. McGraw-Hill Education; 2018*

Maternas	Deseo materno Parto previo por cesárea Placentación anormal Previa histerotomía clásica Tipo desconocido de cicatriz uterina Dehiscencia de incisión uterina Miomectomía previa del espesor miometrial Masa obstructiva del tracto genital Cerclaje permanente Enfermedad cardíaca o pulmonar Aneurisma cerebral o malformación arteriovenosa
Materno-fetales	Desproporción pelvifetal Placenta previa o Abruption placentae Parto vaginal fallido
Fetales	Sufrimiento fetal Presentación anómala Macrosomía Anomalía congénita Cordón umbilical anormal por estudio Doppler

1.2.2 Anatomía

Es necesario conocer la anatomía materna para comprender la técnica de la cesárea, el dolor agudo postoperatorio derivado tras la misma, así como las técnicas analgésicas para tratarlo, ya sean los bloqueos de pared o la propia técnica objeto de estudio de este ensayo clínico.

1.2.2.1 Pared abdominal

La pared abdominal protege las vísceras abdominales, entre ellas el útero grávido. Tiene una estructura estratificada que rodea la cavidad peritoneal (fig. 12). Bajo la piel se encuentra el tejido celular subcutáneo que está constituido a su vez por una capa superficial predominantemente grasa (fascia de Camper) y una capa membranosa más profunda (fascia de Scarpa). Bajo el mismo se sitúan la capa muscular constituida fundamentalmente por los músculos rectos anteriores y piramidales que se unen en la línea media. En la cara lateral de estos discurren los músculos oblicuos externos, oblicuos internos y transversos. Las vainas fibrosas de estos forman la fascia aponeurótica primaria de la pared abdominal anterior. Éstas se fusionan en la línea media para formar la línea alba y la vaina de los rectos que cubre los músculos rectos anteriores del abdomen.

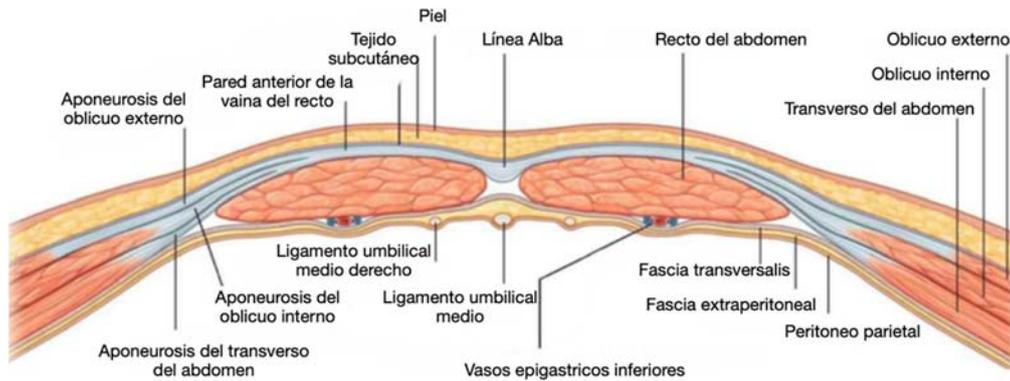


FIGURA 12. Pared abdominal anterior.

Imagen extraída de Drake R, Vogl AW, Mitchell AWM, Tibbitts R, Richardson P. *Gray's Atlas of Anatomy*. Elsevier Health Sciences; 2020.²⁷⁸

1.2.2.2 Inervación

La pared abdominal está inervada por los nervios intercostales (T₇₋₁₁), el nervio subcostal (T₁₂) y los nervios iliohipogástrico e ilioinguinal (L₁). La fig. 13 muestra su inervación.

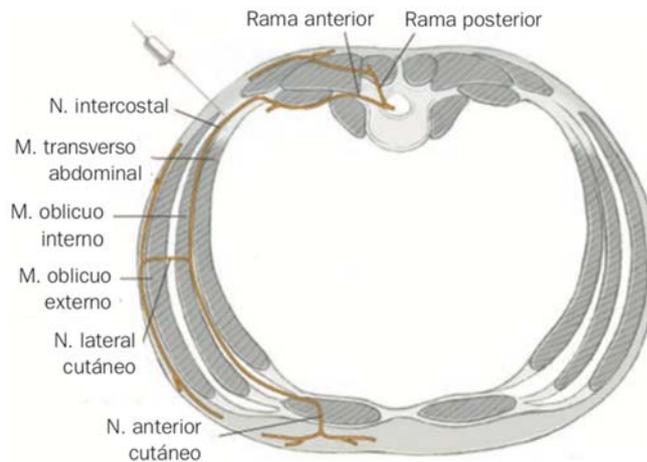


FIGURA 13. Inervación de la pared abdominal.

Imagen extraída de Leveno KJ, Spong CY, Dashe JS, Casey BM, Hoffman BL, Cunningham FG, Bloom SL. *Williams Obstetrics*, 25th Edition. McGraw-Hill Education; 2018.²⁷⁹

Los nervios intercostales y subcostales, ramas anteriores de los nervios espinales torácicos, discurren por el plano situado entre los músculos transversos del abdomen y los músculos oblicuos internos conocido como “plano transverso del abdomen”, y perforan la vaina posterior, el músculo recto y luego la vaina anterior para llegar a la piel.

Los nervios iliohipogástrico e ilioinguinal se originan de la rama anterior del primer nervio espinal lumbar. El nervio iliohipogástrico perfora la aponeurosis del oblicuo externo en la proximidad del borde lateral del recto para proporcionar sensibilidad a la piel suprapúbica. El nervio ilioinguinal inerva la piel del monte de Venus, la parte superior de los labios mayores y la porción media superior del muslo. Una incisión transversa baja puede seccionar ambos nervios o quedar atrapados durante la sutura de la herida quirúrgica, especialmente si las incisiones superan los bordes laterales del músculo recto anterior del abdomen.

Siguiendo esta distribución, diferentes bloqueos de la pared abdominal han sido descritos en función de la localización en la que se administra el AL (bloqueo del plano transversal del abdomen, bloqueo de la vaina de los rectos y bloqueo ilioinguinal e iliohipogástrico)²⁸⁰

1.2.3 *Técnica anestésica*

La elección de la técnica anestésica para la cesárea depende de múltiples factores; entre ellos el contexto obstétrico (indicación y grado de urgencia del procedimiento), comorbilidades materno-fetales presentes, factores de riesgo anestésico, obstétrico y fetal, y la preferencia de la paciente.^{281,282}

La anestesia neuroaxial es la técnica de elección para realizar una cesárea al asociarse a un mejor balance riesgo-beneficio materno-fetal con respecto a la AG.²⁸³⁻²⁸⁶ La anestesia espinal, además de permitir a la madre vivir la experiencia del parto sin dolor y preservar el bienestar fetal,²⁷³ evita las complicaciones de la AG derivadas del tratamiento de la vía aérea y la aspiración^{287,288} y se asocia a (1) menor sangrado quirúrgico y menor riesgo de hemorragia postparto,^{289,290} (2) menor incidencia de infección de la herida quirúrgica,²⁹¹ (3) mayor calidad de la analgesia postoperatoria,²⁹² (4) retorno más precoz de la función intestinal y la deambulación,^{293,294} (5) menor morbilidad neonatal, y (6) menor retraso en el desarrollo postneonatal.^{295,296} Estudios en modelo animal han determinado apoptosis y degeneración neuronal en el cerebro fetal tras la exposición intraútero a agentes anestésicos administrados vía endovenosa para una AG debido a su neurotoxicidad.²⁹⁶

El origen del dolor durante la intervención es múltiple: (1) órganos pélvicos, cuyas aferencias sensitivas se incorporan a la médula espinal a nivel T10-L1; (2) estructuras intraabdominales, fundamentalmente peritoneo, que se integran a la médula espinal hasta

el segmento T4; y (3) tracción quirúrgica sobre los ligamentos útero-sacros y la vejiga, cuyas aferencias nociceptivas acceden en L5-S2. Por ello, debe evaluarse el bloqueo anestésico inferior y superior antes de la incisión cutánea.²⁹⁷

1.2.4 *Técnica quirúrgica*

La cesárea consiste en la realización de una incisión en la pared abdominal (laparotomía) y la pared uterina (histerotomía) a través de la cual se realiza la extracción fetal cuando el parto vaginal no es viable o implica un riesgo materno-fetal.²⁹⁸ Dentro de la técnica quirúrgica se diferencian diferentes pasos: preparación, laparotomía, histerotomía, extracción fetal, alumbramiento placentario, reparación uterina y cierre abdominal.^{279,299}

1.2.4.1 *Preparación*

La paciente se coloca en la mesa quirúrgica con medidas físicas de profilaxis tromboembólica y en decúbito lateral izquierdo 15° para optimizar la perfusión fetal.

Se realiza sondaje urinario en condiciones de asepsia antes de la colocación del campo quirúrgico.

El riesgo de infección posparto es casi cinco veces mayor después de un parto por cesárea en comparación con los partos vaginales.^{300,301} La patología infecciosa posparto representa la décima parte de la mortalidad materna a nivel mundial y causa morbilidad severa, discapacidades a largo plazo como dolor pélvico crónico, obstrucción de las trompas de Falopio e infertilidad secundaria.³⁰² Consiste principalmente en endometritis e infección de la herida y ocurre en 5-10% de las cesáreas.³⁰³⁻³⁰⁵ por lo que deben tomarse medidas de forma sistemática para reducir esta morbilidad prevenible. La administración de antibióticos en el preoperatorio en comparación con la administración intraoperatoria, reduce significativamente la tasa de endometritis³⁰⁶. Se recomienda el uso de gluconato de clorhexidina a base de alcohol para la preparación de la piel antes de una cesárea electiva o de emergencia.³⁰² La preparación vaginal previa con solución antiséptica también es efectiva.³⁰⁷

1.2.4.2 *Laparotomía*

La elección del tipo de incisión es dependiente de múltiples factores como el grado de exposición quirúrgica, tiempo de acceso al útero, antecedentes quirúrgicos, obesidad.²⁹⁹ Debe facilitar la extracción del feto, ser atraumática y proporcionar resultados estéticos satisfactorios.²⁹⁹ La laparotomía puede realizarse mediante una incisión vertical infraumbilical en la línea media o una incisión transversal suprapúbica.

La incisión medial infraumbilical permite un campo quirúrgico más amplio y acceder a la cavidad abdominal de forma más rápida pero estas ventajas no se traducen en un beneficio neonatal y la duración total de la intervención se prolonga.³⁰⁸ Por ello, solo se practica en casos seleccionados como obesidad, trastornos de la coagulación, placenta accreta o percreta o antecedentes de laparotomía medial.

La incisión transversal suprapúbica denominada “incisión de Pfannenstiel”, es la más empleada ya que (1) resultados estéticos son superiores con una cicatriz posterior más sólida y, por lo tanto, con un menor riesgo de eventración posterior al seguir la orientación de las fibras dérmicas conocidas como las “líneas de Langer”, (2) se asocian a menor riesgo de infección postoperatoria y de eventración en gestantes obesas³⁰⁹ y (3) confiere un beneficio en relación al tiempo quirúrgico, el DAP y la fiebre postoperatoria.³¹⁰ Pese a sus beneficios, su ejecución debe efectuarse con precaución ya que se puede seccionar estructuras neurovasculares como los nervios iliohipogástrico e ilioinguinal o los vasos epigástricos inferiores y superficiales.

Con la incisión de Pfannenstiel, la piel y el tejido subcutáneo se seccionan 3 cm (o dos dedos) por encima del borde superior de la sínfisis del pubis. Suele ser ligeramente arciforme y de longitud lo bastante amplia como para evitar la dificultad de la extracción fetal; suele situarse entre 12-15 cm. La versión simplificada descrita por Joel-Cohen (también llamada Misgav-Ladach modificada) es la más utilizada en la actualidad. Se sitúa ligeramente superior a la incisión de Pfannenstiel sobre una línea que une las espinas ilíacas y se realiza casi exclusivamente con los dedos. La sección progresa a través de la aponeurosis, músculos rectos anteriores del abdomen y peritoneo hasta llegar a la cavidad peritoneal. La apertura peritoneal se realiza con los dedos. Esta se asocia con una reducción de las pérdidas sanguíneas, el tiempo operatorio, el DAP, el tiempo de movilización y la duración de la estancia hospitalaria en comparación con el método tradicional.^{311,312}

1.2.4.3 *Histerotomía*

La histerotomía se realiza habitualmente mediante una incisión transversal baja en el segmento uterino inferior en la dirección de las fibras y de los vasos miometriales. Esta incisión se asocia a menor sangrado, a menos adherencias postquirúrgicas y a menos probabilidades de rotura uterina durante gestaciones posteriores. Asimismo, es más fácil de reparar. Una incisión demasiado baja puede dificultar la sutura y aumentar el riesgo de

lesión vesical. La realización de la histerotomía se inicia con precaución con el bisturí frío y se amplía mediante tracción lateral con un dedo a cada lado o con tijeras.²⁹⁹

1.2.4.4 *Extracción fetal*

La extracción del feto debe ser atraumática y rápida. En una presentación cefálica, el obstetra introduce la mano en la cavidad uterina entre la sínfisis y la cabeza fetal, eleva la misma hasta asomar en la incisión y realiza la extracción que puede ser facilitada mediante una presión transabdominal del fondo uterino.

La cesárea incrementa el riesgo de atonía uterina y hemorragia postparto. Por ello, tras la extracción fetal se inicia una infusión profiláctica con un agente uterotónico para estimular la contracción del músculo liso uterino ³¹³. La oxitocina es el fármaco de elección en la prevención y el tratamiento de la hemorragia postparto tras la cesárea.

1.2.4.5 *Alumbramiento placentario*

El alumbramiento puede incluir el inicio de la infusión de oxitocina, masaje del fondo uterino y tracción del cordón (“alumbramiento dirigido”). Estas maniobras facilitan el alumbramiento espontáneo y disminuye el riesgo de hemorragia postparto e infección.³¹⁴ A continuación se procede a la inspección total de la placenta, la cavidad uterina se aspira y se extrae con una compresa los restos de membranas, restos fetales y coágulos.

1.2.4.6 *Reparación uterina*

El cierre uterino se realiza mediante sutura continua y puede efectuarse en uno o dos planos con hilo de sutura absorbible número 0 o 1. Ambas técnicas de cierre de histerotomía, sutura simple o doble, presentan resultados equivalentes a corto y largo plazo como morbilidad infecciosa, hemorragia posparto o rotura uterina en gestaciones posteriores.³¹⁵

1.2.4.7 *Cierre abdominal*

El peritoneo se suturaba tradicionalmente. Sin embargo, no se suele suturar el peritoneo visceral y muchos obstetras recomiendan omitir también el cierre del peritoneo parietal ya que la evidencia indica que se asocia a una disminución del tiempo quirúrgico y del riesgo de fiebre puerperal³¹⁶ y no se asocia a complicaciones postoperatorias.³¹⁷

Se puede proceder a la aproximación de los músculos rectos con una o dos suturas. El tejido subcutáneo no requiere sutura salvo cuando presenta espesores superiores a 2 cm para minimizar la formación de seroma y hematoma, que podría provocar infección

y/o dehiscencia de la herida. El cierre de piel se realiza con sutura de absorción retardada o grapas. Ambas técnicas no difieren en resultados estéticos o tasas de infección.

1.2.4.8 *Técnica quirúrgica y dolor postoperatorio*

Una revisión sistemática³¹⁸ confirmó la superioridad de la incisión de Joel-Cohen en comparación con la incisión de Pfannenstiel para reducir el dolor posoperatorio.

Una apertura fascial roma resultó en menos dolor postoperatorio.³¹⁹

La reparación uterina in situ frente a su cierre con exteriorización uterina podría causar menos DAP.³²⁰ Sin embargo, un metanálisis no mostró ninguna diferencia entre las dos modalidades de cierre uterino.³²¹

Actualmente no hay pruebas suficientes sobre el beneficio del cierre peritoneal para justificar el tiempo y el uso de material de sutura adicionales.³²² Se necesitan pruebas más sólidas sobre el dolor a largo plazo,³²² aunque podría causar mayor DAP.³²³ Asimismo, evitar la aproximación de los músculos rectos anteriores podría suponer una reducción significativa en las puntuaciones de DAP.³²⁴

1.2.5 *Postoperatorio*

Tras la intervención, las pacientes son trasladadas a la unidad de recuperación postanestésica (URPA) para iniciar los cuidados y el tratamiento habituales del postoperatorio inmediato. Es particularmente importante la vigilancia del sangrado vaginal, así como el control del tono uterino mediante palpación del fondo uterino. Asimismo, se comienza el régimen analgésico. Con frecuencia se inicia una infusión intravenosa de un analgésico, habitualmente cloruro mórfico, mediante bomba de analgesia controlada por la paciente (APC). Cuando la paciente reúne unos criterios de alta, entre ellos signos vitales estables, ausencia de sangrado y gasto urinario adecuado la paciente es transferida a la sala de hospitalización postparto. Para ello se utiliza habitualmente la escala modificada de Aldrete.³²⁵

En la sala de hospitalización se prosiguen los cuidados instaurados en el postoperatorio inmediato. A la mañana siguiente se solicita un hematocrito de control y se suele extraer el sondaje vesical a las 12 horas postintervención.³²⁶ La incidencia de retención urinaria tras una cesárea se sitúa entre el 3-7% siendo un factor de riesgo importante la administración de opioides en el postoperatorio. La tolerancia oral se inicia precozmente tras la intervención.³²⁶ Al cabo de 24 horas se suele retirar el apósito que

cubre la herida quirúrgica. Es importante iniciar tromboprofilaxis y deambulación lo antes posible ya que disminuye la incidencia de trombosis venosa profunda y eventos embólicos.^{327,328} El alta hospitalaria se suele realizar al tercer o cuarto día del postoperatorio.³²⁹

1.2.6 *Dolor agudo y dolor persistente tras la cesárea*

El control del DAP después de una cesárea se ha vuelto cada vez más importante, debido a un número cada vez mayor de cesáreas en todo el mundo y una incidencia importante de dolor posoperatorio crónico de hasta el 4-41,8%.³³⁰ Asimismo, el dolor constituye una de las principales preocupaciones entre las mujeres que se someten a una cesárea.³³¹

En el DAP postcesárea cabe diferenciar dos componentes, dolor somático, derivado de la herida quirúrgica, y dolor visceral debido a las contracciones (involución uterina) e incisión uterina.³³² Ambos tienen diferentes mecanismos de transmisión a nivel espinal y supraespinal, así como diferente sensibilidad a los analgésicos.³³³ Además existe dolor en reposo, por lo general moderado, de corta duración y bien controlado con opioides y AINEs, y el dolor evocado o asociado al movimiento, por ejemplo tos, movilización y la deambulación, que es severo, duradero y difícil de tratar, ya que se alivia pobremente con las dosis habituales de opioides para evitar sus efectos adversos.³³²

El DAP asociado a esta intervención ha sido ampliamente estudiado. Eisenach et al.³³⁴ revelaron, a través de un estudio prospectivo, que un número significativo de mujeres experimentan DAP moderado o severo en el postoperatorio, determinando una prevalencia de dolor severo del 17% a las 24 horas postcesárea. Además, las mujeres que experimentaron DAP tuvieron un riesgo 2,5 veces mayor de padecer dolor crónico persistente.

El DPP, aquel que persistente más de tres meses tras la intervención,³³⁵ en contraste con el DAP, ha sido escasamente investigado en procedimientos obstétricos.³³³ Kainu et al.²⁷¹ encontraron que un 18% de mujeres notificaron dolor un año después de la cesárea, de las que 4% de las mismas sufrieron dolor diario. Hallazgos similares han sido previamente informados, lo que muestra claramente que el dolor puede persistir durante más de un año,^{334,336-341} teniendo un importante impacto social en actividades diarias en un 20-25% de los casos al suponer una importante discapacidad funcional.³⁴² Por todo ello, el dolor puede afectar la vida de muchas mujeres jóvenes activas que están al cuidado de niños pequeños.³⁴³

De cualquier forma, pese al reciente interés sobre este problema, hasta la fecha, los estudios publicados han limitado su investigación a las primeras 48 horas tras la cesárea y el impacto a largo plazo de los diferentes regímenes analgésicos en el DPP no ha sido estudiados. Hay que añadir además, que las variables de eficacia empleadas para evaluar las diferentes intervenciones han sido la intensidad de dolor y el consumo analgésico postoperatorio, medidas subjetivas influenciadas por un gran número de factores de confusión que no tienen en cuenta la sensibilización central.³³²

El DAP es un potente factor de riesgo para el dolor crónico persistente, por lo que su tratamiento eficaz es vital.³⁴³ Sin embargo, su gestión está lejos de ser óptima.³⁴⁴

1.2.6.1 *Dolor incisional*

La incisión de Pfannenstiel se asocia a un mejor resultado estético y a una baja incidencia de hernias incisionales pero puede ocasionar atrapamiento de nervios de la pared abdominal baja, como el nervio iliohipogástrico o ilioinguinal, lo que puede ocasionar dolor crónico de origen neuropático.³³⁶

Un componente significativo del dolor experimentado tras la cesárea proviene de la incisión quirúrgica localizada en la pared anterior abdominal.³³³ El dolor postoperatorio incisional es un tipo único y común de DAP,³⁴⁵ un cuadro de hiperestimulación que provoca una transmisión nerviosa compleja cuyo resultado final son cambios estructurales y bioquímicos, tanto en el sistema nervioso periférico como en el central, conocidos como “sensibilización”.^{346,347} El dolor en movimiento al igual que la hiperalgesia, alodinia y el dolor crónico residual, modalidades del dolor postoperatorio de difícil tratamiento,³⁴⁸ representan la expresión clínica de estos cambios.^{337,349,350}

La lesión derivada de la incisión quirúrgica da lugar a dos tipos diferentes de hiperalgesia alrededor de la herida. (1) La hiperalgesia primaria. Se produce en el área de la incisión tanto ante estímulos térmicos y mecánicos.³⁵¹ El mecanismo subyacente implica sensibilización periférica de los nociceptores y fibras aferentes primarias en respuesta a una estimulación intensa y continuada secundaria a la acidez e isquemia tisular así como a la liberación de mediadores inflamatorios debidos al daño tisular,³⁵² lo que provoca una despolarización más prolongada ante estímulos menos intensos o incluso inocuos; y (2) la hiperalgesia secundaria o hipersensibilidad de tejidos adyacentes. Se observa solo ante estímulos mecánicos aplicados en los tejidos ilesos circundantes a la herida,³⁵¹ y es consecuencia de la sensibilización central de las neuronas del asta

dorsal,^{353,354} dando lugar a una respuesta amplificada a las entradas álgicas periféricas y su magnitud y duración se relacionan con el grado de lesión tisular.³⁵⁵ La hiperalgesia secundaria está mediada a través de las aferencias periféricas, pero cuando se desarrolla plenamente se hace independiente de la actividad periférica originaria de la herida.^{356,357} En resumen, la hiperalgesia se produce en pacientes postoperados y refleja la sensibilización y la neuroplasticidad de nociceptores y neuronas del asta dorsal causadas por una incisión quirúrgica. La evidencia reciente indica que la reducción de la hiperalgesia postoperatoria supone un mejor control del DAP y puede estar asociado con una reducción de la mortalidad postoperatoria.^{243,358} Además de su contribución al DAP, cada vez hay más pruebas de que la presencia y extensión de un área de hiperalgesia secundaria alrededor de la herida se correlaciona con un riesgo mayor de desarrollar DPP.²⁴³

A la hora de evaluar el DAP, la mayoría de los clínicos utilizan pruebas que cuantifican sólo la experiencia subjetiva del dolor, ya sea directamente con la evaluación de su intensidad (Escala Visual Analógica) o indirectamente con el consumo de analgésicos.³⁴⁶ Hasta la fecha, pocos ensayos clínicos han utilizado medidas objetivas (pruebas cuantitativas sensoriales), ya sea la estimulación eléctrica o la mecánica, para detectar la neuroplasticidad postincisional, así como su modulación por fármacos perioperatorios.³⁵⁹ La aplicación de filamentos de Von Frey permite determinar la presencia de hiperalgesia secundaria, o mecanoalodinia.³⁶⁰

Por ello, el uso de medidas objetivas de neuroplasticidad, además de la clásica evaluación subjetiva de la experiencia del dolor postoperatorio con escalas de dolor y necesidad de analgésicos, parecen obligatorias si queremos mejorar la calidad del manejo del dolor perioperatorio.³⁴⁶

1.2.7 Tratamiento del dolor agudo postcesárea

La importancia del tratamiento del DAP en obstetricia no difiere de la de cualquier otro tipo de cirugía en cuanto a la prevención de complicaciones en el postoperatorio, la consecución de una deambulación precoz y la mejora del confort.³⁶¹ No obstante, cabe destacar alguna peculiaridad exclusiva. Primero, el tratamiento analgésico debe permitir una rápida autonomía y movilidad a la paciente³⁶² que permita el cuidado del recién nacido así como el establecimiento precoz de la relación maternofilial.³⁶³ Segundo, en el tratamiento analgésico de las pacientes obstétricas existe la posibilidad de exponer al

recién nacido a los fármacos analgésicos mediante su transferencia a la leche materna, por lo que las terapias no sistémicas son recomendables.³³³

El régimen analgésico postcesárea ideal debe ser coste-efectivo, simple de administrar y con mínimo impacto en el trabajo del personal sanitario, que proporcione un alivio duradero y de calidad, con baja incidencia de efectos secundarios y complicaciones, además de no interferir en el cuidado materno del recién nacido o en el establecimiento de la lactancia, con mínima transferencia a leche materna y carente de efectos adversos para el neonato.³³³

Múltiples técnicas y pautas analgésicas han sido propuestas para el control eficiente del DAP,³⁶⁴⁻³⁷⁰ pero, a pesar de los innumerables intentos, ninguna reúne todas las características anteriormente descritas.³⁷¹

1.2.7.1 *Objetivos*

El dolor después de la cesárea a menudo se trata de manera insuficiente debido a temores infundados de que los medicamentos o las intervenciones analgésicas puedan inducir efectos secundarios maternos y neonatales y porque la gravedad del dolor posterior a la cesárea a menudo se subestima.³⁷² Sin embargo, causa un DAP moderado severo en una proporción significativa de mujeres, lo que puede retrasar la recuperación y el regreso a las actividades de la vida diaria, perjudicar el vínculo madre-hijo, impactar el bienestar psicológico materno, complicar la lactancia,³⁷³ y provocar hiperalgesia y DPP.²⁷¹

Por lo tanto, los objetivos de la analgesia tras la cesárea son:

- Minimizar el uso de opioides sistémicos
- Permitir el vínculo materno con su neonato
- Preservar la capacidad de la madre para cuidar a su neonato.
- Facilitar la movilización postoperatoria para reducir el riesgo de tromboembolismo
- Permitir la lactancia materna segura, con una transferencia mínima de analgésicos al recién nacido.

1.2.7.2 *Analgesia multimodal postcesárea*

La analgesia multimodal, mediante el uso de dos o más tipos de fármacos o técnicas con diferentes mecanismos de acción, permite alcanzar estos objetivos, todos ellos comunes a los de los protocolos de recuperación intensificada tras una cesárea,³⁷⁴ ya que mejora la eficacia analgésica mediante efectos aditivos o sinérgicos de los diferentes componentes y reduce las dosis así como la incidencia y gravedad de los efectos secundarios de cada fármaco. Por todo ello, es el abordaje analgésico recomendado.^{372,374,375}

Idealmente, las pacientes deben ser estratificadas antes de la cesárea para recibir diferentes regímenes analgésicos adaptados a sus necesidades específicas para reducir el consumo innecesario de opioides.^{372,375} Los opioides neuroaxiales junto con la administración de analgésicos no opioides (paracetamol y AINEs) son el esquema analgésico empleado en la mayoría de los casos. Los opioides sistémicos se reservan para el dolor irruptivo. En pacientes sometidas a una cesárea bajo AG y aquellas con factores de riesgo de dolor posoperatorio severo (p. ej., pacientes con dolor crónico y/o que precisan opioides de forma crónica) requieren planes alternativos. La tabla 8 muestra el esquema analgésico más frecuentemente empleado.^{372,375}

TABLA 8. Esquema analgésico multimodal para la cesárea

Pauta universal: fármacos no opioides	
Paracetamol	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Intraoperatorio: 1 g iv ▪ Postoperatorio: 1 g iv cada 8 h ó 650 mg vo cada 6 h
AINEs	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Intraoperatorio: Ketorolaco 15-30 mg IV; dosis máxima 15 mg para peso <50 kg. ▪ Postoperatorio: <ul style="list-style-type: none"> ○ ketorolaco 15 mg iv cada 6 h durante 48 a 72 h ○ Ibuprofeno 600 mg cada 6 h u 800 mg cada 8 h vo
Cesárea con Anestesia neuroaxial	
Opioides neuroaxiales de acción prolongada (libres de conservantes)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Morfina 75-100 µg intratecal (de elección). (≤100 µg: 10-27 h; >100 µg: 14-40 h)* 2-3 mg epidural tras la extracción fetal. (19 h, con rango 5,4-29,2 h). <li style="text-align: center;">ó ▪ Diamorfina 300 µg intratecal (5 a 15 h)* 2-3 mg epidural tras la extracción fetal. <li style="text-align: center;">ó ▪ Hidromorfona 50-75 µg intratecal (5 a 15 h)* 0,4-1 mg epidural tras la extracción fetal (10 a 20 h)*
Cesárea con Anestesia General o Anestesia Neuroaxial sin opioides neuroaxiales de acción prolongada	
Infiltración de la herida ó Bloqueos del plano fascial	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Catéter de herida subfascial (preferido) o subcutáneo, levobupivacaína o ropivacaína ó ▪ Bloqueo TAP o BCL bilateral: levobupivacaína 0,25% ó ropivacaína 0,2% 20 ml por cada lado.
Dolor irruptivo	
Opioides	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Morfina o hidromorfona APC iv durante 24 h, con transición a Oxiconona vo <ul style="list-style-type: none"> ○ Morfina: dosis de 2 mg, intervalo de bloqueo de 10 minutos, sin infusión continua basal ○ Hidromorfona: dosis 0,4 mg, intervalo de bloqueo de 8 minutos, sin infusión continua basal <li style="text-align: center;">ó ▪ Oxiconona 2,5-5 mg vo cada 4 h, con opiáceos iv en bolo disponibles para el dolor irruptivo <ul style="list-style-type: none"> ○ EVA 1-4/10: 2,5 mg, repetir en 1 h si es necesario ○ EVA >4/10: 5 mg, repetir en 1 h si es necesario
Dolor intenso o continuo	
Bloqueos de pared abdominal de rescate	Bloqueo TAP o BCL bilateral: levobupivacaína 0,25% ó ropivacaína 0,2% 20 ml por cada lado
Opioides	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Morfina o Hidromorfona APC iv durante 24 h, con transición a oxiconona vo <ul style="list-style-type: none"> ○ Morfina: dosis de 2 mg, intervalo de bloqueo de 10 min, sin infusión continua basal ○ Hidromorfona: dosis 0,4 mg, intervalo de bloqueo de 8 min, sin infusión continua basal ▪ Morfina 1-3 mg (o Hidromorfona 0,2-0,5 mg) bolo intermitente iv cada 5 min hasta el alivio del dolor o si se produce sedación asociada, saturación de oxígeno <95% o evento grave, como hipotensión (solo en URPA); si la analgesia es insuficiente después de un total de aproximadamente 20 mg (o 3 mg en caso de hidromorfona) revisar el régimen general de control del dolor
Ayudantes no opioides	Gabapentina 200 mg vo cada 8 h (5 dosis) en pacientes seleccionadas; mayor monitorización respiratoria

*Duración de la acción (tiempo hasta la primera solicitud de analgesia de rescate). vo: vía oral; h: hora; min: minutos; TAP: Plano del transverso del abdomen; BCL: Bloqueo del cuadrado lumbar.

1.2.7.3 Elementos de la analgesia multimodal postcesárea

1.2.7.3.1 Paracetamol

Pese a que los resultados obtenidos tras la cesárea han sido contradictorios,^{376,377} el paracetamol es un componente clave de la analgesia multimodal y las pautas ahorradoras de opioides,³⁷⁶ debido a su perfil favorable de efectos secundarios y su eficacia cuando se administra en combinación con AINEs y opioides neuroaxiales.³⁷⁸

1.2.7.3.2 Antiinflamatorios no esteroideos

Los AINEs han demostrado reducir el DAP y el consumo de opioides. Así, reducen las puntuaciones de dolor a las 12 y 24 horas, el consumo de opioides produciendo menos sedación y aumentaron la satisfacción de las pacientes.³⁷⁹ Los AINE mostraron una analgesia igualmente eficaz o superior a los opioides en diferentes ensayos clínicos.^{380,381}

Entre sus efectos adversos se deben considerar la hipertensión y la inhibición de la función plaquetaria por parte de los AINE no selectivos. Los inhibidores específicos de la COX-2 tienen nulo o escaso efecto sobre la función plaquetaria. Se pautan habitualmente durante 48 horas tras una cesárea, incluso en pacientes con preeclampsia y/o hipertensión. Se suelen evitar AINEs para pacientes con defectos plaquetarios cualitativos o cuantitativos preexistentes u otros factores de riesgo de hemorragia grave. La transferencia a la leche materna es baja, por lo que su administración es segura, aunque su prescripción debe considerarse cuidadosamente en madres lactantes de neonatos con cardiopatías congénitas ductus-dependientes.³⁸² En teoría, los inhibidores de la COX-2 podrían ser preferibles para las madres con trombocitopenia o disfunción plaquetaria, pero los datos son limitados ya que no se han utilizado ampliamente, debido a su cuestionable eficacia^{370,383} y al posible aumento del riesgo de eventos cardiovasculares y trombóticos durante un periodo de mayor riesgo de tromboembolismo venoso como es el puerperio.

1.2.7.3.3 Opioides neuroaxiales:

Opioides lipofílico (fentanilo y sufentanilo)

Los opioides neuroaxiales lipofílico agregados a los AL neuroaxiales mejoran la analgesia intraoperatoria. Tienen un inicio de acción rápido y proporcionan analgesia durante varias horas tras su administración hasta que la morfina neuroaxial alcanza su efecto máximo.

Opioides hidrofílicos (morfina e hidromorfona)

La administración de opioides hidrofílicos de acción prolongada sin conservantes a nivel neuroaxial es práctica estándar y constituye la piedra angular de una estrategia analgésica multimodal postcesárea, ya que brindan analgesia durante aproximadamente 24 horas tras la cirugía, minimizan la necesidad de opioides sistémicos, reducen la exposición del recién nacido a los mismos a través de la lactancia y facilitan la movilización del paciente. En comparación con los opioides sistémicos, se asocian con una mayor satisfacción del

paciente, puntuaciones de dolor más bajas y un mayor tiempo hasta la primera solicitud de analgesia de rescate, aunque aumentan la incidencia de prurito y náuseas.²⁹²

Las dosis óptimas de morfina intratecal y epidural (dosis efectivas más bajas) representan un equilibrio entre la eficacia analgesia y los efectos secundarios. Entre ellos, el prurito y las náuseas son los más comunes de los opioides neuroaxiales. Las dosis superiores a 150 µg no mejoran las puntuaciones de dolor en las primeras 24 horas.³⁸⁴ Dosis más altas aumentan la duración de la analgesia, pero también los efectos secundarios.³⁸⁵ De forma similar, su administración epidural alcanza un tope analgésico con 3,75 mg³⁸⁶ y las dosis mayores a 3 mg pueden aumentar los efectos secundarios sin aumentar el efecto analgésico. 1,5 mg de morfina epidural proporciona una analgesia no inferior en comparación con 3 mg, con una menor incidencia de prurito moderado-intenso a las 6 y 12 horas, menos náuseas y vómitos y con un consumo de opioides, puntajes de dolor y satisfacción del paciente similares en 24 horas.³⁸⁷ La morfina intratecal proporciona mejor analgesia que la morfina epidural y la APC epidural con soluciones de ropivacaína y sufentanilo.³⁸⁸

El inicio de acción de la hidromorfona es más rápido y la duración de la acción más corta dado que es menos hidrófila que la morfina. Las puntuaciones medias de dolor a las 24 horas, el consumo de opioides y la incidencia de efectos secundarios son similares.³⁸⁹

Los opioides hidrofílicos administrados vía intratecal siguiendo la dosificación recomendada han demostrado ser seguros.³⁹⁰ La depresión respiratoria tardía es extremadamente rara en la parturienta que recibe una dosis baja de morfina neuroaxial (1,08-1,63 por 10000 casos).³⁹⁰ Pese a ello, es conveniente seguir un protocolo de monitorización. Tras un bolo neuroaxial de un opioide lipofílico (p. ej., fentanilo o sufentanilo), la depresión respiratoria se puede producir durante las 2 horas siguientes, mientras que con los opioides hidrofílicos puede suceder hasta 12 horas después de su administración.³⁹⁰

Adyuvantes neuroaxiales

La administración intratecal o epidural de diferentes adyuvantes prolonga la duración analgésica de la morfina. Sin embargo, no se pueden recomendar debido a la inconsistencia de la evidencia y a los posibles efectos secundarios.³⁷² La clonidina y la

dexmedetomidina han sido administrados como adyuvantes neuroaxiales para prolongar o mejorar la analgesia posoperatoria, pero no hay suficientes datos para respaldar su uso rutinario. Un metanálisis mostró que la clonidina neuroaxial aumenta la duración y la calidad de la analgesia y reduce el consumo de morfina, pero se asocia a una mayor incidencia de hipotensión y sedación intraoperatoria.³⁹¹ De forma similar, la dexmedetomidina intratecal proporcionó una mejor analgesia en comparación con la bupivacaína isobárica.³⁹² El magnesio neuroaxial mostró una mayor duración del bloqueo sensitivo, menores puntuaciones de dolor y menores requisitos de analgesia de rescate,³⁹³ y la neostigmina intratecal mejoró la analgesia incrementando la incidencia de náuseas y vómitos.³⁹⁴

1.2.7.3.4 Técnicas de anestesia regional

Las técnicas de AR se suelen reservar para pacientes que no reciben opioides neuroaxiales de acción prolongada o que tienen factores de riesgo de dolor de difícil control (dolor crónico, uso crónico preoperatorio de opioides, o experiencia previa de control inadecuado del dolor).

Analgesia epidural continua

La infusión epidural posoperatoria se reserva para casos con alto riesgo de DAP intenso (p. ej., uso crónico de opioides). Puede suponer una analgesia superior,^{395,396} pero presenta como inconvenientes el ser una modalidad analgésica más cruenta,³⁹⁷ con mayor índice de fallo, implican una carga de trabajo y económica,³⁹⁶ no siempre son compatibles con una deambulación precoz,^{398,399} disminuye la movilidad materna, implica interrupciones en la tromboprofilaxis y pueden asociarse a complicaciones como retención urinaria, bloqueo motor, migración del catéter, sobredosis o infección.^{400,401}

Bloqueos nerviosos periféricos

Estas técnicas están indicadas cuando no se administran opioides neuroaxiales o como terapia de rescate para el dolor posoperatorio irruptivo. Se incluyen el bloqueo TAP, Bloqueo del cuadrado lumbar (BCL) y bloqueo del plano del erector espinal.

La toxicidad sistémica del AL debe ser tenida en cuenta cuando se realizan bloqueos de plano interfascial, ya que requieren volúmenes relativamente grandes y las gestantes tienen un mayor riesgo de toxicidad sistémica.

Los bloqueos TAP se asociaron con menos efectos secundarios como náuseas, vómitos y prurito con respecto a la morfina intratecal, pero la analgesia proporcionada fue inferior, con puntajes de dolor más altos y mayor consumo de opioides durante las primeras 24 horas del postoperatorio.^{402,403} Sin embargo, la movilización y el retorno de la función gastrointestinal fueron más precoces con los bloqueos TAP.^{402,404}

Múltiples metanálisis confirmaron la eficacia de los bloqueos TAP, pero no han podido demostrar beneficio analgésico adicional en pacientes que han recibido morfina intratecal.⁴⁰⁵⁻⁴⁰⁷

Los BCL,^{408,409} al igual que el bloqueo del plano del erector espinal,^{410,411} proporcionan una mejor analgesia visceral en comparación con los bloqueos TAP,⁴¹² aunque pueden asociarse a una debilidad de las extremidades inferiores, particularmente con los abordajes más centrales que implican la administración de AL cerca del plexo lumbar, como el abordaje anterior.⁴¹³

Otros bloqueos como el ilioinguinal o iliohipogástrico⁴¹⁴ también han sido empleados y podrían ser beneficiosos aunque la literatura disponible es limitada. El bloqueo de la vaina de los rectos no proporcionó beneficio analgésico en un régimen de analgesia multimodal.⁴¹⁵

Infiltración de la herida

Su eficacia parece similar al bloqueo TAP⁴¹⁶ y podría ser equivalente a la morfina intratecal.⁴¹⁷ El procedimiento habitual implica la colocación de un catéter multiperforado bajo la fascia durante el cierre de la herida, la administración de un bolo de AL tras concluir el cierre y el inicio de una infusión que se mantiene 30 horas.⁴¹⁷ Una solución más concentrada permite un ritmo de infusión más bajo para minimizar la fuga de AL por la herida.

Un metanálisis realizado por Adesope et al.⁴¹⁸ evaluó la infiltración de la herida postcesárea mediante la inclusión de 21 ensayos aleatorizados (11 ensayos con infusión de AL y 10 ensayos con inyección única). El mismo encontró una disminución del consumo de opioides a las 24 horas y una reducción estadísticamente significativa pero probablemente clínicamente irrelevante de las puntuaciones de dolor en reposo. Los efectos secundarios relacionados con los opioides fueron similares entre los grupos. Cuando se utilizaron técnicas con catéter, la colocación subfascial fue la más eficaz.

La infiltración preoperatoria de AL no ha demostrado ser superior a la infiltración postoperatoria.⁴¹⁹

La adición de ketorolaco mejoró la analgesia de la infiltración de la herida y redujo el consumo de opioides.⁴²⁰ El magnesio y la dexmedetomidina también podrían tener un papel como fármacos adyuvantes para reducir las puntuaciones de dolor con la infiltración de la herida.^{421,422}

Dos metanálisis recientes evaluaron los bloqueos TAP, la infusión de la herida quirúrgica y los BCL con o sin morfina intratecal y concluyeron que las tres técnicas anestésicas regionales son superiores a ninguna técnica regional en ausencia de morfina intratecal.^{416,423}

La tabla 9 muestra una comparativa entre las diferentes técnicas regionales.

TABLA 9. Comparativa entre las técnicas regionales destinadas a la analgesia postcesárea. CL: cuadrado lumbar; II-IH: ilioinguinal, iliohipogástrico; PEE: plano del erector espinal; TICH: técnicas de infusión continua de la herida; AL: anestésico local. Adaptada de *Mitchell KD, Smith CT, Mechling C, Wessel CB, Orebaugh S, Lim G. A review of peripheral nerve blocks for cesarean delivery analgesia. Reg Anesth Pain Med 2019.*

Técnica	Dermatomas	Analgesia somática	Analgesia visceral	Vascularización adyacente	Riesgos	Notas
Paravertebral	Variable; puede abordar dermatomas toraco-lumbares	Sí	Sí	Sí (arterias segmentarias torácicas, ramas abdominales de las arterias lumbares)	Neumotórax; inyecciones epidurales o intratecales	Pocos estudios de alta calidad en cesáreas; superioridad a la morfina neuroaxial desconocida; El abordaje parasagital en plano puede minimizar el riesgo de diseminación epidural, pero requiere habilidad para mantener la visualización de la aguja.
Bloqueo TAP anterior	T10-L1	Sí	No fiable; peritoneo parietal solamente	Sí (ramas abdominales de las arterias lumbares)	Toxicidad de anestésicos locales; lesión de órganos; hematoma	No superior a la morfina neuroaxial; puede tener un beneficio en el dolor irruptivo a pesar de la analgesia multimodal o la incapacidad de recibir morfina neuroaxial
Bloqueo CL CL1 (lateral)	T7-L1	Sí	No fiable; depende de la extensión posterior al espacio paravertebral (CL2 extensión más confiable)	Sí (ramas abdominales de las arterias lumbares)	Toxicidad de AL; lesión de órganos; hematoma	Comparado con TAP, QL1 y QL2 son bloqueos nerviosos profundos; los riesgos incluyen infección, hematoma, lesión de órganos Superioridad a la morfina neuroaxial desconocida
CL2 (posterior)	T7-L1					
CLT (transmuscular)	T10-L4					
CLI (intramuscular)	T7-T12					
II-IH	L1	Sí	No	Sí (ramas más pequeñas de las arterias lumbares)	inyección intraarterial; bloqueo parcial si inyección incorrecta	No superior a la morfina neuroaxial; puede tener un beneficio en el dolor irruptivo a pesar de la analgesia multimodal o la ausencia de recibir morfina neuroaxial
Bloqueo PEE	Variable	Sí	No	No	Toxicidad AL; analgesia variable; posible bloqueo de motor	No se dispone de suficientes datos
TICH	Variable	Sí	No	No	Toxicidad de anestésicos locales; analgesia variable; las altas tasas de infusión pueden provocar fugas alrededor de la herida	No superior a la morfina neuroaxial; puede tener un beneficio en el dolor irruptivo a pesar de la analgesia multimodal o la incapacidad de recibir morfina neuroaxial

1.2.7.3.5 Opioides sistémicos

Hasta el 79% de las pacientes requieren opioides en algún momento de la hospitalización.^{424,425} Los requerimientos de opioides varía ampliamente. En algunos casos son demandados incluso durante las primeras 24 horas postcesárea, cuando todavía

los opioide neuroaxiales ejercen su efecto. Evitar la prescripción excesiva es uno de los objetivos prioritarios.⁴²⁶

La APC de morfina y de hidromorfona brinda una analgesia eficaz con altos niveles de satisfacción. La morfina tiene una larga historia de administración segura y requiere menos bolos complementarios o alteraciones en la configuración de la APC.⁴²⁷ La hidromorfona no tiene metabolitos activos y puede ser preferible en mujeres que dan lactancia.^{428,429}

Varios estudios compararon diferentes opioides sistémicos.⁴³⁰⁻⁴³³ Ningún fármaco individual fue claramente superior.

1.2.7.3.6 Analgésicos adyuvantes

Hay mucho interés en identificar adyuvantes no opioides efectivos para evitar los efectos adversos de los opioides y el consumo persistente de los mismos. La literatura sobre sus beneficios no es concluyente.

Dexametasona

El uso de dexametasona intravenosa podría mejorar las puntuaciones de dolor al prolongar el efecto analgésico,⁴³⁴ reducir el consumo de opioides⁴³⁵ y disminuir la necesidad de antieméticos posoperatorios,⁴³⁶ y proporciona profilaxis antiemética, por lo que la revisión PROSPECT recomienda su administración guardando precaución en pacientes con intolerancia a la glucosa.³⁷²

Gabapentinoides

Aunque en el pasado se recomendó los gabapentinoides preoperatorios, dicha recomendación ya no está vigente a pesar de los resultados positivos con respecto a su eficacia debido a sus posibles efectos secundarios, como la sedación y la depresión respiratoria.^{188,372} La gabapentina puede desempeñar un papel en el tratamiento analgésico personalizado de pacientes con riesgo de dolor intenso o gran demanda de opioides.

Ketamina

La administración de un bolo intravenoso postextracción fetal no ha mostrado resultados concluyentes. Una dosis subanestésica podría tener efectos positivos en las puntuaciones de DAP.⁴³⁷ Sin embargo, dos metanálisis encontraron mejoras marginales en las

puntuaciones de dolor y una leve reducción en el consumo de morfina.^{168,438} Además, causa alucinaciones que podrían empobrecer el recuerdo de la experiencia del parto y el vínculo madre-hijo,²⁹³ por lo que actualmente su administración no está recomendada.³⁷²

Agonistas alfa-2

La administración neuroaxial de clonidina redujo modestamente el consumo de morfina en 24 horas y prolongó el tiempo hasta la primera solicitud de analgesia, pero aumentó la incidencia de hipotensión intraoperatoria y sedación.³⁹¹

1.2.7.4 Lactancia materna

Facilitar una lactancia materna segura y exitosa es una de las principales metas de la analgesia postcesárea. La lactancia es segura en madres que reciben analgésicos siempre que la paciente esté alerta, capaz de sostener a su bebé y se eviten fármacos de alto riesgo como tramadol, codeína o meperidina.^{439,440}

Los medicamentos altamente ligados a proteínas, como AINEs y AL, se transfieren menos fácilmente a la leche materna que los opioides y otros medicamentos lipofílicos.²⁹⁴

Los opioides deben ser administrados en su dosis efectiva más baja para minimizar la transferencia a la leche materna y la sedación neonatal. Se prefieren los opioides neuroaxiales a otras vías de administración, ya que la dosis administrada es mínima y, por lo tanto, minimiza los niveles alcanzados en sangre materna y leche materna.²⁹³ Las dosis efectivas de morfina neuroaxial son seguras.⁴⁴¹

1.2.7.5 Dolor postoperatorio persistente

El DAP intenso es un factor de riesgo para el desarrollo de dolor persistente posterior a la cesárea.⁴⁴² Esta es una razón más para optimizar la analgesia posoperatoria. Sin embargo, la literatura sobre la eficacia de las intervenciones analgésicas para la prevención del DPP es limitada, por lo que se requieren más investigaciones para recomendar intervenciones específicas.⁴⁴²

El dolor cicatricial persistente se describe como de naturaleza neuropática.²⁴⁸ La incidencia de DPP a los 8 a 12 meses varía ampliamente, desde el 0,3 hasta el 18%.^{338,341,442,443} El DPP tras cesárea se asocia con el uso crónico de opioides, la depresión posparto y la interferencia con el sueño y las actividades diarias.⁴⁴⁴

En un estudio de cohorte retrospectivo los factores de riesgo de DPP a los tres meses tras cesárea bajo anestesia espinal con morfina intratecal incluyeron el recuerdo de puntuaciones de DAP más altos, la presencia de dolor en localizaciones distintas a la herida y pólizas sanitarias no privadas.³⁴¹

1.2.7.6 *Infiltración e infusión continua de anestésico local en la herida quirúrgica*

La infiltración subcutánea,⁴⁴⁵ instilación subfascial o intraperitoneal^{245,446,447} de AL pretende bloquear los nociceptores periféricos localizados en la pared abdominal, con el fin de controlar el dolor incisional y prevenir las aferencias dolorosas, la sensibilización central y por consiguiente el DPP.³³² El efecto de los AL se restringe a nivel periférico y su absorción sistémica es limitada, por lo que los efectos secundarios son mínimos.⁴⁴⁸ La infiltración intraoperatoria de la herida quirúrgica es un método analgésico bien establecido, pero su efecto es limitado, de aproximadamente cuatro horas.^{362,449} La colocación de un catéter por el cirujano en el lugar de la incisión permite prolongar la duración del efecto,³⁶² ya que permite administrar AL de forma continua en el seno de la herida quirúrgica.

Esta práctica ha ganado popularidad desde la última década debido a su simplicidad, eficacia, buen perfil de seguridad y extendida aplicación en todo tipo de cirugías, y cada vez es mayor la evidencia científica que respalda su utilidad en la práctica clínica. Liu et al.⁴⁵⁰ mediante la realización de un metanálisis confirmaron su efectividad, seguridad y sus múltiples beneficios en una gran variedad de procesos (abdominales, cardiorácicos, ginecológicos, ortopédicos).

Si bien se dispone de referencias que demuestran la seguridad y eficacia de esta técnica analgésica en cesáreas^{451,452} los estudio al respecto son limitados.^{249,362,371,446,447,449,453-457} Asimismo, existe controversia sobre otros aspectos relevantes como cuál es la localización óptima del catéter, volumen y concentración de AL más eficaz, o la farmacocinética del AL.^{451,452}

La administración continua de AL de larga duración de acción en la herida quirúrgica plantea la cuestión del riesgo potencial de toxicidad inducida por absorción sistémica. La toxicidad de AL afecta al sistema nervioso y cardiovascular. Manifestaciones clínicas como adormecimiento del labio o lengua, sabor metálico en la

boca, tinnitus y mareos deberían alertar al clínico, ya que estos síntomas “prodrómicos” preceden a convulsiones o depresión cardiovascular (fig. 14).⁴⁵⁸



FIGURA 14. Toxicidad sistémica por anestésico local. Sintomatología en función de dosis administrada y tiempo transcurrido.

Sin embargo, hasta la fecha, no se ha descrito toxicidad sistémica por AL tras infusión continua en la herida quirúrgica, mostrándose una práctica segura.⁴⁵⁰⁻⁴⁵²

Aunque inicialmente la bupivacaína ha sido el AL más empleado para este fin, su utilidad es limitada por su toxicidad a altas dosis.⁴⁵⁹ Actualmente la ropivacaína y levobupivacaína (LB) son las drogas de elección ya que sus umbrales de toxicidad⁴⁵⁸ son más elevados, lo que permite su uso a dosis superiores y proporcionar un mejor control del dolor.⁴⁶⁰

La LB es un enantiómero puro de la bupivacaína, con una demostrada menor toxicidad con respecto a esta última. Tiene una alta tasa de unión a proteínas plasmáticas (>97%), una vida media inferior a la de la bupivacaína, reduciendo el riesgo de acumulación plasmática durante infusión continua, y una posible acción vasoconstrictora, lo que disminuiría la absorción sistémica.⁴⁶¹ Asimismo se produce un descenso progresivo de la fracción libre (fracción activa) a medida que avanza la duración de la perfusión al aumentar la α -glicoproteína ácida (AGA) debido al “Síndrome inflamatorio postoperatorio”.⁴⁶²

El umbral de concentración plasmática para toxicidad sistémica ha sido determinado en sujetos sanos,^{463,464} usando la administración intravenosa continua hasta el inicio de sintomatología por toxicidad de AL en el sistema nervioso central. Estos estudios sobreestiman los niveles de toxicidad frente a pacientes postquirúrgicos sanos ya que la reacción inflamatoria debida a la cirugía eleva la concentración plasmática de AGA

en torno a un 50-100% durante los 2 o 3 primeros días del postoperatorio. Este incremento disminuye la fracción libre o tóxica de AL, por lo que aumenta el margen de seguridad.⁴⁶⁵

El uso de levobupivacaína 0,25% a un ritmo de infusión de 5-10 ml/ hora durante 48 a 96 horas se asocia a niveles bajos de fracción libre de AL.⁴⁶⁶

Para el presente estudio el AL seleccionado fue la levobupivacaína, al presentar un mejor perfil de seguridad que la bupivacaína y una potencia similar,⁴⁶¹ y a la concentración de 0,35% a un ritmo de infusión de 7 ml/h, basándonos en nuestra experiencia clínica; una solución más concentrada permite evitar el reflujo fuera de la incisión así como la maceración secundaria de la herida. Un exceso de solución supone un incremento de la necesidad de cambios de apósito y de la carga de trabajo para la enfermería.^{332,371}

2 JUSTIFICACIÓN

La cesárea es el procedimiento quirúrgico más común en todo el mundo. Aunque la principal preocupación de las pacientes es el dolor,⁴⁶⁷ algunas son reacias a usar analgésicos por temor a que el fármaco se transfiera a la leche materna y comprometa al neonato. El alivio adecuado del dolor tiene varios beneficios. Primero, acelera la recuperación y permite que la madre cuide a su bebé. En segundo lugar, el dolor y el estrés pueden alterar el sistema neuroendocrino y afectar negativamente la lactancia materna.⁴⁶⁸ En tercer lugar, el tratamiento inadecuado del DAP puede progresar a dolor crónico.³³⁴ Por todas estas razones, el DAP intenso requiere un manejo excelente para prevenir resultados potencialmente devastadores a corto y largo plazo en un número creciente de mujeres. Pese a que existen muchas opciones de tratamiento, no existe un patrón oro para el manejo del dolor postcesárea cuando se omiten los opioides neuroaxiales de acción prolongada,^{374,469} y un número considerable de mujeres aún informa DAP moderado a severo tras cesárea.⁴⁷⁰

Los nociceptores en la herida abdominal juegan un papel importante en el dolor posoperatorio.³³³ La lesión tisular inducida por la cirugía libera mediadores inflamatorios locales que promueven la sensibilización de los nociceptores periféricos (hiperalgesia primaria) y aumentan la excitabilidad de las neuronas del sistema nervioso central como resultado de la estimulación nociceptiva repetitiva (hiperalgesia secundaria).^{337,471} Se cree que la sensibilización periférica y central contribuye al DAP y DPP.^{472,473} A pesar de numerosos estudios para mejorar la analgesia postcesárea inmediata, se han desarrollado pocas estrategias específicas para prevenir la hiperalgesia y el dolor crónico. La infiltración de AL en la herida quirúrgica tiene propiedades antiinflamatorias intrínsecas: reduce la expresión local y sistémica de mediadores inflamatorios^{141,474} y previene la generación de potenciales de acción de los nociceptores al bloquear los canales de sodio, inhibiendo así las aferencias nociceptivas de las fibras nerviosas periféricas al sistema nervioso central.^{475,476} Por lo tanto, la infusión de AL en la herida podría atenuar la sensibilización periférica y central. Sin embargo, ningún estudio se ha propuesto probar esta hipótesis. Por otra parte, a pesar de su claro beneficio en el ahorro de opioides, ensayos clínicos previos han arrojado resultados contradictorios.^{416,418} El papel exacto de la infusión de AL en la herida tras cesárea aún no ha sido definido.⁴⁷⁷

3 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1 HIPÓTESIS CLÍNICA

Nuestra hipótesis de estudio fue que la infusión continua de LB al 0,35% en la herida quirúrgica a través de catéter incisional tras una cesárea reduciría el área periincisional de hiperalgesia secundaria mecánica en comparación con el grupo control.

3.2 OBJETIVO

3.2.1 *Objetivo principal*

El objetivo general de este ensayo clínico fue evaluar el área de hiperalgesia secundaria mediante el método de Studhaug en pacientes que fueron sometidas a una cesárea bajo anestesia intradural, durante y posterior a la administración de LB al 0,35% en el seno de la herida quirúrgica mediante catéter incisional frente a placebo

3.2.2 *Objetivos secundarios*

1. Evaluar el efecto de la intervención en el umbral de dolor mecánico.
2. Determinar la repercusión de la infusión de LB en el seno de la herida quirúrgica en el consumo de morfina.
3. Evaluar el DAP somático y visceral, en reposo y movimiento en el grupo experimental frente al grupo control.
4. Analizar la calidad de la analgesia de la técnica mediante la calidad del sueño y la satisfacción del paciente.
5. Determinar la incidencia de DPP en el grupo experimental frente al grupo control después de la cirugía.
6. Comprobar el efecto de la intervención en la respuesta inflamatoria y endocrino-metabólica al estrés quirúrgico.
7. Estudiar los resultados relacionados con la rehabilitación de la paciente.
8. Determinar los posibles efectos adversos de la técnica.

4 METODOLOGÍA

4.1 PACIENTES Y DISEÑO DEL ESTUDIO

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia (Galicia, España; Ref no.: 2010/394) y registrado en ClinicalTrials.gov (NCT01458431; Investigador principal: Manuel Á. Gómez-Ríos, Fecha de registro: 24 de octubre, 2011) antes de que comenzara el reclutamiento. Se incluyeron gestantes ingresadas en el Hospital Teresa Herrera (Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña). Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todas las pacientes y el estudio se realizó siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: estado físico de la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA) II y cesárea programada bajo anestesia espinal. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: estado ASA III o superior; edad <18 o >45 años; negativa a participar; incapacidad para comprender la técnica o el equipo utilizado; antecedentes de enfermedades cardiovasculares, pulmonares, hepáticas, renales, neurológicas, psiquiátricas o metabólicas clínicamente significativas; síndrome de preeclampsia y/o hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetas bajas (HELLP); coagulopatía; pérdida de sangre de más de 1000 ml o sangrado que causó inestabilidad hemodinámica que requirió fluidoterapia agresiva y/o transfusión; alergia a los fármacos empleados en el estudio; infección preexistente; tratamiento previo con opioides o antidepresivos; dolor crónico; abuso de alcohol o drogas; consumo de fármacos que interfieren con el metabolismo de la LB; y más de 1 cesárea previa.

Este fue un estudio triple ciego, prospectivo, aleatorizado, controlado con placebo y unicéntrico. Usando una secuencia de asignación aleatoria generada por computadora (R v3.6.3, The R Development Core Team), las pacientes fueron aleatorizadas para recibir una infusión continua en la herida con LB 0,35% (grupo L) o un volumen igual de solución salina (ClNa 0,9%, grupo S) durante 48 horas tras la cesárea. La paciente, el anestesiólogo a cargo, los profesionales que realizaron el registro de datos y los analistas de datos estaban cegados a la asignación de grupos. El fármaco del estudio (bomba elastomérica y dosis de cebado) fue elaborado por el Servicio de Farmacia del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña y presentó un etiquetado específico del estudio para garantizar el enmascaramiento.

Se realizó un seguimiento de ambos grupos durante las 72 horas del postoperatorio inmediato, así como seguimiento telefónico durante los 12 meses siguientes y valoración

de la herida a los 6 meses en consulta para determinar la eficacia y seguridad de la intervención.

4.2 PERÍODO INTRAOPERATORIO

La monitorización estándar (presión arterial no invasiva, electrocardiograma y saturación de oxihemoglobina [SpO_2]) se inició a su llegada al quirófano. La fluidoterapia intraoperatoria consistió en 10 a 15 ml/kg de solución de Ringer lactato. Se administró profilaxis antibiótica con 2 g de cefazolina intravenosa. Todas las pacientes recibieron una anestesia espinal estandarizada. Con la paciente sentada, se insertó una aguja espinal punta de lápiz 27G a nivel de L3-L4 y se inyectó bupivacaína hiperbárica al 0,5% con fentanilo 10 μ g. La dosis de bupivacaína se ajustó según la altura de la paciente: 9 mg en pacientes < 160 cm, 10 mg en pacientes entre 160 y 175 cm y 11 mg en pacientes > 175 cm. Posteriormente se colocó a las pacientes en decúbito supino con una inclinación lateral izquierda. Antes del inicio de la cirugía, se confirmó el bloqueo sensorial a nivel del dermatoma T4 mediante una prueba de sensibilidad a un estímulo frío. En caso de bloqueo sensorial fallido o inadecuado, se realizó AG y se excluyó a la paciente del estudio.

Todas las cesáreas fueron realizadas por la misma obstetra (Dra. P.C.B.) utilizando una incisión de Pfannenstiel. Se realizó una incisión en la piel de 15 cm, 2-3 cm por encima de la sínfisis del pubis con una regla estéril. La capa subcutánea y la vaina del recto se abrieron digitalmente después de realizar una pequeña incisión diatérmica en la línea media. A continuación, los músculos rectos se separaron en la línea media, dividiendo el tejido graso preperitoneal, y el peritoneo se abrió digitalmente. La uterotomía se realizó en la línea media 2 cm por encima del peritoneo de la vejiga. La incisión se amplió con tracción digital, evitando la exteriorización del útero. La histerorrafia se realizó con una sola capa de Vicryl (Johnson & Johnson S. A., Madrid, Spain) continuo, y los músculos rectos se cerraron con suturas continuas absorbibles. No se procedió al cierre del peritoneo. El obstetra colocó un catéter PAINfusor de 15 cm, 19G y multiperforado (Baxter Healthcare, Thetford, Reino Unido) bajo la fascia. A continuación, se suturó la fascia con una capa única de Vicryl continuo y se administró la dosis de cebado del catéter (10 ml de LB 0,5% en el grupo L o solución salina en el grupo

S). El tejido subcutáneo se suturó con Vicryl y la piel se cerró con grapas. El catéter se fijó asépticamente con Steri-Strip (3M Healthcare, St. Paul, Minnesota, Estados Unidos), se cubrió con un apósito Tegaderm (3M Healthcare, St. Paul, Minnesota, Estados Unidos) y se conectó a una bomba elastomérica (LV7 INFusor; Baxter Healthcare, Thetford, Reino Unido) para administrar 7 ml/h de LB o solución salina, de acuerdo con la asignación del grupo. El momento en el que se conectó la bomba elastomérica fue considerado $T = 0$ para la recogida de datos.

4.3 PERÍODO POSTOPERATORIO

Tras la cirugía todas las pacientes fueron trasladadas a la URPA para el control y los cuidados postoperatorios habituales. En dicha unidad, independientemente del dolor, todas las pacientes recibieron dexketoprofeno intravenoso (50 mg) al ingreso y cada 8 horas a partir de entonces para aliviar el dolor tipo cólico de las contracciones uterinas. Al mismo tiempo, se indicó a las pacientes que el dispositivo intravenoso de APC estaba configurado para administrar 1 mg de morfina a demanda si su dolor era EVA ≥ 3 , hasta que disminuía a < 3 , con un tiempo de bloqueo de 5 minutos y una dosis máxima horaria de 6 mg. Se registró el tiempo hasta la administración del primer bolo. A las pacientes también se les administró 1 g de paracetamol cada 6 horas si el dolor continuaba siendo ≥ 3 a pesar de los bolos de morfina. Las náuseas y los vómitos perioperatorios (NVPO) se trataron con ondansetrón intravenoso.

La regresión de la analgesia espinal se evaluó determinando el bloqueo sensorial mediante estímulo frío (prueba de éter) cada 15 minutos hasta alcanzar el dermatoma T10.

Durante su estancia en la URPA, se les explicó a todas las pacientes la estrategia de analgesia postoperatoria de infiltración continua de la herida y bomba APC, y se les enseñó a utilizar la EVA.

Cuando se cumplieron los criterios de la Escala de Aldrete modificada, las pacientes fueron dadas de alta a planta y se registró el tiempo de estancia en la URPA.

La infiltración continua de la herida con AL se administró mediante bomba elastomérica durante las primeras 48 horas posoperatorias. Tras dicho periodo, el catéter

se retiró con una técnica aséptica y los 5 cm distales se cultivaron en el laboratorio para detectar contaminación bacteriana.

Todos los datos postoperatorios fueron recopilados por un solo anestesiólogo (M.A.G.R) el cual desconoció la asignación de grupos.

4.4 VARIABLES ANALIZADAS E INSTRUMENTOS DE MEDIDA

La tabla 10 muestra una clasificación de las variables empleadas para evaluar la respuesta, así como los tiempos de medición para cada una de ellas.

TABLA 10. Variables del estudio

Tipo de variable	Variable	Tiempos
Principal	Área de hiperalgesia secundaria	24, 48 y 72 h
	Umbral de dolor	24, 48 y 72 h
Secundarias	Puntuación de dolor somático y visceral (en reposo y en movimiento)	30 min, 1, 2, 4, 12, 24, 48 y 72 h
	Tiempo hasta el primer bolo de morfina	-
	Consumo de morfina y paracetamol	4, 24 y 48 h
	Capacidad para dormir en decúbito lateral	48 h
	Calidad del sueño	48 h
	Grado de satisfacción	48 h
	Incidencia de dolor crónico	1, 3, 6 y 12 meses
	Marcadores de respuesta de estrés • Endocrino-metabólica: glucosa preprandial, insulina, cortisol, prolactina, GH • Inflamatoria-inmune: PCR, α -glicoproteína ácida, IL-6	Precesárea, 8, 24 y 48 h
	Recuperación • Primera ingesta oral • Primera micción • Peristaltismo positivo • Primera deambulaci3n • Duraci3n de la estancia hospitalaria • Cicatrizaci3n de la herida	- 6 meses
	Efectos adversos • Náuseas y/o v3mitos • Prurito • Sedaci3n • Hemodinámicos o Hipotensi3n o Bradicardia o Cambios en conducci3n cardiaca • Signos y sntomas de infecci3n • Sntomas neurol3gicos sugestivos de toxicidad por AL • Ansiedad • Problemas relacionados con la t3cnica • Infecci3n o edema de la herida	0-4, 4-24 y 24-48 h

4.4.1 Variables relacionadas con el dolor

La variable primaria fue el área de hiperalgesia secundaria a las 24 horas, medida en cm^2 . Se utilizó el test de hiperalgesia dinámica para estímulos mecánicos para medir el área de hiperalgesia secundaria alrededor de la incisión quirúrgica a las 24, 48 y 72 horas, utilizando el método descrito por otros autores.^{360,478} Se dibujó un diagrama radial alrededor de la herida con rotulador estéril como indica la fig. 15. La estimulación con filamento de Von Frey de 60 g (Stoelting) se inició fuera del área hiperalgésica, donde el estímulo no generaba dolor, y se avanzó de centímetro en centímetro hacia la incisión hasta que la paciente informó un cambio claro en la percepción. Se marcó el primer punto en el que la paciente refirió dolor, malestar o sensación de pinchazo y se midió la distancia a la incisión. El área de hiperalgesia se determinó aplicando el estímulo a lo largo de líneas radiales separadas por 2,5 cm alrededor de la incisión (fig. 15). Las observaciones se transcribieron en papel sobre la cuadrícula de sectores y se calculó el área de la superficie.

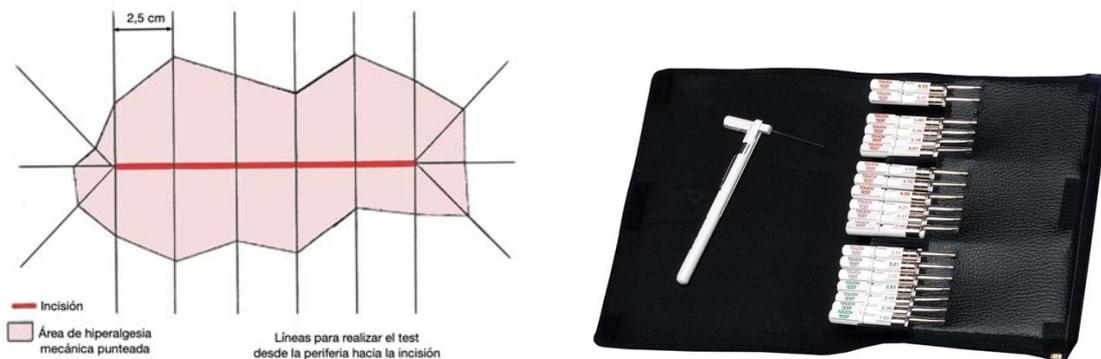


FIGURA 15. Representación esquemática del diagrama radial periincisional para calcular el área de hiperalgesia secundaria y filamentos de Von Frey.

El umbral de dolor para estímulos estáticos mecánicos se evaluó mediante un anesthesiómetro electrónico de Von Frey (IITC Inc, Life Science Instruments, Woodland,

Estados Unidos), según la técnica descrita por Landau et al.⁴⁷⁸ Dicho dispositivo se muestra en la fig. 16.

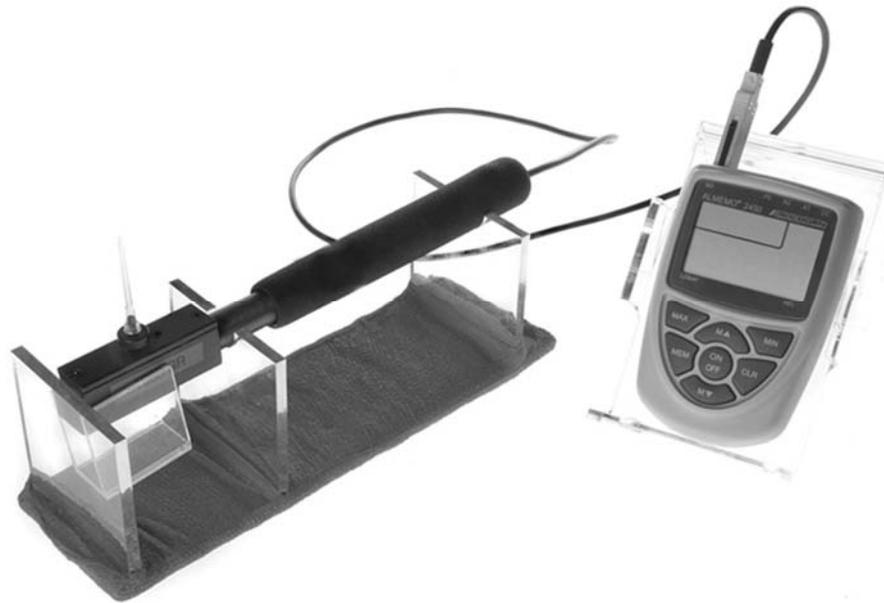


FIGURA 16. Anestesiómetro electrónico de Von Frey

Para evaluar el DAP se registraron los siguientes parámetros: (1) intensidad del dolor en reposo y en el movimiento (levantarse de una posición reclinada a una posición sentada en el borde de la cama) medido en un EVA de 100 mm (0 mm = sin dolor y 100 mm = el peor dolor imaginable) para dolor parietal (dolor procedente de la incisión) y visceral (dolor tipo cólico motivado por las contracciones uterinas) a los 30 minutos, 1, 2, 4, 12, 24, 48 y 72 horas, (2) el tiempo hasta el primer bolo de morfina administrado a través de APC, (3) la dosis acumulada de morfina de rescate (APC) y paracetamol a las 4, 24 y 48 horas, y (4) la capacidad para dormir en decúbito lateral a las 48 horas.

La calidad del sueño y la satisfacción de la paciente con respecto a la analgesia postoperatoria se determinaron a las 48 horas mediante una escala EVA lineal de 100 mm.

El dolor postoperatorio persistente se evaluó utilizando una entrevista telefónica mediante el cuestionario de Lavand'homme^{243,249} al mes, 3, 6 y 12 meses después de la cirugía, y se utilizó el cuestionario DN4⁴⁷⁹ para verificar el origen neuropático del dolor.

También se determinaron parámetros bioquímicos sanguíneos relacionados con la respuesta de estrés (glucosa preprandial, insulina, cortisol, prolactina, hormona de

crecimiento, proteína C reactiva, α -glicoproteína ácida, e IL-6) en todas las pacientes antes de la cesárea y a las 8, 24 y 48 horas después del procedimiento.

4.4.2 *Efectos adversos y variables relacionadas con la recuperación*

La incidencia y la gravedad de las NVPO (medidas en una escala de 4 puntos, 0: sin náuseas, 1: náuseas leves, 2: NVPO moderadas que requieren tratamiento y 3: NVPO graves a pesar del tratamiento), prurito (ausente o presente) y sedación (1: despierto y alerta, 2: sedación leve o dormido pero se despierta fácilmente, 3: sedación moderada y 4: incapaz de despertar), variables hemodinámicas, signos y síntomas de infección de la herida y síntomas neurológicos sugestivos de toxicidad sistémica por AL (sabor metálico o “de pila” en boca, parestesias en lengua o labios, tinnitus alteraciones visuales, sensaciones auditivas, dolor de cabeza o aturdimiento) se evaluaron en cada período de 0 a 4, 4 a 24 y 24 a 48 horas. También se registró el tiempo hasta la primera ingesta oral, la primera micción después de retirar el catéter urinario, el primer flato (peristaltismo positivo), la primera deambulación y la duración de la estancia hospitalaria.

La herida quirúrgica fue examinada diariamente por una médico obstetra (P.C.B.) hasta el alta de la paciente, registrándose la presencia de edema (0: sin signos, 1: leve, 2: moderado y 3: grave) e infección (0: sin signos de inflamación/infección, 1: enrojecimiento periincisional, 2: inflamación y 3: presencia de pus) utilizando una escala de 4 puntos. La obstetra también evaluó el aspecto macroscópico de la cicatriz a los 6 meses de la cirugía para identificar signos clínicos de cicatrización retrasada o alterada.

4.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Describimos el área de hiperalgesia secundaria como mediana (rango intercuartílico), aplicando la prueba de suma de rangos de Wilcoxon para encontrar diferencias entre grupos en cada momento de medición. Analizamos la interacción grupo por tiempo siguiendo el método descrito por Brunner et al.⁴⁸⁰ Este método para el análisis de datos longitudinales se basa en rangos, es muy robusto para valores atípicos y presenta rendimiento para tamaños de muestra pequeños. Esta metodología basada en rangos no

se limita a los datos en una escala continua y permite analizar datos asimétricos de manera sistemática. Los resultados comparados con el modelo de regresión lineal de efectos mixtos son muy similares, pero realiza el análisis desde una perspectiva no paramétrica, que consideramos más adecuada dada la distribución de los datos. En el caso de las variables secundarias, se analizó el umbral de dolor mecánico y las dosis acumuladas de morfina y acetaminofén por el mismo método. Para el resto de las variables secundarias, describimos las variables discretas como número de eventos (porcentaje) y las continuas como mediana (rango intercuartílico); utilizamos la prueba de Fisher para comparar proporciones entre grupos y la prueba de suma de rangos de Wilcoxon para variables continuas. Utilizamos la prueba de Kaplan-Meier para analizar el tiempo que las pacientes permanecieron libres de morfina. Aplicamos el método de Kraemer y Kupfer para calcular el número necesario a tratar (NNT) utilizando variables continuas.⁴⁸¹ Para limitar los resultados de falsos positivos debido a comparaciones múltiples y mantener una tasa de falsos descubrimientos (FDR) del 5%, calculamos los valores q usando Storey en aquellas comparaciones con valores de p inferiores a 0,05, y consideramos significativos aquellos resultados en los que los valores de q estaban por debajo de 0,05.⁴⁸² Un valor de q del 5% significa que no más del 5% de los resultados significativos serán falsos positivos. En este estudio, un valor q tenía que ser inferior a 0,05 para que un resultado se considerara significativo.

Para el cálculo del tamaño de la muestra, asumimos que el área de hiperalgesia en las primeras 24 horas seguiría una distribución normal; por lo tanto, para encontrar al menos una diferencia de desviación estándar entre las medias con una potencia de 0,95 y un error de tipo I de 0,05, necesitaríamos 27 pacientes por brazo.

Para realizar el análisis estadístico analizamos la interacción grupo por tiempo utilizando el paquete R nparLD v2.1. El tamaño de la muestra se calculó utilizando las estadísticas del paquete v4.0.2.

5 RESULTADOS

5.1 INCLUSIÓN DE PACIENTES

Ciento dos pacientes fueron evaluadas para determinar si cumplían los criterios de selección. La inclusión de 15 gestantes fue descartada al no cumplir criterios, mientras que 11 rechazaron participar en el estudio.

Setenta y seis pacientes aceptaron participar en el estudio y fueron aleatorizados, de las cuales sólo 70 completaron todo el proceso. Seis pacientes no finalizaron el estudio: 2 en el grupo experimental debido a la desconexión de la APC de la línea venosa y violación del protocolo del estudio, y 4 en el grupo control por el desarrollo de preeclampsia en dos casos y violación de protocolo en el resto (Figura 17).

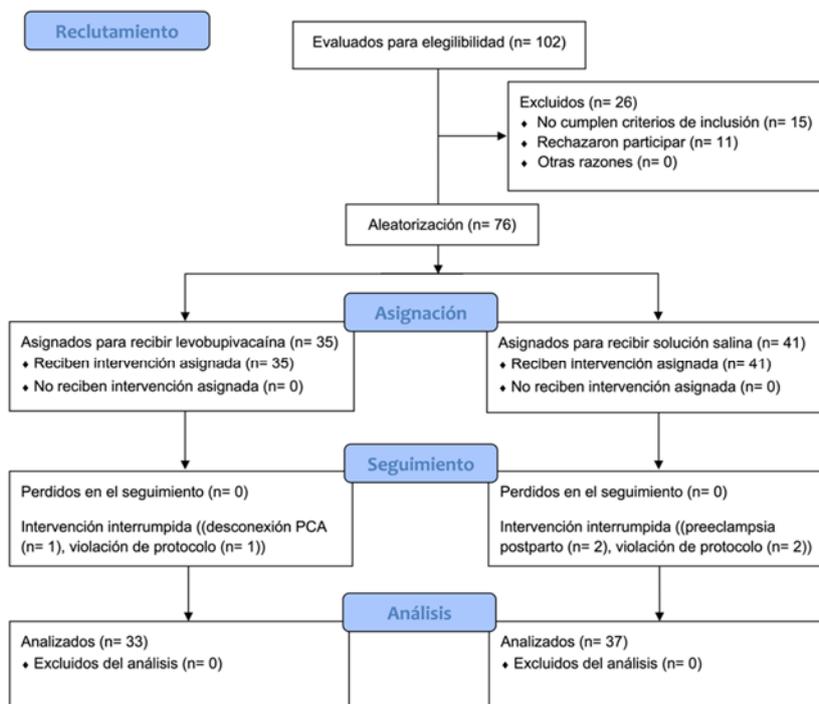


FIGURA 17. Flujo de Diagrama del estudio

5.2 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

Los grupos del estudio fueron comparables en cuanto a las características demográficas perioperatorias como se puede apreciar en la tabla 11.

TABLA 11. Datos demográficos y perioperatorios de las pacientes. Los datos se presentan como mediana (rango intercuartílico) o número (%).

	Grupo L (n=33)	Grupo S (n=37)
Edad; años	33 (30-36)	35 (33-40)
Peso; kg	78 (70,2-83)	77 (71-87)
Talla; cm	164 (162-165)	163 (158-168)
IMC; kg.m²	29 (26,8-31,2)	29,3 (26,6-33)
Edad Gestacional; weeks	39 (38,6-39,6)	39 (38,4-39,8)
Paridad: n	0 (0-1)	1 (0-1)
Cesáreas previas; n	6 (18,2)	7 (18,9)
Duración de la analgesia espinal; min	120 (100-135)	120 (100-130)

5.3 HIPERALGESIA

No encontramos diferencias entre las áreas de hiperalgesia secundaria en el Grupo L en comparación con el Grupo S a las 24 h [Mediana (RIQ): 43,4 (18,5-80) vs 68,4 (39-136) cm², p = 0,01, q = 0,127], 48 h [Mediana (RIQ): 45,1 (0,9-89,8) vs 67,3 (31,3-175) cm², p = 0,03, q = 0,224] y 72 h [Mediana (IQR): 57,8 (24,1-104) vs 57,4 (9,5-144) cm², p = 0,76] (Tabla 12), pero encontramos diferencias entre los dos grupos al comparar las áreas de hiperalgesia a lo largo del tiempo (p <0,001, q = 0,018, Tabla 12 y Figura 18). Estos habrían representado un NNT de 3,36 pacientes para reducir el área de hiperalgesia a las 24 h si el valor q ha sido inferior a 0,05.

TABLA 12. Hiperalgesia postoperatoria en las diferentes fases del estudio

Tiempo	Grupo L (n=33)	Grupo S (n=37)	Valor-P (valor-q)	Interacción Grupo:tiempo valor-p (valor-q)
Área de hiperalgesia secundaria; cm²				<0,001 (0,018)
24h	43,4 (18,5-80)	68,4 (39,0-136)	0,01 (0,127)	
48h	45,1 (0,9-89,8)	67,3 (31,3-175)	0,03 (0,224)	
72h	57,8 (24,1-104)	57,4 (9,5-144)	0,76	
Umbral de dolor mecánico; g.mm⁻²				0,002 (0,028)
24h	633 (441-802)	417 (300-572)	0,001 (0,018)	
48h	630 (391-871)	490 (282-830)	0,03 (0,224)	
72h	393 (242-800)	348 (254-830)	0,69	

El umbral de dolor mecánico fue mayor en el Grupo L a las 24 horas [Mediana (IQR): 633 (441-802) vs.417 (300-572) g.mm⁻², p = 0,001, q = 0,018) e interacción grupo por tiempo (p = 0,002, q = 0,028), (Tabla 12, Figura 18)].

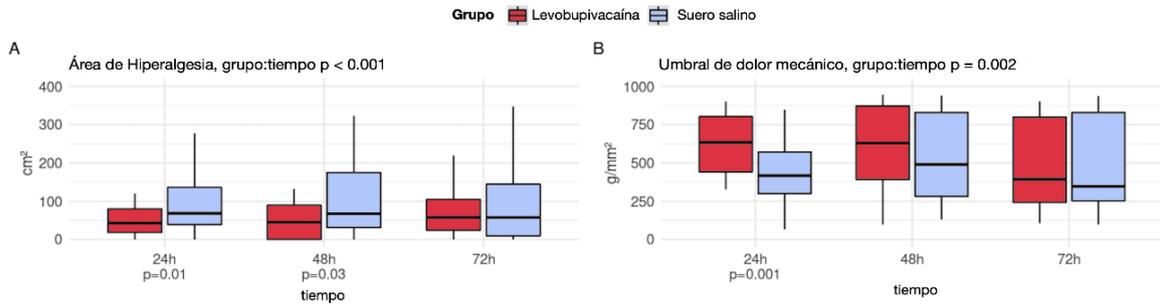


FIGURA 18. Evolución del área de hiperalgesia y del umbral de dolor mecánico

5.4 ANALGESIA DE RESCATE

No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en el número de pacientes sin morfina en cada punto de medición (rango de prueba de Kaplan Meier p = 0,06, Figura 19).

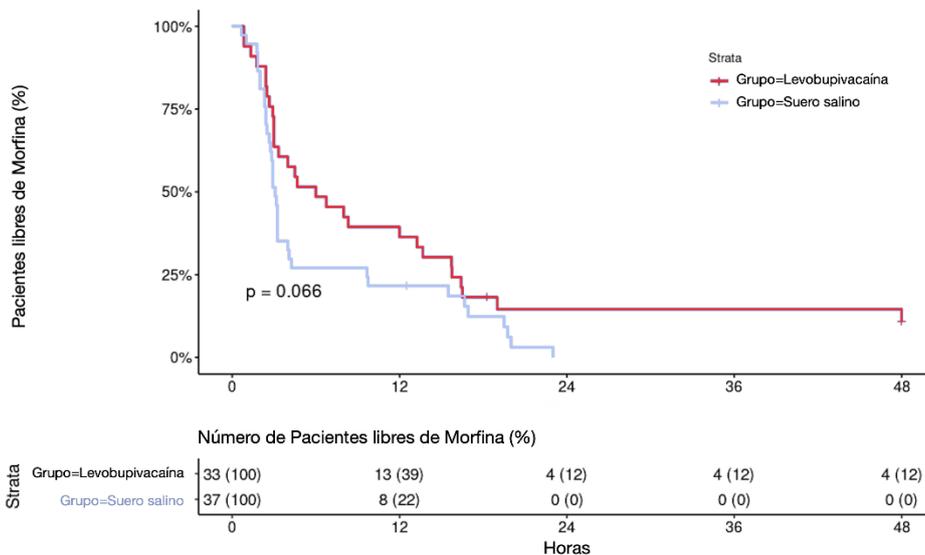


FIGURA 19. Test de rango logarítmico de Kaplan-Meier de pacientes libres de morfina.

Sin embargo, en el Grupo L el consumo total de morfina fue significativamente menor a las 24, pero no a las 48 horas [Mediana (IQR) 4 (2-11) vs 11 (6-23), $p = 0,003$, $q = 0,038$ y 9 (4 -16) vs 18 (9-34) mg, $p = 0,02$, $q = 0,211$, respectivamente]. La interacción grupo: tiempo no fue significativa ($p = 0,011$, $q = 0,127$, Tabla 13, Figura 20A). Tampoco hubo diferencias en la dosis acumulada de paracetamol (Tabla 13, Figura 20B)

TABLA 13. Consumo de morfina y paracetamol en las fases del estudio

Tiempo	Grupo L (n=33)	Grupo S (n=37)	Valor-P (valor-q)	Interacción Grupo:tiempo valor-p (valor-q)
<i>Dosis acumulada de morfina; mg</i>				0,011 (0,127)
4h	1 (0-2)	2 (0-4)	0,10	
24h	4 (2-11)	11 (6-23)	0,003 (0,038)	
48h	9 (4-16)	18 (9-34)	0,02 (0,211)	
<i>Dosis acumulada de paracetamol; g</i>				0,274
24h	0 (0-0)	0 (0-0)	0,75	
48h	0 (0-1)	0 (0-0)	0,40	
72h	0 (0-1)	0 (0-0)	0,53	

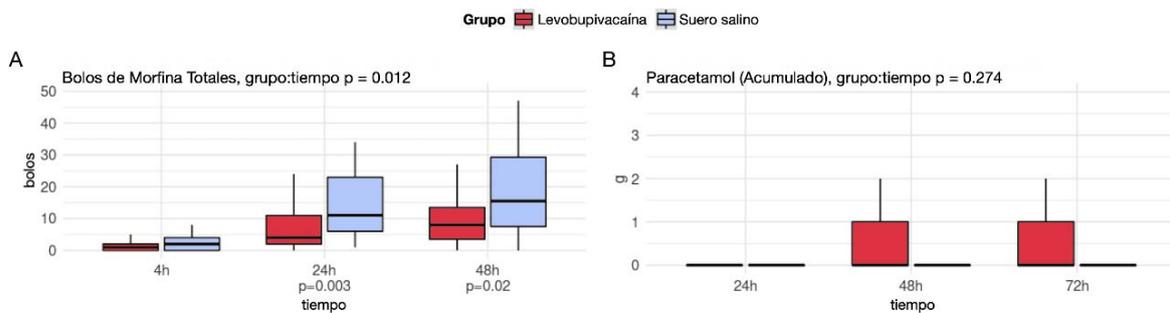


FIGURA 20. Evolución del consumo de morfina y paracetamol

5.5 DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO

No hubo diferencias entre los grupos en la intensidad o evolución del dolor postoperatorio somático o visceral, en movimiento o en reposo (Figura 21).

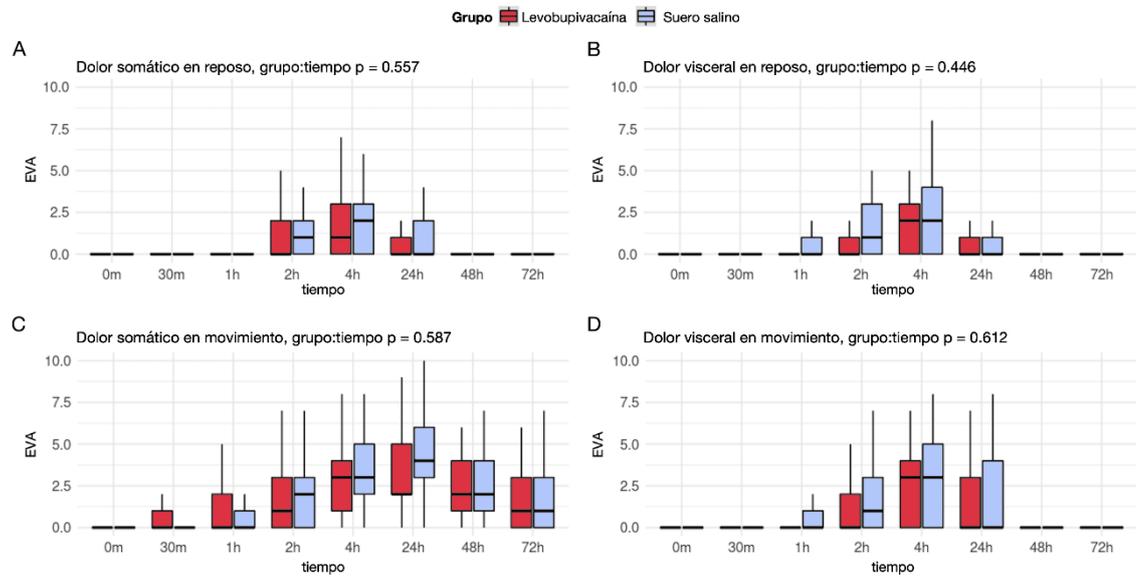


FIGURA 21. Evolución del dolor somático y visceral en reposo y movimiento

5.6 DOLOR POSTOPERATORIO PERSISTENTE

El dolor posoperatorio persistente a los 1, 3, 6 y 12 meses después de la cirugía no difirió entre los grupos (tabla 14).

La trayectoria del dolor a lo largo del tiempo fue similar en ambos grupos. Se aprecia una tendencia a una mayor percepción de sensaciones particulares de la cicatriz en el grupo control en todos los tiempos de evaluación y más casos de dolor de componente neuropático a partir del tercer mes. De cualquier forma, no se obtuvieron diferencias significativas para ninguna variable y en ningún tiempo de evaluación.

TABLA 14. Dolor postoperatorio persistente en las fases del estudio

<i>Dolor postoperatorio persistente</i>				
Cuestionario telefónico	Grupo L (n=33)	Grupo S (n=37)	Valor-P (valor-q)	Interacción Grupo:tiempo valor-p (valor-q)
Dolor en el área de la cicatriz; n				
1 mes	7(21, 2)	9(24,3)	0,76	
3 meses	9(27,3)	7(18,9)	0,41	
6 meses	5(15,2)	1(2,7)	0,09	
12 meses	1(3,0)	2(5,4)	1	
Sensaciones particulares de cicatriz; n				
1 mes	14(42,4)	22(59,5)	0,15	
3 meses	15(45,5)	25(67,6)	0,06	
6 meses	8(24,2)	18(48,6)	0,04 (0,267)	
12 meses	10(30,3)	12(32,4)	1	
Dolor en otra localización; n				
1 mes	6(18,2)	4(10,8)	0,50	
3 meses	2(6,1)	5(13,5)	0,43	
6 meses	1(3,0)	5(13,5)	0,20	
12 meses	3(9,1)	3(8,1)	1	
DN4				0,72
1 mes	2 (0-3)	2 (1-3)	0,82	
3 meses	1 (1-3)	2 (0-2)	0,33	
6 meses	0 (0-2)	1 (0-1)	0,75	
12 meses	0 (0-1)	0 (0-1)	0,54	

5.7 RESPUESTA ENDOCRINO-METABÓLICA E INFLAMATORIA

Encontramos diferencias significativas entre grupos en los parámetros de insulina postoperatorios: interacción grupo:tiempo ($p = 0,002$, $q = 0,028$) y niveles de insulina en todos los puntos de medición en el postoperatorio ($p < 0,001$, $q = 0,018$ en el postoperatorio inmediato, y en 8, 24 y 48 h; Tabla 15 y Figura 22D). Solo se observaron diferencias significativas en la medición de glucosa a las 8 h ($p < 0,001$, $q = 0,018$, Tabla 15 y Figura 22C). En ambos parámetros, los niveles en el grupo de LB fueron más bajos que en el grupo de solución salina.

No hubo diferencias significativas en otros parámetros bioquímicos de la respuesta endocrino-metabólica e inflamatoria (Tabla 15 y Figura 22).

TABLA 15. Parámetros bioquímicos de respuesta inflamatoria y endocrino-metabólica. Los valores se presentan como media \pm DE. * = valor $p < 0,05$. PCR: proteína C reactiva; AGA: α -Glicoproteína Ácida; HG: hormona del crecimiento

Variable		General (n = 70)	Grupo L (n=33)	Grupo S (n=37)	p
PCR	Pre	0,82 (1,04)	0,87 (1,31)	0,77 (0,63)	0,71
	Post	0,76 (0,95)	0,79 (1,20)	0,73 (0,56)	0,81
	8h	1,61 (2,17)	1,90 (2,87)	1,28 (0,83)	0,22
	24h	9,8 (3,8)	10,0 (4,4)	9,6 (3,0)	0,66
	48h	8,88 (3,66)	9,11 (4,33)	8,63 (2,76)	0,57
AGA	Pre	57,7 (12,9)	56,9 (12,0)	58,6 (14,0)	0,6
	Post	50,8 (12,1)	50,5 (11,4)	51,2 (13,0)	0,82
	8h	52,7 (19,9)	53,4 (25,1)	51,8 (12,0)	0,73
	24h	79,3 (18,3)	79,2 (20,5)	79,4 (15,7)	0,96
	48h	108,7 (20,1)	108,2 (23,5)	109,3 (15,7)	0,82
Glucosa	Pre	72,2 (11,9)	72,0 (12,8)	72,4 (10,9)	0,9
	Post	75,8 (6,8)	73,5 (6,3)	78,3 (6,5)	0,003*
	8h	80,0 (19,0)	72,5 (11,7)	88,4 (22,2)	<0,001*
	24h	94,1 (17,9)	89,0 (18,7)	99,8 (15,3)	0,01*
	48h	87,5 (22,3)	81,5 (24,9)	94,1 (17,1)	0,02*
Insulina	Pre	3,10 (0,58)	2,98 (0,56)	3,24 (0,58)	0,07
	Post	3,34 (0,70)	2,93 (0,55)	3,81 (0,54)	<0,001*
	8h	1,43 (0,70)	0,92 (0,42)	2,02 (0,45)	<0,001*
	24h	7,87 (2,90)	6,01 (1,98)	9,95 (2,29)	<0,001*
	48h	8,7 (3,2)	7,0 (2,7)	10,7 (2,4)	<0,001*
Cortisol	Pre	27,9 (5,7)	28,0 (6,3)	27,8 (5,0)	0,93
	Post	34,1 (9,0)	35,6 (10,4)	32,5 (7,0)	0,14
	8h	17,4 (7,8)	16,1 (7,8)	18,8 (7,7)	0,15
	24h	20,0 (8,0)	19,6 (7,4)	20,6 (8,7)	0,6
	48h	17,7 (6,3)	18,1 (7,5)	17,3 (4,7)	0,58
Prolactina	Pre	405,3 (198,8)	391,3 (154,0)	421,0(241,0)	0,55
	Post	318,9 (124,8)	322,2 (111,9)	315,1(139,5)	0,82
	8h	195,3 (82,4)	198,8 (85,6)	191,3 (79,8)	0,7
	24h	206,2 (85,7)	204,9 (68,6)	207,7(102,6)	0,89
	48h	182,4 (79,8)	194,2 (86,7)	169,1 (70,2)	0,19
GH	Pre	0,60 (1,05)	0,49 (0,61)	0,71 (1,38)	0,4
	Post	0,27 (0,37)	0,32 (0,44)	0,21 (0,28)	0,24
	8h	0,52 (0,86)	0,48 (0,80)	0,56 (0,92)	0,71
	24h	1,42 (2,47)	1,09 (1,11)	1,80 (3,39)	0,26
	48h	0,70 (1,37)	0,50 (0,70)	0,93 (1,84)	0,21
IL-6	Pre	6,29 (12,16)	7,75 (14,00)	4,65 (9,66)	0,28
	Post	8,49 (11,66)	9,82 (14,46)	7,00 (7,31)	0,3
	8h	64,8 (38,1)	69,6 (43,1)	59,3 (31,4)	0,25
	24h	37,2 (22,7)	37,3 (21,1)	37,1 (24,7)	0,97
	48h	21,6 (21,1)	24,5 (22,7)	18,4 (19,0)	0,23

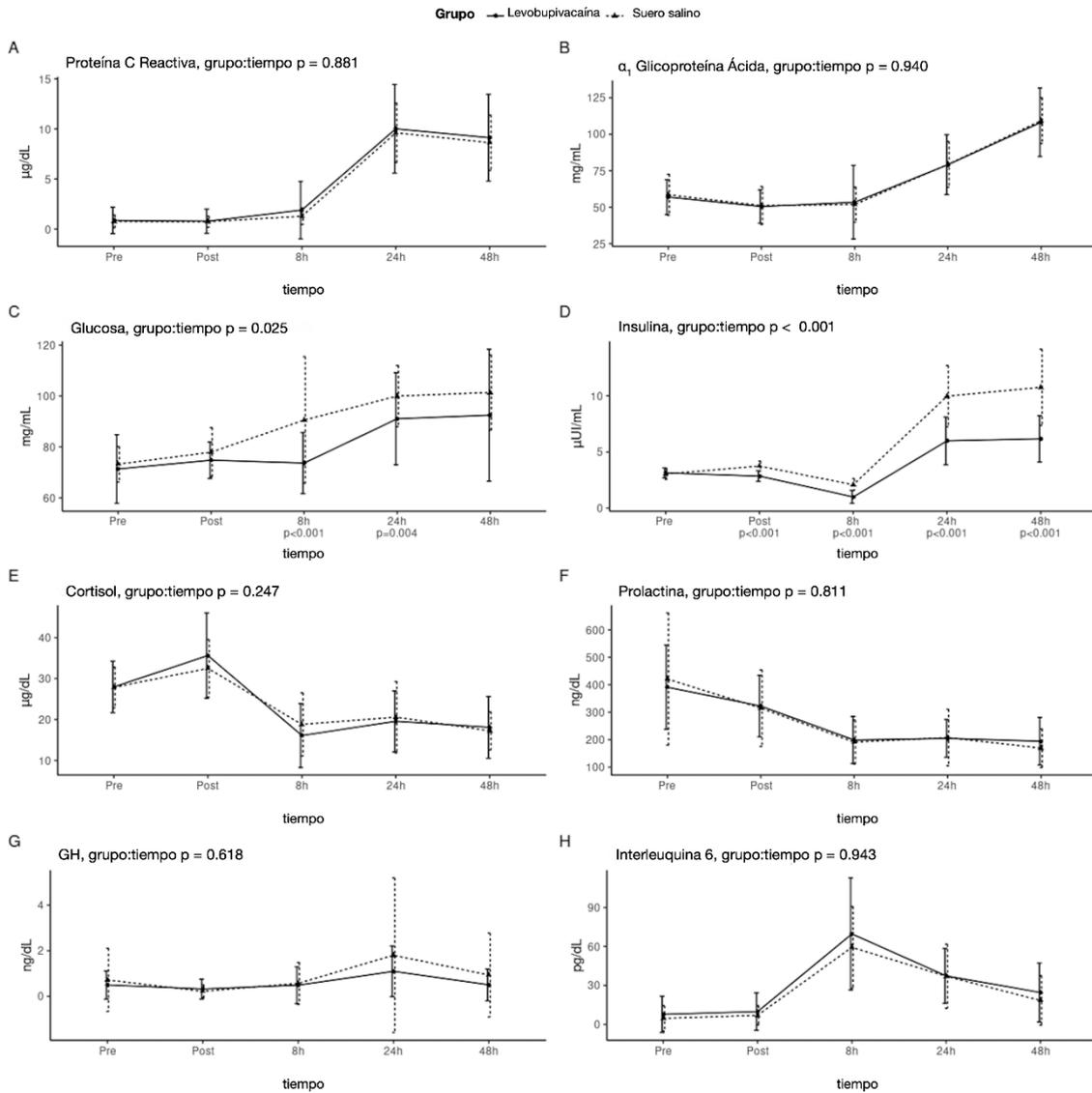


FIGURA 22. Evolución de los parámetros de respuesta endocrino-metabólica e inflamatoria al estrés quirúrgico

5.8 RESPUESTA HEMODINÁMICA

Las variables hemodinámicas analizadas fueron la presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y frecuencia cardiaca. La evolución de estos parámetros a lo largo de los tiempos del estudio se muestra en la figura 23. Resalta la similitud de la evolución en todas las variables no hallándose diferencias significativas entre los dos grupos en todos los tiempos del estudio.

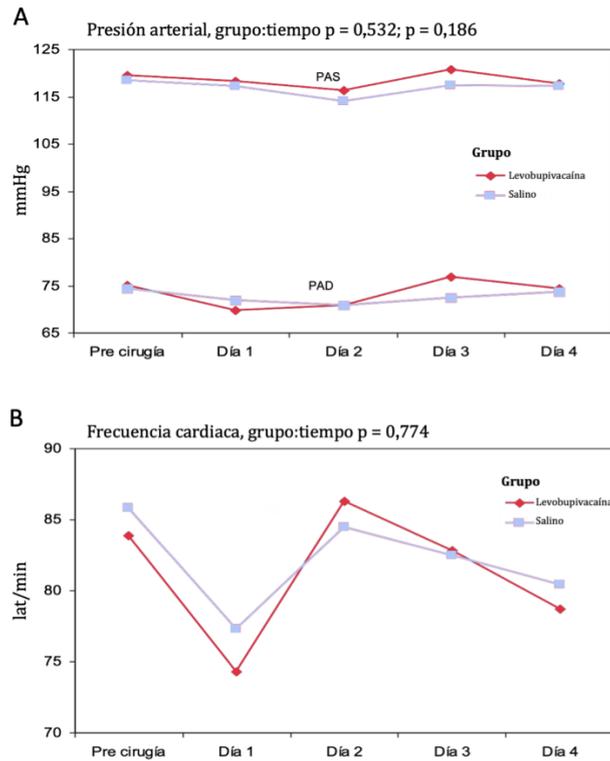


FIGURA 23. Evolución de los parámetros hemodinámicos durante el estudio.
PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

5.9 RESULTADOS CLÍNICOS RELACIONADOS CON LA RECUPERACIÓN

No hubo diferencias en los efectos secundarios relacionados con los opioides (NVPO, sedación y prurito) u otros parámetros posoperatorios, como la capacidad para dormir en decúbito lateral, la calidad del sueño, la satisfacción del paciente, el tiempo hasta la primera ingesta oral, la primera micción después de retirar el catéter urinario, primer flato (peristaltismo positivo), primera deambulación y duración de la estancia hospitalaria (tabla 16).

TABLA 16. Parámetros de recuperación durante la estancia hospitalaria

<i>Parámetros de recuperación durante la estancia hospitalaria</i>			
Variable; unidad	Grupo L (n=33)	Grupo S (n=37)	Valor-P (valor-q)
Estancia en URPA; min	135 (120-180)	180 (120-180)	01,8
Primera ingesta horal; h	4 (1-23)	3 (1-13)	0,92
Expulsión de flatos; n			
24h	12 (36,4)	10 (27,0)	0,40
48h	28 (84,8)	26 (70,3)	0,15
Ambulación; h	4 (2-22)	2 (1-12)	0,48
Capacidad para dormir en decúbito lateral; n	20 (60,6)	12 (32,4)	0,02 (0,211)
Calidad de sueño (EVA)	9 (7-10)	8 (6-9)	0,03 (0,224)
Satisfacción (EVA)	9 (8-10)	8 (8-10)	0,11
Estancia hospital; días	3 (3-4)	3 (3-4)	0,68

5.10 EFECTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON LA TÉCNICA

No hubo complicaciones relacionadas con la técnica, como toxicidad sistémica del AL, infección de la herida, cicatrización retrasada o deteriorada de la herida o problemas relacionados con el catéter, como fugas.

6 DISCUSIÓN

El presente ensayo clínico muestra que la infusión continua de LB al 0,35% en la herida puede reducir la sensibilización neuronal postoperatoria y el consumo de morfina, y puede atenuar la respuesta al estrés endocrino-metabólico sin aumentar la incidencia de eventos adversos.

La tabla 17 muestra todos los ECAs que han empleado la infiltración o infusión de AL en pacientes sometidas a cesárea hasta la fecha.

TABLA 17. Resumen de los ensayos clínicos que evaluaron la infiltración infusión continua de la herida tras una cesárea

Autor (año)	Técnica	Intervención Comparador (n)	Ritmo de infusión	Localización	Técnica anestésica	Analgesia postoperatoria	Variable primaria	Variables secundarias	Duración evaluación
Trotter (1991) ⁴⁴⁵	Infiltración Única	B 0,5% (14) SS 0,9 % (14)	20 ml	-	General	Rescate: morfina APC	Consumo de opioides	Puntuaciones de dolor	24h
Pavy (1994) ⁴⁴⁶	Infiltración Única antes incisión	B 0,5% (20) SS 0,9% (20)	20-30 ml	-	Espinal FIT 10 µg MIT 300 µg	Fosfato de codeína 30 mg/paracetamol 325 mg	Puntuaciones de dolor	Puntuaciones de dolor (reposo y movimiento) efectos secundarios (prurito y náuseas)	72h
Mecklem (1995) ⁴⁴⁹	Infiltración intermitente	B 0,25% (35) SS 0,9% (35)	Infiltración 20 ml + 20 ml c/ 6h hasta 7 dosis	Subfascial	Espinal	Rescate: morfina APC	No especificada	Puntuaciones de dolor, consumo morfina efectos secundarios	48h
Fredman (2000) ⁴⁵²	Infiltración intermitente	R 0,2% (25) agua estéril (25)	APC de 10 ml durante 6 min	Suprafascial	Espinal	Dipirona 1 g, Rescate: morfina 2 mg i.v.	No especificada	Puntuaciones de dolor (reposo y movimiento) consumo de opioides, satisfacción del paciente, estancia hospitalaria	24h
Givens (2002) ³⁷¹	Infusión continua	B0,25 % (20) SS 0,9 % (16)	Bolo 25ml 4 ml/h durante 48 h	Suprafascial	Epidural	Rescate: morfina APC	No especificada	Puntuaciones de dolor morfina 12, 24, 48 h	48h
Zohar (2006) ⁴⁵⁶	Infiltración intermitente	B 0,25 % APC + diclofenaco iv (30) B 0,25 % APC + SS iv (30) SS APC + diclofenaco IV (30)	9 ml durante 5 min, bloqueo 60 min, sin infusión basal	Suprafascial	Espinal	Rescate: Morfina 2 mg iv primeras 6 horas morfina 0,05 mg/kg 1 SC posteriormente	Consumo de opioides	Puntuaciones de dolor estancia hospitalaria satisfacción del paciente efectos secundarios	24h
Lavand'homme (2007) ⁴⁵⁷	Infusión continua	Diclofenaco 300 mg (30) R 0,2% (30) SS (30)	5 ml/h durante 48h	Suprafascial	Espinal SFIT 1µg	Rescate: morfina APC pacetamol 1g c/6h	Consumo de opioides	Puntuaciones de dolor (reposo y movimiento) dolor visceral área de hiperalgesia	6 meses
Bensghir (2008) ⁴⁵⁸	Infiltración única	R 0,75% (20) SS 0,9% (22)	20 ml	-	Espinal	Propacetamol 1g c/6h ketoprofeno 50mg c/6h, Rescate: morfina iv	No especificada	Puntuaciones de dolor, consumo opioides efectos secundarios	24h
Carvalho (2010) ⁴⁵⁵	Infusión continua	B 0,5% (19) SS 0,9% (19)	2 ml/h durante 24 h	Suprafascial	Espinal FIT 10 µg MIT 200 µg	Ibuprofeno vo 600mg c/6h rescate: oxicodona/paracetamol 5/325 mg c/6h morfina iv	Niveles marcadores inflamatorios exudado de la herida	Consumo de opioides	24h
Tuncer (2010) ⁴⁸⁶	Infusión continua	LB 0,25% (25) no tratamiento (25)	4 ml/h durante 24 h	Subfascial	General	Rescate: tramadol APC	Consumo de opioides	Puntuaciones de dolor consumo tramadol efectos secundarios	24h
Sekhvat (2011) ⁴⁸⁷	Infiltración Única antes incisión	L 2% (52) SS 0,9% (52)	10 ml	-	General	Ácido mefenámico vo 500 mg c/4h rescate: Morfina 5 mg iv	Consumo de opioides	Puntuaciones de dolor estancia hospitalaria	48h
Kainu (2012) ⁴⁸⁸	Infusión continua	ITM + infiltración herida SS (24) SS IT + R 0,375% (22) SS IT + infiltración herida SS (20)	5 ml/h	Subfascial	Espinal-epidural combinada 15 µg FIT + solución salina (0,4 ml) o MIT 160 µg	Oxicodona APC primeras 24 h, oxicodona vo posteriormente	Consumo de oxicodona a las 24h	Puntuaciones de dolor Consumo de opioides efectos secundarios (prurito, náuseas y vómitos, sedación) satisfacción del paciente	48h
Kessous (2012) ⁴⁵⁹	Infiltración Única antes incisión	L 1% (77) SS 0,9% (76)	20 ml	-	General o espinal	Rescate: Clorhidrato de propoxifeno 40 mg paracetamol 500mg diclofenaco 100 mg petidina 75 mg	Puntuaciones de dolor	Requerimientos analgésicos en las primeras 48h	48h
Ducarme (2012) ⁴⁶⁰	Infiltración única	R 0,75% (56) SS 0,9 % (44)	20 ml	-	Espinal SFIT 2,5 µg MIT 100 µg	Paracetamol 1 g c/6h ketoprofeno 50 mg c/6h nefopam 20 mg c/6h Rescate: morfina iv	Puntuaciones de dolor a las 48h	Consumo de morfina efectos secundarios estancia hospitalaria	48h
Jabalamei (2012) ⁴⁶⁰	Infiltración única	Petidina 50 mg (30) tramadol 40 mg (30) B al 0,25% (30) 20 ml SS 0,9% (30)	Bupivacaína 0,7 mg kg	-	Espinal	Rescate: Morfina i.v.	No especificada	Puntuaciones de dolor (reposo y tos) Consumo de opioides	24h
Corsini (2013) ⁴⁹¹	Infiltración única	LB 0,5 % (70) SS 0,9 % (70)	30 ml	-	-	Paracetamol 1g c/6h Rescate: morfina APC	Consumo de opioides 24 h	Consumo de morfina 24h Puntuaciones de dolor efectos secundarios	48h
Demiraran (2013) ⁴⁹²	Infiltración única	LB 0,25% (30) tramadol 1,5 mg/kg en SS 0,9 % (30) SS 0,9 % (30)	20 ml	-	General	Rescate: Tramadol APC diclofenaco 75 mg i.v. si el control del dolor sigue siendo inadecuado	Consumo de tramadol 24 h	Puntuaciones de dolor (reposo y movimiento) consumo diclofenaco efectos secundarios	24h

Autor (año)	Técnica	Intervención Comparador (n)	Ritmo de infusión	Localización	Técnica anestésica	Analgesia postoperatoria	Variable primaria	Variables secundarias	Duración evaluación
Eldaba (2013) ⁴⁹³	Infusión continua	B 0,25 % (40) B 0,125 % + MgSO ₄ 5 % (40) SS 0,9% (40)	5 ml/h durante 24 h	Subfascial	Espinal	Ketorolaco 30 mg iv c/8h Rescate: Paracetamol 500 mg iv máx. 4 g día morfina APC	Consumo de morfina a las 48h	Consumo de morfina 24 h Puntuaciones de dolor (reposo y movimiento)	3 meses
Reinikainen (2014) ⁴⁹⁴	Infusión continua	R 0,75% (33) SS 0,9 % (34)	Infiltración 10 ml + infusión 100 ml a 2 ml/h durante 48 h	Suprafascial	Espinal	Paracetamol vo 1 g c/8h ibuprofeno 600 mg c/8h rescate: oxicodona iv o im	Consumo de opioides a las 48h	Puntuaciones de dolor satisfacción del paciente efectos secundarios	48h
Jolly (2015) ⁴⁹⁵	Infusión continua	LB 0,125% (34) no tratamiento (34)	Bolo 50mg 5 ml/h	Subfascial	Espinal SFIT 5 µg	Paracetamol vo 1 g c/6h nefopam vo 20 mg c/6h celecoxib vo 400 mg primera dosis luego 200 mg c/12h Rescate: morfina APC	Consumo de morfina a las 24h	Puntuaciones de dolor (reposo y movimiento) efectos secundarios (prurito, náuseas y vómitos, sedación) satisfacción del paciente	72h
Larsen (2015) ⁴⁹⁶	Infiltración Única	R 0,5% 50 ml (29) R 0,2% 125 ml (30) SS 0,9% 50 ml (28)	-	Suprafascial	Espinal SFIT 2,5 µg	ibuprofeno vo 600mg c/12h paracetamol vo 2 g c/12h Rescate: Sufentanilo 0,15 mg/kg iv en URPA cetobemidona 5-10 mg vo si EVA > 5	Puntuaciones de dolor	Consumo de opioides 24h las primeras 24 h, efectos secundarios (náuseas, vómitos) Estancia URPA Tiempo hasta deambulación	24h
Ekmekci (2017) ⁴⁹⁷	Infusión continua	LB 0,25% + tramadol 1 mg/kg (21) LB 0,25% + tramadol 2 mg/kg (21) LB al 0,25% (21)	Bolo 10ml 4 ml/h durante 48 h	Suprafascial	Espinal General	Lornoxicam 20 mg c/8h paracetamol 1 g c/6h Rescate: Meperidina 50 mg	Puntuaciones de dolor (reposo y movimiento)	tiempo hasta el primer analgésico adicional consumo total adicional de analgésicos efectos secundarios puntajes de sedación	48 h
Lalmand (2017) ⁴⁹⁷	Infusión continua	SS 0,9 % + morfina IT 100 µg (61) R 0,2 % + SS 0,9 % IT 0,1 ml (63) SS 0,9 % + SS 0,9 % IT 0,1 ml (58)	Bolo 15ml 10 ml/h durante 30 h	Subfascial	Espinal	Paracetamol Diclofenaco Rescate: morfina APC	Tiempo hasta el primer bolo morfina	Morfina acumulada 30h Nº pacientes que no requirieron morfina efectos secundarios (náuseas, vómitos y prurito) primera deambulación	30h
Rosetti (2021) ⁴⁹⁸	Infusión continua	R 0,2% (n = 35) SS 0,9% (n = 34)	Bolo 5ml 7 ml/h durante 48 h	Subfascial	Espinal	Paracetamol 1 g c/ 6 h diclofenaco 75 mg c/ 12 h Rescate: morfina APC	Consumo de morfina a las 48h	Puntuaciones de dolor (reposo y movimiento) náuseas, vómitos y prurito) primera deambulación	48h
Gómez-Ríos (2022) ⁴⁹⁹	Infusión continua	LB 0,35% (33) SS 0,9% (37)	Bolo LB 0,5% 10 ml 7 ml/h durante 48 h	Subfascial	Espinal	Dexketoprofeno 50 mg c/8h Rescate: morfina APC Paracetamol 1g c/6h	Hiperalgia secundaria	Hiperalgia primaria Consumo de morfina tiempo hasta el primer bolo Puntuaciones de dolor (somático y visceral en reposo y movimiento) capacidad para dormir y calidad del sueño, y satisfacción del paciente Respuesta endocrino-metabólica	1 año

B: bupivacaína; R: ropivacaína; L: lidocaína; LB: levobupivacaína; im: intramuscular; iv: intravenoso; FIT: fentanilo intratecal; MIT: morfina intratecal; SFIT: sufentanilo intratecal; URPA: unidad de recuperación postanestésica; APC: analgesia controlada por el paciente; SC: subcutáneo; EVA: escala visual analógica

6.1 METODOLOGÍA PARA EL ESTUDIO DEL DOLOR POSTOPERATORIO

El dolor crónico postquirúrgico es actualmente una complicación quirúrgica inevitable. A pesar de los avances en las técnicas quirúrgicas, en el conocimiento de la fisiopatología del dolor postoperatorio y pese el desarrollo de nuevas modalidades para su tratamiento puede afectar al 10-60% de los pacientes sometidos a una intervención.^{500,501} Sus consecuencias son graves y limitantes para el paciente^{500,502} y tienen una gran repercusión para el sistema sanitario.^{426,503,504} Asimismo, son trastornos difíciles de tratar.¹⁹³ Por ello se han propuesto varias estrategias preventivas prometedoras como el uso de técnicas quirúrgicas protectoras y la aplicación de técnicas anestésicas y fármacos "antihiperalgésicos" (técnicas de AR ahorradoras de opioides, ketamina, lidocaína o

gabapentinoides).^{505,506} Desafortunadamente, la evidencia sobre la efectividad de cualquier acción para reducir el DPP sigue siendo limitada.^{11,501}

La intensidad y la duración del DAP aumenta la probabilidad de que los pacientes desarrollen DPP,^{43,506,507} por lo que es un predictor fiable. Pese a ello, el DAP moderado intenso continúa siendo un problema.^{10,11,508,509}

Diferentes limitaciones metodológicas y sesgos podrían justificar estos hallazgos.^{11,510}

En primer lugar, los estudios deberían ser realizados sobre tratamientos aplicados a poblaciones susceptibles de sufrir un DAP intenso y, por lo tanto, con una incidencia superior de DPP. Para tener un impacto significativo sobre esta complicación, es esencial identificar a las personas “en riesgo”.^{501,511} Se han propuesto y validado escalas basadas en datos epidemiológicos o pruebas psicométricas para detectar estas poblaciones.^{512,513} Pese a ello, ninguno de los estudios que consideran el manejo del dolor posoperatorio tiene en cuenta este riesgo. Por ello, la población reclutada suele ser una mezcla de pacientes con escasa o diferente vulnerabilidad al dolor, lo cual introduce sesgos que invalidan las interpretaciones en relación a la efectividad del tratamiento para prevenir el DPP.

En segundo lugar, es necesario tener en cuenta los factores determinantes de la aparición de DPP. La hiperalgesia secundaria, característica común del dolor neuropático, ha sido reconocida como un determinante importante de la intensidad del DAP y también de la aparición de DPP. Sin embargo, su estudio prácticamente se limita al modelo experimental y modelo animal tras su inducción para dilucidar los mecanismos que subyacen al dolor neuropático,⁵¹⁴ no siendo incluida como variable prácticamente en ningún ensayo clínico. Asimismo, es importante evaluar la intensidad del dolor en reposo y movimiento y discriminar las características neuropáticas del mismo. Sin embargo, prácticamente ningún estudio realiza estas mediciones.

En tercer lugar, es necesario tener en cuenta las variables relacionadas con la rehabilitación o recuperación funcional y emocional y hacer un seguimiento a largo plazo del dolor. La reacción inflamatoria, al igual que el dolor neuropático, se asocia a un deterioro de la función física, del sueño y a trastornos del estado de ánimo.^{502,515} La trayectoria del dolor permite obtener una visión precisa de la evolución del dolor y evaluar

el papel protector del tratamiento en pacientes "vulnerables".⁵⁶ Todos los estudios de DPP deberían incluir evaluaciones a los 3, 6 y 12 meses.

Por último, es necesario analizar la cascada de eventos inflamatorios secundaria a la lesión tisular y su exacerbación inducida por la administración de grandes dosis de opioides, dado su relevante papel fisiopatológico en el desarrollo del DAP y la sensibilización central. Pacientes que padecen "estados proinflamatorios" tienen un mayor riesgo. Asimismo, citoquinas proinflamatorias como la citoquina IL-1b, liberada por las células inmunes nativas y reclutadas, desempeña un papel esencial para el desarrollo del dolor incisional, la hiperalgesia primaria y la persistencia del dolor y otros eventos inflamatorios posquirúrgicos, como el deterioro cognitivo, la fatiga, la caquexia y la depresión.⁵¹⁶ La IL-1b, aparte de sus efectos inflamatorios directos, induce la producción de múltiples mediadores proinflamatorios como la IL-6 relacionados con la nocicepción.^{516,517}

Todo ello brinda argumentos para aplicar tratamientos paciente específicos y sensibles a la etiología del dolor postoperatorio. Las intervenciones preventivas deberían continuarse mientras el tejido dañado esté presente y durante toda la duración del DAP, siempre y cuando sea factible y razonable.

El presente estudio se focalizó en gestantes sometidas a una cesárea vulnerables a padecer un DAP intenso dada la imposibilidad de recibir morfina intratecal, el patrón oro de la analgesia postcesárea, y evaluó la aplicación de un tratamiento etiológico específico durante el periodo natural de DAP tras una cesárea (48h), ya que la infusión de AL en el seno de la herida quirúrgica bloquea la nocicepción desde su origen al bloquear los nociceptores a nivel incisional y potencialmente puede atenuar la cascada inflamatoria a nivel local. Estudió como variable primaria la hiperalgesia secundaria, y evaluó la hiperalgesia primaria, la intensidad del DAP somático y visceral y en reposo y movimiento, las cualidades neuropáticas del DPP, las dosis administradas de opioides, la trayectoria del dolor a largo plazo (1, 3, 6 y 12 meses) y parámetros clínicos de recuperación funcional y emocional, así como parámetros analíticos relacionados con la respuesta inflamatoria sistémica, como la IL-6 y la PCR, y endocrino-metabólica.

La tabla 18 recoge la metodología de todos los estudios que estudiaron la infusión continua de AL en la herida postcesárea.

TABLA 18. Resumen de la metodología empleada en los estudios que evaluaron la infusión continua de la herida tras cesárea

Autor (año)	Técnica anestésica	Localización	Infusión	AL	Ritmo de infusión	Control	Duración	Analgésia postoperatoria
Mecklem (1995) ⁴⁴⁹	Espinal Bh 10-13.75 mg	Subfascial	Intermitente	B 0,25%	Infiltración 20 ml + 20 ml c/ 6h hasta 7 dosis en total	SS 0,9%	48h	Rescate: morfina APC
Fredman (2000) ³⁵²	Espinal Bh 8-10 mg	Suprafascial	Intermitente	R 0,2%	APC de 10 ml durante 6 min. Max 1bolo/h	Agua estéril	24h	Dipirona 1 g, Rescate: morfina 2 mg i.v.
Givens (2002) ³⁷¹	Epidural -	Suprafascial	Continua	B 0,25 %	Bolo 25ml 4 ml/h	SS 0,9%	48h	Rescate: morfina APC
Lavand' homme (2007) ⁴⁴⁹	Espinal Bh 7.2-8 mg SFIT 1µg	Suprafascial	Continua	R 0,2%	5 ml/h	SS 0,9%	48h	Diclofenaco 75 mg Rescate: morfina APC Paracetamol 1g c/6h
Carvalho (2010) ⁴⁸⁵	Espinal Bh 12mg FIT 10 µg MIT 200 µg	Suprafascial	Continua	B 0,5%	2 ml/h	SS 0,9%	24h	Ibuprofeno vo 600mg c/6h Rescate: oxicodona/paracetamol 5/325 mg c/6h morfina iv
Tuncer (2010) ⁴⁸⁶	General	Subfascial	Continua	LB 0,25%	4 ml/h durante 24 h	No tratamiento	24h	Rescate: tramadol APC
Kainu (2012) ⁴⁸⁸	EEC Bi 10 mg 15 µg FIT + SS (0,4 ml) o MIT 160 µg	Subfascial	Continua	R 0,375%	5 ml/h	SS 0,9%	48h	Ketoprofeno 100 mg Oxicodona APC primeras 24 h, oxicodona vo posteriormente
Eldaba (2013) ⁴⁹³	Espinal Bh 10mg	Subfascial	Continua	B 0,25 %	5 ml/h	SS 0,9%	24h	Ketorolaco 30 mg iv c/8h Rescate: morfina APC Paracetamol 500 mg iv máx. 4 g día
Reinikainen (2014) ⁴⁹⁴	Espinal Bh 10-13 mg LB 10-11 mg	Suprafascial	Continua	R 0,75%	Bolo 10 ml 2 ml/h	SS 0,9%	48h	Paracetamol vo 1 g c/8h ibuprofeno 600 mg c/8h Rescate: oxicodona iv o im
Jolly (2015) ⁴⁹⁵	Espinal Bh 10mg SFIT 5 µg	Subfascial	Continua	LB 0,125%	Bolo 50mg (20ml) 5 ml/h	No tratamiento	48h	Paracetamol vo 1 g c/6h Nefopam vo 20 mg c/6h Celecoxib vo 400 mg primera dosis luego 200 mg c/12h Rescate: morfina APC
Lalmand (2017) ⁴¹⁷	Espinal Bh 10mg SFIT 5 µg	Subfascial	Continua	R 0,2%	Bolo 15ml 10 ml/h		30h	Paracetamol 1g Diclofenaco 75 mg Rescate: morfina APC
Rosetti (2021) ⁴⁹⁸	Espinal Bh 8-10 mg SFIT 2-2.5 µg	Subfascial	Continua	R 0,2%	Bolo 5ml 7 ml/h	SS 0,9%	48h	Paracetamol 1 g c/ 6 h Diclofenaco 75 mg c/ 12 h Rescate: morfina APC
Gómez-Ríos (2022) ⁴⁹⁹	Espinal Bh 9-11 mg FIT 10 µg	Subfascial	Continua	LB 0,35%	Bolo LB 0,5% 10 ml 7 ml/h	SS 0,9%	48h	Dexketoprofeno 50 mg c/8h Rescate: morfina APC Paracetamol 1g c/6h

EEC: espinal epidural combinada; im: intramuscular; iv: intravenoso; FIT: fentanilo intratecal; MIT: morfina intratecal; SFIT: sufentanilo intratecal; URPA: unidad de recuperación postanestésica; APC: analgesia controlada por el paciente; SC: subcutáneo; EVA: escala visual analógica; LB: levobupivacaina

6.2 HIPERALGESIA

Este es el primer estudio que demuestra que la infusión continua de LB en la herida podría reducir la hiperalgesia tras una cesárea. Los nociceptores son un objetivo terapéutico postoperatorio esencial, porque el bloqueo de la respuesta proinflamatoria inducida por la lesión y las aferencias nociceptivas en el lugar de generación del estímulo nociceptivo puede prevenir la aparición posterior de la sensibilización periférica, sensibilización central y la plasticidad neuronal.¹¹ La hiperalgesia, un determinante crítico de la intensidad del DAP y la aparición de DPP,¹¹ impacta negativamente en el curso posoperatorio y los resultados a largo plazo.³⁵⁸ Sin embargo, hasta la fecha, la hiperalgesia secundaria ha sido el objetivo primario de valoración en sólo un estudio tras cirugía colorrectal laparoscópica,⁵¹⁸ y 3 estudios^{249,454} evaluaron este parámetro como variable

secundaria; ninguno encontró diferencias entre los grupos, posiblemente porque utilizaron un AL a una concentración equivalente más baja (ropivacaína 0,2%^{249,518} y bupivacaína 0,25%⁴⁵⁴) o una técnica de infiltración de herida diferente.⁴⁵⁴ Un cuarto estudio²⁵¹ realizado en pacientes sometidos a una nefrectomía abierta analizó este parámetro como variable secundaria tras infusión continua de ropivacaína 0,2% en la herida en comparación con analgesia epidural torácica y la no utilización de una intervención regional, encontrando diferencias significativas en el área de hiperalgesia secundaria en las dos técnicas regionales con respecto al grupo control, aunque este no fue sometido a enmascaramiento, lo que pudo motivar un sesgo de evaluación.

6.3 ANALGESIA DE RESCATE Y DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO

Nuestros resultados relativos a la reducción del consumo de opioides son particularmente interesantes, ya que los opioides contribuyen a la hiperalgesia inducida por la inflamación.¹¹ Estudios previos que utilizaron la infusión de AL en la herida para aliviar el dolor tras cesáreas han mostrado resultados de eficacia contradictorios.⁵¹⁹ Se logró reducir el consumo de opioides en 9 ensayos,^{249,362,371,417,449,486,493,495,498} mientras que no se encontraron diferencias en 3^{485,488,494} (tabla 19). Estos hallazgos podrían ser explicados por la amplia gama de técnicas empleadas.⁵¹⁹ Así, el uso de un AL con o sin adyuvante, el tipo de catéter utilizado,⁵²⁰ el lugar de colocación del catéter (subincisional o subfascial),⁵²¹ la técnica de infusión (inyección intermitente o infusión continua) o el régimen analgésico pueden haber condicionado los resultados.^{520,522} Dos de los estudios que no hallaron diferencias en la analgesia de rescate situaron el catéter incisional a nivel suprafascial.^{485,494} No obstante, Adesope et al.⁴¹⁸ realizaron un metanálisis que incluyó 21 ensayos para analizar la eficacia de la infusión de AL en la incisión para reducir el consumo de opioides y la intensidad del dolor después de la cesárea. Llegaron a la conclusión de que esta técnica reduce el consumo de opioides, pero tiene un efecto mínimo sobre las puntuaciones de dolor y no reduce los efectos secundarios relacionados con los opioides. Nuestros resultados están en consonancia con estos hallazgos. Decidimos colocar el catéter a nivel subfascial porque este abordaje se asocia con una

mejor analgesia en comparación con la colocación suprafascial,⁵²¹ como también confirmó el metanálisis anteriormente mencionado.⁴¹⁸

TABLA 19. Resumen de los principales resultados de los estudios que evaluaron la infusión continua de la herida tras cesárea

Autor (año)	Consumo de opioides	Puntuaciones de dolor	N + V	Prurito	Sedación	Satisfacción	Otros
Mecklem (1995) ⁴⁴⁹	El consumo acumulado de morfina IV se redujo durante 44 h. Reducción significativa durante períodos de 0-4 y 24-36 h. Resultados a las 24 h: 57,2 mg frente a 45,6 mg p <0,05 Resultados a las 44 h: 84,2 mg frente a 63,3 mg p<0,001	Reducido significativamente durante el periodo de 18 a 24 h No hay diferencia en cualquier otro momento	Náuseas reducidas No diferencia en vómitos + 24 h	No diferencia	Reducido a las 4-8 h Sin diferencias en ningún otro momento	-	-
Fredman (2000) ³⁶²	Requerimiento de morfina IV significativamente reducido durante las primeras 6 h en el grupo LA 2 ± 3 mg frente a 10 ± 5 mg p<0,01	EVA significativamente reducida tosiendo a las 3, 4, 5, 6h	No diferencia	-	No diferencia	Significativamente mayor	-
Givens (2002) ³⁷¹	Requerimiento acumulativo de morfina IV reducido significativamente a las 12, 24, 48 h en el grupo LA Resultados a las 24 h: 46,8 ± 23,6 mg vs. 78,9 ± 28,5 mg p<0,01	No diferencia	-	-	-	-	-
Lavand'homme (2007) ²⁴⁹	La infusión continua de diclofenaco redujo significativamente el consumo de morfina posoperatoria (18 mg; intervalo de confianza del 95 %, 12,7-22,2) en comparación con la infusión de solución salina y el diclofenaco sistémico (38 mg; intervalo de confianza del 95 %, 28,8-43,7) (p = 0,0009)	Reducido a las 12 h en el grupo de intervención, pero sin diferencia a las 24 y 48 h	-	-	-	-	No diferencia en tiempo de recuperación función intestinal y primera ingesta oral, estancia hospitalaria, infección de la cicatriz ni reparación de heridas No diferencia en DPP a los 6 meses
Carvalho (2010) ⁴⁸⁵	No diferencia	No diferencia	-	-	-	-	Disminución significativa de la IL10 y aumento de la sustancia P en las heridas. No diferencias para otras citoquinas, factor de crecimiento nervioso y PGE2.
Tuncer (2010) ⁴⁸⁶	El consumo acumulado de tramadol fue menor en el grupo de levobupivacaína que en el grupo control (p<0,05).	Las puntuaciones de dolor fueron significativamente más bajas	Menos náuseas y vómitos	-	-	-	-
Kainu (2012) ⁴⁸⁸	No diferencia	No diferencia	No diferencia	No diferencia	No diferencia	No diferencia	-
Eldaba (2013) ⁴⁹³	Morfina IV significativamente reducida a las 24 h en el grupo LA 25 ± 7,3 mg frente a 40 ± 12,3 mg p <0,0001	Reducido en reposo y movimiento significativamente a las 4, 12, 24 h en el grupo de intervención	No diferencia	-	Significativamente más alto en el grupo control	-	No diferencia en DPP a los 3 meses
Reinikain en (2014) ⁴⁹⁴	No diferencia	No diferencia	No diferencia	-	-	No diferencia	-
Jolly (2015) ⁴⁹⁵	Requerimiento de morfina IV significativamente reducido en las primeras 24 h en el grupo LA 19,8 mg frente a 13,1 mg p<0,02 (SD no proporcionada)	EVA significativamente reducida en reposo a las 4, 8, 36, 48, 72 h	No diferencia	No diferencia	No diferencia	No diferencia	Mayor comodidad al dar lactancia
Lalmand (2017) ⁴¹⁷	Requerimiento de morfina IV significativamente reducido durante las primeras 30 h en el grupo 8 de LA [4,5-19 mg] frente a 20,5 [10-30,5 mg] p <0,01	-	No diferencia	No diferencia	-	-	La duración de la analgesia fue significativamente mayor en el catéter (351 minutos; 227-594) en comparación con el grupo control (247 minutos; 182-338) (p < 0,01) No diferencias tiempo hasta primera deambulación
Rosetti (2021) ⁴⁹⁸	El consumo de morfina fue significativamente menor en el grupo de ropivacaína (21.52 ± 21.56 mg vs 29,57 ± 22,38 mg; p = 0,047).	No diferencia, excepto en el dolor a la movilización a las 6 h de la cirugía	No diferencia	No diferencia	-	-	No diferencias tiempo hasta primera deambulación
Gómez-Ríos (2022) ⁴⁹⁹	El consumo de morfina fue significativamente menor a las 24 horas (4 [2-11] vs 11 [6-23]; p = 0,003)	No diferencia	No diferencia	No diferencia	No diferencia	No diferencia	No diferencia sobre dolor posoperatorio persistente al mes, 3, 6 y 12 meses. Niveles de insulina plasmática en el postoperatorio inmediato y a las 8, 24 y 48 horas fueron significativamente menores en el grupo L (p < 0,001). No diferencias en otros parámetros de respuesta inflamatoria y endocrino-metabólica. No diferencias tiempo hasta primera deambulación

Con respecto a la intensidad del DAP los resultados son más dispares si se comparan los diferentes ECAs que han analizado la técnica en el postoperatorio de la cesárea. En nuestro estudio no hubo diferencias entre grupos en la intensidad o evolución del dolor somático o visceral en movimiento o en reposo, resultados similares a los obtenidos por Givens et al.³⁷¹ Aquellos estudios en los que se hallaron diferencias significativas, estas se limitaron a las primeras 24 horas del postoperatorio,^{249,362,449,486,493} a excepción del estudio realizado por Jolly et al.⁴⁹⁵ que la significación alcanzó las 48h.

En la tabla 19 se puede apreciar un resumen de los principales resultados de todos los ensayos clínicos que estudiaron la infusión continua de AL en la herida postcesárea.

6.4 RESPUESTA INFLAMATORIA Y ENDOCRINO-METABÓLICA

La respuesta inflamatoria juega un papel crítico en el desarrollo del dolor postoperatorio tanto agudo como crónico.¹¹ Los AL, además de bloquear la entrada nociceptiva de la lesión quirúrgica e inhibir la sensibilización central, tienen propiedades antiinflamatorias intrínsecas que modulan la liberación de mediadores a nivel local, sistémico y en la médula espinal.⁴⁷⁶ La hiperalgesia está estrechamente asociada con la respuesta inflamatoria inducida por la cirugía,^{358,523} sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en los marcadores de respuesta inflamatoria sistémica entre nuestros grupos. Nuestros resultados son similares a los de Beaussier et al.⁵¹⁸ en su estudio de la infusión de ropivacaína en la herida a nivel preperitoneal después de una cirugía colorrectal laparoscópica. Sin embargo, los niveles de insulina en nuestro estudio fueron significativamente más bajos en el Grupo L, mostrando un buen control de la respuesta al estrés posquirúrgico.

Hay poca experiencia en relación al papel que juegan las técnicas analgésicas en la atenuación de la respuesta de estrés en el postoperatorio. La investigación se ha centrado principalmente en el efecto de diferentes intervenciones anestésicas durante el intraoperatorio.⁷⁴ En este contexto, la analgesia neuroaxial frente a la AG bloquea la respuesta endocrino-metabólica en la cirugía pélvica y de miembros inferiores.⁷⁴ La anestesia espinal y epidural bloquean la respuesta del eje HHA al bloquear la activación

aferente del hipotálamo y la estimulación eferente de hígado, glándulas suprarrenales y páncreas, atenuando así la secreción de ACTH, cortisol, adrenalina y GH.⁵²⁴ Entre los beneficios derivados se incluyen un retorno más temprano de la función intestinal, menor incidencia de disfunción pulmonar, menor respuesta inflamatoria a la cirugía y efectos positivos sobre el sistema de coagulación. En pacientes sometidos a cirugía de cadera, el bloqueo espinal y epidural combinado redujo la cantidad de oxidación de aminoácidos, un marcador del catabolismo proteico en el postoperatorio.⁵²⁵ La respuesta hiperglucémica durante la cirugía es inhibida por la AR. La anestesia espinal mostró supresión de las concentraciones séricas de cortisol y glucosa en sangre en comparación con la AG en pacientes sometidos a cirugía abdominal, urológica y ortopédica electiva.⁵²⁶

6.5 OTROS RESULTADOS CLÍNICOS EN EL POSTOPERATORIO

No hubo diferencias en los efectos secundarios relacionados con los opioides (NVPO, sedación y prurito). Estos resultados son similares a los del resto de estudios a excepción de Mecklem et al.⁴⁴⁹ y Tuncer et al.⁴⁸⁶ que registraron menos náuseas y Mecklem et al.⁴⁴⁹ y Eldaba et al.⁴⁹³ que hicieron lo propio con la sedación.

Parámetros relacionados con la recuperación en el postoperatorio, como la capacidad de dormir en decúbito lateral, la calidad del sueño, el tiempo hasta la primera ingesta, la primera micción tras retirar el sondaje urinario, primer flato (peristaltismo positivo), primera deambulación y tiempo de estancia hospitalaria, así como la satisfacción del paciente, al igual que el resto de ensayos clínicos, no difirieron entre ambos grupos. Solo Fredman et al.³⁶² encontraron que la infusión continua de AL se asoció a una mayor satisfacción de las pacientes.

6.6 DOLOR POSTOPERATORIO PERSISTENTE

En nuestra evaluación el DPP a los 1, 3, 6 y 12 meses después de la cirugía no difirió entre ambos grupos. La mayoría de los estudios hasta la fecha han limitado su investigación a las primeras 48 horas del postoperatorio tras una cesárea, y no se ha

estudiado el impacto a largo plazo de diferentes regímenes analgésicos sobre el dolor persistente.⁵²⁷ Solo Eldaba et al.⁴⁹³ y Lavand'homme et al.²⁴⁹ prolongaron el periodo de evaluación hasta 3 y 6 meses, respectivamente. En estos, así como en estudios similares al nuestro realizados en otras disciplinas quirúrgicas,⁵¹⁸ no hubo diferencias en el número de pacientes que presentaron DPP y dolor incisional persistente entre los grupos. La explicación más plausible es el pequeño tamaño de la muestra.

6.7 COMPLICACIONES RELACIONADAS CON LA TÉCNICA

Las complicaciones secundarias a la técnica son raras.^{450,528} Entre los riesgos potenciales relacionados con la misma se incluyen la infección, toxicidad sistémica por AL, deterioro del proceso de cicatrización de la herida, formación de un hematoma o seroma en la herida y fallos de la propia técnica.⁵²⁹ Durante el ensayo no se registraron efectos adversos relacionados con la misma.

6.7.1 *Infección*

La infección es un riesgo potencial importante ya que el catéter se deposita en el seno de la incisión. Sin embargo, hasta la fecha, ninguna infección se ha asociado directamente con las técnicas de infusión continua de la herida (TICH).^{450,530} Las investigaciones in vitro e in vivo han demostrado que todos los AL poseen algunas propiedades bacteriostáticas o bactericidas.⁵³¹ Los datos publicados muestran un bajo riesgo de infección, tanto en los grupos activos (0,7%) como en los controles (1,2%), y no supera la incidencia de infección de base sin el uso del catéter incisional.⁴⁵⁰ Su mantenimiento prolongado (hasta 5 días) puede aumentar el riesgo, pero la técnica per se no es un factor de riesgo de infección.⁵²⁹

Para incrementar la seguridad frente a este riesgo potencial se sigue una serie de recomendaciones: (1) la manipulación del material y la colocación del catéter deben ser realizados bajo estrictas condiciones de asepsia; (2) usar un filtro antibacteriano. Su eficacia no ha sido estudiada en este contexto, aunque si ha sido demostrada en las infusiones epidurales;⁵³² (3) los catéteres deben mantenerse durante un periodo limitado del postoperatorio. El riesgo de infección, al igual que con los catéteres epidurales o perineurales, aumenta con la duración de su permanencia. Los catéteres habitualmente se

usan durante las primeras 48-72 h del periodo postoperatorio, lo que reduce el riesgo; (4) el catéter no debe ser manipulado tras su colocación. El apósito y el correcto funcionamiento del sistema deben ser revisados dos veces al día y (5) en caso de disfunción o desconexión del equipo, el catéter debe retirarse inmediatamente.

6.7.2 Toxicidad sistémica de anestésico local

La gestación se asocia a cambios fisiológicos como disminución de la concentración plasmática de proteínas de unión, aumento del gasto cardíaco, aumento del flujo sanguíneo tisular e ingurgitación vascular que hacen que la paciente gestante sea más vulnerable a la toxicidad por AL.⁵³³⁻⁵³⁵ Una administración continua de AL, como el caso de las TICH, plantea potencialmente un mayor riesgo de toxicidad sistémica por reabsorción y acumulación en el torrente sanguíneo. Ninguna de las pacientes incluidas en el presente estudio describió haber presentado entumecimiento de labios o lengua, sabor metálico en la boca o tinnitus, pródromos que alertan de dicha complicación. No se ha registrado hasta la fecha caso alguno que haya sufrido esta complicación.^{450,495,536-539}

La LB fue seleccionada como AL por su baja toxicidad y por su potencia analgésica.⁵⁴⁰ En tres ensayos se seleccionó el mismo AL sin registrarse toxicidad sistémica.^{420,492,495} Hasta entonces, la ropivacaína y la bupivacaína habían sido los AL más ampliamente utilizados.⁴¹⁸

La respuesta inflamatoria por la cirugía aumenta la concentración plasmática de AGA desde las 6 h posteriores a la incisión quirúrgica hasta alcanzar un incremento del 50-100% de sus niveles durante los primeros 2-3 días del postoperatorio,⁴⁶⁵ como hemos constatado en nuestro estudio, lo que disminuye la fracción tóxica libre y por lo tanto la posibilidad de toxicidad. Los AL se unen en gran proporción a las proteínas y la fracción no unida disminuye progresivamente a medida que avanza la infusión debido a este aumento de la AGA en el postoperatorio.⁴⁶²

La concentración plasmática máxima de AL se alcanza aproximadamente 30 a 60 min después de la administración de un bolo en la herida y entre las 24 y 48 h tras iniciar una infusión continua.^{541,542}

6.7.3 *Cicatrización de la herida*

El proceso de reparación y cicatrización de heridas consiste en un conjunto complejo de interacciones bioquímicas y celulares cuyo inicio tiene lugar en el momento de la lesión.^{543,544} Comienza con la hemostasia, donde la vasoconstricción y un tapón de plaquetas evita la pérdida de sangre y se forma una matriz de fibrina preliminar. A continuación, se produce inflamación. La fase inflamatoria implica la liberación de mediadores vasoactivos y quimiotácticos, citoquinas y factores de crecimiento. Su objetivo es eliminar los desechos y prevenir la infección, comenzando con la entrada de neutrófilos promovida por la liberación de histamina por los mastocitos. Los monocitos llegan más tarde y se diferencian en macrófagos tisulares para eliminar los restos celulares y los neutrófilos restantes. Durante la fase proliferativa, cuyo comienzo se produce a los 2-3 días tras la lesión, los queratinocitos migran para cerrar el espacio de la herida, los vasos sanguíneos se reforman a través de la angiogénesis y los fibroblastos reemplazan el coágulo de fibrina inicial con tejido de granulación. Los macrófagos y las células T reguladoras también son vitales para esta etapa de curación. Finalmente, los fibroblastos remodelan aún más la matriz depositada, los vasos sanguíneos retroceden y los miofibroblastos provocan la contracción general de la herida quedando reestablecida la integridad y función de la estructura del tejido. La cicatrización suele durar hasta 2 años, aunque diferentes factores pueden retrasar el proceso.⁵⁴⁵

Los AL tienen un amplio espectro de efectos, que incluyen propiedades antimicrobianas, antiinflamatorias e incluso proinflamatorias que pueden afectar la cicatrización de heridas.^{485,546} Dosis clínicas de AL causan vasodilatación por acción directa sobre el músculo liso vascular y disminuyen la vasoconstricción periférica, evitando así la reducción en la perfusión y oxigenación del tejido que rodea la herida quirúrgica.⁵⁴⁷

Algunos modelos animales in vivo o sistemas celulares in vitro han sugerido que la infusión o infiltración de AL podría tener un efecto nocivo en la cicatrización.⁵⁴⁸ Sin embargo, Abrão et al. mostraron en modelo animal que la infusión preincisional con bupivacaína y ropivacaína no tuvo un impacto histológico adverso en la cicatrización de las heridas y no redujo la resistencia del tejido.⁵⁴⁹

Los diferentes ECAs realizados hasta la fecha sobre TICH no constataron retraso o deterioro macroscópico de la cicatrización.⁵⁵⁰⁻⁵⁵² Sin embargo, todos ellos efectuaron

un período de seguimiento relativamente corto, por lo que solo evaluaron los posibles efectos del AL en las etapas tempranas.

Carvalho et al.⁴⁸⁵ demostraron que la administración subcutánea continua de bupivacaína afecta la composición de los mediadores de la herida, lo que conduce a una respuesta local proinflamatoria que podría afectar la cicatrización. Nuestro estudio no detectó signos clínicos macroscópicos de retraso o deterioro de la cicatrización a los 6 meses de la cirugía. La evidencia actual sugiere que la afectación del proceso de cicatrización, de existir, no sería clínicamente relevante.^{450,553}

6.7.4 Hematoma o seroma

La punción accidental de vasos sanguíneos superficiales durante la inserción del catéter puede causar un hematoma. Los hematomas se resuelven espontáneamente, pero es importante informar a las pacientes sobre este riesgo.⁵⁵⁴ Se podría esperar el acúmulo de seroma a nivel subcutáneo por la propia infusión, pero ningún metanálisis ha informado caso alguno al respecto.

6.7.5 Fallos técnicos

Los fallos relacionados con la técnica incluyen (1) fuga de AL en la superficie cutánea, que puede causar la laceración local de la herida quirúrgica y del tejido cutáneo periincisional; (2) acodamiento u obstrucción del catéter causada por la entrada de sangre y la formación de un coágulo en su luz,⁵⁵⁵ extracción accidental y manejo inadecuado.⁵⁵⁶ El fallo de la técnica, ya sea por causa del propio catéter o por la bomba elastomérica, se produce en el 1,1% de los casos,⁴⁵⁰ una incidencia similar al fallo de la analgesia epidural.⁵⁵⁷

6.8 USO DE ADYUVANTES Y OTRAS TÉCNICAS

Se ha sugerido la infiltración de AINEs en la herida tras cesárea dado que los ensayos al respecto han mostrado resultados prometedores. Lavand'homme et al.²⁴⁹ encontraron que la infiltración de la herida con diclofenaco reducía las puntuaciones de dolor y el consumo de opioides en comparación con la misma dosis administrada vía sistémica durante 48h.²⁴⁹ Carvalho et al.⁵⁵⁸ también encontraron que la adición de ketorolaco, pero no de hidromorfona, a la infiltración continua de la herida de AL se asoció con niveles más

bajos de mediadores inflamatorios (IL-10 e IL-6) en el exudado de la herida, además de menores puntuaciones de dolor y uso de analgésicos después de la cesárea. Los autores propusieron que, además de los posibles efectos sistémicos, los AINE modulan la inflamación local para reducir el dolor. Se ha demostrado que la infiltración con tramadol en dosis única reduce el consumo de opioides y las puntuaciones de dolor en las primeras 24 h en comparación con la infiltración con AL o placebo.^{490,492} También se ha encontrado que la adición de sulfato de magnesio al AL, ya sea en dosis única o en infusión continua, disminuye las puntuaciones de dolor y el requerimiento de analgésicos después de la cesárea.^{421,493} La administración de dexmedetomidina como adyuvante parece optimizar la analgesia.⁴²² Por el contrario, la adición de ketamina bajo anestesia neuroaxial no parece conferir ventaja.⁴⁵⁷

6.9 COMPARACIÓN CON OTRAS TÉCNICAS REGIONALES

La transmisión de estímulos nocivos al asta dorsal de la médula espinal a través de las neuronas primarias aferentes también se puede prevenir con bloqueos de la pared abdominal.^{559,560} Varios ensayos han evaluado la eficacia analgésica del bloqueo TAP en comparación con la infusión de la herida con AL^{561,562} o la infiltración única.^{563,564} Ninguno encontró diferencias significativas entre estas técnicas; por lo tanto, su eficacia analgésica podría ser similar.⁴¹⁶ Así lo confirmó un metanálisis de reciente publicación.⁵⁶⁵ Sin embargo, Bollag et al.²⁴⁸ encontraron que el bloqueo TAP con bupivacaína al 0,375% sola o en combinación con clonidina en una población de bajo riesgo que recibió anestesia espinal con morfina no tuvo efecto antihiperalgésico. Esto sugiere que bloquear la generación de potenciales de acción podría ser más efectivo que atenuar su transmisión. La comparación entre el BCL y la infiltración única de la herida arroja resultados similares.⁵⁶⁶ Así, el consumo de opioide en 24h fue menor con el BCL posteromedial ($1,5 \pm 1,8$ mg) con respecto a la infiltración de la herida ($2,2 \pm 1,7$ mg) ($p=0,04$), diferencia media de $-0,7$ mg, (IC 95% $-1,3$ a $-0,03$), aunque estas diferencias no parecen clínicamente significativas. El tiempo hasta la primera solicitud de analgesia de rescate fue significativamente mayor con el BCL 11 [7 a 14] h que con la infiltración de la herida 7 [5 a 11] h ($p=0.02$), pero no se encontraron diferencias en las puntuaciones de dolor en reposo y en movimiento, en el tiempo hasta la deambulación y en el tiempo hasta la

lactancia entre los grupos. Un metanálisis reflejó el perfil de eficacia y seguridad similar entre las tres técnicas.⁵⁶⁷ Al igual que el bloqueo TAP, el bloqueo del CL no parece tener efecto sobre la incidencia de DPP.^{568,569}

Asimismo, pese a la considerable heterogeneidad de los ECAs incluidos, un metanálisis determinó que el uso de la infiltración de la herida con AL se asoció con puntuaciones de dolor comparables a las obtenidas con la analgesia epidural,⁵⁵⁷ hasta hace poco, patrón oro para la analgesia postcirugía abdominal mayor.

6.10 EFICACIA EN OTRAS DISCIPLINAS QUIRÚRGICAS

Las TICH han mostrado seguridad, sencillez y una analgesia optimizada en diferentes intervenciones quirúrgicas,^{450,528} especialmente durante la movilización.^{553,570} La tabla 20 reúne los principales metanálisis que han estudiado las TICH en diversas disciplinas. Así se han convertido en una parte integral de los esquemas de analgesia multimodal para el control del dolor posoperatorio tras varias intervenciones.¹⁹ En los últimos años, el grupo de trabajo de dolor posoperatorio procedimiento específico (PROSPECT) recomendó esta técnica para cirugías abdominales abiertas (cesárea, cirugía colorrectal, histerectomía abdominal, herniorrafia), colecistectomía laparoscópica, cirugías oncológicas de mama, laminectomía, cirugía de hallux valgus y prostatectomía radical. Mientras, en cirugías como laparotomías urgentes, resecciones hepáticas abiertas, gastrectomía abierta y laparoscópica, tiroidectomía, cirugía videotoracoscópica, neurocirugía, cirugía cardíaca, cirugía de rodilla abierta, cirugía de cadera abierta y cirugía renal abierta, los estudios sugieren que la infusión continua de la herida es apropiada y segura cuando otras técnicas están contraindicadas, ya que se requiere más evidencia para determinar su eficacia con mayor precisión.⁵²⁹

Las TICH, al igual que otras técnicas analgésicas regionales como los bloqueos neuroaxiales, bloqueos de nervios periféricos e infiltración de heridas, son parte de los protocolos ERAS actuales. Los protocolos ERAS promueven su uso en cirugía VATS,⁵⁷¹ cirugía bariátrica (nivel de evidencia alto, grado de recomendación fuerte),⁵⁷² pancreaticoduodenectomía abierta como alternativa a la analgesia epidural (nivel de evidencia alto, grado de recomendación fuerte),⁵⁷³ procedimientos ginecológicos (nivel

de evidencia alto),⁵⁷⁴ y cirugía ortopédica, para reemplazo de rodilla (nivel de evidencia alto, grado de recomendación fuerte), pero no para reemplazo de cadera.⁵⁷⁵ Entre sus ventajas sobre los bloqueos nerviosos periféricos y neuroaxiales se incluyen la ausencia de bloqueo motor, lo que permite una movilización temprana, la preservación de la estabilidad hemodinámica y la ausencia de efecto en la retención urinaria.

TABLA 20. Metanálisis de la infusión de anestésico local en la herida quirúrgica en diversas disciplinas

Autor (año)	ECAs (n)	Cirugía	Técnica analizada	Hallazgos con respecto a la infusión continua de la Herida
<i>Cirugía General</i>				
Howle (2022) ⁵⁷⁶	36(2056)	Laparotomía media	Técnicas regionales	La AE fue estadística pero no clínicamente superior a la infiltración continua de la herida
Xuan (2022) ⁵⁷⁷	215(5686)	Cirugía abdominal	Bloqueo paravertebral TICH infiltración	El bloqueo paravertebral preoperatorio y la infiltración continua de la herida tuvieron puntuaciones de dolor significativamente más bajas, menos consumo de opioides y menor incidencia de NVPO en comparación con placebo. Sin embargo, el bloqueo paravertebral preoperatorio fue superior a la infusión continua de la herida para proporcionar analgesia posoperatoria y evitar náuseas y vómitos.
Grape (2022) ⁵⁷⁸	7(420)	Reparación de hernias inguinales e infraumbilicales	TAP vs infiltración	Existe evidencia de nivel moderado de que el bloqueo TAP proporciona una analgesia superior en comparación con la infiltración de la herida.
Liang (2019) ⁵⁷⁹	6(564)	Laparotomía media para resección colorrectal	TICH vs placebo	Las TICH reduce el dolor posoperatorio en reposo y la duración de la estancia hospitalaria (nivel de evidencia alta), probablemente reduce el consumo de opiáceos y el tiempo hasta la primera evacuación intestinal (certeza moderada) y podría reducir el dolor posoperatorio con el movimiento (certeza baja).
Mungroop (2019) ⁵⁸⁰	29(2059)	Cirugía abdominal	TICH vs AE	El control del dolor es tan efectivo como la AE, pero parámetros de recuperación y la satisfacción del paciente podrían favorecer su elección.
Karthikesalingam (2008) ⁵⁸¹	5(542)	Cirugía colorrectal	TICH vs placebo	Disminución significativa en la EVA y consumo total de opioides pero no proporcionó evidencia concluyente de su beneficio.
Yu (2014) ⁵⁸²	4(196)	Cirugía abdominal inferior	TAP vs infiltración	El bloqueo TAP y la infiltración con AL proporcionan una analgesia posoperatoria a corto plazo comparable, pero el bloqueo TAP tiene un mejor efecto a largo plazo.
Ventham (2013) ⁵⁵⁷	9(505)	Cirugía abdominal	TICH vs AE	Puntuaciones de dolor comparables a las obtenidas con analgesia epidural.
Grape (2021) ⁵⁸³	10(668)	Colecistectomía laparoscópica	TAP vs infiltración	Existe evidencia de nivel moderado a alto de que el bloqueo TAP proporciona una analgesia superior (puntuaciones de dolor y consumo de morfina) en comparación con la infiltración de la herida.
Loizides (2014) ⁵⁸⁴	19(1263)	Colecistectomía laparoscópica	Infiltración	Hay evidencia de muy baja calidad de que la infiltración reduce el dolor en pacientes con bajo riesgo anestésico. Sin embargo, es probable que la relevancia clínica de esta reducción del dolor sea pequeña.
Gavriilidis (2019) ⁵⁸⁵	3(240)	Hepatectomía abierta	TICH vs AE	A pesar de las puntuaciones de dolor más altas en el segundo día postoperatorio, la recuperación funcional es más rápida en pacientes con TICH. Las TICH deben considerarse el modo preferido de analgesia.
Bell (2015) ⁵⁸⁶	4(705)	Resección hepática abierta	AE vs TICH	TICH proporciona un alivio del dolor comparable al de los catéteres epidurales, excepto en el primer día. Ambas técnicas se asocian con una estancia hospitalaria similar y TICH se asocia con una menor tasa de complicaciones.
Groen (2019) ⁵⁸⁷	3 + 8 de cohortes (25089)	Pancreatoduodenotomía	AE vs otras	AE tuvo puntuaciones de dolor similares a TICH. En el 28,5% de los pacientes falló la AE
<i>Cirugía Cardiorrástica</i>				
Scarfe (2016) ⁵⁸⁸	23(1120)	Cirugía cardiorrástica	Bloqueo paravertebral vs otras técnicas	El bloqueo paravertebral continuo tiene efectos analgésicos equivalentes a la analgesia epidural, la infiltración de la herida y la atención estándar, pero se asocia con una menor incidencia de náuseas y vómitos, hipotensión y retención urinaria que la analgesia epidural.
<i>Cirugía de Mama</i>				
Tam (2015) ⁵⁸⁹	13(1150)	Cirugía oncológica de mama	TICH vs control	Redujo significativamente el dolor a las 2 horas, pero no a las 12 y 24 horas después de la operación ni el consumo de analgésicos.
Giordano (2013) ⁵⁹⁰	5(248)	Reconstrucción mamaria con colgajo abdominal	TICH vs control	Disminución significativa del uso de opioides. Podría asociarse con una disminución del uso de antieméticos y una estancia hospitalaria más corta.
<i>Cirugía Ortopédica</i>				
Liu (2020) ⁵⁹¹	7(412)	Recambio total de cadera y rodilla	TICH vs AE	La infiltración local es superior a la AE para el control del dolor posoperatorio de rodilla, mientras que para los pacientes con recambio total de cadera se obtuvieron resultados inconsistentes en varios momentos.
Albrecht (2016) ⁵⁹²	14(1122)	Recambio total de rodilla	Infiltración vs bloqueo del nervio femoral	Proporciona una analgesia postoperatoria similar al bloqueo del nervio femoral.
Sun (2015) ⁵⁹³	10(735)	Artroplastia total de rodilla	TICH vs placebo	TICH fue más eficaz para reducir el DAP a las 24 horas en reposo y en movimiento a las 24 y 48 horas, pero aumentó el riesgo de infección. Sin embargo, no prolongó la duración de la estancia hospitalaria ni la duración de la cirugía, aunque hubo una gran heterogeneidad.
Marques(2014) ⁵⁹⁴	13(909)	Recambio total de cadera y rodilla	TICH vs control	Es eficaz para reducir el dolor a corto plazo y la estancia hospitalaria
Perera (2017) ⁵⁹⁵	7(438)	Cirugía de columna lumbar	TICH vs control	Reduce los requerimientos de analgésicos postoperatorios y prolonga el tiempo hasta la primera demanda de analgésicos.
Kjærgaard (2012) ⁵⁹⁶	9(529)	Cirugía de columna lumbar	Infiltración	La importancia clínica fue en general cuestionable, con sólo unos pocos ensayos que mostraron una reducción pequeña o modesta en la intensidad del dolor, que se observó principalmente inmediatamente después de la operación. De manera similar, aunque se observó con mayor frecuencia, solo se mostró una reducción menor y probablemente no clínicamente relevante en el consumo de opioides.

AE: analgesia epidural.

6.11 LIMITACIONES

Este estudio tiene varias limitaciones. Sus resultados tienen una generalización limitada a la práctica anestésica moderna en ausencia de morfina intratecal y paracetamol pautado. El tamaño de la muestra se calculó para detectar diferencias significativas en relación con la variable primaria, por lo que el ensayo no tuvo el poder estadístico suficiente para determinar el impacto de la técnica sobre el dolor crónico y otros resultados a largo plazo. La población del estudio incluyó a una mayoría de pacientes con bajo riesgo individual de desarrollar DPP. Asimismo, debido a restricciones presupuestarias, solo evaluamos parcialmente la respuesta inflamatoria y metabólica sistémica, y no pudimos estudiar la respuesta local determinando los niveles de mediadores inflamatorios de la herida. Finalmente, para maximizar la exhaustividad, incluimos demasiadas comparaciones y, en última instancia, nos vimos obligados a rechazar los resultados para mantener una tasa de falsos positivos de menos del 5%.

7 CONCLUSIONES

De acuerdo con los objetivos planteados en este Trabajo de Tesis Doctoral y atendiendo a los resultados obtenidos, llegamos a las siguientes conclusiones con respecto a la población estudiada:

7.1 Conclusión principal

En pacientes que son sometidas a una cesárea bajo anestesia intradural, la administración de LB al 0,35% en el seno de la herida quirúrgica mediante catéter incisional reduce el área de hiperalgesia secundaria periincisional calculada mediante el método de Studhaug frente a placebo, demostrando su eficacia como complemento antihiperálgico

7.2 Conclusiones secundarias

1. El uso de LB al 0,35% para la infusión de la herida quirúrgica tras cesárea reduce el umbral de dolor mecánico.
2. La intervención tiene un efecto ahorrador en el consumo de morfina en el postoperatorio.
3. El tratamiento no redujo el DAP somático o visceral, ni en reposo ni en movimiento.
4. No se pudo establecer una correlación de la técnica analgésica con la calidad del sueño y la satisfacción de la paciente.
5. El procedimiento no evidenció un descenso significativo de la incidencia del DPP.
6. La técnica atenúa la respuesta neuroendocrina al estrés quirúrgico, pero no tiene repercusión sobre la respuesta inflamatoria.
7. La técnica no acelera la recuperación funcional tras una cesárea en base a los resultados relacionados con la rehabilitación de la paciente.
8. No se produjeron efectos adversos relacionados con la técnica y la misma no interfiere en el proceso de reparación y cicatrización de la herida.

8 BIBLIOGRAFÍA

1. Wu CL, Caldwell MD. Effect of post-operative analgesia on patient morbidity. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2002;16(4):549-63.
2. Vaurio LE, Sands LP, Wang Y, Mullen EA, Leung JM. Postoperative delirium: the importance of pain and pain management. *Anesth Analg* 2006;102(4):1267-73.
3. Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. *Anesthesiology* 2000;93(4):1123-33.
4. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 2006;367(9522):1618-25.
5. Gottschalk A, Raja SN. Severing the link between acute and chronic pain: the anesthesiologist's role in preventive medicine. *Anesthesiology* 2004;101(5):1063-5.
6. Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg* 2002;183(6):630-41.
7. Kehlet H, Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anaesth* 2001;87(1):62-72.
8. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg* 2003;97(2):534-40, table of contents.
9. Pavlin DJ, Chen C, Penaloza DA, Polissar NL, Buckley FP. Pain as a factor complicating recovery and discharge after ambulatory surgery. *Anesth Analg* 2002;95(3):627-34, table of contents.
10. Gerbershagen HJ, Aduckathil S, van Wijck AJ, Peelen LM, Kalkman CJ, Meissner W. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. *Anesthesiology* 2013;118(4):934-44.
11. Steyaert A, De Kock M. Chronic postsurgical pain. *Curr Opin Anaesthesiol* 2012;25(5):584-8.
12. Milligan ED, Watkins LR. Pathological and protective roles of glia in chronic pain. *Nat Rev Neurosci* 2009;10(1):23-36.
13. Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, Haynes AB, Lipsitz SR, Berry WR, Gawande AA. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet* 2008;372(9633):139-44.
14. Pogatzki-Zahn EM, Segelcke D, Schug SA. Postoperative pain-from mechanisms to treatment. *Pain Rep* 2017;2(2):e588.
15. Gerbershagen HJ, Pogatzki-Zahn E, Aduckathil S, Peelen LM, Kappen TH, van Wijck AJ, Kalkman CJ, Meissner W. Procedure-specific risk factor analysis for the development of severe postoperative pain. *Anesthesiology* 2014;120(5):1237-45.
16. Gan TJ, Habib AS, Miller TE, White W, Apfelbaum JL. Incidence, patient satisfaction, and perceptions of post-surgical pain: results from a US national survey. *Curr Med Res Opin* 2014;30(1):149-60.
17. Fletcher D, Stamer UM, Pogatzki-Zahn E, Zaslansky R, Tanase NV, Perruchoud C, Kranke P, Komann M, Lehman T, Meissner W and others. Chronic postsurgical pain in Europe: An observational study. *Eur J Anaesthesiol* 2015;32(10):725-34.
18. Feizerfan A, Sheh G. Transition from acute to chronic pain. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain* 2014;15(2):98-102.
19. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, Carter T, Cassidy CL, Chittenden EH, Degenhardt E and others. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain* 2016;17(2):131-57.
20. Kent ML, Tighe PJ, Belfer I, Brennan TJ, Bruehl S, Brummett CM, Buckenmaier CC, Buvanendran A, Cohen RI, Desjardins P and others. The ACTION-APS-AAPM Pain

- Taxonomy (AAAPT) Multidimensional Approach to Classifying Acute Pain Conditions. *Pain Med* 2017;18(5):947-958.
21. Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. *Annu Rev Neurosci* 2009;32:1-32.
 22. Manson J, Thiemermann C, Brohi K. Trauma alarmins as activators of damage-induced inflammation. *Br J Surg* 2012;99 Suppl 1:12-20.
 23. Stevens JL, Feelisch M, Martin DS. Perioperative Oxidative Stress: The Unseen Enemy. *Anesth Analg* 2019;129(6):1749-1760.
 24. Boavista Barros Heil L, Leme Silva P, Ferreira Cruz F, Pelosi P, Rieken Macedo Rocco P. Immunomodulatory effects of anesthetic agents in perioperative medicine. *Minerva Anesthesiol* 2020;86(2):181-195.
 25. Tarbell JM, Pahakis MY. Mechanotransduction and the glycocalyx. *J Intern Med* 2006;259(4):339-50.
 26. Baigrie RJ, Lamont PM, Kwiatkowski D, Dallman MJ, Morris PJ. Systemic cytokine response after major surgery. *Br J Surg* 1992;79(8):757-60.
 27. Fregoso G, Wang A, Tseng K, Wang J. Transition from Acute to Chronic Pain: Evaluating Risk for Chronic Postsurgical Pain. *Pain Physician* 2019;22(5):479-488.
 28. Chapman CR, Tuckett RP, Song CW. Pain and stress in a systems perspective: reciprocal neural, endocrine, and immune interactions. *J Pain* 2008;9(2):122-45.
 29. Zubrzycki M, Liebold A, Skrabal C, Reinelt H, Ziegler M, Perdas E, Zubrzycka M. Assessment and pathophysiology of pain in cardiac surgery. *J Pain Res* 2018;11:1599-1611.
 30. Voscopoulos C, Lema M. When does acute pain become chronic? *Br J Anaesth* 2010;105 Suppl 1:i69-85.
 31. Watkins LR, Hutchinson MR, Rice KC, Maier SF. The "toll" of opioid-induced glial activation: improving the clinical efficacy of opioids by targeting glia. *Trends Pharmacol Sci* 2009;30(11):581-91.
 32. Ferdousi M, Finn DP. Stress-induced modulation of pain: Role of the endogenous opioid system. *Prog Brain Res* 2018;239:121-177.
 33. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965;150(3699):971-9.
 34. Lavand'homme P. The progression from acute to chronic pain. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011;24(5):545-50.
 35. Heinricher MM, Tavares I, Leith JL, Lumb BM. Descending control of nociception: Specificity, recruitment and plasticity. *Brain Res Rev* 2009;60(1):214-25.
 36. Clark L, Robinson M, Varbanova M. Role of regional anesthesia in orthopedic trauma. *Anesthesiol Clin* 2014;32(4):789-808.
 37. Helander EM, Webb MP, Menard B, Prabhakar A, Helmstetter J, Cornett EM, Urman RD, Nguyen VH, Kaye AD. Metabolic and the Surgical Stress Response Considerations to Improve Postoperative Recovery. *Curr Pain Headache Rep* 2019;23(5):33.
 38. Weinbroum AA. Postoperative hyperalgesia-A clinically applicable narrative review. *Pharmacol Res* 2017;120:188-205.
 39. Yang MMH, Hartley RL, Leung AA, Ronksley PE, Jetté N, Casha S, Riva-Cambrin J. Preoperative predictors of poor acute postoperative pain control: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2019;9(4):e025091.
 40. Woolf CJ, Ma Q. Nociceptors--noxious stimulus detectors. *Neuron* 2007;55(3):353-64.
 41. Chalaki M, Cruz LJ, van Neerven SGA, Verhaagen J, Dahan A, Malessy MJA. Molecular Changes in the Dorsal Root Ganglion during the Late Phase of Peripheral Nerve Injury-induced Pain in Rodents: A Systematic Review. *Anesthesiology* 2022;136(2):362-388.
 42. Lopes A, Seligman Menezes M, Antonio Moreira de Barros G. Chronic postoperative pain: ubiquitous and scarcely appraised: narrative review. *Braz J Anesthesiol* 2021;71(6):649-655.

43. Glare P, Aubrey KR, Myles PS. Transition from acute to chronic pain after surgery. *Lancet* 2019;393(10180):1537-1546.
44. Gulur P, Nelli A. Persistent postoperative pain: mechanisms and modulators. *Curr Opin Anaesthesiol* 2019;32(5):668-673.
45. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 2011;152(3 Suppl):S2-S15.
46. Katz J, Seltzer Z. Transition from acute to chronic postsurgical pain: risk factors and protective factors. *Expert Rev Neurother* 2009;9(5):723-44.
47. Horvath RJ, Landry RP, Romero-Sandoval EA, DeLeo JA. Morphine tolerance attenuates the resolution of postoperative pain and enhances spinal microglial p38 and extracellular receptor kinase phosphorylation. *Neuroscience* 2010;169(2):843-54.
48. Mony L, Kew JN, Gunthorpe MJ, Paoletti P. Allosteric modulators of NR2B-containing NMDA receptors: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Br J Pharmacol* 2009;157(8):1301-17.
49. Crombie IK, Davies HT, Macrae WA. Cut and thrust: antecedent surgery and trauma among patients attending a chronic pain clinic. *Pain* 1998;76(1-2):167-71.
50. Macrae WA. Chronic post-surgical pain: 10 years on. *Br J Anaesth* 2008;101(1):77-86.
51. Haroutiunian S, Nikolajsen L, Finnerup NB, Jensen TS. The neuropathic component in persistent postsurgical pain: a systematic literature review. *Pain* 2013;154(1):95-102.
52. Richebé P, Capdevila X, Rivat C. Persistent Postsurgical Pain: Pathophysiology and Preventative Pharmacologic Considerations. *Anesthesiology* 2018;129(3):590-607.
53. Varrassi G, Fusco M, Skaper SD, Battelli D, Zis P, Coaccioli S, Pace MC, Paladini A. A Pharmacological Rationale to Reduce the Incidence of Opioid Induced Tolerance and Hyperalgesia: A Review. *Pain Ther* 2018;7(1):59-75.
54. Gilron I, Vandenkerkhof E, Katz J, Kehlet H, Carley M. Evaluating the Association Between Acute and Chronic Pain After Surgery: Impact of Pain Measurement Methods. *Clin J Pain* 2017;33(7):588-594.
55. Beloeil H, Sion B, Rousseau C, Albaladejo P, Raux M, Aubrun F, Martinez V, network Sr. Early postoperative neuropathic pain assessed by the DN4 score predicts an increased risk of persistent postsurgical neuropathic pain. *Eur J Anaesthesiol* 2017;34(10):652-657.
56. Chapman CR, Donaldson GW, Davis JJ, Bradshaw DH. Improving individual measurement of postoperative pain: the pain trajectory. *J Pain* 2011;12(2):257-62.
57. Humphreys K, Shover CL, Andrews CM, Bohnert ASB, Brandeau ML, Caulkins JP, Chen JH, Cuéllar MF, Hurd YL, Juurlink DN and others. Responding to the opioid crisis in North America and beyond: recommendations of the Stanford-Lancet Commission. *Lancet* 2022;399(10324):555-604.
58. Schug SA, Lavand'homme P, Barke A, Korwisi B, Rief W, Treede RD, Pain ITftCoC. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic postsurgical or posttraumatic pain. *Pain* 2019;160(1):45-52.
59. Werner MU, Kongsgaard UE. I. Defining persistent post-surgical pain: is an update required? *Br J Anaesth* 2014;113(1):1-4.
60. Althaus A, Arránz Becker O, Neugebauer E. Distinguishing between pain intensity and pain resolution: using acute post-surgical pain trajectories to predict chronic post-surgical pain. *Eur J Pain* 2014;18(4):513-21.
61. Steyaert A, Lavand'homme P. Prevention and Treatment of Chronic Postsurgical Pain: A Narrative Review. *Drugs* 2018;78(3):339-354.
62. Kalso E. IV. Persistent post-surgery pain: research agenda for mechanisms, prevention, and treatment. *Br J Anaesth* 2013;111(1):9-12.
63. Hah JM, Bateman BT, Ratliff J, Curtin C, Sun E. Chronic Opioid Use After Surgery: Implications for Perioperative Management in the Face of the Opioid Epidemic. *Anesth Analg* 2017;125(5):1733-1740.

64. Neuman MD, Bateman BT, Wunsch H. Inappropriate opioid prescription after surgery. *Lancet* 2019;393(10180):1547-1557.
65. Parsons B, Schaefer C, Mann R, Sadosky A, Daniel S, Nalamachu S, Stacey BR, Nieshoff EC, Tuchman M, Anshel A. Economic and humanistic burden of post-trauma and post-surgical neuropathic pain among adults in the United States. *J Pain Res* 2013;6:459-69.
66. Fredheim OM, Kaasa S, Fayers P, Saltnes T, Jordhøy M, Borchgrevink PC. Chronic non-malignant pain patients report as poor health-related quality of life as palliative cancer patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52(1):143-8.
67. Coley KC, Williams BA, DaPos SV, Chen C, Smith RB. Retrospective evaluation of unanticipated admissions and readmissions after same day surgery and associated costs. *J Clin Anesth* 2002;14(5):349-53.
68. Atchabahian A, Andreae M. Long-term Functional Outcomes after Regional Anesthesia: A Summary of the Published Evidence and a Recent Cochrane Review. *Refresh Courses Anesthesiol* 2015;43(1):15-26.
69. McGreevy K, Bottros MM, Raja SN. Preventing Chronic Pain following Acute Pain: Risk Factors, Preventive Strategies, and their Efficacy. *Eur J Pain Suppl* 2011;5(2):365-372.
70. Chen YK, Boden KA, Schreiber KL. The role of regional anaesthesia and multimodal analgesia in the prevention of chronic postoperative pain: a narrative review. *Anaesthesia* 2021;76 Suppl 1:8-17.
71. Dunn LK, Durieux ME. Perioperative Use of Intravenous Lidocaine. *Anesthesiology* 2017;126(4):729-737.
72. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* 2000;85(1):109-17.
73. Cuthbertson D. Observations on the disturbances of metabolism produced by injury to the limbs. *Q J Med* 1932;233-4.
74. Cusack B, Buggy DJ. Anaesthesia, analgesia, and the surgical stress response. *BJA Educ* 2020;20(9):321-328.
75. Kohl BA, Deutschman CS. The inflammatory response to surgery and trauma. *Curr Opin Crit Care* 2006;12(4):325-32.
76. Manou-Stathopoulou V, Korbonits M, Ackland GL. Redefining the perioperative stress response: a narrative review. *Br J Anaesth* 2019;123(5):570-583.
77. Abad-Gurumeta A, Gomez-Rios MA, Calvo-Vecino JM. Intravenous dexmedetomidine: can it modulate the effects of inflammation, or is it only an antinociceptive agent? *Minerva Anesthesiol* 2019;85(3):226-228.
78. Egdahl RH. Pituitary-adrenal response following trauma to the isolated leg. *Surgery* 1959;46(1):9-21.
79. Kelliher L. Surgery: a stressful business. *Br J Hosp Med (Lond)* 2011;72(12):702-6.
80. Walker JJ, Terry JR, Lightman SL. Origin of ultradian pulsatility in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Proc Biol Sci* 2010;277(1688):1627-33.
81. Mertin S, Sawatzky JA, Diehl-Jones WL, Lee TW. Roadblock to recovery: the surgical stress response. *Dynamics* 2007;18(1):14-20; quiz 21-2.
82. Gomez-Rios MA. Why to use peripheral nerve blocks in orthopedic surgery? *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2017;64(4):181-184.
83. Bollen Pinto B, Chew M, Lurati Buse G, Walder B. The concept of peri-operative medicine to prevent major adverse events and improve outcome in surgical patients: A narrative review. *Eur J Anaesthesiol* 2019;36(12):889-903.
84. O'Dwyer MJ, Owen HC, Torrance HD. The perioperative immune response. *Curr Opin Crit Care* 2015;21(4):336-42.
85. Gaudillière B, Fragiadakis GK, Bruggner RV, Nicolau M, Finck R, Tingle M, Silva J, Ganio EA, Yeh CG, Maloney WJ and others. Clinical recovery from surgery correlates with single-cell immune signatures. *Sci Transl Med* 2014;6(255):255ra131.

86. Homburger JA, Meiler SE. Anesthesia drugs, immunity, and long-term outcome. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006;19(4):423-8.
87. Torrance HD, Pearse RM, O'Dwyer MJ. Does major surgery induce immune suppression and increase the risk of postoperative infection? *Curr Opin Anaesthesiol* 2016;29(3):376-83.
88. Kurosawa S, Kato M. Anesthetics, immune cells, and immune responses. *J Anesth* 2008;22(3):263-77.
89. Juneja R. Opioids and cancer recurrence. *Curr Opin Support Palliat Care* 2014;8(2):91-101.
90. Snyder GL, Greenberg S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *Br J Anaesth* 2010;105(2):106-15.
91. Wall T, Sherwin A, Ma D, Buggy DJ. Influence of perioperative anaesthetic and analgesic interventions on oncological outcomes: a narrative review. *Br J Anaesth* 2019;123(2):135-150.
92. Alazawi W, Pirmadjid N, Lahiri R, Bhattacharya S. Inflammatory and Immune Responses to Surgery and Their Clinical Impact. *Ann Surg* 2016;264(1):73-80.
93. Kennedy BC, Hall GM. Neuroendocrine and inflammatory aspects of surgery: do they affect outcome? *Acta Anaesthesiol Belg* 1999;50(4):205-9.
94. Al-Hashimi M, Scott SW, Thompson JP, Lambert DG. Opioids and immune modulation: more questions than answers. *Br J Anaesth* 2013;111(1):80-8.
95. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci* 2002;966:290-303.
96. Marik PE, Flemmer M. The immune response to surgery and trauma: Implications for treatment. *J Trauma Acute Care Surg* 2012;73(4):801-8.
97. White M, Martin-Loeches I, Lawless MW, O'Dwyer MJ, Doherty DG, Young V, Kelleher D, McManus R, Ryan T. Hospital-acquired pneumonia after lung resection surgery is associated with characteristic cytokine gene expression. *Chest* 2011;139(3):626-632.
98. Page GG. Surgery-induced immunosuppression and postoperative pain management. *AACN Clin Issues* 2005;16(3):302-9; quiz 416-8.
99. Duff S, Connolly C, Buggy DJ. Adrenergic, Inflammatory, and Immune Function in the Setting of Oncological Surgery: Their Effects on Cancer Progression and the Role of the Anesthetic Technique in their Modulation. *Int Anesthesiol Clin* 2016;54(4):48-57.
100. Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, Smyth MJ. New insights into cancer immunoediting and its three component phases--elimination, equilibrium and escape. *Curr Opin Immunol* 2014;27:16-25.
101. Malo-Manso A, Raigon-Ponferrada A, Diaz-Crespo J, Escalona-Belmonte JJ, Cruz-Mañas J, Guerrero-Oriach JL. Opioid Free Anaesthesia and Cancer. *Curr Pharm Des* 2019;25(28):3011-3019.
102. Wigmore T, Farquhar-Smith P. Opioids and cancer: friend or foe? *Curr Opin Support Palliat Care* 2016;10(2):109-18.
103. Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995;332(20):1351-62.
104. Watt DG, Horgan PG, McMillan DC. Routine clinical markers of the magnitude of the systemic inflammatory response after elective operation: a systematic review. *Surgery* 2015;157(2):362-80.
105. Page GG. Immunologic effects of opioids in the presence or absence of pain. *J Pain Symptom Manage* 2005;29(5 Suppl):S25-31.
106. Page GG, Blakely WP, Ben-Eliyahu S. Evidence that postoperative pain is a mediator of the tumor-promoting effects of surgery in rats. *Pain* 2001;90(1-2):191-9.
107. Franchi S, Panerai AE, Sacerdote P. Buprenorphine ameliorates the effect of surgery on hypothalamus-pituitary-adrenal axis, natural killer cell activity and metastatic

- colonization in rats in comparison with morphine or fentanyl treatment. *Brain Behav Immun* 2007;21(6):767-74.
108. Sacerdote P, Bianchi M, Gaspani L, Manfredi B, Maucione A, Terno G, Ammatuna M, Panerai AE. The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients. *Anesth Analg* 2000;90(6):1411-4.
 109. Gaspani L, Bianchi M, Limiroli E, Panerai AE, Sacerdote P. The analgesic drug tramadol prevents the effect of surgery on natural killer cell activity and metastatic colonization in rats. *J Neuroimmunol* 2002;129(1-2):18-24.
 110. Beilin B, Shavit Y, Hart J, Mordashov B, Cohn S, Notti I, Bessler H. Effects of anesthesia based on large versus small doses of fentanyl on natural killer cell cytotoxicity in the perioperative period. *Anesth Analg* 1996;82(3):492-7.
 111. Liang X, Liu R, Chen C, Ji F, Li T. Opioid System Modulates the Immune Function: A Review. *Transl Perioper Pain Med* 2016;1(1):5-13.
 112. Shavit Y, Ben-Eliyahu S, Zeidel A, Beilin B. Effects of fentanyl on natural killer cell activity and on resistance to tumor metastasis in rats. Dose and timing study. *Neuroimmunomodulation* 2004;11(4):255-60.
 113. Ma J, Wang J, Wan J, Charboneau R, Chang Y, Barke RA, Roy S. Morphine disrupts interleukin-23 (IL-23)/IL-17-mediated pulmonary mucosal host defense against *Streptococcus pneumoniae* infection. *Infect Immun* 2010;78(2):830-7.
 114. Sacerdote P, Manfredi B, Mantegazza P, Panerai AE. Antinociceptive and immunosuppressive effects of opiate drugs: a structure-related activity study. *Br J Pharmacol* 1997;121(4):834-40.
 115. Yeager MP, Colacchio TA, Yu CT, Hildebrandt L, Howell AL, Weiss J, Guyre PM. Morphine inhibits spontaneous and cytokine-enhanced natural killer cell cytotoxicity in volunteers. *Anesthesiology* 1995;83(3):500-8.
 116. Dublin S, Walker RL, Jackson ML, Nelson JC, Weiss NS, Von Korff M, Jackson LA. Use of opioids or benzodiazepines and risk of pneumonia in older adults: a population-based case-control study. *J Am Geriatr Soc* 2011;59(10):1899-907.
 117. Roy S, Wang J, Kelschenbach J, Koodie L, Martin J. Modulation of immune function by morphine: implications for susceptibility to infection. *J Neuroimmune Pharmacol* 2006;1(1):77-89.
 118. Martin JL, Koodie L, Krishnan AG, Charboneau R, Barke RA, Roy S. Chronic morphine administration delays wound healing by inhibiting immune cell recruitment to the wound site. *Am J Pathol* 2010;176(2):786-99.
 119. Bimonte S, Barbieri A, Rea D, Palma G, Luciano A, Cuomo A, Arra C, Izzo F. Morphine Promotes Tumor Angiogenesis and Increases Breast Cancer Progression. *Biomed Res Int* 2015;2015:161508.
 120. Lennon FE, Mirzapoiazova T, Mambetsariev B, Salgia R, Moss J, Singleton PA. Overexpression of the μ -opioid receptor in human non-small cell lung cancer promotes Akt and mTOR activation, tumor growth, and metastasis. *Anesthesiology* 2012;116(4):857-67.
 121. Machelska H, Celik M. Opioid Receptors in Immune and Glial Cells-Implications for Pain Control. *Front Immunol* 2020;11:300.
 122. Martyn JAJ, Mao J, Bittner EA. Opioid Tolerance in Critical Illness. *N Engl J Med* 2019;380(4):365-378.
 123. Thota RS, Ramkiran S, Garg R, Goswami J, Baxi V, Thomas M. Opioid free onco-anesthesia: Is it time to convict opioids? A systematic review of literature. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2019;35(4):441-452.
 124. Buggy DJ, Borgeat A, Cata J, Doherty DG, Doornebal CW, Forget P, Gottumukkala V, Gottschalk A, Gupta A, Gupta K and others. Consensus statement from the BJA Workshop on Cancer and Anaesthesia. *Br J Anaesth*. Volume 114. England 2015. p 2-3.

125. Hotchkiss RS, Moldawer LL. Parallels between cancer and infectious disease. *N Engl J Med* 2014;371(4):380-3.
126. Sacerdote P. Opioid-induced immunosuppression. *Curr Opin Support Palliat Care* 2008;2(1):14-8.
127. Aasvang EK, Luna IE, Kehlet H. Challenges in postdischarge function and recovery: the case of fast-track hip and knee arthroplasty. *Br J Anaesth* 2015;115(6):861-6.
128. Wick EC, Grant MC, Wu CL. Postoperative Multimodal Analgesia Pain Management With Nonopioid Analgesics and Techniques: A Review. *JAMA Surg* 2017;152(7):691-697.
129. Kehlet H. Enhanced postoperative recovery: good from afar, but far from good? *Anaesthesia* 2020;75 Suppl 1:e54-e61.
130. van Boekel RLM, Warlé MC, Nielen RGC, Vissers KCP, van der Sande R, Bronkhorst EM, Lerou JGC, Steegers MAH. Relationship Between Postoperative Pain and Overall 30-Day Complications in a Broad Surgical Population: An Observational Study. *Ann Surg* 2019;269(5):856-865.
131. Kehlet H, Jørgensen CC. Advancing Surgical Outcomes Research and Quality Improvement Within an Enhanced Recovery Program Framework. *Ann Surg* 2016;264(2):237-8.
132. Adamina M, Kehlet H, Tomlinson GA, Senagore AJ, Delaney CP. Enhanced recovery pathways optimize health outcomes and resource utilization: a meta-analysis of randomized controlled trials in colorectal surgery. *Surgery* 2011;149(6):830-40.
133. Marret E, Kurdi O, Zufferey P, Bonnet F. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects: meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2005;102(6):1249-60.
134. Zhao SZ, Chung F, Hanna DB, Raymundo AL, Cheung RY, Chen C. Dose-response relationship between opioid use and adverse effects after ambulatory surgery. *J Pain Symptom Manage* 2004;28(1):35-46.
135. Lavand'homme P, Steyaert A. Opioid-free anesthesia opioid side effects: Tolerance and hyperalgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2017;31(4):487-498.
136. Chia PA, Cannesson M, Bui CCM. Opioid free anesthesia: feasible? *Curr Opin Anaesthesiol* 2020;33(4):512-517.
137. Brummett CM, Waljee JF, Goesling J, Moser S, Lin P, Englesbe MJ, Bohnert ASB, Kheterpal S, Nallamothu BK. New Persistent Opioid Use After Minor and Major Surgical Procedures in US Adults. *JAMA Surg* 2017;152(6):e170504.
138. Haroutounian S. Postoperative opioids, endocrine changes, and immunosuppression. *Pain Rep* 2018;3(2):e640.
139. Oderda GM, Gan TJ, Johnson BH, Robinson SB. Effect of opioid-related adverse events on outcomes in selected surgical patients. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2013;27(1):62-70.
140. Oderda GM, Said Q, Evans RS, Stoddard GJ, Lloyd J, Jackson K, Rublee D, Samore MH. Opioid-related adverse drug events in surgical hospitalizations: impact on costs and length of stay. *Ann Pharmacother* 2007;41(3):400-6.
141. Cassuto J, Sinclair R, Bonderovic M. Anti-inflammatory properties of local anesthetics and their present and potential clinical implications. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50(3):265-82.
142. Schnabel A, Weibel S, Reichl SU, Meißner M, Kranke P, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM, Meyer-Frießem CH. Efficacy and adverse events of selective serotonin noradrenaline reuptake inhibitors in the management of postoperative pain: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth* 2021;75:110451.
143. Savarese JJ, Tabler NG. Multimodal analgesia as an alternative to the risks of opioid monotherapy in surgical pain management. *J Healthc Risk Manag* 2017;37(1):24-30.
144. Nassif GJ, Miller TE. Evolving the management of acute perioperative pain towards opioid free protocols: a narrative review. *Curr Med Res Opin* 2019;35(12):2129-2136.

145. Olausson A, Svensson CJ, Andréll P, Jildenstål P, Thörn SE, Wolf A. Total opioid-free general anaesthesia can improve postoperative outcomes after surgery, without evidence of adverse effects on patient safety and pain management: A systematic review and meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2021.
146. Solanki SL, Thota RS, Rajan J, Gangakhedkar GR, Jain P, Gottumukkala V, Garg R, Cata JP, Goswami J, Ranganath N and others. Multimodal opioid sparing onco-anesthesia: A consensus practice guideline from Society of Onco-Anesthesia and Perioperative Care (SOAPC). *J Opioid Manag* 2021;17(5):417-437.
147. Carley ME, Chaparro LE, Choinière M, Kehlet H, Moore RA, Van Den Kerkhof E, Gilron I. Pharmacotherapy for the Prevention of Chronic Pain after Surgery in Adults: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesiology* 2021;135(2):304-325.
148. McGregor RH, Warner FM, Linde LD, Cragg JJ, Osborn JA, Varshney VP, Schwarz SKW, Kramer JLK. Quality of meta-analyses of non-opioid, pharmacological, perioperative interventions for chronic postsurgical pain: a systematic review. *Reg Anesth Pain Med* 2022.
149. Wen Y, Wang M, Yang J, Wang Y, Sun H, Zhao J, Liu W, Zhou Z, Deng H, Castillo-Pedraza C and others. A Comparison of Fentanyl and Flurbiprofen Axetil on Serum VEGF-C, TNF- α , and IL-1 β Concentrations in Women Undergoing Surgery for Breast Cancer. *Pain Pract* 2015;15(6):530-7.
150. Liu B, Qu L, Yan S. Cyclooxygenase-2 promotes tumor growth and suppresses tumor immunity. *Cancer Cell Int* 2015;15:106.
151. Shaji S, Smith C, Forget P. Perioperative NSAIDs and Long-Term Outcomes After cancer Surgery: a Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Oncol Rep* 2021;23(12):146.
152. Gurpinar E, Grizzle WE, Piazza GA. NSAIDs inhibit tumorigenesis, but how? *Clin Cancer Res* 2014;20(5):1104-13.
153. Bongiovanni T, Lancaster E, Ledesma Y, Whitaker E, Steinman MA, Allen IE, Auerbach A, Wick E. Systematic Review and Meta-Analysis of the Association Between Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Operative Bleeding in the Perioperative Period. *J Am Coll Surg* 2021;232(5):765-790.e1.
154. Dahl JB, Nielsen RV, Wetterslev J, Nikolajsen L, Hamunen K, Kontinen VK, Hansen MS, Kjer JJ, Mathiesen O, (ScaPAlli) SPPA. Post-operative analgesic effects of paracetamol, NSAIDs, glucocorticoids, gabapentinoids and their combinations: a topical review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014;58(10):1165-81.
155. Blank JJ, Berger NG, Dux JP, Ali F, Ludwig KA, Peterson CY. The impact of intravenous acetaminophen on pain after abdominal surgery: a meta-analysis. *J Surg Res* 2018;227:234-245.
156. Martinez V, Beloeil H, Marret E, Fletcher D, Ravaut P, Trinquart L. Non-opioid analgesics in adults after major surgery: systematic review with network meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth* 2017;118(1):22-31.
157. Romundstad L, Stubhaug A. Glucocorticoids for acute and persistent postoperative neuropathic pain: what is the evidence? *Anesthesiology* 2007;107(3):371-3.
158. De Oliveira GS, Almeida MD, Benzon HT, McCarthy RJ. Perioperative single dose systemic dexamethasone for postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2011;115(3):575-88.
159. Heesen M, Rijs K, Hilber N, Eid K, Al-Oweidi A, Rossaint R, Klimek M. Effect of intravenous dexamethasone on postoperative pain after spinal anaesthesia - a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Anaesthesia* 2019;74(8):1047-1056.
160. Polderman JA, Farhang-Razi V, Van Dieren S, Kranke P, DeVries JH, Hollmann MW, Preckel B, Hermanides J. Adverse side effects of dexamethasone in surgical patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;8:CD011940.

161. Toner AJ, Ganeshanathan V, Chan MT, Ho KM, Corcoran TB. Safety of Perioperative Glucocorticoids in Elective Noncardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesiology* 2017;126(2):234-248.
162. Hung KC, Chu CC, Hsing CH, Chang YP, Li YY, Liu WC, Chen IW, Chen JY, Sun CK. Association between perioperative intravenous lidocaine and subjective quality of recovery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Anesth* 2021;75:110521.
163. Bailey M, Corcoran T, Schug S, Toner A. Perioperative lidocaine infusions for the prevention of chronic postsurgical pain: a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *Pain* 2018;159(9):1696-1704.
164. Weibel S, Jelting Y, Pace NL, Helf A, Eberhart LH, Hahnenkamp K, Hollmann MW, Poepping DM, Schnabel A, Kranke P. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;6:CD009642.
165. Weibel S, Jokinen J, Pace NL, Schnabel A, Hollmann MW, Hahnenkamp K, Eberhart LH, Poepping DM, Afshari A, Kranke P. Efficacy and safety of intravenous lidocaine for postoperative analgesia and recovery after surgery: a systematic review with trial sequential analysis. *Br J Anaesth* 2016;116(6):770-83.
166. Wang X, Lin C, Lan L, Liu J. Perioperative intravenous S-ketamine for acute postoperative pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth* 2021;68:110071.
167. Brinck EC, Tiippana E, Heesen M, Bell RF, Straube S, Moore RA, Kontinen V. Perioperative intravenous ketamine for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;12:CD012033.
168. Wang J, Xu Z, Feng Z, Ma R, Zhang X. Impact of Ketamine on Pain Management in Cesarean Section: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Physician* 2020;23(2):135-148.
169. Schwenk ES, Viscusi ER, Buvanendran A, Hurley RW, Wasan AD, Narouze S, Bhatia A, Davis FN, Hooten WM, Cohen SP. Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Acute Pain Management From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Reg Anesth Pain Med* 2018;43(5):456-466.
170. McNicol ED, Schumann R, Haroutounian S. A systematic review and meta-analysis of ketamine for the prevention of persistent post-surgical pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014;58(10):1199-213.
171. Chaparro LE, Smith SA, Moore RA, Wiffen PJ, Gilron I. Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(7):CD008307.
172. Nielsen RV, Fomsgaard JS, Siegel H, Martusevicius R, Nikolajsen L, Dahl JB, Mathiesen O. Intraoperative ketamine reduces immediate postoperative opioid consumption after spinal fusion surgery in chronic pain patients with opioid dependency: a randomized, blinded trial. *Pain* 2017;158(3):463-470.
173. Laskowski K, Stirling A, McKay WP, Lim HJ. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth* 2011;58(10):911-23.
174. Wu L, Huang X, Sun L. The efficacy of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists on improving the postoperative pain intensity and satisfaction after remifentanyl-based anesthesia in adults: a meta-analysis. *J Clin Anesth* 2015;27(4):311-24.
175. Wilson SH, Hellman KM, James D, Adler AC, Chandrakantan A. Mechanisms, diagnosis, prevention and management of perioperative opioid-induced hyperalgesia. *Pain Manag* 2021;11(4):405-417.
176. Murphy JD, Paskaradevan J, Eisler LL, Ouanes JP, Tomas VA, Freck EA, Wu CL. Analgesic efficacy of continuous intravenous magnesium infusion as an adjuvant to morphine for postoperative analgesia: a systematic review and meta-analysis. *Middle East J Anaesthesiol* 2013;22(1):11-20.

177. Girard P, Chauvin M, Verleye M. Nefopam analgesia and its role in multimodal analgesia: A review of preclinical and clinical studies. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2016;43(1):3-12.
178. Ning J, Luo J, Meng Z, Luo C, Wan G, Liu J, Wang S, Lian X, Melgiri ND, Sun Y and others. The efficacy and safety of first-line therapies for preventing chronic post-surgical pain: a network meta-analysis. *Oncotarget* 2018;9(62):32081-32095.
179. Gossrau G, Sabatowski R. [Diagnostics and therapy of neuropathic pain]. *Anaesthesist* 2021;70(12):993-1002.
180. Dauri M, Faria S, Gatti A, Celidonio L, Carpenedo R, Sabato AF. Gabapentin and pregabalin for the acute post-operative pain management. A systematic-narrative review of the recent clinical evidences. *Curr Drug Targets* 2009;10(8):716-33.
181. Mishriky BM, Waldron NH, Habib AS. Impact of pregabalin on acute and persistent postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2015;114(1):10-31.
182. Owen RT. Pregabalin: its efficacy, safety and tolerability profile in fibromyalgia syndrome. *Drugs Today (Barc)* 2007;43(12):857-63.
183. Fabritius ML, Geisler A, Petersen PL, Nikolajsen L, Hansen MS, Kontinen V, Hamunen K, Dahl JB, Wetterslev J, Mathiesen O. Gabapentin for post-operative pain management - a systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses. *Acta Anaesthesiol Scand* 2016;60(9):1188-208.
184. Martinez V, Pichard X, Fletcher D. Perioperative pregabalin administration does not prevent chronic postoperative pain: systematic review with a meta-analysis of randomized trials. *Pain* 2017;158(5):775-783.
185. Clarke H, Bonin RP, Orser BA, Englesakis M, Wijeysondera DN, Katz J. The prevention of chronic postsurgical pain using gabapentin and pregabalin: a combined systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2012;115(2):428-42.
186. Verret M, Lauzier F, Zarychanski R, Perron C, Savard X, Pinard AM, Leblanc G, Cossi MJ, Neveu X, Turgeon AF and others. Perioperative Use of Gabapentinoids for the Management of Postoperative Acute Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesiology* 2020;133(2):265-279.
187. Kumar AH, Habib AS. The role of gabapentinoids in acute and chronic pain after surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2019;32(5):629-634.
188. Felder L, Saccone G, Scuotto S, Monks DT, Carvalho JCA, Zullo F, Berghella V. Perioperative gabapentin and post cesarean pain control: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019;233:98-106.
189. Cavalcante AN, Sprung J, Schroeder DR, Weingarten TN. Multimodal Analgesic Therapy With Gabapentin and Its Association With Postoperative Respiratory Depression. *Anesth Analg* 2017;125(1):141-146.
190. Myhre M, Diep LM, Stubhaug A. Pregabalin Has Analgesic, Ventilatory, and Cognitive Effects in Combination with Remifentanyl. *Anesthesiology* 2016;124(1):141-9.
191. Ito S, Suto T, Saito S, Obata H. Repeated Administration of Duloxetine Suppresses Neuropathic Pain by Accumulating Effects of Noradrenaline in the Spinal Cord. *Anesth Analg* 2018;126(1):298-307.
192. de Oliveira Filho GR, Kammer RS, Dos Santos HC. Duloxetine for the treatment acute postoperative pain in adult patients: A systematic review with meta-analysis. *J Clin Anesth* 2020;63:109785.
193. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS and others. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14(2):162-73.
194. Hoshino H, Obata H, Saito S. Antihyperalgesic effect of duloxetine and amitriptyline in rats after peripheral nerve injury: Influence of descending noradrenergic plasticity. *Neurosci Lett* 2015;602:62-7.

195. Riddle DL, Keefe FJ, Nay WT, McKee D, Attarian DE, Jensen MP. Pain coping skills training for patients with elevated pain catastrophizing who are scheduled for knee arthroplasty: a quasi-experimental study. *Arch Phys Med Rehabil* 2011;92(6):859-65.
196. Rivat C, Bollag L, Richebé P. Mechanisms of regional anaesthesia protection against hyperalgesia and pain chronicization. *Curr Opin Anaesthesiol* 2013;26(5):621-5.
197. Hermanns H, Hollmann MW, Stevens MF, Lirk P, Brandenburger T, Piegeler T, Werdehausen R. Molecular mechanisms of action of systemic lidocaine in acute and chronic pain: a narrative review. *Br J Anaesth* 2019;123(3):335-349.
198. Zinboonyahgoon N, Vlassakov K, Lirk P, Spivey T, King T, Dominici L, Golshan M, Strichartz G, Edwards R, Schreiber K. Benefit of regional anaesthesia on postoperative pain following mastectomy: the influence of catastrophising. *Br J Anaesth* 2019;123(2):e293-e302.
199. de Hoogd S, Ahlers SJ, van Dongen EP, van de Garde EM, Hamilton-Ter Brake TA, Dahan A, Tibboel D, Knibbe CA. Is Intraoperative Remifentanil Associated With Acute or Chronic Postoperative Pain After Prolonged Surgery? An Update of the Literature. *Clin J Pain* 2016;32(8):726-35.
200. Mercadante S, Arcuri E, Santoni A. Opioid-Induced Tolerance and Hyperalgesia. *CNS Drugs* 2019;33(10):943-955.
201. Colvin LA, Bull F, Hales TG. Perioperative opioid analgesia-when is enough too much? A review of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. *Lancet* 2019;393(10180):1558-1568.
202. Lavand'homme PM, Roelants F, Waterloos H, Collet V, De Kock MF. An evaluation of the postoperative antihyperalgesic and analgesic effects of intrathecal clonidine administered during elective cesarean delivery. *Anesth Analg* 2008;107(3):948-55.
203. Salengros JC, Huybrechts I, Ducart A, Faraoni D, Marsala C, Barvais L, Cappello M, Engelman E. Different anesthetic techniques associated with different incidences of chronic post-thoracotomy pain: low-dose remifentanil plus presurgical epidural analgesia is preferable to high-dose remifentanil with postsurgical epidural analgesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010;24(4):608-16.
204. de Hoogd S, Ahlers SJGM, van Dongen EPA, van de Garde EMW, Daeter EJ, Dahan A, Tibboel D, Knibbe CAJ. Randomized Controlled Trial on the Influence of Intraoperative Remifentanil versus Fentanyl on Acute and Chronic Pain after Cardiac Surgery. *Pain Pract* 2018;18(4):443-451.
205. Weber L, Yeomans DC, Tzabazis A. Opioid-induced hyperalgesia in clinical anesthesia practice: what has remained from theoretical concepts and experimental studies? *Curr Opin Anaesthesiol* 2017;30(4):458-465.
206. Levene JL, Weinstein EJ, Cohen MS, Andreae DA, Chao JY, Johnson M, Hall CB, Andreae MH. Local anesthetics and regional anesthesia versus conventional analgesia for preventing persistent postoperative pain in adults and children: A Cochrane systematic review and meta-analysis update. *J Clin Anesth* 2019;55:116-127.
207. Weinstein EJ, Levene JL, Cohen MS, Andreae DA, Chao JY, Johnson M, Hall CB, Andreae MH. Local anaesthetics and regional anaesthesia versus conventional analgesia for preventing persistent postoperative pain in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;6:CD007105.
208. Andreae MH, Andreae DA. Regional anaesthesia to prevent chronic pain after surgery: a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2013;111(5):711-20.
209. Andreae MH, Andreae DA. Local anaesthetics and regional anaesthesia for preventing chronic pain after surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD007105.
210. Harkouk H, Fletcher D, Martinez V. Paravertebral block for the prevention of chronic postsurgical pain after breast cancer surgery. *Reg Anesth Pain Med* 2021;46(3):251-257.

211. Zhou J, Fan Y, Zhong J, Wen X, Chen H. Efficacy and safety of multimodal analgesic techniques for preventing chronic postsurgery pain under different surgical categories: a meta-analysis. *Sci Rep* 2017;7(1):678.
212. Li XL, Zhang Y, Dai T, Wan L, Ding GN. The effects of preoperative single-dose thoracic paravertebral block on acute and chronic pain after thoracotomy: A randomized, controlled, double-blind trial. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(24):e11181.
213. Yeung JH, Gates S, Naidu BV, Wilson MJ, Gao Smith F. Paravertebral block versus thoracic epidural for patients undergoing thoracotomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD009121.
214. Borys M, Hanych A, Czuczwar M. Paravertebral Block Versus Preemptive Ketamine Effect on Pain Intensity after Posterolateral Thoracotomies: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Med* 2020;9(3).
215. Liu FF, Liu XM, Liu XY, Tang J, Jin L, Li WY, Zhang LD. Postoperative continuous wound infusion of ropivacaine has comparable analgesic effects and fewer complications as compared to traditional patient-controlled analgesia with sufentanil in patients undergoing non-cardiac thoracotomy. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(4):5438-45.
216. Weinstein EJ, Levene JL, Cohen MS, Andreae DA, Chao JY, Johnson M, Hall CB, Andreae MH. Local anaesthetics and regional anaesthesia versus conventional analgesia for preventing persistent postoperative pain in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;4:CD007105.
217. Kendall MC, McCarthy RJ, Panaro S, Goodwin E, Bialek JM, Nader A, De Oliveira GS, Jr. The Effect of Intraoperative Systemic Lidocaine on Postoperative Persistent Pain Using Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials Criteria Assessment Following Breast Cancer Surgery: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Pain Pract* 2018;18(3):350-359.
218. Karmakar MK, Samy W, Li JW, Lee A, Chan WC, Chen PP, Ho AM. Thoracic paravertebral block and its effects on chronic pain and health-related quality of life after modified radical mastectomy. *Reg Anesth Pain Med* 2014;39(4):289-98.
219. Al Ja'bari A, Robertson M, El-Boghdady K, Albrecht E. A randomised controlled trial of the pectoral nerves-2 (PECS-2) block for radical mastectomy. *Anaesthesia* 2019;74(10):1277-1281.
220. Strazisar B, Besic N, Ahcan U. Does a continuous local anaesthetic pain treatment after immediate tissue expander reconstruction in breast carcinoma patients more efficiently reduce acute postoperative pain--a prospective randomised study. *World J Surg Oncol* 2014;12:16.
221. Lee P, McAuliffe N, Dunlop C, Palanisamy M, Shorten G. A comparison of the effects of two analgesic regimens on the development of persistent post-surgical pain (PPSP) after breast surgery. *Jurnalul Roman de Anestezie Terapie Intensiva/Romanian Journal of Anaesthesia and Intensive Care* 2013;20:83-93.
222. Albi-Feldzer A, Mouret-Fourme EE, Hamouda S, Motamed C, Dubois PY, Jouanneau L, Jayr C. A double-blind randomized trial of wound and intercostal space infiltration with ropivacaine during breast cancer surgery: effects on chronic postoperative pain. *Anesthesiology* 2013;118(2):318-26.
223. Strazisar B, Besic N. Comparison of continuous local anaesthetic and systemic pain treatment after axillary lymphadenectomy in breast carcinoma patients - a prospective randomized study. *Radiol Oncol* 2013;47(2):145-53.
224. Ibarra MM, GC SC, Vicente GU, Cuartero del Pozo A, López Rincón R, Fajardo del Castillo MJ. [Chronic postoperative pain after general anesthesia with or without a single-dose preincisional paravertebral nerve block in radical breast cancer surgery]. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación* 2011;58(5):290-4.
225. Baudry G, Steghens A, Laplaza D, Koeberle P, Bachour K, Bettinger G, Combier F, Samain E. [Ropivacaine infiltration during breast cancer surgery: postoperative acute and

- chronic pain effect]. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2008;27(12):979-86.
226. Grigoras A, Lee P, Sattar F, Shorten G. Perioperative intravenous lidocaine decreases the incidence of persistent pain after breast surgery. *Clin J Pain* 2012;28(7):567-72.
227. Terkawi AS, Sharma S, Durieux ME, Thammishetti S, Brenin D, Tiouririne M. Perioperative lidocaine infusion reduces the incidence of post-mastectomy chronic pain: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Pain Physician* 2015;18(2):E139-46.
228. Fassoulaki A, Sarantopoulos C, Melemenis A, Hogan Q. Regional block and mexiletine: the effect on pain after cancer breast surgery. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2001;26(3):223-8.
229. Kairaluoma PM, Bachmann MS, Rosenberg PH, Pere PJ. Preincisional paravertebral block reduces the prevalence of chronic pain after breast surgery. *Anesthesia & Analgesia* 2006;103(3):703-8.
230. Fassoulaki A, Triga A, Melemenis A, Sarantopoulos C. Multimodal analgesia with gabapentin and local anesthetics prevents acute and chronic pain after breast surgery for cancer. *Anesth Analg* 2005;101(5):1427-32.
231. Fassoulaki A, Sarantopoulos C, Melemenis A, Hogan Q. EMLA Reduces Acute and Chronic Pain After Breast Surgery for Cancer. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2000;25(4):350.
232. Comez M, Celik M, Dostbil A, Aksoy M, Ahiskalioglu A, Erdem AF, Aydin Y, İnce İ. The effect of pre-emptive intravenous Dexketoprofen + thoracic epidural analgesia on the chronic post-thoracotomy pain. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(5):8101-7.
233. Lu YL, Wang XD, Lai RC. [Correlation of acute pain treatment to occurrence of chronic pain in tumor patients after thoracotomy]. *Ai Zheng* 2008;27(2):206-9.
234. Can A, Erdem A, Aydin Y, Ahiskalioglu A, Kürşad H. The effect of preemptive thoracic epidural analgesia on long-term wound pain following major thoracotomy. *Turk J Med Sci* 2013;43:515-520.
235. Katz J, Jackson M, Kavanagh BP, Sandler AN. Acute pain after thoracic surgery predicts long-term post-thoracotomy pain. *Clin J Pain* 1996;12(1):50-5.
236. Ju H, Feng Y, Yang BX, Wang J. Comparison of epidural analgesia and intercostal nerve cryoanalgesia for post-thoracotomy pain control. *Eur J Pain* 2008;12(3):378-84.
237. Sentürk M, Özcan PE, Talu GK, Kıyan E, Camci E, Özyalçın S, Dilege S, Pembeci K. The effects of three different analgesia techniques on long-term postthoracotomy pain. *Anesth Analg* 2002;94(1):11-5, table of contents.
238. Vrooman B, Kapural L, Sarwar S, Mascha EJ, Mihaljevic T, Gillinov M, Qavi S, Sessler DI. Lidocaine 5% patch for treatment of acute pain after robotic cardiac surgery and prevention of persistent incisional pain: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Pain Medicine* 2015;16(8):1610-1621.
239. Doğan Baki E, Kavrut Ozturk N, Ayoğlu RU, Emmiler M, Karlı B, Uzel H. Effects of parasternal block on acute and chronic pain in patients undergoing coronary artery surgery. 2016. SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA. p 205-212.
240. Mounir K, Bensghir M, Elmoqaddem A, Massou S, Belyamani L, Atmani M, Azendour H, Drissi KN. Efficiency of bupivacaine wound subfascial infiltration in reduction of postoperative pain after inguinal hernia surgery. 2010. p 274.
241. Kurmann A, Fischer H, Dell-Kuster S, Rosenthal R, Audigé L, Schüpfer G, Metzger J, Honigsmann P. Effect of intraoperative infiltration with local anesthesia on the development of chronic pain after inguinal hernia repair: a randomized, triple-blinded, placebo-controlled trial. *Surgery* 2015;157(1):144-154.
242. Theodoraki K, Papacharalampous P, Tsaroucha A, Vezakis A, Argyra E. The effect of transversus abdominis plane block on acute and chronic pain after inguinal hernia repair. A randomized controlled trial. *Int J Surg* 2019;63:63-70.

243. Lavand'homme P, De Kock M, Waterloos H. Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery. *Anesthesiology* 2005;103(4):813-20.
244. Katz J, Cohen L. Preventive analgesia is associated with reduced pain disability 3 weeks but not 6 months after major gynecologic surgery by laparotomy. *Anesthesiology* 2004;101(1):169-174.
245. Shahin AY, Osman AM. Intraperitoneal lidocaine instillation and postcesarean pain after parietal peritoneal closure: a randomized double blind placebo-controlled trial. *Clin J Pain* 2010;26(2):121-7.
246. McKeen DM, George RB, Boyd JC, Allen VM, Pink A. Transversus abdominis plane block does not improve early or late pain outcomes after Cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Can J Anaesth* 2014;61(7):631-40.
247. Loane H, Preston R, Douglas MJ, Massey S, Papsdorf M, Tyler J. A randomized controlled trial comparing intrathecal morphine with transversus abdominis plane block for post-cesarean delivery analgesia. *Int J Obstet Anesth* 2012;21(2):112-8.
248. Bollag L, Richebe P, Siaulys M, Ortner CM, Gofeld M, Landau R. Effect of transversus abdominis plane block with and without clonidine on post-cesarean delivery wound hyperalgesia and pain. *Reg Anesth Pain Med* 2012;37(5):508-14.
249. Lavand'homme PM, Roelants F, Waterloos H, De Kock MF. Postoperative analgesic effects of continuous wound infiltration with diclofenac after elective cesarean delivery. *Anesthesiology* 2007;106(6):1220-5.
250. Huang XZ, Zhao JH, Gao P, Chen XW, Song YX, Xu Y, Xiao Q, Dai SC, Li JY, Wang ZN. Continuous Wound Infiltration with Local Anesthetic Is an Effective and Safe Postoperative Analgesic Strategy: A Meta-Analysis. *Pain Ther* 2021;10(1):525-538.
251. Capdevila X, Moulard S, Plasse C, Peshaud JL, Molinari N, Dadure C, Bringuier S. Effectiveness of Epidural Analgesia, Continuous Surgical Site Analgesia, and Patient-Controlled Analgesic Morphine for Postoperative Pain Management and Hyperalgesia, Rehabilitation, and Health-Related Quality of Life After Open Nephrectomy: A Prospective, Randomized, Controlled Study. *Anesth Analg* 2017;124(1):336-345.
252. Daghmouri MA, Chaouch MA, Oueslati M, Rebai L, Oweira H. Regional techniques for pain management following laparoscopic elective colonic resection: A systematic review. *Ann Med Surg (Lond)* 2021;72:103124.
253. Brogi E, Kazan R, Cyr S, Giunta F, Hemmerling TM. Transversus abdominal plane block for postoperative analgesia: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Can J Anaesth* 2016;63(10):1184-96.
254. Paasch C, Fiebelkorn J, De Santo G, Azarhoush S, Boettge K, Anders S, Gauger U, Strik M. The transversus abdominis plane block may reduce chronic postoperative pain one year after TAPP inguinal hernia repair. *Ann Med Surg (Lond)* 2020;55:190-194.
255. Gray A, Kehlet H, Bonnet F, Rawal N. Predicting postoperative analgesia outcomes: NNT league tables or procedure-specific evidence? *Br J Anaesth* 2005;94(6):710-4.
256. Helander EM, Billeaud CB, Kline RJ, Emelife PI, Harmon CM, Prabhakar A, Urman RD, Kaye AD. Multimodal Approaches to Analgesia in Enhanced Recovery After Surgery Pathways. *Int Anesthesiol Clin* 2017;55(4):51-69.
257. Lee B, Schug SA, Joshi GP, Kehlet H, Group PW. Procedure-Specific Pain Management (PROSPECT) - An update. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2018;32(2):101-111.
258. Ladha KS, Patorno E, Huybrechts KF, Liu J, Rathmell JP, Bateman BT. Variations in the Use of Perioperative Multimodal Analgesic Therapy. *Anesthesiology* 2016;124(4):837-45.
259. Schug SA, Bruce J. Risk stratification for the development of chronic postsurgical pain. *Pain Rep* 2017;2(6):e627.

260. Peters ML, Sommer M, de Rijke JM, Kessels F, Heineman E, Patijn J, Marcus MA, Vlaeyen JW, van Kleef M. Somatic and psychologic predictors of long-term unfavorable outcome after surgical intervention. *Ann Surg* 2007;245(3):487-94.
261. Schreiber KL, Belfer I, Miaskowski C, Schumacher M, Stacey BR, Van De Ven T. AAAPT Diagnostic Criteria for Acute Pain Following Breast Surgery. *J Pain* 2020;21(3-4):294-305.
262. van Reij RRI, Joosten EAJ, van den Hoogen NJ. Dopaminergic neurotransmission and genetic variation in chronification of post-surgical pain. *Br J Anaesth* 2019;123(6):853-864.
263. Schreiber KL, Kehlet H, Belfer I, Edwards RR. Predicting, preventing and managing persistent pain after breast cancer surgery: the importance of psychosocial factors. *Pain Manag* 2014;4(6):445-59.
264. Sangesland A, Støren C, Vaegter HB. Are preoperative experimental pain assessments correlated with clinical pain outcomes after surgery? A systematic review. *Scand J Pain* 2017;15:44-52.
265. Bugada D, Lavand'homme P, Ambrosoli AL, Cappelleri G, Sacconi Jotti GM, Meschi T, Fanelli G, Allegri M. Effect of Preoperative Inflammatory Status and Comorbidities on Pain Resolution and Persistent Postsurgical Pain after Inguinal Hernia Repair. *Mediators Inflamm* 2016;2016:5830347.
266. Patel A, Zhang M, Liao G, Karkache W, Montroy J, Fergusson DA, Khadaroo RG, Tran DTT, McIsaac DI, Lalu MM. A Systematic Review and Meta-Analysis Examining the Impact of Age on Perioperative Inflammatory Biomarkers. *Anesth Analg* 2021.
267. Rajput K, Vadivelu N. Acute Pain Management of Chronic Pain Patients in Ambulatory Surgery Centers. *Curr Pain Headache Rep* 2021;25(1):1.
268. Nguyen LC, Sing DC, Bozic KJ. Preoperative Reduction of Opioid Use Before Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty* 2016;31(9 Suppl):282-7.
269. White PF, Kehlet H. Improving postoperative pain management: what are the unresolved issues? *Anesthesiology* 2010;112(1):220-5.
270. Ecker JL, Frigoletto FD. Cesarean delivery and the risk-benefit calculus. *N Engl J Med* 2007;356(9):885-8.
271. Kainu JP, Sarvela J, Tiippana E, Halmesmäki E, Korttila KT. Persistent pain after caesarean section and vaginal birth: a cohort study. *Int J Obstet Anesth* 2010;19(1):4-9.
272. Coates D, Thirukumar P, Spear V, Brown G, Henry A. What are women's mode of birth preferences and why? A systematic scoping review. *Women Birth* 2019.
273. Lavand'homme P, Gómez-Ríos M. Anestesia para la cesárea. In: Gómez-Ríos M, editor. *Casos clínicos en Anestesia Obstétrica*. Barcelona: Elsevier; 2018. p 73-102.
274. Appropriate technology for birth. *Lancet* 1985;2(8452):436-7.
275. Ye J, Zhang J, Mikolajczyk R, Torloni MR, Gülmezoglu AM, Betran AP. Association between rates of caesarean section and maternal and neonatal mortality in the 21st century: a worldwide population-based ecological study with longitudinal data. *BJOG* 2016;123(5):745-53.
276. Wells JC, Wibaek R, Poullas M. Global epidemiology of use of and disparities in caesarean sections. *Lancet* 2019;394(10192):24-25.
277. Molina G, Weiser TG, Lipsitz SR, Esquivel MM, Uribe-Leitz T, Azad T, Shah N, Semrau K, Berry WR, Gawande AA and others. Relationship Between Cesarean Delivery Rate and Maternal and Neonatal Mortality. *JAMA* 2015;314(21):2263-70.
278. Drake R, Vogl AW, Mitchell AWM, Tibbitts R, Richardson P. *Gray's Atlas of Anatomy*. Elsevier Health Sciences; 2020.
279. Leveno KJ, Spong CY, Dashe JS, Casey BM, Hoffman BL, Cunningham FG, Bloom SL. *Williams Obstetrics, 25th Edition*. McGraw-Hill Education; 2018.
280. Børglum J, Gögenür I, Bendtsen TF. Abdominal wall blocks in adults. *Curr Opin Anaesthesiol* 2016;29(5):638-43.

281. Lesage S. Cesarean delivery under general anesthesia: Continuing Professional Development. *Can J Anaesth* 2014;61(5):489-503.
282. Practice Guidelines for Obstetric Anesthesia: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia and the Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology. *Anesthesiology* 2016;124(2):270-300.
283. Butwick AJ, El-Sayed YY, Blumenfeld YJ, Osmundson SS, Weiniger CF. Mode of anaesthesia for preterm Caesarean delivery: secondary analysis from the Maternal-Fetal Medicine Units Network Caesarean Registry. *Br J Anaesth* 2015;115(2):267-74.
284. Wanderer JP, Leffert LR, Mhyre JM, Kuklina EV, Callaghan WM, Bateman BT. Epidemiology of obstetric-related ICU admissions in Maryland: 1999-2008*. *Crit Care Med* 2013;41(8):1844-52.
285. Hawkins JL, Chang J, Palmer SK, Gibbs CP, Callaghan WM. Anesthesia-related maternal mortality in the United States: 1979-2002. *Obstet Gynecol* 2011;117(1):69-74.
286. Kuklina EV, Meikle SF, Jamieson DJ, Whiteman MK, Barfield WD, Hillis SD, Posner SF. Severe obstetric morbidity in the United States: 1998-2005. *Obstet Gynecol* 2009;113(2 Pt 1):293-9.
287. Mushambi MC, Jaladi S. Airway management and training in obstetric anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2016;29(3):261-7.
288. Hawkins JL. Excess in moderation: general anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg*. Volume 120. United States 2015. p 1175-7.
289. Afolabi BB, Lesi FE. Regional versus general anaesthesia for caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD004350.
290. Heesen M, Hofmann T, Klöhr S, Rossaint R, van de Velde M, Deprest J, Straube S. Is general anaesthesia for caesarean section associated with postpartum haemorrhage? Systematic review and meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013;57(9):1092-102.
291. Tsai PS, Hsu CS, Fan YC, Huang CJ. General anaesthesia is associated with increased risk of surgical site infection after Caesarean delivery compared with neuraxial anaesthesia: a population-based study. *Br J Anaesth* 2011;107(5):757-61.
292. Bonnet MP, Mignon A, Mazoit JX, Ozier Y, Marret E. Analgesic efficacy and adverse effects of epidural morphine compared to parenteral opioids after elective caesarean section: a systematic review. *Eur J Pain* 2010;14(9):894.e1-9.
293. Carvalho B, Butwick AJ. Postcesarean delivery analgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2017;31(1):69-79.
294. Sutton CD, Carvalho B. Optimal Pain Management After Cesarean Delivery. *Anesthesiol Clin* 2017;35(1):107-124.
295. Flick RP, Katusic SK, Colligan RC, Wilder RT, Voigt RG, Olson MD, Sprung J, Weaver AL, Schroeder DR, Warner DO. Cognitive and behavioral outcomes after early exposure to anesthesia and surgery. *Pediatrics* 2011;128(5):e1053-61.
296. Palanisamy A. Maternal anesthesia and fetal neurodevelopment. *Int J Obstet Anesth* 2012;21(2):152-62.
297. Levy DM. Emergency Caesarean section: best practice. *Anaesthesia* 2006;61(8):786-91.
298. Sung S, Mahdy H. Cesarean Section. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
299. Kayem G, Raiffort C. Técnicas quirúrgicas de la cesárea. *EMC - Ginecología-Obstetricia* 2019;55(1):1-12.
300. Leth RA, Møller JK, Thomsen RW, Uldbjerg N, Nørgaard M. Risk of selected postpartum infections after cesarean section compared with vaginal birth: a five-year cohort study of 32,468 women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88(9):976-83.
301. Koroukian SM. Relative risk of postpartum complications in the Ohio Medicaid population: vaginal versus cesarean delivery. *Med Care Res Rev* 2004;61(2):203-24.
302. WHO recommendations on choice of antiseptic agent and method of application for preoperative skin preparation for caesarean section. 2021.

303. Suarez-Easton S, Zafran N, Garmi G, Salim R. Postcesarean wound infection: prevalence, impact, prevention, and management challenges. *Int J Womens Health* 2017;9:81-88.
304. Axelsson D, Blomberg M. Prevalence of postpartum infections: a population-based observational study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014;93(10):1065-8.
305. Yokoe DS, Christiansen CL, Johnson R, Sands KE, Livingston J, Shtatland ES, Platt R. Epidemiology of and surveillance for postpartum infections. *Emerg Infect Dis* 2001;7(5):837-41.
306. Baaqeel H, Baaqeel R. Timing of administration of prophylactic antibiotics for caesarean section: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2013;120(6):661-9.
307. Haas DM, Morgan S, Contreras K, Enders S. Vaginal preparation with antiseptic solution before cesarean section for preventing postoperative infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;7:CD007892.
308. Wylie BJ, Gilbert S, Landon MB, Spong CY, Rouse DJ, Leveno KJ, Varner MW, Caritis SN, Meis PJ, Wapner RJ and others. Comparison of transverse and vertical skin incision for emergency cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2010;115(6):1134-1140.
309. McLean M, Hines R, Polinkovsky M, Stuebe A, Thorp J, Strauss R. Type of skin incision and wound complications in the obese parturient. *Am J Perinatol* 2012;29(4):301-6.
310. Hofmeyr GJ, Mathai M, Shah A, Novikova N. Techniques for caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(1):CD004662.
311. Hofmeyr JG, Novikova N, Mathai M, Shah A. Techniques for cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201(5):431-44.
312. Mathai M, Hofmeyr GJ, Mathai NE. Abdominal surgical incisions for caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(5):CD004453.
313. Devroe S, Van de Velde M, Rex S. General anesthesia for caesarean section. *Curr Opin Anaesthesiol* 2015;28(3):240-6.
314. Anorlu RI, Maholwana B, Hofmeyr GJ. Methods of delivering the placenta at caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(3):CD004737.
315. Dodd JM, Anderson ER, Gates S, Grivell RM. Surgical techniques for uterine incision and uterine closure at the time of caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(7):CD004732.
316. Bamigboye AA, Hofmeyr GJ. Closure versus non-closure of the peritoneum at caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(4):CD000163.
317. Abalos E, Addo V, Brocklehurst P, El Sheikh M, Farrell B, Gray S, Hardy P, Juszcak E, Mathews JE, Naz Masood S and others. Caesarean section surgical techniques: 3 year follow-up of the CORONIS fractional, factorial, unmasked, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;388(10039):62-72.
318. Gizzo S, Andrisani A, Noventa M, Di Gangi S, Quaranta M, Cosmi E, D'Antona D, Nardelli GB, Ambrosini G. Caesarean section: could different transverse abdominal incision techniques influence postpartum pain and subsequent quality of life? A systematic review. *PLoS One* 2015;10(2):e0114190.
319. Yazici Yilmaz F, Aydogan Mathyk B, Yildiz S, Yenigul NN, Saglam C. Postoperative pain and neuropathy after caesarean operation featuring blunt or sharp opening of the fascia: a randomised, parallel group, double-blind study. *J Obstet Gynaecol* 2018;38(7):933-939.
320. El-Khayat W, Elsharkawi M, Hassan A. A randomized controlled trial of uterine exteriorization versus in situ repair of the uterine incision during cesarean delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2014;127(2):163-6.
321. Zaphiratos V, George RB, Boyd JC, Habib AS. Uterine exteriorization compared with in situ repair for Cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth* 2015;62(11):1209-20.

322. Bamigboye AA, Hofmeyr GJ. Closure versus non-closure of the peritoneum at caesarean section: short- and long-term outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(8):CD000163.
323. Kurek Eken M, Özkaya E, Tarhan T, İçöz Ş, Eroğlu Ş, Kahraman Ş, Karateke A. Effects of closure versus non-closure of the visceral and parietal peritoneum at cesarean section: does it have any effect on postoperative vital signs? A prospective randomized study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;30(8):922-926.
324. Omran EF, Meshaal H, Hassan SM, Dieb AS, Nabil H, Saad H. The effect of rectus muscle re-approximation at cesarean delivery on pain perceived after operation: a randomized control trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019;32(19):3238-3243.
325. Aldrete JA. The post-anesthesia recovery score revisited. *J Clin Anesth* 1995;7(1):89-91.
326. Fuchs F, Benhamou D. [Post-partum management after cesarean delivery. Guidelines for clinical practice]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2015;44(10):1111-7.
327. Guimicheva B, Patel JP, Roberts LN, Subramanian D, Arya R. Women's views, adherence and experience with postnatal thromboprophylaxis. *Thromb Res* 2019;173:85-90.
328. Smiley RM, Friedman AM. Obstetric venous thromboembolism prophylaxis: What obstetricians should know about anesthesia guidelines. *Semin Perinatol* 2019;43(4):229-233.
329. Teigen NC, Sahasrabudhe N, Doulaveris G, Xie X, Negassa A, Bernstein J, Bernstein PS. Enhanced recovery after surgery at cesarean delivery to reduce postoperative length of stay: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2020;222(4):372.e1-372.e10.
330. Yimer H, Woldie H. Incidence and Associated Factors of Chronic Pain After Caesarean Section: A Systematic Review. *J Obstet Gynaecol Can* 2019;41(6):840-854.
331. Carvalho B, Cohen SE, Lipman SS, Fuller A, Mathusamy AD, Macario A. Patient preferences for anesthesia outcomes associated with cesarean delivery. *Anesth Analg* 2005;101(4):1182-7,.
332. Lavand'homme P. Postcesarean analgesia: effective strategies and association with chronic pain. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006;19(3):244-8.
333. McDonnell NJ, Keating ML, Muchatuta NA, Pavy TJ, Paech MJ. Analgesia after caesarean delivery. *Anaesth Intensive Care* 2009;37(4):539-51.
334. Eisenach JC, Pan PH, Smiley R, Lavand'homme P, Landau R, Houle TT. Severity of acute pain after childbirth, but not type of delivery, predicts persistent pain and postpartum depression. *Pain* 2008;140(1):87-94.
335. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. *Pain Suppl* 1986;3:S1-226.
336. Loos MJ, Scheltinga MR, Mulders LG, Roumen RM. The Pfannenstiel incision as a source of chronic pain. *Obstet Gynecol* 2008;111(4):839-46.
337. Vermelis JM, Wassen MM, Fiddlers AA, Nijhuis JG, Marcus MA. Prevalence and predictors of chronic pain after labor and delivery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010;23(3):295-9.
338. Nikolajsen L, Sorensen HC, Jensen TS, Kehlet H. Chronic pain following Caesarean section. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48(1):111-6.
339. Paterson LQ, Davis SN, Khalifé S, Amsel R, Binik YM. Persistent genital and pelvic pain after childbirth. *J Sex Med* 2009;6(1):215-21.
340. Declercq E, Cunningham DK, Johnson C, Sakala C. Mothers' reports of postpartum pain associated with vaginal and cesarean deliveries: results of a national survey. *Birth* 2008;35(1):16-24.
341. Sng BL, Sia AT, Quek K, Woo D, Lim Y. Incidence and risk factors for chronic pain after caesarean section under spinal anaesthesia. *Anaesth Intensive Care* 2009;37(5):748-52.
342. Almeida EC, Nogueira AA, Candido dos Reis FJ, Rosa e Silva JC. Cesarean section as a cause of chronic pelvic pain. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;79(2):101-4.

343. Lavand'homme P. Chronic pain after vaginal and cesarean delivery: a reality questioning our daily practice of obstetric anesthesia. *Int J Obstet Anesth* 2010;19(1):1-2.
344. Breivik H, Stubhaug A. Management of acute postoperative pain: still a long way to go! *Pain* 2008;137(2):233-4.
345. Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK, Brennan TJ. Postoperative pain--clinical implications of basic research. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007;21(1):3-13.
346. Lavand'homme P. Perioperative pain. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006;19(5):556-61.
347. Brennan TJ, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Mechanisms of incisional pain. *Anesthesiol Clin North America* 2005;23(1):1-20.
348. Gómez-Ríos MA, Gómez-Ríos D, Fernández-Goti MC, Barreto-Calvo P. [A simple method for performing orotracheal intubation using the Airtraq optical laryngoscope in the pediatric airway when the glottis is off-center in the viewer.]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2013.
349. Dirks J, Møiniche S, Hilsted KL, Dahl JB. Mechanisms of postoperative pain: clinical indications for a contribution of central neuronal sensitization. *Anesthesiology* 2002;97(6):1591-6.
350. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 2000;288(5472):1765-9.
351. Zahn PK, Brennan TJ. Primary and secondary hyperalgesia in a rat model for human postoperative pain. *Anesthesiology* 1999;90(3):863-72.
352. Woo YC, Park SS, Subieta AR, Brennan TJ. Changes in tissue pH and temperature after incision indicate acidosis may contribute to postoperative pain. *Anesthesiology* 2004;101(2):468-75.
353. Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM, Brennan TJ. Spinal administration of MK-801 and NBQX demonstrates NMDA-independent dorsal horn sensitization in incisional pain. *Pain* 2005;114(3):499-510.
354. Zahn PK, Brennan TJ. Incision-induced changes in receptive field properties of rat dorsal horn neurons. *Anesthesiology* 1999;91(3):772-85.
355. Pogatzki EM, Niemeier JS, Brennan TJ. Persistent secondary hyperalgesia after gastrocnemius incision in the rat. *Eur J Pain* 2002;6(4):295-305.
356. Kawamata M, Takahashi T, Kozuka Y, Nawa Y, Nishikawa K, Narimatsu E, Watanabe H, Namiki A. Experimental incision-induced pain in human skin: effects of systemic lidocaine on flare formation and hyperalgesia. *Pain* 2002;100(1-2):77-89.
357. Kawamata M, Watanabe H, Nishikawa K, Takahashi T, Kozuka Y, Kawamata T, Omote K, Namiki A. Different mechanisms of development and maintenance of experimental incision-induced hyperalgesia in human skin. *Anesthesiology* 2002;97(3):550-9.
358. Wilder-Smith OH, Arendt-Nielsen L. Postoperative hyperalgesia: its clinical importance and relevance. *Anesthesiology* 2006;104(3):601-7.
359. Wilder-Smith OH, Tassonyi E, Crul BJ, Arendt-Nielsen L. Quantitative sensory testing and human surgery: effects of analgesic management on postoperative neuroplasticity. *Anesthesiology* 2003;98(5):1214-22.
360. Stubhaug A, Breivik H, Eide PK, Kreunen M, Foss A. Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41(9):1124-32.
361. Rosaeg OP, Lui AC, Cicutti NJ, Bragg PR, Crossan ML, Krepski B. Peri-operative multimodal pain therapy for caesarean section: analgesia and fitness for discharge. *Can J Anaesth* 1997;44(8):803-9.
362. Fredman B, Shapiro A, Zohar E, Feldman E, Shorer S, Rawal N, Jedeikin R. The analgesic efficacy of patient-controlled ropivacaine instillation after Cesarean delivery. *Anesth Analg* 2000;91(6):1436-40.

363. Kuppuvelumani P, Jaradi H, Delilkan A. Abdominal nerve blockade for postoperative analgesia after caesarean section. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1993;19(2):165-9.
364. Pan PH. Post cesarean delivery pain management: multimodal approach. *Int J Obstet Anesth* 2006;15(3):185-8.
365. George MJ. The site of action of epidurally administered opioids and its relevance to postoperative pain management. *Anaesthesia* 2006;61(7):659-64.
366. Sabetkasaie M, Vala S, Khansefid N, Hosseini AR, Sadat Ladgevardi MA. Clonidine and guanfacine-induced antinociception in visceral pain: possible role of alpha 2/12 binding sites. *Eur J Pharmacol* 2004;501(1-3):95-101.
367. Kaya FN, Sahin S, Owen MD, Eisenach JC. Epidural neostigmine produces analgesia but also sedation in women after cesarean delivery. *Anesthesiology* 2004;100(2):381-5.
368. McDonnell NJ, Paech MJ, Browning RM, Nathan EA. A randomised comparison of regular oral oxycodone and intrathecal morphine for post-caesarean analgesia. *Int J Obstet Anesth* 2010;19(1):16-23.
369. Antrobus H. Patient-controlled oramorph--the future? *Anaesthesia* 2001;56(2):195.
370. Carvalho B, Chu L, Fuller A, Cohen SE, Riley ET. Valdecoxib for postoperative pain management after cesarean delivery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesth Analg* 2006;103(3):664-70.
371. Givens VA, Lipscomb GH, Meyer NL. A randomized trial of postoperative wound irrigation with local anesthetic for pain after cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(6):1188-91.
372. Roofthoof E, Joshi GP, Rawal N, Van de Velde M, Association PWGotESoRAaPTasbtOA. PROSPECT guideline for elective caesarean section: updated systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *Anaesthesia* 2021;76(5):665-680.
373. Gamez BH, Habib AS. Predicting Severity of Acute Pain After Cesarean Delivery: A Narrative Review. *Anesth Analg* 2018;126(5):1606-1614.
374. Bollag L, Lim G, Sultan P, Habib AS, Landau R, Zakowski M, Tiouririne M, Bhambhani S, Carvalho B. Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology: Consensus Statement and Recommendations for Enhanced Recovery After Cesarean. *Anesth Analg* 2020.
375. Carvalho B, Sutton DC. Post-cesarean delivery analgesia. UpToDate. Retrieved march 2022.
376. Altenau B, Crisp CC, Devaiah CG, Lambers DS. Randomized controlled trial of intravenous acetaminophen for postcesarean delivery pain control. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217(3):362.e1-362.e6.
377. Wilson SH, Wolf BJ, Robinson SM, Nelson C, Hebbbar L. Intravenous vs Oral Acetaminophen for Analgesia After Cesarean Delivery: A Randomized Trial. *Pain Med* 2019;20(8):1584-1591.
378. Ong CK, Seymour RA, Lirk P, Merry AF. Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. *Anesth Analg* 2010;110(4):1170-9.
379. Zeng AM, Nami NF, Wu CL, Murphy JD. The Analgesic Efficacy of Nonsteroidal Anti-inflammatory Agents (NSAIDs) in Patients Undergoing Cesarean Deliveries: A Meta-Analysis. *Reg Anesth Pain Med* 2016;41(6):763-772.
380. Khezri MB, Mosallaei MA, Ebtehaj M, Mohammadi N. Comparison of preemptive effect of intravenous ketorolac versus meperidine on postoperative shivering and pain in patients undergoing cesarean section under spinal anesthesia: A prospective, randomized, double-blind study. *Caspian J Intern Med* 2018;9(2):151-157.
381. Thippeswamy T, Krishnaswamy B, Bengalorkar GM, Mariyappa N. Comparison of Efficacy and Safety of Intramuscular Piroxicam and Tramadol for Post-operative Pain in Patients Undergoing Caesarean Delivery. *J Clin Diagn Res* 2016;10(11):FC01-FC04.

382. Sachs HC, Drugs CO. The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: an update on selected topics. *Pediatrics* 2013;132(3):e796-809.
383. Lee LH, Irwin MG, Lim J, Wong CK. The effect of celecoxib on intrathecal morphine-induced pruritus in patients undergoing Caesarean section. *Anaesthesia* 2004;59(9):876-80.
384. Sultan P, Gutierrez MC, Carvalho B. Neuraxial morphine and respiratory depression: finding the right balance. *Drugs* 2011;71(14):1807-19.
385. Sultan P, Halpern SH, Pushpanathan E, Patel S, Carvalho B. The Effect of Intrathecal Morphine Dose on Outcomes After Elective Cesarean Delivery: A Meta-Analysis. *Anesth Analg* 2016;123(1):154-64.
386. Palmer CM, Nogami WM, Van Maren G, Alves DM. Postcesarean epidural morphine: a dose-response study. *Anesthesia & Analgesia* 2000;90(4):887-91.
387. Singh SI, Rehou S, Marmai KL, Jones APM. The efficacy of 2 doses of epidural morphine for postcesarean delivery analgesia: a randomized noninferiority trial. *Anesth Analg* 2013;117(3):677-685.
388. Kaufner L, Heimann S, Zander D, Weizsäcker K, Correns I, Sander M, Spies C, Schuster M, Feldheiser A, Henkelmann A and others. Neuraxial anesthesia for pain control after cesarean section: a prospective randomized trial comparing three different neuraxial techniques in clinical practice. *Minerva Anestesiologica* 2016;82(5):514-24.
389. Sharpe EE, Molitor RJ, Arendt KW, Torbenson VE, Olsen DA, Johnson RL, Schroeder DR, Jacob AK, Niesen AD, Sviggum HP. Intrathecal Morphine versus Intrathecal Hydromorphone for Analgesia after Cesarean Delivery: A Randomized Clinical Trial. *Anesthesiology* 2020;132(6):1382-1391.
390. Sharawi N, Carvalho B, Habib AS, Blake L, Mhyre JM, Sultan P. A Systematic Review Evaluating Neuraxial Morphine and Diamorphine-Associated Respiratory Depression After Cesarean Delivery. *Anesth Analg* 2018;127(6):1385-1395.
391. Allen TK, Mishriky BM, Klinger RY, Habib AS. The impact of neuraxial clonidine on postoperative analgesia and perioperative adverse effects in women having elective Caesarean section-a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2018;120(2):228-240.
392. Qi X, Chen D, Li G, Huang X, Li Y, Wang X. Comparison of Intrathecal Dexmedetomidine with Morphine as Adjuvants in Cesarean Sections. *Biol Pharm Bull* 2016;39(9):1455-60.
393. Wang SC, Pan PT, Chiu HY, Huang CJ. Neuraxial magnesium sulfate improves postoperative analgesia in Cesarean section delivery women: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Asian J Anesthesiology* 2017;55(3):56-67.
394. Cossu AP, De Giudici LM, Piras D, Mura P, Scanu M, Cossu M, Saba M, Finco G, Brazzi L. A systematic review of the effects of adding neostigmine to local anesthetics for neuraxial administration in obstetric anesthesia and analgesia. *Int J Obstet Anesth* 2015;24(3):237-46.
395. Eriksson-Mjöberg M, Svensson JO, Almkvist O, Olund A, Gustafsson LL. Extradural morphine gives better pain relief than patient-controlled i.v. morphine after hysterectomy. *Br J Anaesth* 1997;78(1):10-6.
396. Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, Cowan AR, Cowan JA, Wu CL. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. *JAMA* 2003;290(18):2455-63.
397. Zhang J, Troendle J, Reddy UM, Laughon SK, Branch DW, Burkman R, Landy HJ, Hibbard JU, Haberman S, Ramirez MM and others. Contemporary cesarean delivery practice in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(4):326.e1-326.e10.
398. Choi PT, Galinski SE, Takeuchi L, Lucas S, Tamayo C, Jadad AR. PDPH is a common complication of neuraxial blockade in parturients: a meta-analysis of obstetrical studies. *Can J Anaesth* 2003;50(5):460-9.

399. Dualé C, Frey C, Bolandard F, Barrière A, Schoeffler P. Epidural versus intrathecal morphine for postoperative analgesia after Caesarean section. *Br J Anaesth* 2003;91(5):690-4.
400. Cohen S, Amar D, Pantuck CB, Pantuck EJ, Weissman AM, Landa S, Singer N. Epidural patient-controlled analgesia after cesarean section: buprenorphine-0.015% bupivacaine with epinephrine versus fentanyl-0.015% bupivacaine with and without epinephrine. *Anesth Analg* 1992;74(2):226-30.
401. Rawal N. Epidural analgesia for postoperative pain: Improving outcomes or adding risks? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2021;35(1):53-65.
402. Jarraya A, Zghal J, Abidi S, Smaoui M, Kolsi K. Subarachnoid morphine versus TAP blocks for enhanced recovery after caesarean section delivery: A randomized controlled trial. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2016;35(6):391-393.
403. McMorrow RC, Ni Mhuircheartaigh RJ, Ahmed KA, Aslani A, Ng SC, Conrick-Martin I, Dowling JJ, Gaffney A, Loughrey JP, McCaul CL. Comparison of transversus abdominis plane block vs spinal morphine for pain relief after Caesarean section. *Br J Anaesth* 2011;106(5):706-12.
404. Dereu D, Savoldelli GL, Mercier Y, Combescure C, Mathivon S, Rehberg B. The impact of a transversus abdominis plane block including clonidine vs. intrathecal morphine on nausea and vomiting after caesarean section: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2019;36(8):575-582.
405. Champaneria R, Shah L, Wilson MJ, Daniels JP. Clinical effectiveness of transversus abdominis plane (TAP) blocks for pain relief after caesarean section: a meta-analysis. *Int J Obstet Anesth* 2016;28:45-60.
406. Mishriky BM, George RB, Habib AS. Transversus abdominis plane block for analgesia after Cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth* 2012;59(8):766-78.
407. Abdallah FW, Halpern SH, Margarido CB. Transversus abdominis plane block for postoperative analgesia after Caesarean delivery performed under spinal anaesthesia? A systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2012;109(5):679-87.
408. Irwin R, Stanescu S, Buzaianu C, Rademan M, Roddy J, Gormley C, Tan T. Quadratus lumborum block for analgesia after caesarean section: a randomised controlled trial. *Anaesthesia* 2020;75(1):89-95.
409. Blanco R, Ansari T, Riad W, Shetty N. Quadratus Lumborum Block Versus Transversus Abdominis Plane Block for Postoperative Pain After Cesarean Delivery: A Randomized Controlled Trial. *Reg Anesth Pain Med* 2016;41(6):757-762.
410. Hamed MA, Yassin HM, Botros JM, Abdelhady MA. Analgesic Efficacy of Erector Spinae Plane Block Compared with Intrathecal Morphine After Elective Cesarean Section: A Prospective Randomized Controlled Study. *J Pain Res* 2020;13:597-604.
411. Boules ML, Goda AS, Abdelhady MA, Abu El-Nour Abd El-Azeem SA, Hamed MA. Comparison of Analgesic Effect Between Erector Spinae Plane Block and Transversus Abdominis Plane Block After Elective Cesarean Section: A Prospective Randomized Single-Blind Controlled Study. *J Pain Res* 2020;13:1073-1080.
412. Verma K, Malawat A, Jethava D, Jethava DD. Comparison of transversus abdominis plane block and quadratus lumborum block for post-caesarean section analgesia: A randomised clinical trial. *Indian J Anaesth* 2019;63(10):820-826.
413. Wikner M. Unexpected motor weakness following quadratus lumborum block for gynaecological laparoscopy. *Anaesthesia* 2017;72(2):230-232.
414. Bell EA, Jones BP, Olufolabi AJ, Dexter F, Phillips-Bute B, Greengrass RA, Penning DH, Reynolds JD, Group DWsAR. Iliohypogastric-ilioinguinal peripheral nerve block for post-Cesarean delivery analgesia decreases morphine use but not opioid-related side effects. *Can J Anaesth* 2002;49(7):694-700.

415. Lui MW, Li TKT, Lui F, Ong CYT. A randomised, controlled trial of rectus sheath bupivacaine and intrathecal bupivacaine, without or with intrathecal morphine, vs. intrathecal bupivacaine and morphine after caesarean section. *Anaesthesia* 2017;72(10):1225-1229.
416. Sultan P, Patel SD, Jadin S, Carvalho B, Halpern SH. Transversus abdominis plane block compared with wound infiltration for postoperative analgesia following Cesarean delivery: a systematic review and network meta-analysis. *Can J Anaesth* 2020;67(12):1710-1727.
417. Lalmand M, Wilwerth M, Fils JF, Van der Linden P. Continuous Ropivacaine Subfascial Wound Infusion Compared With Intrathecal Morphine for Postcesarean Analgesia: A Prospective, Randomized Controlled, Double-Blind Study. *Anesth Analg* 2017;125(3):907-912.
418. Adesope O, Ituk U, Habib AS. Local anaesthetic wound infiltration for postcaesarean section analgesia: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Anaesthesiol* 2016;33(10):731-42.
419. Kessous R, Wiznitzer A, Polachek H, Weintraub AY, Zlotnik A, Pariente G, Aricha-Tamir B, Press F, Leizerovich A, Sheiner E. Preoperative analgesia with local lidocaine infiltration for post caesarean delivery pain management. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(7):1131-4.
420. Wagner-Kovacec J, Povalej-Brzan P, Mekis D. Efficacy of continuous in-wound infusion of levobupivacaine and ketorolac for post-caesarean section analgesia: a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Anesthesiol* 2018;18(1):165.
421. Kundra S, Singh RM, Singh G, Singh T, Jarewal V, Katyal S. Efficacy of Magnesium Sulphate as an Adjunct to Ropivacaine in Local Infiltration for Postoperative Pain Following Lower Segment Caesarean Section. *J Clin Diagn Res* 2016;10(4):UC18-22.
422. Bhardwaj S, Devgan S, Sood D, Katyal S. Comparison of Local Wound Infiltration with Ropivacaine Alone or Ropivacaine Plus Dexmedetomidine for Postoperative Pain Relief after Lower Segment Cesarean Section. *Anesth Essays Res* 2017;11(4):940-945.
423. El-Boghdadly K, Desai N, Halpern S, Blake L, Odor PM, Bampoe S, Carvalho B, Sultan P. Quadratus lumborum block vs. transversus abdominis plane block for caesarean delivery: a systematic review and network meta-analysis. *Anaesthesia* 2021;76(3):393-403.
424. Holland E, Bateman BT, Cole N, Taggart A, Robinson LA, Sugrue R, Xu X, Robinson JN. Evaluation of a Quality Improvement Intervention That Eliminated Routine Use of Opioids After Cesarean Delivery. *Obstet Gynecol* 2019;133(1):91-97.
425. Nanji JA, Guo N, Riley ET, Faulkner B, Do C, Carvalho B. Evaluation of Opioid Use With Split Doses of Oral Opioids in a Postcesarean Delivery Analgesia Order Set. *Obstet Gynecol* 2019;134(1):120-127.
426. Sun EC, Rishel CA, Jena AB. Association Between Changes in Postoperative Opioid Utilization and Long-Term Health Care Spending Among Surgical Patients With Chronic Opioid Utilization. *Anesth Analg* 2022;134(3):515-523.
427. Howell PR, Gambling DR, Pavy T, McMorland G, Douglas MJ. Patient-controlled analgesia following caesarean section under general anaesthesia: a comparison of fentanyl with morphine. *Can J Anaesth* 1995;42(1):41-5.
428. Martin E, Vickers B, Landau R, Reece-Stremtan S. ABM Clinical Protocol #28, Peripartum Analgesia and Anesthesia for the Breastfeeding Mother. *Breastfeed Med* 2018;13(3):164-171.
429. Reece-Stremtan S, Campos M, Kokajko L, Medicine AoB. ABM Clinical Protocol #15: Analgesia and Anesthesia for the Breastfeeding Mother, Revised 2017. *Breastfeed Med* 2017;12(9):500-506.

430. Cai Q, Gong H, Fan M, Chen W, Cai L. The analgesic effect of tramadol combined with butorphanol on uterine cramping pain after repeat caesarean section: a randomized, controlled, double-blind study. *J Anesth* 2020;34(6):825-833.
431. French-O'Carroll R, Steinhäuser H, Duff S, Close J, McNamara J, Ahmed N, Murray M, Rice T, Immani S. A randomized controlled trial comparing tapentadol with oxycodone in non-breastfeeding women post elective cesarean section. *Curr Med Res Opin* 2019;35(6):975-981.
432. Chi X, Li M, Mei W, Liao M. Comparison of patient-controlled intravenous analgesia with sufentanil versus tramadol in post-cesarean section pain management and lactation after general anesthesia - a prospective, randomized, double-blind, controlled study. *J Pain Res* 2017;10:1521-1527.
433. Niklasson B, Arnelo C, Öhman SG, Segerdahl M, Blanck A. Oral oxycodone for pain after caesarean section: A randomized comparison with nurse-administered IV morphine in a pragmatic study. *Scand J Pain* 2015;7(1):17-24.
434. Shalu PS, Ghodki PS. To Study the Efficacy of Intravenous Dexamethasone in Prolonging the Duration of Spinal Anesthesia in Elective Cesarean Section. *Anesth Essays Res* 2017;11(2):321-325.
435. Ituk U, Thenuwara K. The effect of a single intraoperative dose of intravenous dexamethasone 8 mg on post-cesarean delivery analgesia: a randomized controlled trial. *Int J Obstet Anesth* 2018;35:57-63.
436. Maged AM, Deeb WS, Elbaradie S, Elzayat AR, Metwally AA, Hamed M, Shaker A. Comparison of local and intravenous dexamethasone on post operative pain and recovery after caesarean section. A randomized controlled trial. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2018;57(3):346-350.
437. Bauchat JR, Higgins N, Wojciechowski KG, McCarthy RJ, Toledo P, Wong CA. Low-dose ketamine with multimodal postcesarean delivery analgesia: a randomized controlled trial. *Int J Obstet Anesth* 2011;20(1):3-9.
438. Heesen M, Böhmer J, Brinck EC, Kontinen VK, Klöhr S, Rossaint R, Straube S. Intravenous ketamine during spinal and general anaesthesia for caesarean section: systematic review and meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015;59(4):414-26.
439. Cobb B, Liu R, Valentine E, Onuoha O. Breastfeeding after Anesthesia: A Review for Anesthesia Providers Regarding the Transfer of Medications into Breast Milk. *Transl Perioper Pain Med* 2015;1(2):1-7.
440. Dalal PG, Bosak J, Berlin C. Safety of the breast-feeding infant after maternal anesthesia. *Paediatr Anaesth* 2014;24(4):359-71.
441. Feilberg VL, Rosenborg D, Broen Christensen C, Mogensen JV. Excretion of morphine in human breast milk. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989;33(5):426-8.
442. Komatsu R, Ando K, Flood PD. Factors associated with persistent pain after childbirth: a narrative review. *Br J Anaesth* 2020;124(3):e117-e130.
443. Kainu JP, Halmesmäki E, Korttila KT, Sarvela PJ. Persistent Pain After Cesarean Delivery and Vaginal Delivery: A Prospective Cohort Study. *Anesth Analg* 2016;123(6):1535-1545.
444. Sun KW, Pan PH. Persistent pain after cesarean delivery. *Int J Obstet Anesth* 2019;40:78-90.
445. Trotter TN, Hayes-Gregson P, Robinson S, Cole L, Coley S, Fell D. Wound infiltration of local anaesthetic after lower segment caesarean section. *Anaesthesia* 1991;46(5):404-7.
446. Bamigboye AA, Justus HG. Ropivacaine abdominal wound infiltration and peritoneal spraying at cesarean delivery for preemptive analgesia. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;102(2):160-4.
447. Bamigboye AA. Ropivacaine serum concentration following peritoneal spraying and wound infiltration for pain after cesarean delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105(1):68-9.

448. Møiniche S, Mikkelsen S, Wetterslev J, Dahl JB. A qualitative systematic review of incisional local anaesthesia for postoperative pain relief after abdominal operations. *Br J Anaesth* 1998;81(3):377-83.
449. Mecklem DW, Humphrey MD, Hicks RW. Efficacy of bupivacaine delivered by wound catheter for post-Caesarean section analgesia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1995;35(4):416-21.
450. Liu SS, Richman JM, Thirlby RC, Wu CL. Efficacy of continuous wound catheters delivering local anesthetic for postoperative analgesia: a quantitative and qualitative systematic review of randomized controlled trials. *J Am Coll Surg* 2006;203(6):914-32.
451. Bamigboye AA, Hofmeyr GJ. Local anaesthetic wound infiltration and abdominal nerves block during caesarean section for postoperative pain relief. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(3):CD006954.
452. Bamigboye AA, Hofmeyr GJ. Caesarean section wound infiltration with local anaesthesia for postoperative pain relief - any benefit? *S Afr Med J* 2010;100(5):313-9.
453. Ganta R, Samra SK, Maddineni VR, Furness G. Comparison of the effectiveness of bilateral ilioinguinal nerve block and wound infiltration for postoperative analgesia after caesarean section. *Br J Anaesth* 1994;72(2):229-30.
454. Christie JM, Chen GW. Secondary hyperalgesia is not affected by wound infiltration with bupivacaine. *Can J Anaesth* 1993;40(11):1034-7.
455. Ranta PO, Ala-Kokko TI, Kukkonen JE, Ohtonen PP, Raudaskoski TH, Reponen PK, Rawal N. Incisional and epidural analgesia after caesarean delivery: a prospective, placebo-controlled, randomised clinical study. *Int J Obstet Anesth* 2006;15(3):189-94.
456. Zohar E, Shapiro A, Eidinov A, Fishman A, Fredman B. Postcesarean analgesia: the efficacy of bupivacaine wound instillation with and without supplemental diclofenac. *J Clin Anesth* 2006;18(6):415-21.
457. Zohar E, Luban I, Zunser I, Shapiro A, Jedeikin R, Fredman B. Patient-controlled bupivacaine wound instillation following cesarean section: the lack of efficacy of adjuvant ketamine. *J Clin Anesth* 2002;14(7):505-11.
458. Leone S, Di Cianni S, Casati A, Fanelli G. Pharmacology, toxicology, and clinical use of new long acting local anesthetics, ropivacaine and levobupivacaine. *Acta Biomed* 2008;79(2):92-105.
459. Dahl JB, Møiniche S, Kehlet H. Wound infiltration with local anaesthetics for postoperative pain relief. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994;38(1):7-14.
460. Pettersson N, Berggren P, Larsson M, Westman B, Hahn RG. Pain relief by wound infiltration with bupivacaine or high-dose ropivacaine after inguinal hernia repair. *Reg Anesth Pain Med* 1999;24(6):569-75.
461. Foster RH, Markham A. Levobupivacaine: a review of its pharmacology and use as a local anaesthetic. *Drugs* 2000;59(3):551-79.
462. Erichsen CJ, Sjövall J, Kehlet H, Hedlund C, Arvidsson T. Pharmacokinetics and analgesic effect of ropivacaine during continuous epidural infusion for postoperative pain relief. *Anesthesiology* 1996;84(4):834-42.
463. Gristwood RW, Greaves JL. Levobupivacaine: a new safer long acting local anaesthetic agent. *Expert Opin Investig Drugs* 1999;8(6):861-76.
464. Bardsley H, Gristwood R, Watson N, Nimmo W. The local anaesthetic activity of levobupivacaine does not differ from racemic bupivacaine (Marcain): first clinical evidence. *Expert Opin Investig Drugs* 1997;6(12):1883-5.
465. Rosenberg PH, Veering BT, Urmev WF. Maximum recommended doses of local anesthetics: a multifactorial concept. *Reg Anesth Pain Med* 2004;29(6):564-75; discussion 524.
466. Borgeat A, Rawal N. Wound catheter techniques for postoperative analgesia. *Darwin Grey Communications*; 2008.

467. Carvalho B, Cohen SE, Lipman SS, Fuller A, Mathusamy AD, Macario A. Patient preferences for anesthesia outcomes associated with cesarean delivery. *Anesth Analg* 2005;101(4):1182-1187.
468. Lau C. Effects of stress on lactation. *Pediatr Clin North Am* 2001;48(1):221-34.
469. Bollag L, Lim G, Sultan P, Habib AS, Landau R, Zakowski M, Tiouririne M, Bhambhani S, Carvalho B. Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology: Consensus Statement and Recommendations for Enhanced Recovery After Cesarean. *Anesth Analg* 2021;132(5):1362-1377.
470. Marcus H, Gerbershagen HJ, Peelen LM, Aduckathil S, Kappen TH, Kalkman CJ, Meissner W, Stamer UM. Quality of pain treatment after caesarean section: Results of a multicentre cohort study. *Eur J Pain* 2015;19(7):929-39.
471. Lovich-Sapola J, Smith CE, Brandt CP. Postoperative pain control. *Surg Clin North Am* 2015;95(2):301-18.
472. Badiola IJ. Can Chronic Pain Be Prevented? *Anesthesiol Clin* 2016;34(2):303-15.
473. Ortner CM, Granot M, Richebe P, Cardoso M, Bollag L, Landau R. Preoperative scar hyperalgesia is associated with post-operative pain in women undergoing a repeat Caesarean delivery. *Eur J Pain* 2013;17(1):111-23.
474. Grosu I, Lavand'homme P. Continuous regional anesthesia and inflammation: a new target. *Minerva Anesthesiol* 2015;81(9):1001-9.
475. Grosu I, Lavand'homme P, Thienpont E. Pain after knee arthroplasty: an unresolved issue. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2014;22(8):1744-58.
476. O'Neill P, Duarte F, Ribeiro I, Centeno MJ, Moreira J. Ropivacaine continuous wound infusion versus epidural morphine for postoperative analgesia after cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2012;114(1):179-85.
477. Wiczorek PM. Regional analgesic techniques for postoperative cesarean section pain. *Int Anesthesiol Clin* 2014;52(2):111-28.
478. Landau R, Kraft JC, Flint LY, Carvalho B, Richebe P, Cardoso M, Lavand'homme P, Granot M, Yarnitsky D, Cahana A. An experimental paradigm for the prediction of Post-Operative Pain (PPOP). *J Vis Exp* 2010(35).
479. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, Cunin G, Fermanian J, Ginies P, Grun-Overdyking A and others. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005;114(1-2):29-36.
480. Brunner E, Munzel U, Puri ML. Rank-Score Tests in Factorial Designs with Repeated Measures. *Journal of Multivariate Analysis* 1999;70(2):286-317.
481. Kraemer HC, Kupfer DJ. Size of treatment effects and their importance to clinical research and practice. *Biol Psychiatry* 2006;59(11):990-6.
482. Storey JD. A direct approach to false discovery rates. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology)* 2002;64(3):479-498.
483. Pavy T, Gambling D, Kliffer P, Munro A, Merrick PM, Douglas J. Effect of preoperative skin infiltration with 0.5% bupivacaine on postoperative pain following cesarean section under spinal anesthesia. *Int J Obstet Anesth* 1994;3(4):199-202.
484. Bensghir M, Elwali A, Miller C, Azendour H, Drissi M, Bakkali H, Belyamani L, Atmani M, Drissi Kamili N. [Effects of skin infiltration with ropivacaine 0,75% on postoperative pain after caesarean section]. *Gynecol Obstet Fertil* 2008;36(5):516-20.
485. Carvalho B, Clark DJ, Yeomans DC, Angst MS. Continuous subcutaneous instillation of bupivacaine compared to saline reduces interleukin 10 and increases substance P in surgical wounds after cesarean delivery. *Anesth Analg* 2010;111(6):1452-9.
486. Tuncer S, Aysolmaz G, Reisli R, Erol A, Yalçın N, Yosunkaya A. [The effects of the administration of subfacial levobupivacaine infusion with the ON-Q pain pump system on postoperative analgesia and tramadol consumption in cesarean operations]. *Agri* 2010;22(2):73-8.

487. Sekhavat L, Behdad S. Preoperative analgesia with local lidocaine for cesarean delivery pain relief. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24(7):891-3.
488. Kainu JP, Sarvela J, Halonen P, Puro H, Toivonen HJ, Halmesmaki E, Korttila KT. Continuous wound infusion with ropivacaine fails to provide adequate analgesia after caesarean section. *Int J Obstet Anesth* 2012;21(2):119-24.
489. Ducarme G, Sillou S, Wernet A, Davitian C, Poujade O, Ceccaldi PF, Bougeois B, Luton D. [Single-shot ropivacaine wound infiltration during cesarean section for postoperative pain relief]. *Gynecol Obstet Fertil* 2012;40(1):10-3.
490. Jabalameli M, Safavi M, Honarmand A, Saryazdi H, Moradi D, Kashefi P. The comparison of intraincisional injection tramadol, pethidine and bupivacaine on postcesarean section pain relief under spinal anesthesia. *Adv Biomed Res* 2012;1:53.
491. Corsini T, Cuvillon P, Forgeot A, Chapelle C, Seffert P, Chauleur C. [Single-dose intraincisional levobupivacaine infiltration in caesarean postoperative analgesia: a placebo-controlled double-blind randomized trial]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2013;32(1):25-30.
492. Demiraran Y, Albayrak M, Yorulmaz IS, Ozdemir I. Tramadol and levobupivacaine wound infiltration at cesarean delivery for postoperative analgesia. *J Anesth* 2013;27(2):175-9.
493. Eldaba AA, Amr YM, Sobhy RA. Effect of wound infiltration with bupivacaine or lower dose bupivacaine/magnesium versus placebo for postoperative analgesia after cesarean section. *Anesth Essays Res* 2013;7(3):336-40.
494. Reinikainen M, Syväoja S, Hara K. Continuous wound infiltration with ropivacaine for analgesia after caesarean section: a randomised, placebo-controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014;58(8):973-9.
495. Jolly C, Jathières F, Keïta H, Jaouen E, Guyot B, Torre A. Cesarean analgesia using levobupivacaine continuous wound infiltration: a randomized trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;194:125-30.
496. Larsen KR, Kristensen BB, Rasmussen MA, Rasmussen YH, Weber T, Kristensen B, Kehlet H. Effect of high-volume systematic local infiltration analgesia in Caesarean section: a randomised, placebo-controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015;59(5):632-9.
497. Ekmekçi P, Çağlar GS, Yilmaz H, Kazbek BK, Gursoy AY, Kiseli M, Tüzüner F. Effects of different doses of tramadol added to levobupivacaine in continuous wound infusion for postoperative pain treatment following cesarean section. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;30(3):343-346.
498. Rosetti J, Francotte J, Noel E, Drakopoulos P, Rabbachin N, de Brucker M. Continuous ropivacaine subfascial wound infusion after cesarean delivery in pain management: A prospective randomized controlled double-blind study. *Int J Gynaecol Obstet* 2021;154(1):79-84.
499. Gómez-Ríos M, Codesido-Barreiro P, Seco-Vilariño C, Calvín-Lamas M, Curt-Nuño F, Nieto-Serradilla L, Rabuñal-Álvarez MT, Fernández-Rodríguez F, Peteiro-Cartelle J, Pensado-Boo R and others. Wound Infusion of 0.35% Levobupivacaine Reduces Mechanical Secondary Hyperalgesia and Opioid Consumption After Cesarean Delivery. A Prospective, Randomized, Triple-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Anesth Analg* 2022.
500. Gan TJ. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. *J Pain Res* 2017;10:2287-2298.
501. Tawfic Q, Kumar K, Pirani Z, Armstrong K. Prevention of chronic post-surgical pain: the importance of early identification of risk factors. *J Anesth* 2017;31(3):424-431.
502. Radat F, Margot-Duclot A, Attal N. Psychiatric co-morbidities in patients with chronic peripheral neuropathic pain: a multicentre cohort study. *Eur J Pain* 2013;17(10):1547-57.
503. Kessler ER, Shah M, Gruschkus SK, Raju A. Cost and quality implications of opioid-based postsurgical pain control using administrative claims data from a large health system:

- opioid-related adverse events and their impact on clinical and economic outcomes. *Pharmacotherapy* 2013;33(4):383-91.
504. Breivik H, Eisenberg E, O'Brien T, OPENMinds. The individual and societal burden of chronic pain in Europe: the case for strategic prioritisation and action to improve knowledge and availability of appropriate care. *BMC Public Health* 2013;13:1229.
 505. Visser EJ. Chronic post-surgical pain: Epidemiology and clinical implications for acute pain management. *Acute Pain* 2006;8(2):73-81.
 506. Small C, Laycock H. Acute postoperative pain management. *Br J Surg* 2020;107(2):e70-e80.
 507. Chapman CR, Vierck CJ. The Transition of Acute Postoperative Pain to Chronic Pain: An Integrative Overview of Research on Mechanisms. *J Pain* 2017;18(4):359.e1-359.e38.
 508. Walker EMK, Bell M, Cook TM, Grocott MPW, Moonesinghe SR, Organisation CS-, Groups NS. Patient reported outcome of adult perioperative anaesthesia in the United Kingdom: a cross-sectional observational study. *Br J Anaesth* 2016;117(6):758-766.
 509. Wu CL, Raja SN. Treatment of acute postoperative pain. *Lancet* 2011;377(9784):2215-25.
 510. Gewandter JS, Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, Fillingim RB, Gilron I, Markman JD, Oaklander AL, Polydefkis MJ, Raja SN and others. Research design considerations for chronic pain prevention clinical trials: IMMEDIATE recommendations. *Pain Rep* 2021;6(1):e895.
 511. Clarke H, Katz J, Flor H, Rietschel M, Diehl SR, Seltzer Z. Genetics of chronic post-surgical pain: a crucial step toward personal pain medicine. *Can J Anaesth* 2015;62(3):294-303.
 512. Janssen KJ, Kalkman CJ, Grobbee DE, Bonsel GJ, Moons KG, Vergouwe Y. The risk of severe postoperative pain: modification and validation of a clinical prediction rule. *Anesth Analg* 2008;107(4):1330-9.
 513. Caumo W, Nazare Furtado da Cunha M, Camey S, Maris de Jesus Castro S, Torres IL, Cadore Stefani L. Development, psychometric evaluation and validation of a brief measure of emotional preoperative stress (B-MEPS) to predict moderate to intense postoperative acute pain. *Br J Anaesth* 2016;117(5):642-649.
 514. Madden VJ, Bedwell GJ, Chikezie PC, Rice ASC, Kamerman PR. A systematic review of experimental methods to manipulate secondary hyperalgesia in humans: protocol. *Syst Rev* 2019;8(1):208.
 515. Torrance N, Ferguson JA, Afolabi E, Bennett MI, Serpell MG, Dunn KM, Smith BH. Neuropathic pain in the community: more under-treated than refractory? *Pain* 2013;154(5):690-699.
 516. Verri WA, Cunha TM, Parada CA, Poole S, Cunha FQ, Ferreira SH. Hypernociceptive role of cytokines and chemokines: targets for analgesic drug development? *Pharmacol Ther* 2006;112(1):116-38.
 517. Hu Y, Liang D, Li X, Liu HH, Zhang X, Zheng M, Dill D, Shi X, Qiao Y, Yeomans D and others. The role of interleukin-1 in wound biology. Part I: Murine in silico and in vitro experimental analysis. *Anesth Analg* 2010;111(6):1525-33.
 518. Beaussier M, Parc Y, Guechot J, Cahanado M, Rousseau A, Lescot T, Investigators CS. Ropivacaine preperitoneal wound infusion for pain relief and prevention of incisional hyperalgesia after laparoscopic colorectal surgery: a randomized, triple-arm, double-blind controlled evaluation vs intravenous lidocaine infusion, the CATCH study. *Colorectal Dis* 2018;20(6):509-519.
 519. George R, Carvalho B, Butwick A, Inundación P. Postoperative Analgesia. In: Chestnut DH, Wong CA, Tsen LC, editors. *Chestnut's Obstetric Anesthesia: Principles and Practice*. sixth ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019; p627-669.
 520. Campolo M, Molin D, Rawal N, Soldati A. Protocols to compare infusion distribution of wound catheters. *Med Eng Phys* 2012;34(3):326-32.

521. Rackelboom T, Strat SL, Silvera S, Schmitz T, Bassot A, Goffinet F, Ozier Y, Beaussier M, Mignon A. Improving continuous wound infusion effectiveness for postoperative analgesia after cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010;116(4):893-900.
522. Patel SD, Sharawi N, Sultan P. Local anaesthetic techniques for post-caesarean delivery analgesia. *Int J Obstet Anesth* 2019;40:62-77.
523. Matsuda M, Huh Y, Ji RR. Roles of inflammation, neurogenic inflammation, and neuroinflammation in pain. *J Anesth* 2019;33(1):131-139.
524. Iwasaki M, Edmondson M, Sakamoto A, Ma D. Anesthesia, surgical stress, and "long-term" outcomes. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2015;53(3):99-104.
525. Lattermann R, Belohlavek G, Wittmann S, Füchtmeier B, Gruber M. The anticatabolic effect of neuraxial blockade after hip surgery. *Anesth Analg* 2005;101(4):1202-1208.
526. Milosavljevic SB, Pavlovic AP, Trpkovic SV, Ilić AN, Sekulic AD. Influence of spinal and general anesthesia on the metabolic, hormonal, and hemodynamic response in elective surgical patients. *Med Sci Monit* 2014;20:1833-40.
527. Gewandter JS, Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, Fillingim RB, Gilron I, Markman JD, Oaklander AL, Polydefkis MJ, Raja SN and others. Research design considerations for chronic pain prevention clinical trials: IMMEDIATE recommendations. *Pain* 2015;156(7):1184-97.
528. Raines S, Hedlund C, Franzon M, Lillieborg S, Kelleher G, Ahlén K. Ropivacaine for continuous wound infusion for postoperative pain management: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Surg Res* 2014;53(1-4):43-60.
529. Stamenkovic DM, Bezmarevic M, Bojic S, Unic-Stojanovic D, Stojkovic D, Slavkovic DZ, Bancevic V, Maric N, Karanikolas M. Updates on Wound Infiltration Use for Postoperative Pain Management: A Narrative Review. *J Clin Med* 2021;10(20).
530. LeBlanc KA, Bellanger D, Rhynes VK, Hausmann M. Evaluation of continuous infusion of 0.5% bupivacaine by elastomeric pump for postoperative pain management after open inguinal hernia repair. *J Am Coll Surg* 2005;200(2):198-202.
531. Razavi BM, Fazly Bazzaz BS. A review and new insights to antimicrobial action of local anesthetics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019;38(6):991-1002.
532. Tyagi A, Kumar R, Bhattacharya A, Sethi AK. Filters in anaesthesia and intensive care. *Anaesth Intensive Care* 2003;31(4):418-33.
533. Santos AC, DeArmas PI. Systemic toxicity of levobupivacaine, bupivacaine, and ropivacaine during continuous intravenous infusion to nonpregnant and pregnant ewes. *Anesthesiology* 2001;95(5):1256-64.
534. Tsen LC, Tarshis J, Denson DD, Osathanondh R, Datta S, Bader AM. Measurements of maternal protein binding of bupivacaine throughout pregnancy. *Anesth Analg* 1999;89(4):965-8.
535. Bern S, Weinberg G. Local anesthetic toxicity and lipid resuscitation in pregnancy. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011;24(3):262-7.
536. Riff C, Guilhaumou R, Marsot A, Beaussier M, Cohen M, Blin O, Francon D. Ropivacaine Wound Infiltration for Pain Management After Breast Cancer Mastectomy: A Population Pharmacokinetic Analysis. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2018;7(8):811-819.
537. Dhanapal B, Sistla SC, Badhe AS, Ali SM, Ravichandran NT, Galidevara I. Effectiveness of continuous wound infusion of local anesthetics after abdominal surgeries. *J Surg Res* 2017;212:94-100.
538. Mattila I, Pätilä T, Rautiainen P, Korpela R, Nikander S, Puntila J, Salminen J, Suominen PK, Tynkkynen P, Hiller A. The effect of continuous wound infusion of ropivacaine on postoperative pain after median sternotomy and mediastinal drain in children. *Paediatr Anaesth* 2016;26(7):727-33.
539. Beaussier M, El'Ayoubi H, Schiffer E, Rollin M, Parc Y, Mazoit JX, Azizi L, Gervaz P, Rohr S, Biermann C and others. Continuous preperitoneal infusion of ropivacaine provides

- effective analgesia and accelerates recovery after colorectal surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesthesiology* 2007;107(3):461-8.
540. Warren L, Pak A. Local anesthetic systemic toxicity. UpToDate . Retrieved March 2022.
541. Wulf H, Worthmann F, Behnke H, Böhle AS. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ropivacaine 2 mg/mL, 5 mg/mL, or 7.5 mg/mL after ilioinguinal blockade for inguinal hernia repair in adults. *Anesth Analg* 1999;89(6):1471-4.
542. Pettersson N, Emanuelsson BM, Reventlid H, Hahn RG. High-dose ropivacaine wound infiltration for pain relief after inguinal hernia repair: a clinical and pharmacokinetic evaluation. *Reg Anesth Pain Med* 1998;23(2):189-96.
543. Raziyeva K, Kim Y, Zharkinbekov Z, Kassymbek K, Jimi S, Saparov A. Immunology of Acute and Chronic Wound Healing. *Biomolecules* 2021;11(5).
544. Wilkinson HN, Hardman MJ. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. *Open Biol* 2020;10(9):200223.
545. Armstrong DG, Meyr AJ. Risk factors for impaired wound healing and wound complications. UpToDate. Retrieved March 2022.
546. Kampe S, Poetter C, Buzello S, Wenchel HM, Paul M, Kiencke P, Kasper SM. Ropivacaine 0.1% with sufentanil 1 microg/mL inhibits in vitro growth of *Pseudomonas aeruginosa* and does not promote multiplication of *Staphylococcus aureus*. *Anesth Analg* 2003;97(2):409-411.
547. Newton DJ, McLeod GA, Khan F, Belch JJ. Vasoactive characteristics of bupivacaine and levobupivacaine with and without adjuvant epinephrine in peripheral human skin. *Br J Anaesth* 2005;94(5):662-7.
548. Brower MC, Johnson ME. Adverse effects of local anesthetic infiltration on wound healing. *Reg Anesth Pain Med* 2003;28(3):233-40.
549. Abrão J, Fernandes CR, White PF, Shimano AC, Okubo R, Lima GB, Bachur JA, Garcia SB. Effect of local anaesthetic infiltration with bupivacaine and ropivacaine on wound healing: a placebo-controlled study. *Int Wound J* 2014;11(4):379-85.
550. Lee JE, Park YJ, Lee JW. Ropivacaine continuous wound infusion after mastectomy with immediate autologous breast reconstruction: A retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)* 2021;100(24):e26337.
551. Zheng X, Feng X, Cai XJ. Effectiveness and safety of continuous wound infiltration for postoperative pain management after open gastrectomy. *World J Gastroenterol* 2016;22(5):1902-10.
552. Claroni C, Marcelli ME, Sofra MC, Covotta M, Torregiani G, Giannarelli D, Forastiere E. Preperitoneal Continuous Infusion of Local Anesthetics: What Is the Impact on Surgical Wound Infections in Humans? *Pain Med* 2016;17(3):582-589.
553. Scott NB. Wound infiltration for surgery. *Anaesthesia* 2010;65 Suppl 1:67-75.
554. Campbell I, Cavanagh S, Creighton J, French R, Banerjee S, Kerr E, Shirley R. To infiltrate or not? Acute effects of local anaesthetic in breast surgery. *ANZ J Surg* 2015;85(5):353-7.
555. Shimizu K, Hoshi T, Iijima T. Occlusion of multi-holed catheters used in continuous wound infusion in open gynecologic surgery: A pathological study. *Saudi J Anaesth* 2020;14(3):302-306.
556. Schurr MJ, Gordon DB, Pellino TA, Scanlon TA. Continuous local anesthetic infusion for pain management after outpatient inguinal herniorrhaphy. *Surgery* 2004;136(4):761-9.
557. Ventham NT, Hughes M, O'Neill S, Johns N, Brady RR, Wigmore SJ. Systematic review and meta-analysis of continuous local anaesthetic wound infiltration versus epidural analgesia for postoperative pain following abdominal surgery. *Br J Surg* 2013;100(10):1280-9.
558. Carvalho B, Lemmens HJ, Ting V, Angst MS. Postoperative subcutaneous instillation of low-dose ketorolac but not hydromorphone reduces wound exudate concentrations of

- interleukin-6 and interleukin-10 and improves analgesia following cesarean delivery. *J Pain* 2013;14(1):48-56.
559. Chin KJ, McDonnell JG, Carvalho B, Sharkey A, Pawa A, Gadsden J. Essentials of Our Current Understanding: Abdominal Wall Blocks. *Reg Anesth Pain Med* 2017;42(2):133-183.
560. Mitchell KD, Smith CT, Mechling C, Wessel CB, Orebaugh S, Lim G. A review of peripheral nerve blocks for cesarean delivery analgesia. *Reg Anesth Pain Med* 2019.
561. Klases F, Bourgoin A, Antonini F, Dazeas E, Bretelle F, Martin C, Baumstarck K, Leone M. Postoperative analgesia after cesarean section with transversus abdominis plane block or continuous infiltration wound catheter: A randomized clinical trial. TAP vs. infiltration after cesarean section. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2016;35(6):401-406.
562. Chandon M, Bonnet A, Burg Y, Barnichon C, DesMesnards-Smaja V, Sitbon B, Foiret C, Dreyfus JF, Rahmani J, Laloë PA and others. Ultrasound-guided Transversus Abdominis plane block versus continuous wound infusion for post-caesarean analgesia: a randomized trial. *PLoS One* 2014;9(8):e103971.
563. Tawfik MM, Mohamed YM, Elbadrawi RE, Abdelkhalek M, Mogahed MM, Ezz HM. Transversus Abdominis Plane Block Versus Wound Infiltration for Analgesia After Cesarean Delivery: A Randomized Controlled Trial. *Anesth Analg* 2017;124(4):1291-1297.
564. Telnes A, Skogvoll E, Lonnée H. Transversus abdominis plane block vs. wound infiltration in Caesarean section: a randomised controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015;59(4):496-504.
565. Grape S, Kirkham KR, Albrecht E. Transversus abdominis plane block versus local anaesthetic wound infiltration for analgesia after caesarean section: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Eur J Anaesthesiol* 2022;39(3):244-251.
566. Stopar-Pintaric T, Blajic I, Visic U, Znider M, Plesnicar A, Vlassakov K, Lucovnik M. Posteromedial quadratus lumborum block versus wound infiltration after caesarean section: A randomised, double-blind, controlled study. *Eur J Anaesthesiol* 2021;38(Suppl 2):S138-S144.
567. Wang J, Zhao G, Song G, Liu J. The Efficacy and Safety of Local Anesthetic Techniques for Postoperative Analgesia After Cesarean Section: A Bayesian Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Pain Res* 2021;14:1559-1572.
568. Borys M, Potręć-Studzińska B, Wiech M, Piwowarczyk P, Sysiak-Sławecka J, Rypulak E, Gęca T, Kwaśniewska A, Czuczwar M. Transversus abdominis plane block and quadratus lumborum block did not reduce the incidence or severity of chronic postsurgical pain following cesarean section: a prospective, observational study. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2019;51(4):257-261.
569. Mieszkowski M, Janiak M, Borys M, Radkowski P, Mieszkowska M, Zhalniarovich Y, Onichimowski D. Effect of Bilateral Quadratus Lumborum Block Type I on Patient Satisfaction and Incidence of Chronic Postsurgical Pain Following Cesarean Section-A Randomized Controlled Trial. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(17).
570. Kehlet H, Liu SS. Continuous local anesthetic wound infusion to improve postoperative outcome: back to the periphery? *Anesthesiology* 2007;107(3):369-71.
571. Batchelor TJP, Rasburn NJ, Abdelnour-Berchtold E, Brunelli A, Cerfolio RJ, Gonzalez M, Ljungqvist O, Petersen RH, Popescu WM, Slinger PD and others. Guidelines for enhanced recovery after lung surgery: recommendations of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Eur J Cardiothorac Surg* 2019;55(1):91-115.
572. Thorell A, MacCormick AD, Awad S, Reynolds N, Roulin D, Demartines N, Vignaud M, Alvarez A, Singh PM, Lobo DN. Guidelines for Perioperative Care in Bariatric Surgery:

- Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. *World J Surg* 2016;40(9):2065-83.
573. Melloul E, Lassen K, Roulin D, Grass F, Perinel J, Adham M, Wellge EB, Kunzler F, Besselink MG, Asbun H and others. Guidelines for Perioperative Care for Pancreatoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Recommendations 2019. *World J Surg* 2020;44(7):2056-2084.
574. Nelson G, Bakkum-Gamez J, Kalogera E, Glaser G, Altman A, Meyer LA, Taylor JS, Iniesta M, Lasala J, Mena G and others. Guidelines for perioperative care in gynecologic/oncology: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations-2019 update. *Int J Gynecol Cancer* 2019;29(4):651-668.
575. Wainwright TW, Gill M, McDonald DA, Middleton RG, Reed M, Sahota O, Yates P, Ljungqvist O. Consensus statement for perioperative care in total hip replacement and total knee replacement surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS. *Acta Orthop* 2020;91(1):3-19.
576. Howle R, Ng SC, Wong HY, Onwochei D, Desai N. Comparison of analgesic modalities for patients undergoing midline laparotomy: a systematic review and network meta-analysis. *Can J Anaesth* 2022;69(1):140-176.
577. Xuan C, Yan W, Wang D, Li C, Ma H, Mueller A, Deng H, Houle T, Wang J. Efficacy of different analgesia treatments for abdominal surgery: A network meta-analysis. *Eur J Pain* 2022;26(3):567-577.
578. Grape S, Kirkham KR, Albrecht E. The analgesic efficacy of transversus abdominis plane block vs. wound infiltration after inguinal and infra-umbilical hernia repairs: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Eur J Anaesthesiol* 2022.
579. Liang SS, Ying AJ, Affan ET, Kakala BF, Strippoli GF, Bullingham A, Currow H, Dunn DW, Yeh ZY. Continuous local anaesthetic wound infusion for postoperative pain after midline laparotomy for colorectal resection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;10:CD012310.
580. Mungroop TH, Bond MJ, Lirk P, Busch OR, Hollmann MW, Veelo DP, Besselink MG. Preperitoneal or Subcutaneous Wound Catheters as Alternative for Epidural Analgesia in Abdominal Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg* 2019;269(2):252-260.
581. Karthikesalingam A, Walsh SR, Markar SR, Sadat U, Tang TY, Malata CM. Continuous wound infusion of local anaesthetic agents following colorectal surgery: systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2008;14(34):5301-5.
582. Yu N, Long X, Lujan-Hernandez JR, Succar J, Xin X, Wang X. Transversus abdominis-plane block versus local anesthetic wound infiltration in lower abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Anesthesiol* 2014;14:121.
583. Grape S, Kirkham KR, Akiki L, Albrecht E. Transversus abdominis plane block versus local anesthetic wound infiltration for optimal analgesia after laparoscopic cholecystectomy: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *J Clin Anesth* 2021;75:110450.
584. Loizides S, Gurusamy KS, Nagendran M, Rossi M, Guerrini GP, Davidson BR. Wound infiltration with local anaesthetic agents for laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(3):CD007049.
585. Gavriilidis P, Roberts KJ, Sutcliffe RP. Local anaesthetic infiltration via wound catheter versus epidural analgesia in open hepatectomy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *HPB (Oxford)* 2019;21(8):945-952.
586. Bell R, Pandanaboyana S, Prasad KR. Epidural versus local anaesthetic infiltration via wound catheters in open liver resection: a meta-analysis. *ANZ J Surg* 2015;85(1-2):16-21.

587. Groen JV, Khawar AAJ, Bauer PA, Bonsing BA, Martini CH, Mungroop TH, Vahrmeijer AL, Vuijk J, Dahan A, Mieog JSD. Meta-analysis of epidural analgesia in patients undergoing pancreatoduodenectomy. *BJS Open* 2019;3(5):559-571.
588. Scarfe AJ, Schuhmann-Hingel S, Duncan JK, Ma N, Atukorale YN, Cameron AL. Continuous paravertebral block for post-cardiothoracic surgery analgesia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;50(6):1010-1018.
589. Tam KW, Chen SY, Huang TW, Lin CC, Su CM, Li CL, Ho YS, Wang WY, Wu CH. Effect of wound infiltration with ropivacaine or bupivacaine analgesia in breast cancer surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg* 2015;22:79-85.
590. Giordano S, Veräjänkorva E, Koskivuo I, Suominen E. Effectiveness of local anaesthetic pain catheters for abdominal donor site analgesia in patients undergoing free lower abdominal flap breast reconstruction: A meta-analysis of comparative studies. *J Plast Surg Hand Surg* 2013;47(6):428-33.
591. Liu X, Zhang H, Guo M, Gao Y, Du C. Local infiltration vs epidural analgesia for postoperative pain control after total knee or hip arthroplasty: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(44):e22674.
592. Albrecht E, Guyen O, Jacot-Guillarmod A, Kirkham KR. The analgesic efficacy of local infiltration analgesia vs femoral nerve block after total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2016;116(5):597-609.
593. Sun XL, Zhao ZH, Ma JX, Li FB, Li YJ, Meng XM, Ma XL. Continuous Local Infiltration Analgesia for Pain Control After Total Knee Arthroplasty: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(45):e2005.
594. Marques EM, Jones HE, Elvers KT, Pyke M, Blom AW, Beswick AD. Local anaesthetic infiltration for peri-operative pain control in total hip and knee replacement: systematic review and meta-analyses of short- and long-term effectiveness. *BMC Musculoskelet Disord* 2014;15:220.
595. Perera AP, Chari A, Kostusiak M, Khan AA, Luoma AM, Casey ATH. Intramuscular Local Anesthetic Infiltration at Closure for Postoperative Analgesia in Lumbar Spine Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Spine (Phila Pa 1976)* 2017;42(14):1088-1095.
596. Kjærgaard M, Møiniche S, Olsen KS. Wound infiltration with local anesthetics for post-operative pain relief in lumbar spine surgery: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012;56(3):282-90.

9 ANEXOS

9.1 ANEXO I. Dictamen del comité ético de investigación clínica de Galicia



XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE
Secretaría Xeral

Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia
Edificio Administrativo de San Lázaro
15781 SANTIAGO DE COMPOSTELA
Tlf: 881 546425 Fax: 881 541804
cecic@xvgas.es

DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE GALICIA

Paula M. López Vázquez, secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia,

CERTIFICA

Que este Comité, actuando en calidad de CEIC de referencia, evaluó en su reunión del día 15/06/2011 la propuesta del promotor para que se realice el estudio:

Nº EudraCT: 2010-023159-27

Código del promotor: MGR-LB-2010-01

Reg. CEIC: 2010/394

Versión/fecha del protocolo y Hoja de Información al Paciente: protocolo versión 2 con fecha 10 de enero de 2011 y documentos de consentimiento informado general y para cesión de muestras biológicas para investigación biomédica de la misma fecha (en castellano y gallego) versión 1, de 10 de septiembre de 2010

Título: Eficacia de la infusión continua de levobupivacaina en la herida quirúrgica tras cesárea

Promotor: Manuel Ángel Gómez Ríos

Y, tomando en consideración las siguientes cuestiones:

- La pertinencia del estudio, teniendo en cuenta el conocimiento disponible, así como los requisitos del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero y la Circular nº 07 / 2004, investigaciones clínicas con productos sanitarios y demás normas que los desarrollan.
- Los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, así como los beneficios esperados.
- El seguro o la garantía financiera previstos.
- El procedimiento para obtener el consentimiento informado, incluyendo la hoja de información para los sujetos, el plan de reclutamiento de sujetos y las compensaciones previstas para los sujetos, el plan de reclutamiento de los mismos y las compensaciones previstas para ellos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas y su posible interferencia con el respeto a los postulados éticos.

Emita un dictamen **FAVORABLE** para la realización de dicho ensayo en los centros y por los investigadores principales siguientes

Centros	Investigadores Principales
C.H. Universitario de A Coruña	Manuel Ángel Gómez Ríos

En Santiago de Compostela, a 15 de Junio de 2011

La Secretaria

Paula M. López Vázquez



9.2 ANEXO II. Hoja de información general al paciente y consentimiento informado.

9.2.1 Castellano



EFICACIA DE LA INFUSIÓN CONTINUA DE LEVOBUPIVACAINA EN LA HERIDA QUIRÚRGICA TRAS CESÁREA

Código del protocolo: MGR-LB-2010-01. Número EUDRACT: 2010-023159-27

Promotor-investigador coordinador: Dr. Mamel Ángel Gómez Ríos. Servicio de Anestesiología.

Este documento tiene por objeto ofrecerle información sobre un estudio de investigación experimental (ensayo clínico) en el que se le invita a participar. Su decisión de participar es independiente y no va a afectar a su atención sanitaria.

OBJETIVOS:

El objetivo de este estudio es valorar la eficacia analgésica en el postoperatorio de la cesárea de la infusión continua de anestésico local en la herida quirúrgica, así como determinar los niveles del mismo que se alcanzan en sangre y leche materna.

La técnica es indolora, se realiza en condiciones de asepsia dentro del quirófano y casi al final de la intervención.

Se trata de un procedimiento que consiste en la colocación por el ginecólogo de un catéter en la herida quirúrgica de la cesárea, a través del cual se le administra una sustancia elegida al azar: o un anestésico local con propiedades analgésicas o una sustancia sin efecto farmacológico. De ser esta última se le administrará una analgesia igual de eficaz.

Dicha técnica es segura y se emplea de modo habitual por los anestesiólogos con buenos resultados.

PROCEDIMIENTO:

El motivo de solicitar su colaboración y consentimiento por escrito es incluirle en un estudio realizado en nuestro hospital para determinar si el empleo de dicha técnica es superior en el control del dolor postoperatorio con respecto a otras.

Uno de los médicos responsable del estudio le visitará antes de su operación y resolverá todas las dudas que usted pueda tener con respecto al mismo, comprobará su estado y si cumple los criterios establecidos para participar en el estudio.

En el quirófano, se le colocará el catéter con una dosis de fármaco analgésico preestablecido o una sustancia sin efecto, determinándose durante el postoperatorio la calidad de la analgesia recibida.

En el supuesto de que reciba a través del catéter la sustancia sin efecto o de que finalmente no participe en el estudio recibirá una analgesia alternativa igual de eficaz.

El resto de la atención médica y de enfermería que usted recibirá será la habitual. Su intervención no se retrasará ni su estancia en el quirófano o en Reanimación se prolongará más tiempo del que estaría si no participara en el estudio.

Al día siguiente a la intervención y a las 48 horas se le hará una extracción de sangre y leche que se intentará hacer coincidir con las que se hacen habitualmente.

BENEFICIOS:

Conocimiento de la analgesia más eficaz y con menos efectos secundarios para el postoperatorio de la cesárea.

RIESGOS POSIBLES:

La colocación de un catéter de herida quirúrgica para analgesia tiene como efectos secundarios más frecuentes:

- Complicaciones derivadas de la medicación administrada; los anestésicos locales pueden ser tóxicos si pasan a la sangre en gran cantidad. Muy raro.
- Alteración de la cicatriz de la herida. Es muy raro.
- Daño/molestias musculares en la zona que ceden en días. Muy raro.
- Permanencia de un fragmento del catéter dentro de la herida que requiere extracción quirúrgica si ocurre. Es muy raro.

Riesgos personalizados

.....

TRATAMIENTO ALTERNATIVO:



Si usted decide no participar en este estudio, la calidad de la asistencia médica y los medios dispuestos para su tratamiento serán los habituales. La administración de los mismos fármacos y la colocación del catéter puede realizarse de modo similar ya que es práctica rutinaria en la anestesia de la cesárea.

La firma de este consentimiento no compromete a su participación obligatoria y usted puede abandonar el proyecto (REVOCAR EL CONSENTIMIENTO) en cualquier momento.

CONFIDENCIALIDAD:

Con la firma de este consentimiento, Vd. autoriza al Investigador a recoger y procesar los datos personales agregados a la muestra, como son: fecha de nacimiento, sexo, origen étnico, y datos sobre su salud o condición física o psíquica, cuando éstos fueren relevantes a los fines de la investigación. Estos datos se someterán a un proceso de disociación mediante la asignación de un código, para garantizar la protección de su identidad.

El Investigador, en su caso, utilizará estos datos para la realización de esta investigación. Igualmente, el Investigador y/o la compañía promotora podrán utilizar sus datos para apoyar ante las autoridades competentes o en las presentaciones públicas que realicen, los resultados de la investigación.

Los resultados del estudio podrán ser comunicados en reuniones científicas, congresos médicos o publicaciones científicas. Siempre se mantendrá una estricta confidencialidad sobre su identidad.

El Investigador es responsable del manejo de los Datos del Estudio, conforme el Real Decreto 223/2004 y la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, sobre Protección de Datos de Carácter Personal y el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Asimismo se dará cumplimiento a los requerimientos de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, y la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica.

Los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición puede ejercitarlos ante el Dr. Gómez.

CONSECUENCIA NEGATIVA SECUNDARIA A LA PARTICIPACIÓN

La posibilidad de los daños causados por la participación está cubierta por el patrocinador con la suscripción de un seguro de responsabilidad civil, contratado con la compañía de seguros con el número de la política que será indicado. En cualquier caso, se pondrán todos los medios necesarios para eliminar o minimizar los daños causados por su participación.

NUEVOS DESCUBRIMIENTOS:

Los médicos responsables se comprometen a comunicarle cualquier nuevo descubrimiento ocurrido en el transcurso del proyecto que pueda influir en su deseo de continuar en el mismo tan pronto como sea conocido.

FINALIZACION DE PROYECTO:

El paciente podrá dar por finalizada su participación en este estudio cuando lo desee sin tener que dar ninguna explicación. El médico responsable podrá dar por finalizada la participación en el proyecto si considera que es en el mayor beneficio del paciente.

INFORMACION ADICIONAL:

Cualquier pregunta que deseen plantear en relación con el proyecto será atendida por los médicos responsables: Dr. Gómez o la Dra Carrillo en el Servicio de Anestesiología, así como la Dra. Codesido y Dr. Rey en el servicio de Ginecología.



CONSENTIMIENTO INFORMADO

D/Dña mayor de edad, con DNI....., vecino de calle....., n°....., telefono....., Hª clínica.....

MANIFIESTO: que he sido informado/a por el Dr/Dra....., en fecha y me ha sido entregada copia de la información, del proyecto: EFICACIA DE LA INFUSIÓN CONTINUA DE LEVOBUPTIVACAÍNA EN LA HERIDA QUIRÚRGICA TRAS CESÁREA e igualmente de los beneficios que se esperan y del tipo de riesgos que comportan su realización y no realización, así como de las posibles alternativas según los medios asistenciales en este centro.

He comprendido toda la información que se me ha proporcionado y mis dudas han sido aclarada satisfactoriamente.

CONSIENTO: A los facultativos del Servicio de Anestesiología y Ginecología, responsables de este proyecto, a que me incluyan en el procedimiento / proyecto referido en este documento y a practicar las técnicas necesarias para ello.

Firmo dos ejemplares en A Coruña, a.....de.....de.....

Firma del paciente
Responsable

Firma facultativo

Revocación del Consentimiento: A Coruña, a.....de.....de.....

Firma del paciente

Firma Facultativo Responsable

9.2.2 Gallego



EFICACIA DA INFUSIÓN CONTINUA DE LEVOBUPIVACAINA NA FERIDA QUIRÚRXICA TRAS CESÁREA

Código del protocolo: MGR-LB-2010-01. Número EUDRACT: 2010-023159-27

Promotor-investigador coordinador: Dr. Manuel Ángel Gómez Ríos. Servizo de Anestesiología.

Este documento ten por obxecto ofrecerlle información sobre un estudo de investigación experimental (ensaio clínico) no que se lle invita a participar. A súa decisión de participar é independente e non vai a afectar a súa atención sanitaria.

OBXECTIVOS:

O obxectivo deste estudo é valorar a eficacia analxésica no postoperatorio da cesárea da infusión continua de anestésico local na ferida cirúrxica, así como determinar os niveis do mesmo que se alcanzan en sangue e leite materno.

A técnica é indolora, realizase en condicións de asepsia dentro do quirófano e case ao final da intervención.

Trátase dun procedemento que consiste na colocación polo xinecólogo dun catéter na ferida cirúrxica da cesárea, a través do cal adminístraselle unha sustancia elixida ao azar: ou un anestésico local con propiedades analxésicas ou unha sustancia sen efecto farmacolóxico. De ser esta última adminístráraselle, ademais, unha analxesia igual de eficaz.

Dita técnica é segura e emprégase de modo habitual polos anestesiólogos con bos resultados.

PROCEDEMENTO:

O motivo de solicitar a súa colaboración e consentimento por escrito é incluírle nun estudo realizado no noso hospital para determinar se o emprego de dita técnica é superior no control da dor postoperatoria con respecto a outras.

Un dos médicos responsable do estudo visitaralle antes da súa operación e resolverá todas as dúbidas que vostede poida ter con respecto ao mesmo, comprobará o seu estado e se cumpre os criterios establecidos para participar no estudo.

No quirófano, colocáraselle o catéter cunha dose de fármaco analxésico preestablecido ou unha sustancia sen efecto, determinándose durante o postoperatorio a calidade da analxesia recibida.

No caso de que reciba a través do catéter a sustancia sen efecto ou de que finalmente non participe no estudo recibirá unha analxesia alternativa igual de eficaz.

O resto da atención médica e de enfermería que vostede recibirá será a habitual. A súa intervención non se atrasará nin a súa estancia no quirófano ou en reanimación prolongarase máis tempo do que estaría se non participase no estudo.

Ao día seguinte á intervención e ás 48 horas faráselle unha extracción de sangue e leite que se intentará facer coincidir coas que se fan habitualmente.

BENEFICIOS:

Coñecemento da analxesia máis eficaz e con menos efectos secundarios para o postoperatorio da cesárea.

RISCOS POSIBLES:

A colocación dun catéter de ferida cirúrxica para analxesia ten como efectos secundarios máis frecuentes:

- complicacións derivadas da medicación administrada; os anestésicos locais poden ser tóxicos se pasan ao sangue en gran cantidade. Moi raro.
- alteración da cicatriz da ferida. É moi raro.
- dano/molestias musculares na zona que ceden en días. Moi raro.
- permanencia dun fragmento do catéter dentro da ferida que require extracción cirúrxica se ocorre. É moi raro.

Riscos personalizados

.....

TRATAMENTO ALTERNATIVO:

Se vostede decide non participar neste estudo, a calidade da asistencia médica e os medios dispostos para o seu tratamento serán os habituais. A administración dos mesmos fármacos e a colocación do catéter pode realizarse de modo similar xa que é práctica rutineira na anestesia da cesárea.

A firma deste consentimento non compromete á súa participación obrigatoria e vostede pode abandonar o proxecto (revogar o consentimento) en calquera momento.

CONFIDENCIALIDADE:

Coa firma deste consentimento, vd. Autoriza ao investigador a recoller e procesar os datos persoais agregados á mostra, como son: data de nacemento, sexo, orixe étnica, e datos sobre a súa saúde ou condición física ou psíquica, cando estes foran relevantes aos fins da investigación. Estes datos someteranse a un proceso de disociación mediante a asignación dun código, para garantir a protección da súa identidade.

O investigador, no seu caso, utilizará estes datos para a realización desta investigación. Igualmente, o investigador e/ou a compañía promotora poderán utilizar os seus datos para apoiar ante as autoridades competentes ou nas presentacións públicas que realicen, os resultados da investigación.

Os resultados do estudo poderán ser comunicados en reunións científicas, congresos médicos ou publicacións científicas. Sempre se manterá unha estrita confidencialidade sobre a súa identidade.

O investigador é responsable do manexo dos datos do estudo, conforme o real decreto 223/2004 e a lei orgánica 15/1999, de 13 de decembro, sobre protección de datos de carácter persoal e o real decreto 1720/2007, de 21 de decembro, polo que se aproba o regulamento de desenvolvemento da lei orgánica 15/1999, de 13 de decembro, de protección de datos de carácter persoal. Así mesmo darase cumprimento aos requirimentos da lei 41/2002, de 14 de novembro, básica reguladora da autonomía do paciente e de dereitos e obrigacións en materia de información e documentación clínica, e a lei 14/2007, de 3 de xullo, de investigación biomédica.

Os dereitos de acceso, rectificación, cancelación e oposición pode exercitalos ante o dr. Gómez.

CONSECUENCIA NEGATIVA SECUNDARIA Á PARTICIPACIÓN

A posibilidade dos danos causados pola participación está cuberta polo patrocinador coa subscripción dun seguro de responsabilidade civil, contratado coa compañía de seguros co número da póliza que será indicado.. En calquera caso, poranse todos os medios necesarios para eliminar ou minimizar os danos causados pola súa participación.

NOVOS DESCUBRIMENTOS:

Os médicos responsables comprométese a comunicarlle calquera novo descubrimento ocorrido no transcurso do proxecto que poida influír no seu desexo de continuar no mesmo axiña que como sexa coñecido.

FINALIZACION DO PROXECTO:

O paciente poderá dar por finalizada a súa participación neste estudo cando o desexe sen ter que dar ningunha explicación. O médico responsable poderá dar por finalizada a participación no proxecto se considera que é no maior beneficio do paciente.

INFORMACION ADICIONAL:

Calquera pregunta que desexen expor en relación co proxecto será atendida polos médicos responsables: Dr. Gómez ou a Dra Carrillo no Servizo de Anestesioloxía, así como a Dra. Codesido e Dr. Rei no Servizo de Xinecoloxía.



CONSENTIMENTO INFORMADO

D/Dña maior de idade, con DNI....., veciño decalle....., nº....., teléfono....., Hª clínica.....

MANIFESTO: que fun informado/a po-lo Dr/Dra....., na datae entregóuseme copia da información, do proxecto: EFICACIA DA INFUSIÓN CONTINUA DE LEVOBUPIVACAÍNA NA FERIDA QUIRÚXICA TRAS CESÁREA e igualmente dos beneficios que se esperan y do tipo de riscos que comportan a súa realización e non realización, ase mesmo das posibles alternativas segundo os medios asistenciais neste centro.

Comprendín toda a información que se me proporcionou e as miñas dúbidas foron aclaradas satisfactoriamente.

CONSINTO: Ós facultativos do Servizo de Anestesioloxía y Xinecoloxía, responsables deste proxecto, a que me inclúan no procedemento / proxecto referido neste documento e a practicar as técnicas necesarias para iso.

Firmo dous exemplares en A Coruña, a.....de.....de.....

Firma do paciente
Responsable

Firma facultativo

Revocación do Consentimento: A Coruña, a.....de.....de.....

Firma do paciente

Firma Facultativo Responsable

9.3 ANEXO III. Hoja de información al paciente para cesión de muestras biológicas y consentimiento informado.

9.3.1 Castellano



HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE PARA CESIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS CON FINES DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:

“EFICACIA DE LA INFUSIÓN CONTINUA DE LEVOBUPIVACAÍNA EN LA HERIDA QUIRÚRGICA TRAS CESÁREA”

Código del protocolo: MGR-LB-2010-01. Número EUDRACT: 2010-023159-27

Promotor-investigador coordinador: Dr. Manuel Ángel Gómez Ríos. Servicio de Anestesiología.

FINALIDAD DEL ESTUDIO.

El objetivo de este estudio consiste en determinar los niveles de anestésico local que se alcanzan en sangre y leche materna tras la infusión continua en la herida quirúrgica en el postoperatorio de la cesárea.

OBTENCIÓN DE MUESTRAS CON FINES DE INVESTIGACIÓN.

El Dr. Gómez del Servicio de Anestesiología pretende desarrollar un proyecto de investigación denominado **“Eficacia de la infusión continua de Levobupivacaína en la herida quirúrgica tras cesárea”** que tiene como objetivo principal profundizar en el conocimiento del comportamiento del anestésico local administrado a través de dicha técnica. En este proyecto de investigación participa el Complejo Hospitalario de A Coruña.

Esta línea de investigación implica la utilización de muestras biológicas obtenidas de sujetos que reúnen una serie de condiciones previas definidas en el protocolo por el promotor/Investigador.

Para ello, se le va a tomar una muestra de sangre y leche, que será conservada en el Servicio de Anestesiología. Estas muestras son un valioso instrumento con destino a la investigación, que permitirán la obtención de conocimientos importantes sobre la técnica analgésica en el postoperatorio de la cesárea.

Considerando la intervención a la que va a ser sometida y las condiciones que reúne, Vd. es un sujeto idóneo para participar en este proyecto de investigación.

Por ello, solicitamos su consentimiento para la extracción de sangre y leche destinada a esta línea de investigación.

RIESGOS Y MOLESTIAS.

Las molestias y riesgos de participar en este estudio están relacionados con la toma de muestras de sangre de su brazo que se realiza siguiendo el procedimiento habitual. Le puede ocasionar un pequeño hematoma o una leve inflamación, que desaparecen en pocos días. (Si hubiera extravasación de sangre).



BENEFICIO Y ATENCIÓN MÉDICA.

La cesión de muestras para investigación es voluntaria y altruista. Su único beneficio es el que corresponde al avance de la medicina en beneficio de la sociedad, y el saber que ha colaborado en este proceso.

La muestra así recogida no podrá ser objeto directo de actividades con ánimo de lucro. No obstante, la información generada a partir de los estudios realizados sobre su muestra podría ser fuente de beneficios comerciales. En tal caso, están previstos mecanismos para que estos beneficios reviertan en la salud de la población, aunque no de forma individual en el donante.

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar recibirá todos los cuidados médicos que pudiera necesitar y su relación con los equipos médicos que le atiendan no se verá afectada.

La participación en este estudio no tendrá ningún coste para usted.

DESTINO DE LA MUESTRA Y CESIÓN A OTRAS LINEAS DE INVESTIGACIÓN.

Almacenamiento de la muestra en un centro sanitario.

A tal efecto, si Vd. da el consentimiento, la muestra biológica se conservará en frío en el Complejo Hospitalario de A Coruña para posteriormente ser trasladada al Servicio de Toxicología de la Facultad de Medicina de Santiago de Compostela, donde será realizada la determinación.

El Complejo Hospitalario de A Coruña, junto con la muestra, recogerá aquellos datos personales, como edad, sexo, raza, así como los datos de salud de la paciente.

La unidad de almacenamiento del centro registrará los datos que puedan identificarle con las muestras a conservar, empleando un procedimiento de encriptación y codificación. Sólo el MÉDICORESPONSABLE DE SUS CUIDADOS MÉDICOS podrá relacionar estos datos con Vd.

La utilización de la muestra biológica para una finalidad distinta a la expresada habrá de ser expresamente autorizada por Vd. en un nuevo documento de consentimiento, siempre y cuando se le haya suministrado previamente la información que fuere necesaria. Se le garantiza que, en su caso, el proyecto de investigación ha sido dictaminado favorablemente por un Comité de Ética de Investigación y autorizado por la autoridad sanitaria pertinente. Asimismo este proyecto cumple las exigencias legales y los principios éticos universalmente aceptados.

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO.

En cualquier momento podrá Vd. revocar el consentimiento para utilizar las muestras obtenidas, pudiendo solicitar la destrucción o anonimización de las mismas. No obstante, los efectos de la revocación no se extenderán a los datos resultantes de las investigaciones que se hayan llevado a cabo previamente a la misma.

Puede ejercitar su derecho de acceso, rectificación y cancelación de dicha información dirigiéndose al Dr. Gómez, responsable de la realización del estudio.

En el caso de anonimización, se romperá irreversiblemente todo vínculo que permita relacionar las muestras y los datos almacenados con su persona.



DERECHOS Y GARANTÍAS.

Usted tiene derecho a conocer los datos farmacocinéticos que se obtengan a partir del análisis de las muestras donadas. No obstante, en estudios que se desarrollen en varias fases podría ocurrir que la información obtenida en las primeras fases carezca de toda relevancia clínica.

CONFIDENCIALIDAD.

Con la firma de este consentimiento, Vd. autoriza al Investigador, junto con el empleo de la muestra biológica, a recoger y procesar los datos personales agregados a la muestra, como son: fecha de nacimiento, sexo, origen étnico, y datos sobre su salud o condición física o psíquica, cuando éstos fueren relevantes a los fines de la investigación. Estos datos se someterán a un proceso de disociación mediante la asignación de un código, para garantizar la protección de su identidad.

El Investigador, en su caso, utilizará estos datos para la realización de esta investigación. Igualmente, el Investigador y/o la compañía promotora podrán utilizar sus datos para apoyar ante las autoridades competentes o en las presentaciones públicas que realicen, los resultados de la investigación.

Los resultados del estudio podrán ser comunicados en reuniones científicas, congresos médicos o publicaciones científicas. Siempre se mantendrá una estricta confidencialidad sobre su identidad.

El Investigador es responsable del manejo de los Datos del Estudio, conforme el Real Decreto 223/2004 y la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, sobre Protección de Datos de Carácter Personal y el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Asimismo se dará cumplimiento a los requerimientos de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, y la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica.

Los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición puede ejercerlos ante el Dr. Gómez.



CONSENTIMIENTO PARA EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN Y PARA EL ALMACENAMIENTO DE MUESTRAS

Proyecto de investigación:

“Eficacia de la infusión continua de Levobupivacaína en la herida quirúrgica tras cesárea”.

Responsable clínico del proyecto: Dr. Gómez. Servicio de Anestesiología del CHU A Coruña.

Paciente.

Yo _____, con DNI _____, declaro bajo mi responsabilidad que he leído la hoja de Información al Paciente y acepto participar en este estudio.

Se me ha entregado una copia del documento “Hoja de Información al Paciente”. En ella se me han explicado las características y el objetivo del estudio, así como los posibles beneficios y riesgos que puedo esperar.

Se me ha dado tiempo y oportunidad para realizar preguntas. Todas las preguntas respondidas a mi entera satisfacción.

Sé que se mantendrá en secreto mi identidad y que se identificarán mis muestras con un sistema de codificación.

Soy libre de retirarme del estudio en cualquier momento por cualquier motivo, sin tener que dar explicación y sin que repercuta negativamente sobre cualquier tratamiento médico presente o futuro. Tras ello se procederá a la destrucción de la muestra codificada.

Entiendo la finalidad del estudio y que los resultados del mismo no se comunicarán, excepto en el caso de que dichos hallazgos tengan una implicación significativa para la salud de los participantes y que exista una posibilidad real de mejorar esa condición de salud.

Yo doy mi consentimiento para que se utilicen mis muestras y los datos asociados como parte de **este proyecto de investigación**. Consiento en participar voluntariamente y renuncio a reclamar cualquier beneficio económico por mi participación en el estudio.

Por la presente afirmo haber obtenido información adecuada sobre la finalidad de la **conservación**, el lugar de conservación y la seguridad y garantías de cumplimiento de la legalidad vigente que me proporciona el centro encargado de conservar y, en su caso, ceder a terceros las muestras a los fines indicados tal efecto.

Por la presente afirmo haber obtenido información adecuada sobre la transferencia de las muestras al Servicio de Toxicología de la Facultad de Medicina de Santiago de Compostela.



Médico investigador.

Constato que he explicado las características del proyecto de investigación y las condiciones de conservación y seguridad que se aplicarán a la muestra y a los datos conservados.

Constato que he explicado las características del transporte de muestras, así como las condiciones de conservación y seguridad que se aplicarán a la muestra y a los datos conservados.

Nombre del Investigador o la persona designada para proporcionar la información:

Firmo dos exemplares en A Coruña, a ____ de _____ de _____.

Firma del paciente

Firma del facultativo responsable

Revocación del consentimiento: A Coruña, a ____ de _____ de _____.

Firma del paciente

Firma del facultativo responsable

9.3.2 Gallego



FOLLA DE INFORMACIÓN Ó PACIENTE PARA CESIÓN DE MOSTRAS BIOLÓXICAS CON FINS DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

PROXECTO DE INVESTIGACIÓN:

“EFICACIA DA INFUSIÓN CONTINUA DE LEVOBUPIVACAÍNA NA FERIDA QUIRÚRXICA TRAS CESÁREA”

Código del protocolo: MGR-LB-2010-01. Número EUDRACT: 2010-023159-27

Promotor-investigador coordinador: Dr. Manuel Ángel Gómez Ríos. Servizo de Anestesioloxía.

FINALIDADE DO ESTUDO.

O obxectivo deste estudo consiste en determinar os niveis de anestésico local que se alcanzan en sangue e leite materno tras a infusión continua na ferida cirúrxica no postoperatorio da cesárea.

OBTENCIÓN DE MOSTRAS CON FINS DE INVESTIGACIÓN.

O Dr. Gómez do Servizo de Anestesioloxía pretende desenvolver un proxecto de investigación denominado “Eficacia da infusión continua de Levobupivacaína na ferida cirúrxica tras cesárea” que ten como obxectivo principal profundar no coñecemento do comportamento do anestésico local administrado a través de dita técnica. Neste proxecto de investigación participa o Complexo Hospitalario da Coruña.

Esta liña de investigación implica a utilización de mostras biolóxicas obtidas de suxeitos que reúnen unha serie de condicións previas definidas no protocolo polo promotor/Investigador.

Para iso, váiselle a tomar unha mostra de sangue e leite, que será conservada no Servizo de Anestesioloxía. Estas mostras son un valioso instrumento con destino á investigación, que permitirán a obtención de coñecementos importantes sobre a técnica analxésica no postoperatorio da cesárea.

Considerando a intervención á que vai ser sometida e as condicións que reúne, Vd. é un suxeito idóneo para participar neste proxecto de investigación.

Por iso, solicitamos o seu consentimento para a extracción de sangue e leite destinado a esta liña de investigación.

RISCOS E MOLESTIAS.

As molestias e riscos de participar neste estudo están relacionados coa toma de mostras de sangue do seu brazo que se realiza seguindo o procedemento habitual. Pódelle ocasionar un pequeno hematoma ou unha leve inflamación, que desaparecen en poucos días. (Se houberse extravasación de sangue).

BENEFICIO E ATENCIÓN MÉDICA.

A cesión de mostras para investigación é voluntaria e altruísta. O seu único beneficio é o que corresponde ao avance do medicamento en beneficio da sociedade, e o saber que colaborou neste proceso.

A mostra así recollida non poderá ser obxecto directo de actividades con ánimo de lucro. No entanto, a información xerada a partir dos estudos realizados sobre a súa mostra podería ser fonte de beneficios comerciais. En tal caso, están previstos mecanismos para que estes beneficios revertan na saúde da poboación, aínda que non de forma individual no doante.

A súa participación neste estudo é completamente voluntaria. Se vostede decide non participar recibirá todos os coidados médicos que puidese necesitar e a súa relación cos equipos médicos que lle atendan non se verá afectada.

A participación neste estudo non terá ningún custo para vostede.

DESTINO DA MOSTRA E CESIÓN A OUTRAS LIÑAS DE INVESTIGACIÓN.

Almacenamento da mostra nun centro sanitario.

Para ese efecto, se Vd. dá o consentimento, a mostra biolóxica conservarase en frío no Complexo Hospitalario da Coruña para posteriormente ser trasladada ao Servizo de Toxicoloxía da Facultade de Medicina de Santiago de Compostela, onde será realizada a determinación.

El Complexo Hospitalario da Coruña, xunto coa mostra, recollerá aqueles datos persoais, como idade, sexo, raza, así como os datos de saúde da paciente.

A unidade de almacenamento do centro rexistrará os datos que poidan identificarlle cōas mostras a conservar, empregando un procedemento de encriptación e codificación. Só o MÉDICORESPONSABLE DOS SEUS COIDADOS MÉDICOS poderá relacionar estes datos con Vd.

A utilización da mostra biolóxica para unha finalidade distinta á expresada haberá de ser expresamente autorizada por Vd. nun novo documento de consentimento, a condición de que se lle ofrezca previamente a información que for necesaria.

Garánteselle que o proxecto de investigación foi ditaminado favorablemente por un Comité de Ética de Investigación e autorizado pola autoridade sanitaria pertinente. Así mesmo este proxecto cumpre as esixencias legais e os principios éticos universalmente aceptados.

REVOCACIÓN DO CONSENTIMENTO.

En calquera momento poderá Vd. revogar o consentimento para utilizar as mostras obtidas, podendo solicitar a destrución ou anonimización das mesmas. No entanto, os efectos da revogación non se estenderán aos datos resultantes das investigacións que se levaron a cabo previamente á mesma.

Pode exercitar o seu dereito de acceso, rectificación e cancelación de devandita información dirixíndose ao Dr. Gómez, responsable da realización do estudo.

No caso de anonimización, romperá irreversiblemente todo vínculo que permita relacionar as mostras e os datos almacenados coa súa persoa.



DEREITOS E GARANTÍAS.

Vostede ten dereito a coñecer os datos farmacocinéticos que se obteñan a partir da análise das mostras doadas. No entanto, en estudos que se desenvolvan en varias fases podería ocorrer que a información obtida nas primeiras fases careza de toda relevancia clínica.

CONFIDENCIALIDADE.

Coa firma deste consentimento, Vd. autoriza ao Investigador, xunto co emprego da mostra biolóxica, a recoller e procesar os datos persoais agregados á mostra, como son: data de nacemento, sexo, orixe étnica, e datos sobre a súa saúde ou condición física ou psíquica, cando estes foren relevantes aos fins da investigación. Estes datos someteranse a un proceso de disociación mediante a asignación dun código, para garantir a protección da súa identidade.

O Investigador, no seu caso, utilizará estes datos para a realización desta investigación. Igualmente, o Investigador e/ou a compañía promotora poderán utilizar os seus datos para apoiar ante as autoridades competentes ou nas presentacións públicas que realicen, os resultados da investigación.

Os resultados do estudo poderán ser comunicados en reunións científicas, congresos médicos ou publicacións científicas. Sempre se manterá unha estrita confidencialidade sobre a súa identidade.

O Investigador é responsable do manexo dos Datos do Estudo, conforme o Real Decreto 223/2004 e a Lei Orgánica 15/1999, de 13 de decembro, sobre Protección de Datos de Carácter Persoal e o Real Decreto 1720/2007, de 21 de decembro, polo que se aproba o Regulamento de desenvolvemento da Lei Orgánica 15/1999, de 13 de decembro, de Protección de Datos de Carácter Persoal. Así mesmo darase cumprimento aos requirimentos da Lei 41/2002, de 14 de novembro, básica reguladora da autonomía do paciente e de dereitos e obrigacións en materia de información e documentación clínica, e a Lei 14/2007, de 3 de xullo, de Investigación biomédica.

Os dereitos de acceso, rectificación, cancelación e oposición pode exercitalos ante o Dr. Gómez.

CONSENTIMENTO PARA O PROXECTO DE INVESTIGACIÓN E PARA O ALMACENAMENTO DE MOSTRAS

ProXecto de investigación:

“Eficacia de la infusión continua de Levobupivacaína na ferida quirúrxica tras cesárea”.

Responsable clínico do proxecto: Dr. Gómez. Servizo de Anestesioloxía del CHU A Coruña.

Paciente.

Eu _____, con DNI _____, declaro baixo a miña responsabilidade que lin a folia de Información ao Paciente e acepto participar neste estudo.

Entregóulleme unha copia do documento “Folla de Información ao Paciente”. Nela explicáronseme as características e o obxectivo do estudo, así como os posibles beneficios e riscos que poden esperar.

Déuseme tempo e oportunidade para realizar preguntas. Todas as preguntas foron respondidas á miña enteira satisfacción.

Se que se manterá en segredo a miña identidade e que se identificarán as miñas mostras cun sistema de codificación.

Son libre de retirarme do estudo en calquera momento por calquera motivo, sen ter que dar explicación e sen que repercuta negativamente sobre calquera tratamento médico presente ou futuro. Tras iso procederase á destrución da mostra codificada.

Entendo a finalidade do estudo e que os resultados do mesmo non se comunicarán, excepto no caso de que ditos achados teñan unha implicación significativa para a saúde dos participantes e que exista unha posibilidade real de mellorar esa condición de saúde.

Eu dou o meu consentimento para que se utilicen as miñas mostras e os datos asociados como parte deste proxecto de investigación. Consinto en participar voluntariamente e renuncio a reclamar calquera beneficio económico pola miña participación no estudo.

Pola presente afirmo obter información adecuada sobre a finalidade da conservación, o lugar de conservación e a seguridade e garantías de cumprimento da legalidade vixente que me proporciona o centro encargado de conservar e, no seu caso, ceder a terceiros as mostras aos fins indicados tal efecto.

Pola presente afirmo obter información adecuada sobre a transferencia das mostras ao Servizo de Toxicoloxía da Facultade de Medicina de Santiago de Compostela.



Médico investigador.

Constato que expliquei as características do proxecto de investigación e as condicións de conservación e seguridade que se aplicarán á mostra e aos datos conservados.

Constato que expliquei as características do transporte de mostras, así como as condicións de conservación e seguridade que se aplicarán á mostra e aos datos conservados.

Nome do Investigador ou a persoa designada para proporcionar a información:

Firmo dous exemplares en A Coruña, a ____ de _____ de _____.

Firma do paciente

Firma do facultativo responsable

Revocación do consentimento: A Coruña, a ____ de _____ de _____.	
Firma do paciente	Firma do facultativo responsable

9.4 ANEXO IV. Cuaderno de recogida de datos

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

Número

Fecha de intervención: _____ hora: _____

Diagnóstico: _____

Cesárea: Cesárea + LT Otras _____

Tiempo de Intervención: _____

Incidencias: _____

Edad: _____ Peso: _____ Talla: _____

Historia Obstétrica: _____

Semana de gestación _____

AP: _____

IQ: _____

Ttos: _____

ASA I II Grupo Catéter Grupo Control Urgente Programada

Iniciales cirujano: _____

Fallo de la técnica Sí NO

Si sí por qué?

Datos del parto

Tiempo de trabajo de parto: (min)

Dilatación cervical:(cm)

Fármacos de maduración cervical	Sí <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	Si sí: Cuál?.....
Fármacos de inducción	Sí <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	Si sí: Cuál?.....

1. Datos Anestesia Intradural:

Dosis Bupivacaina _____ + fentanilo: _____ µg

Duración del bloqueo sensitivo:Horas y minutos

Tiempo en URPA :Horas y minutos

Número

2. Dolor: (EVA: 0-10; 0: ausencia de dolor, 10: dolor extremo) + (S: Somático V: visceral)

	llegada	30'	1h	2h	4h	24h	48h	72h
reposito								
movto								

3. Analgesia de rescate:

3.1. Morfina

Hora primer bolo:.....horas y min

nº bolos de morfina en		
URPA: 4h	24h	48h

3.2. Paracetamol

4h	24h	48h
SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Hora:.....	Hora:.....	Hora:.....
Total recibido:mg	Total recibido:mg	Total Recibido:.....mg

Fue la paciente capaz de dormir en decúbito lateral? SÍ NO

4. Hiperalgesia:

Longitud de la herida (cm): _____

Área de hiperalgesia								
24h:.....cm2			48h:.....cm2			72h:.....cm2		
Umbral de dolor								
gr	gr	gr	gr	gr	gr	gr	gr	gr

5. Nauseas y vomitos (0: no náuseas; 1: náuseas leves; 2: N/V moderadas necesita tto; 3: N/V severas a pesar tto):

PACU: 4h	24h	48h

Número **6. Íleo paralítico:**

	24h	48h
Auscultación	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>
Expulsión de gases	SÍ <input type="checkbox"/> h NO <input type="checkbox"/>	SÍ <input type="checkbox"/> h NO <input type="checkbox"/>
Expulsión de heces	SÍ <input type="checkbox"/> h NO <input type="checkbox"/>	SÍ <input type="checkbox"/> h NO <input type="checkbox"/>

7. Retención urinaria (tras retirada de sonda): SÍ NO

8. Tolerancia oral: Día _____ Hora _____

9. Ambulación: Día _____ Hora _____

10. Alta Hospitalaria: Día _____ Hora _____

11. Cultivo punta de catéter: + N ; Si positivo cuál?Leucocitos **24h:** _____ (recuento)

Temperatura axilar(C°):

URPA	24h	48h	72h	Alta

12. Parámetros hemodinámicos:

	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6
TA (mmHg)/...../...../...../...../...../.....
F cardiaca (latidos/min)						

13. Por favor marque si alguno de los siguientes eventos adversos se presentan a las 24 horas de seguimiento y 48 horas de seguimiento

	Sabor metálico en la boca	parestias en lengua o labios	tinnitus	Cambios visuales	Sensaciones auditivas	Dolor de cabeza	confusion
24h	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
48h	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

14. Evaluación de la herida

edema (0: no signos, 1: leve, 2: moderado, 3: severo.):

24h	48h	72h	96h	Discharge

Infección: (0: no signos de inflamación/infección, 1: enrojecimiento periincisional, 2: inflamación 3: pus en herida quirúrgica).

24h	48h	72h	96h	Discharge

Número

ENCUESTA DE SATISFACCION **paciente 48h**

1. Qué efectividad tuvo su alivio de dolor?

Excelente Buena Moderada Pobre

Descanso bien por la noche? **EVA 0-10** _____

Se siente satisfecha con el tipo de analgesia? **EVA 0-10** _____

Se sintió? Comoda Ansiosa Deprimida

	No		Muchc		
	1	2	3	4	5
Tuvo mareos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tuvo temblores?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Disconforme			Conforme	
	1	2	3	4	5
Tuvo facilidad para comunicarse con el personal sanitario?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Supuso molestia o incomodidad la analgesia recibida?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fue capaz de levantarse, ducharse y hacer otras actividades básicas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Con respecto al dolor en el postoperatorio pensaba que iba a ser	peor		igual		mejor
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ENCUESTA TELEFÓNICA DOLOR RESIDUAL

Número

1 MES	YES	NO	
			1. ¿Siente algún dolor en la zona de la cicatriz?
			Si sí: ¿Toma medicación para aliviarlo?
			¿Toma analgésicos diaria u ocasionalmente (por lo menos dos veces por semana)?
			Cuál(s)?
			Si no: ¿Tiene usted alguna sensación particular en la zona de la cicatriz?
			Comezón, ardor, tumefacción, hipoestesia. . .
			2. ¿Siente dolor en cualquier otro lugar?
			Si sí: donde?
			Toma analgésicos?
			3. ¿Qué manifestaciones desagradables ha experimentado desde su operación?
			4. En una escala de dolor 0 no dolor y 10 el peor imaginable, ¿cómo te sientes ahora?

3 MESES	YES	NO	
			1. ¿Siente algún dolor en la zona de la cicatriz?
			Si sí: ¿Toma medicación para aliviarlo?
			¿Toma analgésicos diaria u ocasionalmente (por lo menos dos veces por semana)?
			Cuál(s)?
			Si no: ¿Tiene usted alguna sensación particular en la zona de la cicatriz?
			Comezón, ardor, tumefacción, hipoestesia. . .
			2. ¿Siente dolor en cualquier otro lugar?
			Si sí: donde?
			Toma analgésicos?
			3. ¿Qué manifestaciones desagradables ha experimentado desde su operación?
			4. En una escala de dolor 0 no dolor y 10 el peor imaginable, ¿cómo te sientes ahora?

6 MESES	YES	NO	
			1. ¿Siente algún dolor en la zona de la cicatriz?
			Si sí: ¿Toma medicación para aliviarlo?
			¿Toma analgésicos diaria u ocasionalmente (por lo menos dos veces por semana)?
			Cuál(s)?
			Si no: ¿Tiene usted alguna sensación particular en la zona de la cicatriz?
			Comezón, ardor, tumefacción, hipoestesia. . .
			2. ¿Siente dolor en cualquier otro lugar?
			Si sí: donde?
			Toma analgésicos?
			3. ¿Qué manifestaciones desagradables ha experimentado desde su operación?
			4. En una escala de dolor 0 no dolor y 10 el peor imaginable, ¿cómo te sientes ahora?

Número

12 MESES	YES	NO	
			1. ¿Siente algún dolor en la zona de la cicatriz?
			Si sí: ¿Toma medicación para aliviarlo?
			¿Toma analgésicos diaria u ocasionalmente (por lo menos dos veces por semana)?
		Cuál(s)?
			Si no: ¿Tiene usted alguna sensación particular en la zona de la cicatriz?
		Comezón, ardor, tumefacción, hipoestesia. . .
			2. ¿Siente dolor en cualquier otro lugar?
		Si sí: donde?
			Toma analgésicos?
			3. ¿Qué manifestaciones desagradables ha experimentado desde su operación?
			4. En una escala de dolor 0 no dolor y 10 el peor imaginable, ¿cómo te sientes ahora?

Número

Cuestionario DN4

(Versión española del cuestionario Dolour Neuropathique 4¹)

Responda a las cuatro preguntas siguientes marcando sí o no en la casilla correspondiente.

ENTREVISTA AL PACIENTE

Pregunta 1: ¿Tiene su dolor alguna de estas características?

	Si	No
1 Quemazón	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 Sensación de frío doloroso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 Descargas eléctricas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Pregunta 2: ¿Tiene en la zona donde le duele alguno de estos síntomas?

	Si	No
4 Hormigueo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 Pinchazos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6 Entumecimiento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7 Escozor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

EXPLORACIÓN DEL PACIENTE

Pregunta 3: ¿Se evidencia en la exploración alguno de estos signos en la zona dolorosa?

	Si	No
8 Hipoestesia al tacto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9 Hipoestesia al pinchazo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Pregunta 4: ¿El dolor se provoca o intensifica por?

	Si	No
10 El roce	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

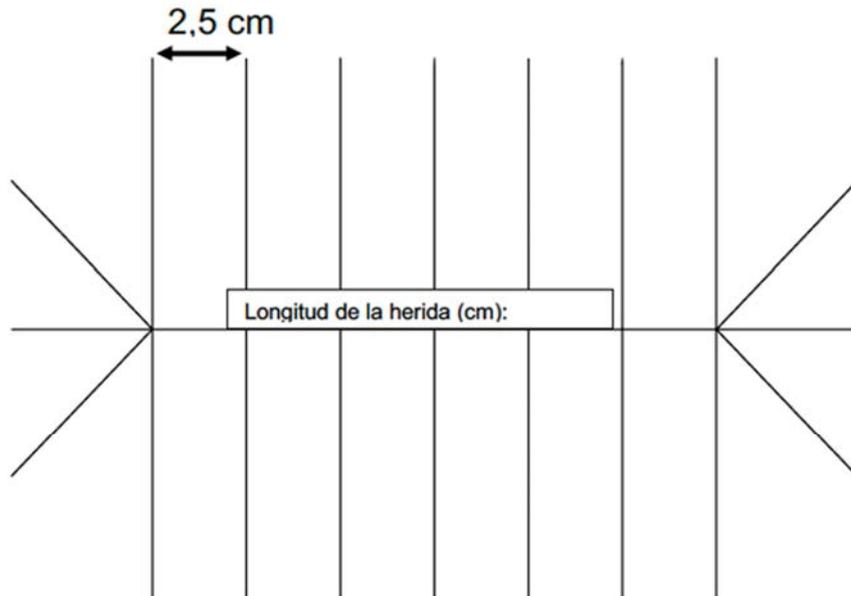
TOTAL
<input type="text"/>

¹ Versión Francesa (Francia): Bouhassira D, et al. Pain 2005; 114: 29-36.
Versión Española (España): Pérez C, et al. EFIC 2006.

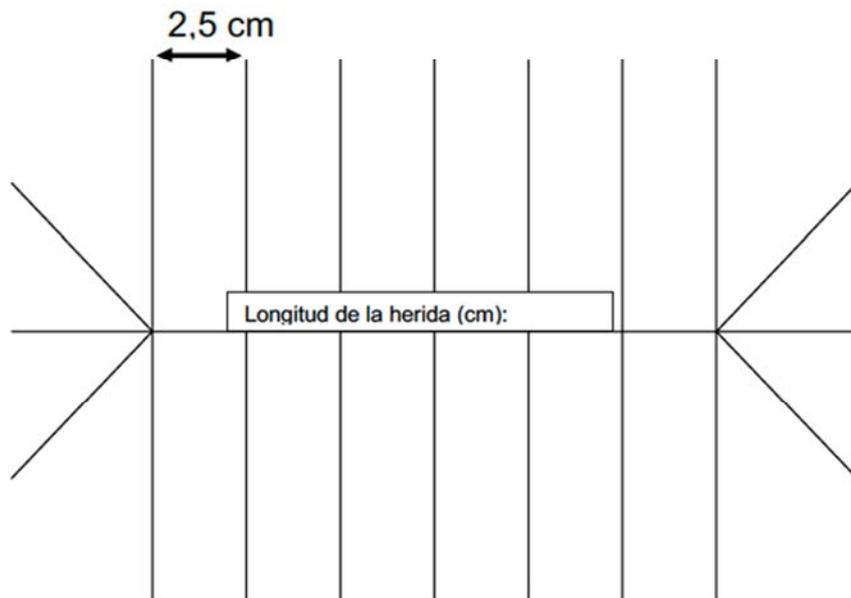
Número

ÁREA DE HIPERALGESIA: METODO STUBHAUG

Área de hiperalgesia 24h: cm²

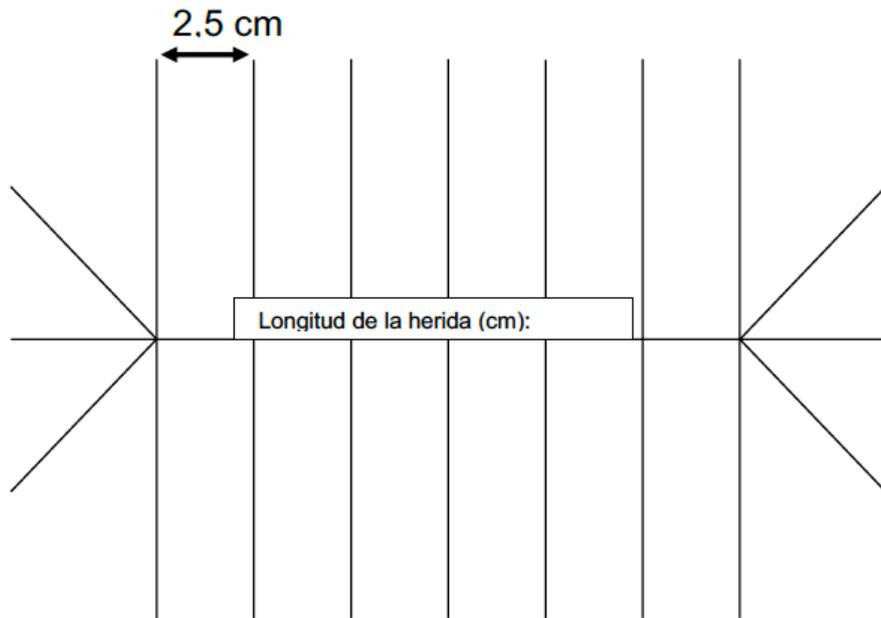


Área de hiperalgesia 48h: cm²



Número

Área de hiperalgesia 72h:..... cm²



Número

DETERMINACIONES:

	Precirugía	Postcirugía	8h	24h	48h
pH					
α -GA					
Glucosa					
Insulina					
Cortisol					
Prolactina					
GH					
IL-6					

Levobupivacaína:**Plasma**

	Precirugía	4h	8h	12h	24h	48h	60h
F libre							
F ligada							

Leche

	24h	48h	60h
F libre			
F ligada			

Número

DECLARACIÓN DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL

He revisado todos los datos contenidos en este Cuaderno de Recogida de Datos y verificado que los mismos concuerdan con las observaciones y documentos fuente. Reflejan de forma precisa la condición del paciente antes, durante y al finalizar el estudio.

Firma del Investigador Principal: _____

Nombre y apellidos del Investigador Principal: _____

Fecha: ___/___/___ (dd/mm/aaaa)

9.5 ANEXO V. Publicación del ensayo clínico

Wound Infusion of 0.35% Levobupivacaine Reduces Mechanical Secondary Hyperalgesia and Opioid Consumption After Cesarean Delivery. A Prospective, Randomized, Triple-Blind, Placebo-Controlled Trial

Manuel Á. Gómez-Ríos, MD,*†‡ Pastora Codesido-Barreiro, MD,§ Carmen Seco-Vilariño, MD, PhD,|| Marta Calvín-Lamas, MD, PhD,¶ Federico Curt-Nuño, MD,* Laura Nieto-Serradilla, MD,§ María T. Rabuñal-Álvarez, MD,|| Fernando Fernández-Rodríguez, MD, PhD,¶ Javier Peteiro-Cartelle, MD, PhD,¶ Ramón Pensado-Boo,¶ Germán Bou, MD, PhD,# Alberto Pensado-Castiñeiras, MD, PhD,* and Rubén Casans-Francés, MD, PhD**

BACKGROUND: Some patients still report moderate-to-severe postoperative pain after cesarean delivery. Local anesthetic wound infusion improves acute pain and might act on peripheral and central sensitization mechanisms; however, no studies have proved this hypothesis. We evaluated the potential benefits of continuous wound infusion of levobupivacaine after cesarean delivery on secondary hyperalgesia (primary end point) and primary hyperalgesia, pain relief, persistent pain, and inflammatory and metabolic stress response.

METHODS: Healthy women scheduled for elective cesarean delivery participated in this prospective, randomized, triple-blind, placebo-controlled trial (NCT01458431). All patients received spinal anesthesia with 0.5% hyperbaric bupivacaine with fentanyl and a multiholed wound catheter placed under the fascia. Women were randomized to receive continuous wound infusion (0.35% levobupivacaine 7 mL/h for 48 hours; group L) or an equal volume of saline (group S). Secondary hyperalgesia to punctate mechanical stimuli was evaluated using dynamic tests, and primary hyperalgesia was evaluated using an electronic von Frey anesthesiometer; both were assessed at 24, 48, and 72 hours. The following variables were collected: intensity of postoperative parietal and visceral pain at rest and on movement rated on a visual analog scale >72 hours, time to first bolus of patient-controlled analgesia (PCA), cumulative dose of rescue morphine (PCA) and acetaminophen, ability to sleep and sleep quality, and patient satisfaction. Persistent postoperative pain was evaluated during a telephone interview at 1, 3, 6, and 12 months after surgery. C-reactive protein, acid glycoprotein, preprandial glucose, insulin, cortisol, prolactin, growth hormone, and interleukin-6 were measured before cesarean delivery and at 8, 24, and 48 hours. Adverse events and patient outcomes were recorded.

RESULTS: Seventy women were included. In group L, the area of secondary hyperalgesia was significantly reduced (43.4 [18.5–80] vs 68.4 [39.0–136] cm² and 45.1 [0.9–89.8] vs 67.3 [31.3–175] cm² at 24 and 48 hours, respectively; group:time interaction *P* value < .001), the mechanical pain threshold was significantly higher at 24 hours (633 [441–802] vs 417 [300–572] g.mm⁻²; *P* = .001), and morphine consumption was significantly lower at 24 hours (4 [2–11] vs 11 [6–23]; *P* = .003) compared with group S. Levobupivacaine had no effect on persistent postoperative pain at 1, 3, 6, and 12 months. Plasma insulin levels in the immediate postoperative period and at 8, 24, and 48 hours were significantly lower in group L (*P* < .001). There were no significant differences in other biochemical parameters of inflammatory and endocrine-metabolic response.

CONCLUSIONS: Levobupivacaine wound infusion provides adequate analgesia and might be an effective antihyperalgesic adjunct. (Anesth Analg 2022;00:00–00)

KEY POINTS

- **Question:** Does wound infusion of 0.35% levobupivacaine reduce mechanical secondary hyperalgesia and opioid consumption after cesarean delivery?
- **Findings:** Wound infusion of levobupivacaine reduces postoperative neural sensitization and morphine consumption, and can attenuate the stress response in women undergoing elective cesarean delivery.
- **Meaning:** Levobupivacaine wound infusion provides adequate analgesia and appears to have few side effects.

GLOSSARY

ASA = American Society of Anesthesiologists; **BMI** = body mass index; **CONSORT** = Consolidated Standards of Reporting Trials; **FDR** = false discovery rate; **GH** = growth hormone;

HELLP = hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets; **IQR** = interquartile range; **NNT** = number needed to treat; **PACU** = postanesthesia care unit; **PCA** = patient-controlled analgesia; **PONV** = perioperative nausea and vomiting; **Spo₂** = oxyhemoglobin saturation; **TAP** = transversus abdominis plane; **VAS** = visual analog scale

Cesarean deliveries have increased dramatically and are now the most common surgical procedure worldwide.¹ Although the primary concern of patients undergoing cesarean delivery is pain,² some are reluctant to use analgesics for fear the drug might transfer to breast milk and harm the infant. Adequate pain relief after cesarean delivery has several benefits. First, it speeds up recovery and allows the mother to care for her infant. Second, pain and stress may disrupt the neuroendocrine system and negatively affect breastfeeding.³ Third, inadequate treatment of acute postoperative pain can progress to chronic pain.⁴ The incidence of persistent postcesarean delivery pain is as high as 20%, according to some studies.¹ For all these reasons, severe acute pain after cesarean delivery requires excellent management to prevent potentially devastating short- and long-term outcomes in a growing number of women. Many analgesic treatment options are available.⁵ However, there is no gold standard for postcesarean pain management when low-dose long-acting neuraxial opioids such as morphine are omitted,^{6,7} and a considerable number of women still report moderate-to-severe postoperative pain after cesarean delivery.⁸

Nociceptors within the abdominal wound play a significant role in postoperative pain.⁹ Surgery-induced tissue injury releases local inflammatory mediators that promote sensitization of peripheral nociceptors (primary hyperalgesia) and increase excitability of central nervous system neurons as a result of repetitive nociceptive stimulation (secondary hyperalgesia).^{10,11} Peripheral and central sensitization are thought to

contribute to acute and chronic postoperative pain.^{12,13} Despite numerous studies to improve immediate postcesarean analgesia, few targeted strategies have been developed to prevent hyperalgesia and chronic pain. The local anesthetic infiltrated around the surgical wound has intrinsic anti-inflammatory properties: it reduces local and systemic expression of inflammatory mediators^{14,15} and prevents the generation of action potentials from pain receptors by blocking sodium channels, thereby inhibiting afferent nociceptive input from peripheral nerve fibers to the central nervous system.^{10,16} Therefore, local anesthetic wound infusion might attenuate peripheral and central sensitization. However, no studies have set out to prove this hypothesis. Similarly, despite the clear opioid-sparing benefit of wound infusion, clinical trials studying the analgesic efficacy of these techniques have yielded conflicting results.^{7,17} Either way, the exact role of local anesthetic wound infusion after cesarean delivery is still unclear.¹⁸

We hypothesized that continuous wound infusion of 0.35% levobupivacaine would reduce the peri-incisional area of mechanical secondary hyperalgesia. Secondary end points include the mechanical pain threshold, postoperative analgesia assessed by pain scores and morphine consumption, sleep quality and patient satisfaction, presence of persistent pain after surgery, inflammatory and endocrine-metabolic response, possible adverse effects, and patient outcomes.

METHODS

Patients and Study Design

The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Galicia (Galicia, Spain; Ref no.: 2010/394) and registered at ClinicalTrials.gov (NCT01458431; Principal investigator: Manuel Á. Gómez-Ríos, Date of registration: October 24, 2011) before recruitment started. Pregnant women admitted to the Teresa Herrera Hospital (University Hospital Complex of A Coruña) were included. Written informed consent was obtained from all patients, and the study was performed following the principles of the Helsinki Declaration.

Inclusion criteria were as follows: American Society of Anesthesiologists (ASA) physical status II and scheduled cesarean delivery under spinal anesthesia. Exclusion criteria were as follows: ASA status III or higher; age <18 or >45 years; refusal to participate; inability to understand the technique or the equipment used; history of clinically significant

From the *Department of Anesthesiology and Perioperative Medicine, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña, Spain; †Department of Anesthesiology, Perioperative Medicine and Pain Management Research Group, A Coruña, Spain; ‡Spanish Difficult Airway Group (GEVAD); Departments of §Obstetrics and Gynecology, ¶Pharmacy, ¶Laboratory, and #Microbiology, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña, Spain; and **Department of Anesthesia, Hospital Universitario Infanta Elena, Madrid, Spain.

Accepted for publication December 20, 2021.

Funding: This study was supported by a noncompetitive grant received from Abbott Laboratories.

The authors declare no conflicts of interest.

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's website (www.anesthesia-analgesia.org).

Registration of Clinical Trials: NCT01458431.

Reprints will not be available from the authors.

Address correspondence to Manuel Á. Gómez-Ríos, MD, Departamento de Anestesiología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, Xubias de Arriba, 84, 15006 A Coruña, Spain. Address e-mail to magoris@hotmail.com.

Copyright © 2022 International Anesthesia Research Society
DOI: 10.1213/ANE.0000000000005917

ORIGINAL CLINICAL RESEARCH REPORT

cardiovascular, pulmonary, hepatic, renal, neurologic, psychiatric, or metabolic disease; preeclampsia and/or hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome; coagulopathy; blood loss of more than 1000 mL or bleeding causing hemodynamic instability that required aggressive fluid therapy and/or transfusion; allergy to study drugs; preexisting infection; previous treatment with opioids or antidepressants; chronic pain; alcohol or drug abuse; consumption of medications that interfere with levobupivacaine metabolism; and more than 1 previous cesarean delivery.

This was a single-center, prospective, randomized, placebo-controlled, triple-blinded study. Using a computer-generated random allocation sequence (R v3.6.3, The R Development Core Team), patients were randomized to receive either continuous wound instillation with 0.35% levobupivacaine (group L) or an equal volume of saline (group S) after cesarean delivery. The patient, the attending anesthesiologist, the data collectors, and the data analysts were blinded to group assignment. The study drug (elastomeric pump and priming dose) was prepared by the Pharmacy Service of University Hospital Complex of A Coruña.

Intraoperative Period

Standard monitoring (noninvasive blood pressure, electrocardiogram, and oxyhemoglobin saturation [SpO₂]) was started on arrival in the operating room. Intraoperative fluid management consisted of 10 to 15 mL/kg lactated Ringer's solution. Antibiotic prophylaxis with 2-g intravenous cefazoline was administered. A standardized intrathecal injection was performed in all patients. With the patient in the sitting position, a 27-gauge pencil-point spinal needle was inserted at the level of L3-L4, and 0.5% hyperbaric bupivacaine with fentanyl 10 µg was injected. The bupivacaine dose was adjusted according to patient height: 9 mg in patients <160 cm, 10 mg in patients between 160 and 175 cm, and 11 mg in patients >175 cm. Patients were then placed supine with a left lateral tilt. Before the start of surgery, sensory block at T4 was confirmed using a cold sensation test. In the event of failed or inadequate sensory block, general anesthesia was performed, and the patient was excluded from the study.

All cesarean deliveries were performed by the same obstetrician (P.C.B.) using a Pfannenstiel incision. A 15-cm skin incision was made 2 to 3 cm above the symphysis pubis using a sterile ruler. The subcutaneous layer and rectus sheath were opened digitally after a small diathermal incision had been made in the midline. The rectus muscles were then separated in the midline, dividing the preperitoneal fat tissue, and the peritoneum was opened digitally. The uterus was opened in the midline 2 cm above the bladder

peritoneum. The incision was extended with digital traction, avoiding exteriorization of the uterus. The uterine incision was closed with a single layer of continuous Vicryl (Johnson & Johnson), and the rectus muscles were close with absorbable running sutures. The peritoneum was not closed. The obstetrician placed a multihole, 19-gauge, 15-cm PAINfusor catheter (Baxter Healthcare SA) under the fascia. The fascia was then sutured with a single layer of continuous Vicryl, and the catheter priming dose was administered (10 mL of 0.5% levobupivacaine in group L and saline in group S). The subcutaneous tissue was sutured with Vicryl, and the skin was closed with staples. The catheter was fixed aseptically in place using Steri-Strip (3M), covered with a Tegaderm dressing (3M), and connected to an elastomeric pump (LV7 INFusor; Baxter Healthcare Corporation) to deliver 7 mL/h of either levobupivacaine or saline, consistent with group assignment. The time point when the elastomeric pump was connected was $T = 0$ for data collection.

Postoperative Period

In the postanesthesia care unit (PACU), irrespective of their pain, all patients received intravenous dexketoprofen (50 mg) at admission and every 8 hours thereafter to alleviate cramping pain from uterine contractions. At the same time, patients were instructed that the intravenous patient-controlled analgesia (PCA) device was set to deliver 1-mg morphine on demand if their pain was ≥ 3 on the visual analog scale (VAS), until it decreased to <3 , with a 5-minute lockout time and a maximum hourly dose of 6 mg. The time to first bolus administration was recorded. Patients were also given 1-g acetaminophen every 6 hours if their pain continued to be ≥ 3 despite the morphine boluses. Perioperative nausea and vomiting (PONV) were treated with intravenous ondansetron.

Regression of spinal analgesia was evaluated by testing the sensory blockade using cold stimulus (ether test) every 15 minutes until dermatome T10 had been reached.

During their stay in the PACU, the postoperative analgesia strategy of continuous wound infiltration and PCA pump was explained to all patients, and they were taught to use the VAS.

When the Modified Aldrete Score criteria had been met, patients were discharged to the ward, and their total stay was recorded.

Continuous local anesthetic wound infiltration was delivered by PCA in the first 48 postoperative hours. After that, the catheter was removed using aseptic technique, and the distal 5 cm was cultured in the lab for bacterial contamination.

All postoperative data were collected by a single anesthesiologist (M.A.G.R.) who was blinded to group assignment.

Pain Outcomes

Our primary outcome was the area of secondary hyperalgesia at 24 hours, measured in cm². The dynamic hyperalgesia test for punctate mechanical stimuli was used to measure the area of secondary hyperalgesia around the surgical incision at 24, 48, and 72 hours, using the method described by other authors.^{19,20} Stimulation with a 60-g von Frey hair (Stoelting) was started outside the hyperalgesic area, where no pain was reported, and advanced toward the incision until the patient reported a distinct change in pain perception. The first point at which the patient reported pain, discomfort, or a pricking sensation was marked, and the distance to the incision was measured. The area of hyperalgesia was determined by applying the stimulus along radial lines separated by 2.5 cm around the incision. The observations were plotted on graph paper, and the surface area was calculated. The pain threshold for mechanical static punctate stimuli was assessed using an electronic von Frey anesthesiometer (IITC Inc, Life Science Instruments), as described by Landau et al.²⁰

The following parameters were recorded to evaluate postoperative pain: pain intensity at rest and on movement (rising from a reclining to a sitting position on the edge of the bed) measured on a 100-mm VAS (0 mm = no pain and 100 mm = worst pain imaginable) for parietal (wound pain) and visceral pains (global VAS score for uterine cramping) at 30 minutes, 1, 2, 4, 12, 24, 48, and 72 hours; time to first PCA bolus, cumulative dose of rescue morphine (PCA) and acetaminophen at 4, 24, and 48 hours, and ability to sleep in lateral decubitus at 48 hours. Sleep quality and patient satisfaction regarding postoperative analgesia were determined at 48 hours using a 100-mm linear VAS scale. Persistent postoperative pain was evaluated during a telephone interview using the Lavand'homme questionnaire^{21,22} at 1, 3, 6, and 12 months after surgery, and the DN4 questionnaire²³ was used to verify the neuropathic origin of the pain. We also determined blood biochemical parameters (C-reactive protein, acid glycoprotein, preprandial glucose, insulin, cortisol, prolactin, growth hormone, and interleukin-6) in all patients before cesarean delivery and at 8, 24, and 48 hours after the procedure.

Adverse Effects and Patient Outcomes

The incidence and severity of PONV (measured on a 4-point scale, 0: no nausea; 1: mild nausea; 2: moderate PONV requiring treatment; and 3: severe PONV despite treatment), pruritus (absent or present) and sedation (1: awake and alert, 2: mild sedation or asleep but easily roused, 3: moderate sedation, and 4: unable to rouse), hemodynamic variables, signs and symptoms of wound infection, and neurological symptoms suggestive of systemic local anesthetic

toxicity were assessed at each 0 to 4, 4 to 24, and 24 to 48 hour period. Time to first oral intake, first urination after removal of the urinary catheter, first flatus (positive peristalsis), first ambulation, and length of hospital stay was also recorded.

The surgical wound was examined daily by an obstetrician (P.C.B.) until the patient was discharged, recording the presence of edema (0: no signs, 1: mild, 2: moderate, and 3: severe) and infection (0: no signs of inflammation/infection, 1: peri-incisional redness, 2: inflammation, and 3: presence of pus) using a 4-point scale. The macroscopic appearance of the scar was also assessed by an obstetrician at 6 months after surgery to identify clinical signs of delayed or impaired wound healing.

Statistical Analysis

We describe the area of secondary hyperalgesia as median (interquartile range [IQR]) cm², applying the Wilcoxon rank-sum test to find differences between groups at each measurement time. We analyzed group-by-time interaction following the method described by Brunner et al.²⁴ This method for longitudinal data analysis is rank-based, is very robust to outliers, and exhibits performance for small sample sizes. This rank-based methodology is not restricted to data on a continuous scale and enables to analyze skewed data in a systematic way. The results compared to the linear mixed-effects regression model are very similar, but it performs the analysis from a nonparametric perspective, which we considered more appropriate given the data distribution. In the case of secondary variables, the mechanical pain threshold and the cumulative doses of morphine and acetaminophen were analyzed using the same method. For the remaining secondary variables, we describe discrete variables as number of events (percentage) and continuous variables as median (IQR); we used Fisher test to compare proportions between groups and Wilcoxon rank-sum test for continuous variables. We used the Kaplan-Meier test to analyze the time patients remained free of morphine. We applied Kraemer and Kupfer's method to calculate the number needed to treat (NNT) using continuous variables.²⁵ To limit false-positive findings due to multiple comparisons and maintain a false discovery rate (FDR) of 5%, we calculated *q* values using Storey's method in those comparisons with *P* values < .05, and we considered significantly those outcomes where *q* values were below 0.05.²⁶ A *q* value of 5% means that no >5% of significant results will be false positives. In this study, a *q* value is needed to be <0.05 for a result to be considered significant.

For sample size calculation, we assumed that the area of hyperalgesia in the first 24 hours would follow a normal distribution; therefore, to find at least 1 standard deviation difference between means with a power of 0.95 and a type I error of 0.05, we would require 27

ORIGINAL CLINICAL RESEARCH REPORT

Table 1. Patient Demographics and Perioperative Data

Variable	Group L (n = 33)	Group S (n = 37)
Age, y	33 (30–36)	35 (33–40)
Weight, kg	78 (70.2–83)	77 (71–87)
Height, cm	164 (162–165)	163 (158–168)
BMI, kg.m ⁻²	29 (26.8–31.2)	29.3 (26.6–33)
Gestational age, wk	39 (38.6–39.6)	39 (38.4–39.8)
Previous deliveries, n	0 (0–1)	1 (0–1)
Previous cesarean delivery, n	6 (18.2)	7 (18.9)
Duration of spinal analgesia, min	120 (100–135)	120 (100–130)

Data are presented as median (interquartile range) or number (%).
Abbreviation: BMI, body mass index.

patients per arm (Supplemental Digital Content, File 1, Section 1, <http://links.lww.com/AA/D825>).

We used R v3.6.3 (The R Development Core Team) and RStudio v1.2.5033 (RStudio Inc) running under Ubuntu 20.10 (Canonical Ltd) to perform the statistical analysis. We analyzed group-by-time interaction using the R package nparLD v2.1. The sample size was calculated using the package stats v4.0.2. All R codes

corresponding to sample size calculation, statistical analysis, NNT, and multiple comparisons are available in Supplemental Digital Content, File 1, <http://links.lww.com/AA/D825>, and Supplemental Digital Content, File 2, <http://links.lww.com/AA/D826>.

RESULTS

Table 1 shows patient demographics and perioperative characteristics by group. One hundred two patients were assessed for eligibility. Seventy-six patients agreed to take part in the study and were randomized; of these, 70 completed the study. Six patients were excluded from the study, as shown in the flow diagram (Figure 1).

Pain outcomes, drug consumption, and clinical course are shown in Table 2 and Figures 2 and 3.

Hyperalgesia

We did not find differences between the areas of secondary hyperalgesia in group L compared to group S at 24 hours (median [IQR], 43.4 [18.5–80] vs 68.4 [39–136] cm²; $P = .01$; $q = 0.127$), 48 hours (median [IQR], 45.1 [0.9–89.8] vs 67.3 [31.3–175] cm²; $P = .03$;

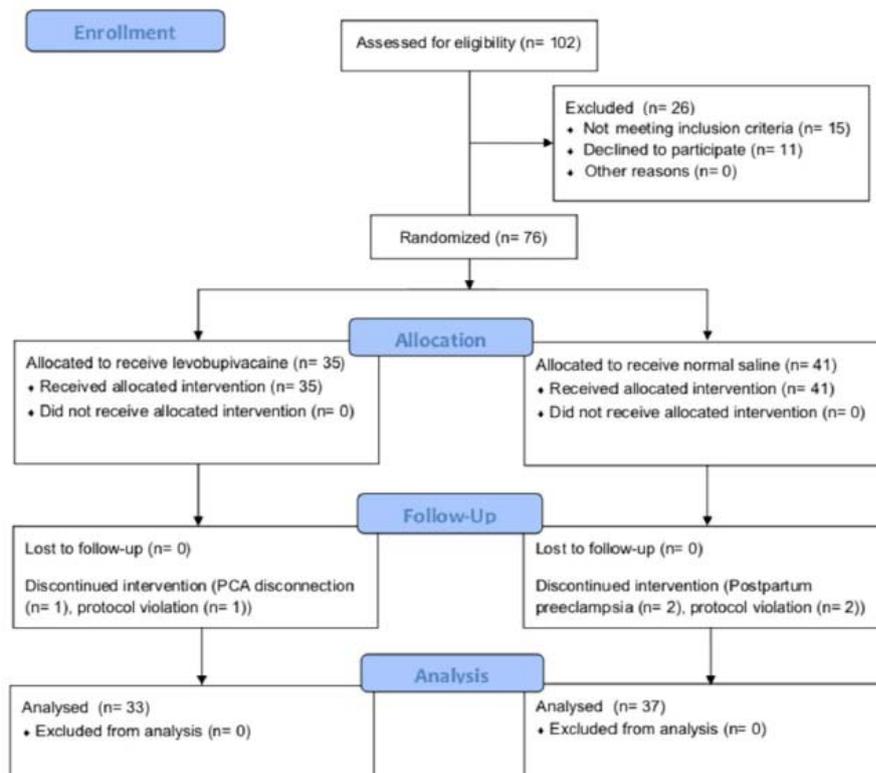


Figure 1. CONSORT diagram. CONSORT indicates Consolidated Standards of Reporting Trials; PCA, patient-controlled analgesia.

Table 2. Hyperalgesia, Postoperative Analgesia Consumption, and Patient Outcomes

Variable	Group L (n = 33)	Group S (n = 37)	P value (q value)	Group:time Interaction P value (q value)
Primary outcome				
Area of secondary hyperalgesia, cm ²				
24 h	43.4 (18.5–80)	68.4 (39.0–136)	.01 (0.127)	<.001 (0.018)
48 h	45.1 (0.9–89.8)	67.3 (31.3–175)	.03 (0.224)	
72 h	57.8 (24.1–104)	57.4 (9.5–144)	.76	
Secondary outcomes				
Pain threshold and analgesia consumption				
Mechanical pain threshold, g.mm ⁻²				
24 h	633 (441–802)	417 (300–572)	.001 (0.018)	.002 (0.028)
48 h	630 (391–871)	490 (282–830)	.03 (0.224)	
72 h	393 (242–800)	348 (254–830)	.69	
Cumulative dose of morphine, mg				
4 h	1 (0–2)	2 (0–4)	.10	.011 (0.127)
24 h	4 (2–11)	11 (6–23)	.003 (0.038)	
48 h	9 (4–16)	18 (9–34)	.02 (0.211)	
Cumulative dose of acetaminophen, g				
4 h	0 (0–0)	0 (0–0)	.75	.274
24 h	0 (0–1)	0 (0–0)	.40	
48 h	0 (0–1)	0 (0–0)	.53	
Inpatient recovery parameters				
Stay in PACU, min	135 (120–180)	180 (120–180)	.18	
First oral intake, h	4 (1–23)	3 (1–13)	.92	
Flatus expulsion, n				
24 h	12 (36.4)	10 (27.0)	.40	
48 h	28 (84.8)	26 (70.3)	.15	
Ambulation, h	4 (2–22)	2 (1–12)	.48	
Ability to sleep in lateral decubitus, n	20 (60.6)	12 (32.4)	.02 (0.211)	
Sleep quality (VAS)	9 (7–10)	8 (6–9)	.03 (0.224)	
Satisfaction (VAS)	9 (8–10)	8 (8–10)	.11	
Hospital stay, d	3 (3–4)	3 (3–4)	.68	
Postoperative persistent and chronic pain				
Telephone questionnaire				
Pain at the scar area, n				
1 mo	7 (21.2)	9 (24.3)	.76	
3 mo	9 (27.3)	7 (18.9)	.41	
6 mo	5 (15.2)	1 (2.7)	.09	
12 mo	1 (3.0)	2 (5.4)	1	
Particular sensations from scar, n				
1 mo	14 (42.4)	22 (59.5)	.15	
3 mo	15 (45.5)	25 (67.6)	.06	
6 mo	8 (24.2)	18 (48.6)	.04 (0.267)	
12 mo	10 (30.3)	12 (32.4)	1	
Pain elsewhere, n				
1 mo	6 (18.2)	4 (10.8)	.50	
3 mo	2 (6.1)	5 (13.5)	.43	
6 mo	1 (3.0)	5 (13.5)	.20	
12 mo	3 (9.1)	3 (8.1)	1	
DN4 score				
1 mo	2 (0–3)	2 (1–3)	.82	.72
3 mo	1 (1–3)	2 (0–2)	.33	
6 mo	0 (0–2)	1 (0–1)	.75	
12 mo	0 (0–1)	0 (0–1)	.54	

Data are shown as median (interquartile range) or number (proportion). Bold indicates significant *P* values accepted by Storey's test. Abbreviations: PACU, postanesthesia care unit; VAS, visual analog scale.

$q = 0.224$), and 72 hours (Table 2), but we found differences between the 2 groups when comparing the areas of hyperalgesia over time ($P < .001$; $q = 0.018$; Table 2, Figure 2A). These would have represented an NNT of 3.36 patients to reduce the area of hyperalgesia at 24 hours if the q value had been <0.05 (Supplemental Digital Content, File 2, Section 1, <http://links.lww.com/AA/D826>). The mechanical pain threshold was higher in group L at 24 hours (median [IQR], 633 [441–802] vs

417 [300–572] g.mm⁻²; $P = .001$; $q = 0.018$) and group-by-time interaction ($P = .002$; $q = 0.028$) (Table 2, Figure 2B).

Analgesia Consumption and Other Pain Outcomes

There were no significant differences between groups in the number of morphine-free patients at each measurement point (Kaplan-Meier test-rank $P = .06$; Figure 3). However, in group L, total morphine consumption was significantly lower at 24 hours, but

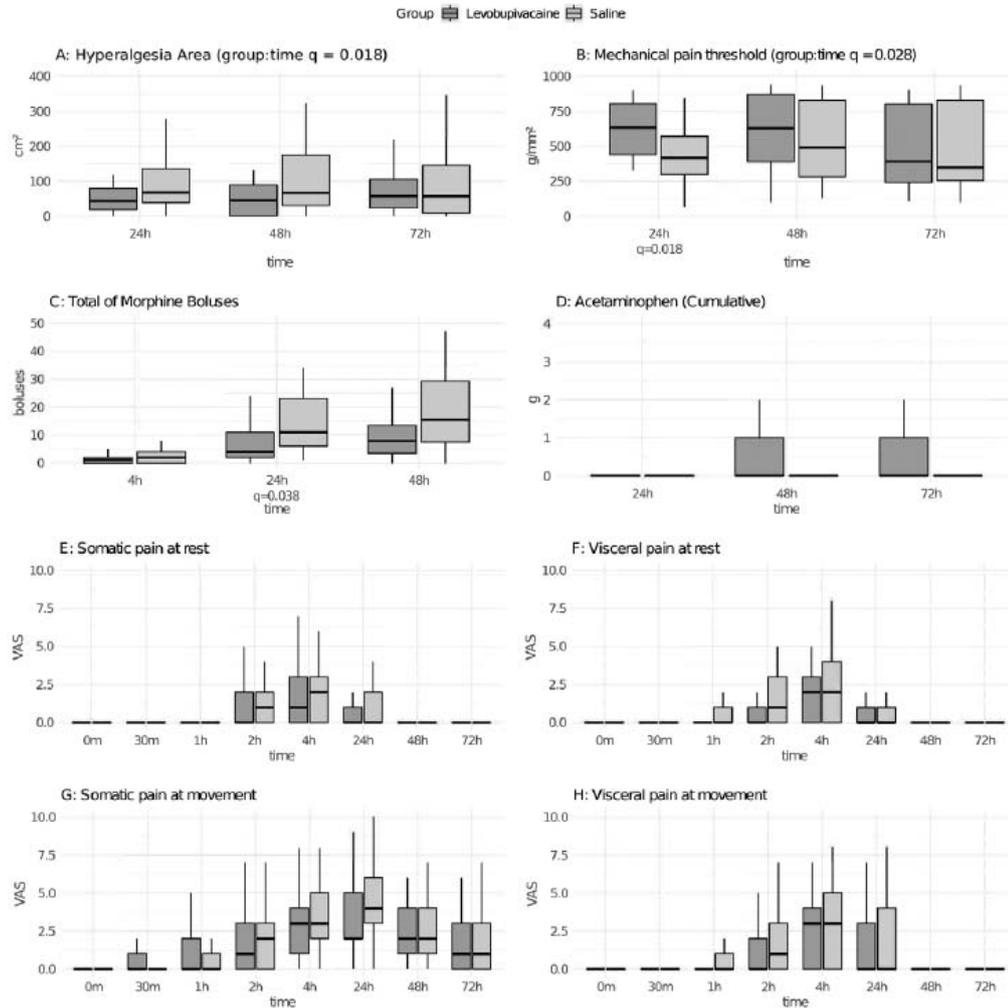


Figure 2. Hyperalgesia, analgesia consumption and other pain outcomes. A, Hyperalgesia area. B, Mechanical pain threshold. C, Total morphine boluses (1 bolus = 1 mg). D, Total acetaminophen (g). E–H, Postoperative somatic and visceral pain intensity at rest and on movement. VAS score. q values <0.05 : statistical significance. VAS indicates visual analog scale.

not at 48 hours (median [IQR], 4 [0–2] vs 11 [6–23]; $P = .003$; $q = 0.038$; and 9 [4–16] vs 18 [9–34] mg, $P = .02$; $q = 0.211$, respectively). The group:time interaction was not significant ($P = .011$; $q = 0.127$; Table 2, Figure 2C).

There were no differences between groups in intensity or evolution of somatic or visceral postoperative pain on movement or at rest (Figure 2E–H). Persistent postoperative pain at 1, 3, 6, and 12 months after surgery did not differ between the groups (Table 2).

Endocrine-Metabolic and Inflammatory Response

We found significant differences between the groups in postoperative insulin parameters: group:time

interaction ($P = .002$; $q = 0.028$) and insulin levels at all postoperative measurement points ($P < .001$; $q = 0.018$ in the immediate postoperative period and at 8, 24, and 48 hours; Figure 4D). Significant differences in glucose measurement were only observed at 8 hours ($P < .001$; $q = 0.018$; Figure 4C). In both parameters, the levels in the levobupivacaine group were lower than those in the saline group. There were no significant differences in other biochemical parameters of inflammatory and endocrine-metabolic response (Figure 4; Supplemental Digital Content, File 1, Section 2, <http://links.lww.com/AA/D825>).

Wound Infusion Reduces Secondary Hyperalgesia

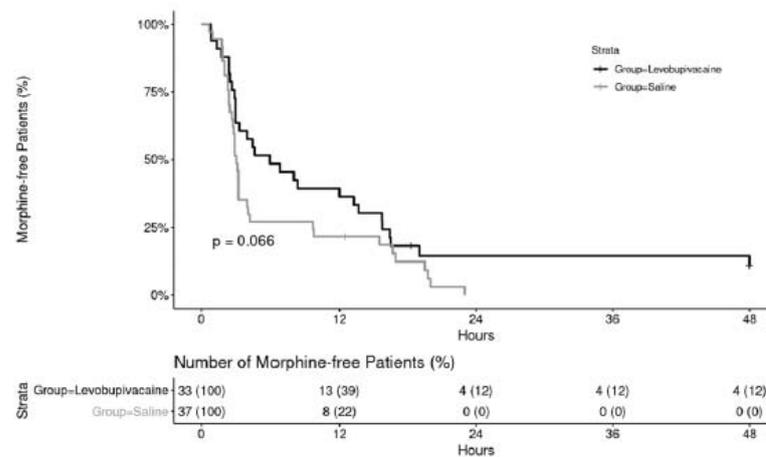


Figure 3. Kaplan-Meier log-rank test of morphine-free patients.

Adverse Effects and Patient Outcomes

There were no differences in opioid-related side effects (PONV, sedation, and pruritus) or other postoperative parameters, such as ability to sleep in lateral decubitus, sleep quality, patient satisfaction, time to first oral intake, first urination after removal of the urinary catheter, first flatus (positive peristalsis), first ambulation, and length of hospital stay.

There were no technique-related complications, such as local anesthetic systemic toxicity, wound infection, delayed or impaired wound healing, or catheter-related problems, such as leakage.

DISCUSSION

This clinical trial shows that continuous wound infusion of 0.35% levobupivacaine can reduce postoperative neural sensitization and morphine consumption, and can attenuate the endocrine-metabolic stress response without increasing the incidence of adverse events.

This is the first study to show that continuous wound infusion of levobupivacaine could reduce hyperalgesia. Nociceptors are an essential postoperative therapeutic target because blocking the trauma-induced proinflammatory response and nociceptive inputs at the site of nociceptor generation can prevent subsequent windup, central sensitization, and plasticity.²⁷ Hyperalgesia, a critical determinant of the intensity of postoperative pain and the onset of chronic postoperative pain,²⁷ negatively impacts the postoperative course and long-term outcomes.²⁸ However, secondary hyperalgesia has been the main end point in only 1 study to date,²⁹ and 2 studies^{22,30} evaluated this parameter as a secondary outcome; none of these studies reported any differences between the groups, possibly because they used ropivacaine at a lower

equivalent concentration^{22,29,30} or a different wound infiltration technique.³⁰

Our results with regard to reduced opioid consumption are particularly interesting, since opioids contribute to inflammation-induced hyperalgesia.²⁷ Previous studies using wound infusion of local anesthetic for postcesarean delivery pain relief have shown conflicting efficacy outcomes.⁵ These findings could be explained by the wide range of techniques used.⁵ Thus, the use of a local anesthetic with or without adjuvant, the type of catheter used, the site of catheter placement (subincisional or subfascial), the infusion technique (intermittent injection or continuous local anesthetic infusion), or the analgesic regimen can affect outcomes.^{31,32} Nevertheless, Adesope et al¹⁷ performed a meta-analysis of 21 trials to analyze the effectiveness of local anesthetic wound infusion in reducing opioid consumption and pain intensity after cesarean delivery. They concluded that this technique reduces opioid consumption but has a minimal effect on pain scores and does not reduce opioid-related side effects. Our results are in line with these findings. We chose to place the catheter under the fascia because this approach is associated with better analgesia compared to placement above the fascia, as confirmed in the aforementioned meta-analysis.¹⁷

Transmission of noxious stimuli to the dorsal horn of the spinal cord by primary afferent neurons can also be prevented with abdominal wall blocks. Several trials have assessed the analgesic efficacy of the transversus abdominis plane (TAP) block compared to local anesthetic wound infusion^{33,34} or infiltration.^{35,36} None found significant differences between these techniques; hence, their analgesic efficacy could be similar.⁷ However, Bollag et al³⁷ found that administering

ORIGINAL CLINICAL RESEARCH REPORT

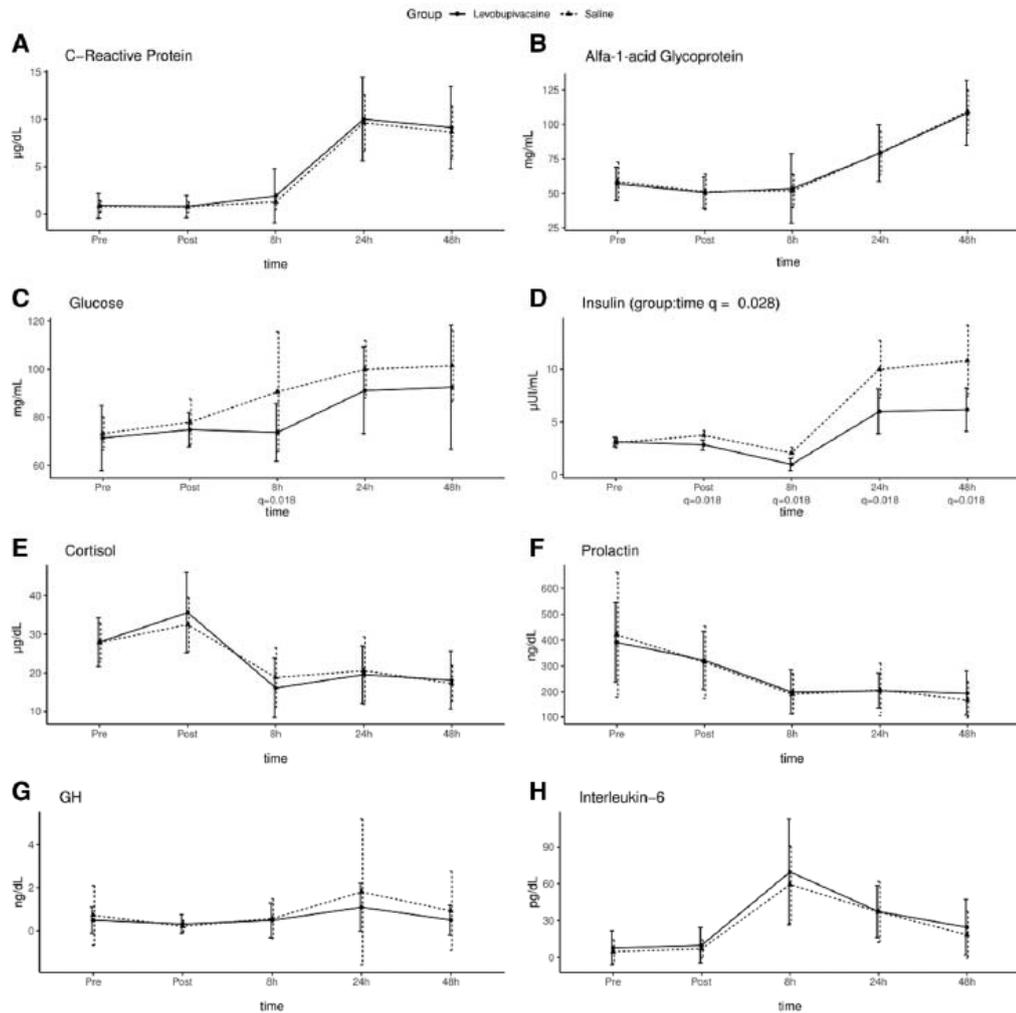


Figure 4. Endocrine-metabolic and inflammatory response to surgery. A, C-reactive protein. B, Alfa-acid glycoprotein. C, Glucose. D, Insulin. E, Cortisol. F, Prolactin. G, GH. H, Interleukin-6. *q* values <0.05: statistical significance. GH indicates growth hormone.

the TAP block with bupivacaine 0.375% alone or in combination with clonidine in a low-risk population receiving spinal anesthesia with morphine had no antihyperalgesic effect. This suggests that blocking the generation of action potentials could be more effective than attenuating their transmission.

The postoperative inflammatory response plays a critical role in the development of both acute and chronic postoperative pains.²⁷ Local anesthetics, in addition to blocking nociceptive input from surgical injury and inhibiting central sensitization, have intrinsic anti-inflammatory properties that modulate local, systemic, and spinal release of

inflammatory mediators.¹⁶ Hyperalgesia is closely associated with the surgery-induced inflammatory response^{28,38}; however, no significant differences in systemic inflammatory response markers were found between our groups. Our results are similar to Beaussier et al²⁹ in their study of ropivacaine preperitoneal wound infusion after laparoscopic colorectal surgery. However, insulin levels in our study were significantly lower in group L, showing good control of the postsurgical stress response. Carvalho et al³⁹ showed that continuous subcutaneous administration of bupivacaine affects the composition of wound mediators, leading to an overall

proinflammatory local response that could affect wound healing. We detected no macroscopic clinical signs of delayed or impaired wound healing at 6 months after surgery.

Most studies to date have limited their research to the first 48 hours after cesarean delivery, and the long-term impact of different analgesic regimens on persistent pain has not been studied.⁴⁰ In studies similar to ours,²⁹ the number of patients presenting persistent postoperative pain and persistent incisional pain did not differ between the groups. The most plausible explanation is the small sample size.

Our study has several limitations. Our results have limited generalizability to modern anesthetic practice in the absence of intrathecal morphine and scheduled acetaminophen. The sample size was calculated to detect significant differences relative to the primary outcome variable, but the trial was underpowered to determine the impact of the study technique on chronic pain and other long-term outcomes. The study population included a majority of patients at low risk for developing persistent postoperative pain. Likewise, due to budgetary constraints, we only partially evaluated the systemic inflammatory and metabolic response, and were unable to study the local response by determining levels of wound inflammatory mediators. Finally, to maximize comprehensiveness, we included too many comparisons and were ultimately forced to reject results to maintain a false-positive rate of <5%.

The use of levobupivacaine wound infusion provides adequate analgesia and appears to have few side effects. It could be an effective antihyperalgesic adjunct to improve acute pain and prevent persistent postoperative pain. Larger studies are needed to determine whether this strategy can help prevent persistent postoperative pain in at-risk women. ■■

DISCLOSURES

Name: Manuel Á. Gómez-Ríos, MD.

Contribution: This author helped with study design, patient recruitment, data collection, data interpretation, writing the first draft of the paper, and drafting the manuscript.

Name: Pastora Codesido-Barreiro, MD.

Contribution: This author helped perform cesarean deliveries and evaluated the surgical wound of all patients.

Name: Carmen Seco-Vilariño, MD, PhD.

Contribution: This author helped conduct the study monitoring.

Name: Marta Calvín-Lamas, MD, PhD.

Contribution: This author helped conduct the study monitoring.

Name: Federico Curt-Nuño, MD.

Contribution: This author helped in data acquisition.

Name: Laura Nieto-Serradilla, MD.

Contribution: This author helped in data acquisition.

Name: María T. Rabuñal-Álvarez, MD.

Contribution: This author helped conduct the study monitoring.

Name: Fernando Fernández-Rodríguez, MD, PhD.

Contribution: This author helped perform and validate the biochemical tests.

Name: Javier Peteiro-Cartelle, MD, PhD.

Contribution: This author helped perform and validate the biochemical tests.

Name: Ramón Pensado-Boo.

Contribution: This author helped perform and validate the biochemical tests.

Name: Germán Bou, MD, PhD.

Contribution: This author helped perform and validate the biochemical tests.

Name: Alberto Pensado-Castiñeiras, MD, PhD.

Contribution: This author helped supervise the manuscript.

Name: Rubén Casans-Francés, MD, PhD.

Contribution: This author helped with data analysis and critical revision of the manuscript.

This manuscript was handled by: Jill M. Mhyre, MD.

REFERENCES

1. Kainu JP, Sarvela J, Tiippana E, Halmesmäki E, Korttila KT. Persistent pain after caesarean section and vaginal birth: a cohort study. *Int J Obstet Anesth*. 2010;19:4–9.
2. Carvalho B, Cohen SE, Lipman SS, Fuller A, Mathusamy AD, Macario A. Patient preferences for anesthesia outcomes associated with cesarean delivery. *Anesth Analg*. 2005;101:1182–1187.
3. Lau C. Effects of stress on lactation. *Pediatr Clin North Am*. 2001;48:221–234.
4. Eisenach JC, Pan PH, Smiley R, Lavand'homme P, Landau R, Houle TT. Severity of acute pain after childbirth, but not type of delivery, predicts persistent pain and postpartum depression. *Pain*. 2008;140:87–94.
5. George R, Carvalho B, Butwick A, Inundación P. *Postoperative Analgesia, Chestnut's Obstetric Anesthesia: Principles and Practice*. Sixth Edition. In: Chestnut DH, Wong CA, Tsen LC. Elsevier, 2019:627–669.
6. Bollag L, Lim G, Sultan P, et al. Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology: Consensus statement and recommendations for enhanced recovery after cesarean. *Anesth Analg*. 2021;132:1362–1377.
7. Sultan P, Patel SD, Jadin S, Carvalho B, Halpern SH. Transversus abdominis plane block compared with wound infiltration for postoperative analgesia following cesarean delivery: a systematic review and network meta-analysis. *Can J Anaesth*. 2020;67:1710–1727.
8. Marcus H, Gerbershagen HJ, Peelen LM, et al. Quality of pain treatment after caesarean section: Results of a multi-centre cohort study. *Eur J Pain*. 2015;19:929–939.
9. McDonnell NJ, Keating ML, Muchatuta NA, Pavy TJ, Paech MJ. Analgesia after caesarean delivery. *Anaesth Intensive Care*. 2009;37:539–551.
10. Lovich-Sapola J, Smith CE, Brandt CP. Postoperative pain control. *Surg Clin North Am*. 2015;95:301–318.
11. Vermelis JM, Wassen MM, Fiddelers AA, Nijhuis JG, Marcus MA. Prevalence and predictors of chronic pain after labor and delivery. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010;23:295–299.
12. Badiola JJ. Can chronic pain be prevented? *Anesthesiol Clin*. 2016;34:303–315.
13. Ortner CM, Granot M, Richebé P, Cardoso M, Bollag L, Landau R. Preoperative scar hyperalgesia is associated with post-operative pain in women undergoing a repeat caesarean delivery. *Eur J Pain*. 2013;17:111–123.
14. Cassuto J, Sinclair R, Bonderovic M. Anti-inflammatory properties of local anesthetics and their present and potential clinical implications. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006;50:265–282.

ORIGINAL CLINICAL RESEARCH REPORT

15. Grosu I, Lavand'homme P. Continuous regional anesthesia and inflammation: a new target. *Minerva Anesthesiol.* 2015;81:1001–1009.
16. O'Neill P, Duarte F, Ribeiro I, Centeno MJ, Moreira J. Ropivacaine continuous wound infusion versus epidural morphine for postoperative analgesia after cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Anesth Analg.* 2012;114:179–185.
17. Adesope O, Ituk U, Habib AS. Local anaesthetic wound infiltration for postcaesarean section analgesia: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Anaesthesiol.* 2016;33:731–742.
18. Wieczorek PM. Regional analgesic techniques for postoperative cesarean section pain. *Int Anesthesiol Clin.* 2014;52:111–128.
19. Stubhaug A, Breivik H, Eide PK, Kreunen M, Foss A. Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1997;41:1124–1132.
20. Landau R, Kraft JC, Flint LY, et al. An experimental paradigm for the prediction of post-operative pain (PPOP). *J Vis Exp.* 2010;1671.
21. Lavand'homme P, De Kock M, Waterloos H. Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery. *Anesthesiology.* 2005;103:813–820.
22. Lavand'homme PM, Roelants F, Waterloos H, De Kock MF. Postoperative analgesic effects of continuous wound infiltration with diclofenac after elective cesarean delivery. *Anesthesiology.* 2007;106:1220–1225.
23. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain.* 2005;114:29–36.
24. Brunner E, Munzel U, Puri ML. Rank-score tests in factorial designs with repeated measures. *J Multivariate Analysis.* 1999;70:286–317.
25. Kraemer HC, Kupfer DJ. Size of treatment effects and their importance to clinical research and practice. *Biol Psychiatry.* 2006;59:990–996.
26. Storey JD. A direct approach to false discovery rates. *J R Stat Soc Series B Stat Methodol.* 2002;64:479–498.
27. Steyaert A, De Kock M. Chronic postsurgical pain. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2012;25:584–588.
28. Wilder-Smith OH, Arendt-Nielsen L. Postoperative hyperalgesia: its clinical importance and relevance. *Anesthesiology.* 2006;104:601–607.
29. Beaussier M, Parc Y, Guechot J, Cachanado M, Rousseau A, Lescot T; CATCH Study Investigators. Ropivacaine preperitoneal wound infusion for pain relief and prevention of incisional hyperalgesia after laparoscopic colorectal surgery: a randomized, triple-arm, double-blind controlled evaluation vs intravenous lidocaine infusion, the CATCH study. *Colorectal Dis.* 2018;20:509–519.
30. Christie JM, Chen GW. Secondary hyperalgesia is not affected by wound infiltration with bupivacaine. *Can J Anaesth.* 1993;40:1034–1037.
31. Campolo M, Molin D, Rawal N, Soldati A. Protocols to compare infusion distribution of wound catheters. *Med Eng Phys.* 2012;34:326–332.
32. Patel SD, Sharawi N, Sultan P. Local anaesthetic techniques for post-caesarean delivery analgesia. *Int J Obstet Anesth.* 2019;40:62–77.
33. Klases F, Bourgoin A, Antonini F, et al. Postoperative analgesia after caesarean section with transversus abdominis plane block or continuous infiltration wound catheter: a randomized clinical trial. TAP vs. infiltration after caesarean section. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2016;35:401–406.
34. Chandon M, Bonnet A, Burg Y, et al. Ultrasound-guided transversus abdominis plane block versus continuous wound infusion for post-caesarean analgesia: a randomized trial. *PLoS One.* 2014;9:e103971.
35. Tawfik MM, Mohamed YM, Elbadrawi RE, Abdelkhalek M, Mogahed MM, Ezz HM. Transversus abdominis plane block versus wound infiltration for analgesia after cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Anesth Analg.* 2017;124:1291–1297.
36. Telnes A, Skogvoll E, Lonnée H. Transversus abdominis plane block vs. wound infiltration in caesarean section: a randomised controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2015;59:496–504.
37. Bollag L, Richebe P, Siaulys M, Ortner CM, Gofeld M, Landau R. Effect of transversus abdominis plane block with and without clonidine on post-cesarean delivery wound hyperalgesia and pain. *Reg Anesth Pain Med.* 2012;37:508–514.
38. Matsuda M, Huh Y, Ji RR. Roles of inflammation, neurogenic inflammation, and neuroinflammation in pain. *J Anesth.* 2019;33:131–139.
39. Carvalho B, Clark DJ, Yeomans DC, Angst MS. Continuous subcutaneous instillation of bupivacaine compared to saline reduces interleukin 10 and increases substance P in surgical wounds after cesarean delivery. *Anesth Analg.* 2010;111:1452–1459.
40. Gewandter JS, Dworkin RH, Turk DC, et al. Research design considerations for chronic pain prevention clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain.* 2015;156:1184–1197.

9.6 ANEXO VI. Publicaciones durante el periodo de la Tesis.

9.6.1 *Publicaciones en Revistas Científicas*

1. Guia M, Alpay N, Gerardo A, Madney Y, Abdelrahim M, Saeed H, Harb H, Gonçalves G, Cabrita B, Alqahtani J, El-Khatib M, **Gómez-Ríos M**, Fakharian A, Ciobanu L, Karim HMR, Piervincenzi E, Scharffenberg M, Steiropoulos P, LeMaster W, Barjaktarevic I, Wittenstein J, Diaz-Abad M, Perren A, Nicolini A, Spadaro S, Garuti G, Petroianni A, Esquinas A. High-Flow Nasal Oxygen Therapy in Acute Hypoxemic Respiratory Failure: Concise Review on Technology and Initial Methodology. *Turk Thorac J.* 2021;22:494-500.
2. Abad-Gurumeta A, **Gómez-Ríos MÁ**. Dexmedetomidine and postoperative ileus. When sparing opioids is the key. *Minerva Anesthesiol.* 2022;88(1-2):3-5.
3. Zorrilla-Vaca A, Stone AB, Ripolles-Melchor J, Abad-Motos A, Ramirez-Rodriguez JM, Galan-Menendez P, Mena GE, Grant MC; Power Investigators Group (**Gómez-Ríos MÁ**). Institutional factors associated with adherence to enhanced recovery protocols for colorectal surgery: Secondary analysis of a multicenter study. *J Clin Anesth.* 2021;74:110378.
4. **Gómez-Ríos MÁ**, Gómez-Ríos D, Xu Z, Esquinas AM. Airway management in obese patients. *Braz J Anesthesiol.* 2021 May-Jun;71(3):305-306.
5. Serrano AB, Díaz-Cambronero Ó, Melchor-Ripollés J, Abad-Gurumeta A, Ramirez-Rodriguez JM, Martínez-Ubieto J, Sánchez-Merchante M, Rodriguez R, Jordá L, Gil-Trujillo S, Cabellos-Olivares M, Bordonaba-Bosque D, Aldecoa C; POWER Group (**Gómez-Ríos MÁ**). Neuromuscular blockade management and postoperative outcomes in enhanced recovery colorectal surgery: secondary analysis of POWER trial. *Minerva Anesthesiol.* 2021;87(1):13-25.
6. Somri M, Gaitini L, Gat M, Sonallah M, Paz A, **Gómez-Ríos MÁ**. Reply to: Supraglottic airway and aerosol generation: Reality or simulation? *Resuscitation.* 2021;159: S0300-9572(21)00013-7.
7. Somri M, Gaitini L, Galante D, Sanallah M, Hossein J, **Gómez-Ríos MÁ**. A simple method to prevent aerosol dispersion during Cardiopulmonary Resuscitation using supraglottic airway devices. *Resuscitation.* 2021;159:35-37.

8. **Gómez-Ríos MÁ**, Casans-Francés R. Airway Management in Critically Ill Adults. *Chest*. 2020;158(6):2711-2712.
9. Somri M, Gaitini L, Gat M, Sonallah M, Paz A, **Gómez-Ríos MÁ**. Cardiopulmonary Resuscitation during the COVID-19 pandemic. Do supraglottic airways protect against aerosol-generation? *Resuscitation*. 2020;157:123-125.
10. **Gómez-Ríos MÁ**, Casans-Francés R, Abad-Gurumeta A, Esquinas A. The role of videolaryngoscopy in airway management of COVID-19 patients. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2020;52(4):344-345.
11. López T, Sastre JA, **Gómez-Ríos MA**. Sphenopalatine block with lidocaine spray for treatment of obstetric postdural puncture headache. *J Clin Anesth*. 2021; 68:110069.
12. Garzón JC, Sastre JA, **Gómez-Ríos MÁ**, López T, Garzón-Sánchez A, Pandit JJ. Comparing the dynamics of changes in regional cerebral oxygen saturation with arterial oxygen partial pressure with two techniques of preoxygenation in healthy adults. *J Clin Anesth*. 2021; 68:110091.
13. Abad-Gurumeta A, Casans-Francés R, **Gómez-Ríos MÁ**. Postoperative neurocognitive disorders: unknowns to solve and work to do. *Minerva Anesthesiol*. 2020;86(9):908-909.
14. Sastre JA, López T, **Gómez-Ríos MA**, Garzón JC, Mariscal ML, Martínez-Hurtado E, Freire-Otero M, Redondo JM, Gómez G, Casalderrey-Rivas M; el Grupo de Estudio en ISR. Current practice of rapid sequence induction in adults: A national survey among anesthesiologists in Spain. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2020;67(7):381-390.
15. **Gómez-Ríos MÁ**, Casans-Francés R, Abad-Gurumeta A, Esquinas AM. Use of the video laryngoscopy in intensive care units. *Med Intensiva*. 2020 15: S0210-5691(20)30159-5.
16. **Gómez-Ríos MÁ**, Abad-Gurumeta A, Casans-Francés R, Esquinas AM. Safe extubation procedure of the difficult airway: "Think twice, act wise". *Minerva Anesthesiol*. 2020;86(8):802-804.
17. **Gómez-Ríos MÁ**, Casans-Francés R, Abad-Gurumeta A, Taboada-López E. Preventing Infection of Patients and Healthcare Workers Should Be the New Normal in the Era of Novel Coronavirus Epidemics: Comment. *Anesthesiology*. 2020;133(2):462-463.

18. Somri M, Gaitini L, Safadi A, Hossein J, Ebraheem N, Gat M, **Gómez-Ríos MÁ**. A prospective evaluation of the new Laryngeal Tube Suction-Disposable in paralyzed, anesthetized pediatric patients under pressure-controlled ventilation. *Minerva Anesthesiol.* 2020; 86:997-998.
19. Casans-Francés R, Feldheiser A, **Gómez-Ríos MA**, Muñoz-Alameda LE. Predicting acute postoperative pain by the qNOX score at the end of surgery. Comment on *Br J Anaesth* 2020; 124: 222-226. *Br J Anaesth.* 2020;124(5):e213-e214.
20. Ripollés-Melchor J, Abad-Motos A, Díez-Remesal Y, Aseguiolaza-Pagola M, Padin-Barreiro L, Sánchez-Martín R, Logroño-Egea M, Catalá-Bauset JC, García-Orallo S, Bisbe E, Martín N, Suárez-de-la-Rica A, Cuéllar-Martínez AB, Gil-Trujillo S, Estupiñán-Jiménez JC, Villanova-Baraza M, Gil-Lapetra C, Pérez-Sánchez P, Rodríguez-García N, Ramiro-Ruiz A, Farré-Tebar C, Martínez-García A, Arauzo-Pérez P, García-Pérez C, Abad-Gurumeta A, Miñambres-Villar MA, Sánchez-Campos A, Jiménez-López I, Tena-Guerrero JM, Marín-Peña O, Sánchez-Merchante M, Vicente-Gutiérrez U, Cassinello-Ogea MC, Ferrando-Ortolá C, Berges-Gutiérrez H, Fernanz-Antón J, **Gómez-Ríos MA**, et al. Association Between Use of Enhanced Recovery After Surgery Protocol and Postoperative Complications in Total Hip and Knee Arthroplasty in the Postoperative Outcomes Within Enhanced Recovery After Surgery Protocol in Elective Total Hip and Knee Arthroplasty Study (POWER2) [published online ahead of print, 2020 Feb 12]. *JAMA Surg.* 2020;155(4): e196024.
21. **Gómez-Ríos MÁ**, Casans-Francés R, Freire-Vila E, Sastre JA, López T, Garzón JC. A prospective evaluation of the Totaltrack video laryngeal mask in paralyzed, anesthetized obese patients. *J Clin Anesth.* 2020; 61:109688.
22. **Gómez-Ríos MÁ**, Casans-Francés R, Abad-Gurumeta A. Improving perioperative outcomes in the frail elderly patient. *Minerva Anesthesiol.* 2019; 85:1154-1156.
23. Somri M, Matter I, Gaitini LA, Safadi A, Hawash N, **Gómez-Ríos MÁ**. Fiberoptic-Guided and Blind Tracheal Intubation Through iLTS-D, Ambu® Auragain™, and I-Gel® Supraglottic Airway Devices: A Randomized Crossover Manikin Trial. *J Emerg Med.* 2019 [In press]

24. Ripollés-Melchor J, Abad-Motos A, Logroño-Egea M, Aldecoa C, García-Erce JA, Jiménez-López I, Cassinello-Ogea C, Marín-Peña O, Ferrando-Ortolá C, de la Rica AS, **Gómez-Ríos MA**, Sánchez-Martín R, Abad-Gurumeta A, Casans-Francés R, Mugarra-Llopis A, Varela-Durán M, Longás-Valián J, Ramiro-Ruiz Á, Cuellar-Martínez AB, Ramírez-Rodríguez JM, Calvo-Vecino JM. Postoperative Outcomes Within Enhanced Recovery After Surgery Protocol in Elective Total Hip and Knee Arthroplasty. POWER.2 Study: Study Protocol for a Prospective, Multicentre, Observational Cohort Study. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2019; 47:179-186.
25. Ripollés-Melchor J, Ramírez-Rodríguez JM, Casans-Francés R, Aldecoa C, Abad-Motos A, Logroño-Egea M, García-Erce JA, Camps-Cervantes Á, Ferrando-Ortolá C, Suarez de la Rica A, Cuellar-Martínez A, Marmaña-Mezquita S, Abad-Gurumeta A, Calvo-Vecino JM; POWER Study Investigators **Group for the Spanish Perioperative Audit and Research Network (REDGERM)**. Association Between Use of Enhanced Recovery After Surgery Protocol and Postoperative Complications in Colorectal Surgery: The Postoperative Outcomes Within Enhanced Recovery After Surgery Protocol (POWER) Study. *JAMA Surg.* 2019 [In press]
26. Casans-Frances R, Roberto-Alcácer A, **Gómez-Ríos MA**, Calvo-Vecino JM. The importance of trial sequential analysis in the evaluation of the results of a meta-analysis. *Minerva Anesthesiol.* 2019;85:342-343.
27. **Gómez-Ríos MA**, Freire-Vila E, Casans-Frances R, Pita-Fernandez S. The Totaltrack(TM) video laryngeal mask: an evaluation in 300 patients. *Anaesthesia.* 2019; 74:751-757.
28. Casans-Frances R, Roberto-Alcacer AT, Martinez-Mejia TA, **Gómez-Ríos MA**. Model of conversion of analogical fibroscope to digital wireless fibroscope. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2019; 66:235-236.
29. **Gómez-Ríos MA**, Freire-Vila E, Calvo-Vecino JM. Use of the Totaltrack VLM as a rescue device following failed tracheal intubation. *Eur J Anaesthesiol* 2019;36:237-239.
30. **Gómez-Ríos MA**, Sastre-Rincón JA, Mariscal-Flores M. Is direct laryngoscopy dead? Long live the video laryngoscopy. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2019;66:177-180.

31. Abad-Gurumeta A, **Gómez-Ríos MA**, Calvo-Vecino JM. Intravenous dexmedetomidine: can it modulate the effects of inflammation, or is it only an antinociceptive agent? *Minerva Anesthesiol* 2019;85:226-228.
32. Calvo Vecino JM, Casans Frances R, Ripolles Melchor J, Marin Zaldivar C, **Gómez Ríos MA**, Perez Ferrer A, Zaballos Bustingorri JM, Abad Gurumeta A. Clinical practice guideline. Unintentional perioperative hypothermia. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2018;65:564-588.
33. **Gómez-Ríos MA**, Abad-Gurumeta A, Casans-Frances R, Calvo-Vecino JM. Keys to optimizing operating room efficiency. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2019; 66:104-112.
34. **Gómez-Ríos MA**, Abad-Gurumeta A, Calvo-Vecino JM. Assessing nociception: steps towards intraoperative "full monitoring". *Minerva Anesthesiol* 2018;84:1123-1125.
35. Iglesias Gonzalez JL, **Gómez-Ríos MA**, Poveda Marina JL, Calvo-Vecino JM. Evaluation of the Airtraq video laryngoscope as a rescue device after difficult direct laryngoscopy. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2018;65:552-557.
36. **Gómez-Ríos MA**, Freire-Vila E, Abad-Gurumeta A, Barreto-Calvo P, Calvo-Vecino JM. Use of Totaltrack VLM as a rescue device after failed ventilation and tracheal intubation with LMA Fastrach in emergent difficult airways. *J Clin Anesth* 2019;52:29-30.
37. **Gómez-Ríos MA**, Casans-Frances R, Ripolles-Melchor J, Abad-Gurumeta A, Calvo-Vecino JM. Endotracheal intubation in the prehospital settings. *Am J Emerg Med* 2019; 37:771.
38. **Gómez-Ríos MA**, Calvo-Vecino JM. Airway management in a prehospital combat setting. *Am J Emerg Med* 2019; 37:349.
39. Abad-Gurumeta A, Abad-Motos A, **Gómez-Ríos MA**, Ripollés-Melchor J, Nozal-Mateo B, Salvachúa-Fernández R. Two nociception monitoring systems in gynecological surgery. Would they be useful to control surgery stress? A clinical case. *European Journal of Anaesthesiology*. 2019;36 e-Supplement 57.
40. Roberto-Alcácer A, Casans-Francés R, Feldheiser A, **Gómez-Ríos MA**, Abad-Gurumeta A, Calvo-Vecino JM. Effectiveness of prophylactic treatment with tranexamic acid in patients undergoing Transurethral resection for benign prostatic hyperplasia. A meta-analysis and trial sequential analysis. *European Journal of Anaesthesiology*. 2019;36 e-Supplement 57.

41. **Gómez-Ríos MA.** Difficult airway management and neuromuscular blockade. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2018;65:477-478.
42. **Gómez-Ríos MA.** Airway management in intensive care units. *Med Intensiva* 2019; 43:185-186.
43. **Gómez-Ríos MA,** Gaitini L, Matter I, Somri M. Guidelines and algorithms for managing the difficult airway. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2018; 65:41-48.
44. **Gómez-Ríos MA,** Silva-Carballal I, Freire-Vila E. Use of the TotalTrack VLM for endotracheal intubation in a patient with a giant thyroglossal duct cyst and airway compression. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2018; 37:615-616.
45. **Gómez-Ríos MA,** Bonome C. The totaltrack VLM: a novel video-assisted intubating laryngeal mask. *Minerva Anesthesiol* 2018;84:126-127.
46. **Gómez-Ríos MÁ,** Gómez-Ríos D. Continuous bilateral quadratus lumborum block after abdominal surgery. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2017;33:261-262.
47. **Gómez-Ríos MÁ,** Freire-Vila E, Gómez-Ríos D, Diéguez M. Use of the Totaltrack VLM in unexpected difficult airway in urgent caesarean section. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2018;65:62-63.
48. Martín-Mateos E, **Gómez-Ríos MÁ,** Freire-Vila E. Internal carotid artery dissection after laparoscopic surgery. *Braz J Anesthesiol.* 2017;68:315-317.
49. Izquierdo-González B, **Gómez-Ríos MÁ,** Freire-Vila E. Use of the TotalTrack VLM for emergent endotracheal intubation in predicted difficult airway with obstruction by expanding space-occupying lesions and reduced interincisor opening. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2017;64:415-418.
50. **Gómez-Ríos MÁ,** Marín-Zaldivar C, Gómez-Ríos D, Pensado Castiñeiras A. Multimodal Therapy for the Management of the Difficult Pediatric Airway. *Braz J Anesthesiol.* 2017;67:330.
51. **Gómez-Ríos MA,** Curt Nuño F, Barreto-Calvo P. Anesthetic management of an infant with giant abdominal neuroblastoma. *Braz J Anesthesiol* 2017;67:210-213.
52. **Gómez-Ríos MÁ.** Why to use peripheral nerve blocks in orthopedic surgery? *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2017;64:181-184.
53. **Gómez-Ríos MÁ,** Pinegger S, de Carrillo Mantilla M, Vizcaino L, Barreto-Calvo P, Paech MJ, Gómez-Ríos D, López Calviño B, Pensado-Castiñeiras A. Randomised crossover trial comparing the Airtraq®NT, McGrath®MAC and

- Macintosh laryngoscope for nasotracheal intubation of a simulated easy and difficult airway. *Braz J Anesthesiol* 2016;66:289-97.
54. **Gómez-Ríos MA**, Freire-Vila E, Kuczkowski KM, Pensado-Castiñeiras A. Comparison of sevoflurane administered through a face mask versus rectal thiopental sodium in children undergoing magnetic resonance imaging. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;30:437-441.
 55. **Gómez-Ríos MÁ**, Freire-Vila E., Martínez-Hurtado E. Use of the Totaltrack™ in unexpected difficult airway in urgent caesarean section. *European Journal of Anaesthesiology*. 2017; 34 e-Supplement 55.
 56. **Gómez-Ríos MÁ**, Martínez Hurtado E, Casans Francés R, Ripollés Melchor J, Abad Gurumeta A, Calvo Vecino JM. Video laryngoscopes (VL) versus fiberoptic bronchoscopy (FB) as a tool for orotracheal intubation. Systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis. *European Journal of Anaesthesiology*. 2017; 34 e-Supplement 55.
 57. Martín-Mateos E, Gómez-Ríos MÁ, Casans Francés R, Freire-Vila E. Internal carotid artery dissection after laparoscopic surgery. *European Journal of Anaesthesiology*. 2017; 34 e-Supplement 55.
 58. **Gómez-Ríos MÁ**, Freire-Vila E, Criado-Alonso MJ, Fernández-Goti MC Airtraq laryngoscope: Embracing video laryngoscopy. *Saudi J Anaesth* 2016;10:246-7.
 59. **Gómez-Ríos MÁ**, Gómez-Ríos D, Paech MJ. Managing diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Saudi J Anaesth* 2016;10:238-9.
 60. **Gómez-Ríos MA**, Freire-Vila E. Chronic cervical radicular pain: Time to tackle a new horizon. *Minerva Anesthesiol* 2016;82:380-2.
 61. **Gómez-Ríos MÁ**. Can fiberoptic bronchoscopy be replaced by video laryngoscopy in the management of difficult airway? *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2016;63:189-91.
 62. Errando CL, Vila M, García-Gregorio N, Pallardó-López M, Peris R, ..., **Gómez-Ríos MÁ (67)**, Estévez-González E, Vizcaíno-Martínez L, Izquierdo-González B, Pensado-Castiñeiras A, Díaz-Cambronero O, Pérez-Caballero P, Verdeguer S, Renart I, Esteve N, Mora C, Fabian D, Ferrer A, Romero O, Aguilera Celorrio LJ, Renedo Fernández A, Del Val MERINO A, Dulanto Zabala D, Freijo Guerrero J, Reyes Fierro A, Garutti Martínez I, DE LA Gala García F, Lajara Montell A, Piñeiro Otero P, González AM, Rabanal JM,

- Cimadevilla B, Bolado A, Alcón A, Balust J, Borrat X, Risco R, Caballero Á, Llauradó Paco S, Camprubí Sociats I, Sabaté Pes A, Caballero Milán M, Gratz Gamarra S, Robles Hernández D, Vila Sánchez M, Galán Cabezas A, Cañuelo Cordero M, Roldán Gordo EG, Martín Del Pozo Á, Camacho Navarro EM, Puente A, Serrano A, Pestaña D, Mazzinari G. Residual neuromuscular blockade in the postanesthesia care unit: observational cross-sectional study of a multicenter cohort. *Minerva Anesthesiol.* 2016;82:1267-1277.
63. **Gómez-Ríos MÁ**, Freire-Vila E, Vizcaíno-Martínez L, Estévez-González E. The Totaltrack™: an initial evaluation. *Br J Anaesth.* 2015 Nov;115:798-9.
 64. **Gómez-Ríos MA**, Gómez-Ríos D. Endotracheal intubation using the Airtraq optical laryngoscope when the glottis is off-center of the viewfinder: are the options of optimization exhausted? *Braz J Anesthesiol.* 2015;65:534-5.
 65. **Gómez-Ríos MA**, Gómez-Ríos D. Comment to article "Unintended intraoperative extubation in a patient with Treacher Collins syndrome: Usefulness of GlideScope® videolaryngoscope". *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2015;62:293-4.
 66. **Gómez-Ríos MA**. Continuous Bilateral TAP block after abdominal surgery. *Braz J Anesthesiol.* 2014; 64:447.
 67. Vizcaíno-Martínez L, **Gómez-Ríos MA**, López-Calviño B. General anesthesia plus ilioinguinal nerve block versus spinal anesthesia for ambulatory inguinal herniorrhapy. *Saudi J Anaesth.* 2014;8:523-8.
 68. Nistal-Nuño B, **Gómez-Ríos MÁ**. Case Report: Pneumocephalus after labor epidural anesthesia. *F1000Res.* 2014;3:166.
 69. **Gómez-Ríos MÁ**, Paech MJ. Continuous posterior TAP analgesia after laparoscopic colorectal surgery. *Anaesthesia.* 2014;69:1054-5.
 70. **Gómez-Ríos MA**. Evaluation and treatment of preoperative anxiety in children: are we doing what we should do? *Minerva Anesthesiol.* 2015; 81:113-5.
 71. **Gómez-Ríos MA**, Marco-Martín C, Gómez-Ríos D. [Comment to article "Difficult intubation with Airtraq® and fiberoptic bronchoscope in an awake patient with parapharyngeal abscess"]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2014;61:591-2.
 72. **Gómez-Ríos MA**, Paech MJ. Postoperative analgesia with transversus abdominis plane catheter infusions of levobupivacaine after major

- gynecological and obstetrical surgery. A case series. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2015;62:165-9.
73. **Gómez-Ríos MA.** Transversus abdominis plane catheter infusions after major abdominal surgery in morbidly obese patients. *Minerva Anesthesiol.* 2014; 80:746.
 74. **Gómez-Ríos MA.** Continuous transversus abdominis plane catheter technique for postoperative analgesia after abdominal surgery. *Anaesth Intensive Care* 2014; 42:265-6.
 75. **Gómez-Ríos MA,** Gómez-Ríos D, Fernández-Goti MC, Barreto-Calvo P. [A simple method for performing orotracheal intubation using the Airtraq optical laryngoscope in the pediatric airway when the glottis is off-center in the viewer.]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2014;61:404-6.
 76. **Gómez-Ríos MA,** Gómez-Ríos D. [Comments to article «Video laryngoscope Pentax-AWS(®), an alternative to intubation with fiber bronchoscope in awake patient with foreseen difficult airway»]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2013;60:599-600.
 77. **Gómez-Ríos MA,** Gómez-Ríos D. Successful combined use of the Airtraq optical laryngoscope DL and a preconfigured intubating stylet when the glottis is off-centre of the viewfinder. *Anaesth Intensive Care* 2013;41:808-10.
 78. **Gómez-Ríos MA,** Gómez-Ríos D. New airway devices in paediatric anaesthesia. *Indian J Anaesth* 2013;57:310-1.
 79. **Gómez-Ríos MA,** Gómez-Ríos D, Pinegger S. Comments on the article "Airtraq as a first-choice device for an infant with known difficult airway". *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2013;60:174-5.
 80. **Gómez-Ríos MA.** Trichobezoar and anaesthesia. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2013;60:482.
 81. **Gómez-Ríos MA,** López LR. Use of combination of rocuronium and sugammadex in heart transplant recipients. *Anaesth Intensive Care* 2012;40:903-4.
 82. **Gómez-Ríos MA,** Fernández-Goti MC. Pneumocephalus after Inadvertent Dural Puncture during Epidural Anesthesia. *Anesthesiology* 2013;118:444.
 83. Pinegger S, **Gómez-Ríos MA,** Vizcaíno L, Carillo M. [Delayed iatrogenic tracheal post-intubation rupture: A short review of the aetiopathology and treatment.]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2013;60:279-83.

84. **Gómez-Ríos MA**, Serradilla LN, Alvarez AE. Use of the TruView EVO2 laryngoscope in Treacher Collins syndrome after unplanned extubation. *J Clin Anesth* 2012;24:257-8.
85. **Gómez-Ríos MA**. Anaesthesia for non-cardiac surgery in a cardiac transplant recipient. *Indian J Anaesth* 2012;56:88-9.
86. **Gómez-Ríos MA**, Kuczkowski KM. Bilateral subdural intracranial hematoma after accidental dural puncture. *Anesthesiology* 2012;117:646.
87. **Gómez-Ríos MA**, Nieto-Serradilla L. Bilateral interhemispheric subdural hematoma after accidental lumbar puncture and epidural blood patch. *Arch Gynecol Obstet* 2012;286:531-2.
88. **Gómez-Ríos MA**. Comments on the article "Continuous infusion of local anesthetic at the site of the abdominal surgical wound for postoperative analgesia: a systematic review". *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2011;58:588-9; author reply 589.
89. Nieto Serradilla L, **Gómez-Ríos MA**, González Boubeta R. [Spontaneous hematoma of the liver in pregnancy]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2011;58:629.
90. **Gómez-Ríos MA**, Nieto-Serradilla L, Kuczkowski KM, Couceiro Naveira E. Gestational gigantomastia and anesthesia. *Anesthesiology* 2012;116:193.
91. **Gómez-Ríos MA**, Serradilla LN, Kuczkowski KM. Peripartum care of the parturient with Tourette's syndrome: more questions than answers. *J Perinat Med* 2011;39:741.
92. **Gómez Ríos MA**, Nieto Serradilla L. Author Reply. Facilitating combined use of an Airtraq optical laryngoscope and a fiberoptic bronchoscope in patients with a difficult airway. *Can J Anaesth*.2011;58:584-5.
93. **Gómez Ríos MA**, Nieto Serradilla L. Author reply. Nasotracheal intubation using the Airtraq optical laryngoscope in patients with a difficult airway. *Can J Anaesth* 2011;58:407-8.
94. **Gómez-Ríos MA**, Pérez Gil J, Ramos López L, López Sánchez M, López Alvarez S, Pensado Castiñeiras A. [Complications after rigid esophageal endoscopy and posterior insertion of a nasogastric tube]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2011;58:67.
95. Serradilla LN, **Gómez-Ríos MA**, Nicolás C, Ramón y Cajal L. Embolization before surgery of a large pedunculated submucosal myoma prolapsed into the vagina. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90:554-5.

96. **Gómez-Ríos MA**, Nieto Serradilla L. Combined use of an Airtraq® optical laryngoscope, Airtraq video camera, Airtraq wireless monitor, and a fiberoptic bronchoscope after failed tracheal intubation. *Can J Anaesth* 2011;58:411-2.
97. Nieto Serradilla L, **Gómez Ríos MA**. Peritonitis secundaria a perforación intestinal tras miomectomía histeroscópica. *Cir. May. Amb.* 2011; 16:43-44.
98. **Gómez-Ríos MA**, Nieto Serradilla L. [Comments on the letter "Pneumocephalus as a complication of accidental spinal puncture during epidural anesthesia"]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2010;57:603-4.
99. **Gómez-Ríos MA**, Serradilla LN. Use of the Airtraq® optical laryngoscope for nasotracheal intubation in predicted difficult airway management in oral surgery. *Can J Anaesth* 2010;57:1136-7.
100. **Gómez-Ríos MA**, Nieto Serradilla L. Manejo del dolor en la interrupción legal del embarazo.
101. **Gómez Ríos MA**, Vázquez Barreiro L, Nieto Serradilla L, Diz Gómez JC, López Alvarez S. [Efficacy of a continuous infusion of local anesthetic into the surgical wound for pain relief after abdominal hysterectomy]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2009;56:417-24.

9.6.2 *Libros*

Casos Clínicos en Anestesia Obstétrica. Book. Editor: **Manuel Ángel Gómez Ríos**. Madrid: Ed Elsevier; 2017 ISBN: 978-84-759-2808-1.

9.6.3 *Capítulos y Colaboraciones en Libros*

1. M. Varela, M. Echevarría, F. Bustos, **M. A. Gómez-Ríos**. Bloque quirúrgico. Libro Blanco de la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del dolor. 1ª edición. Madrid. ISBN:9798480391565.
2. **Gómez-Ríos MA**, José Alfonso Sastre, Teresa López. Algoritmos de manejo de la vía aérea difícil. Vía Aérea y Ventilación Mecánica. Madrid. Ed. Panamericana. 2021 [In press]
3. **Gómez-Ríos MA**, Alfredo Abad-Gurumeta, Rubén Casans-Francés. Planificación y realización de un proyecto de investigación clínica. Madrid. Ed. Panamericana. 2021 [In press]
4. José Alfonso Sastre, Teresa López, **Gómez-Ríos MA**. Manejo de la vía aérea en paciente con riesgo de estómago lleno. Madrid. Ed. Panamericana. 2021 [In press]
5. Teresa López, José Alfonso Sastre, **Gómez-Ríos MA**. Intubación de Secuencia Rápida. Uso de los sistemas de Oxigenación por Membrana Extracorpórea (ECMO) en la vía aérea difícil anticipada. Madrid. Ed. Panamericana. 2021 [In press]
6. Alfredo Abad-Gurumeta, **Gómez-Ríos MA**, Rubén Casans-Francés. Publicación de resultados. Medicina basada en la evidencia. Tipos de estudios de investigación. Madrid. Ed. Panamericana. 2021 [In press]
7. Úbeda-Iglesias A, **Gómez-Ríos MA**. Respiratory Care and Non Invasive Ventilation. Anesthesiology and Postoperative Medicine. Respiratory care in non invasive mechanical ventilatory support. principles and practice. AlAhmari MD, Esquinas AM. Nova Science Publishers. New York. 2021.
8. **Gómez-Ríos MA**, Úbeda-Iglesias A, Esquinas AM. Anesthesiology Pre-intubation and upper airways procedure. Respiratory care in non invasive

- mechanical ventilatory support. principles and practice. AlAhmari MD, Esquinas AM. Nova Science Publishers. New York. 2021.
9. de la Torre S.A., **Gómez-Ríos M.Á.**, Xu Z. (2020) Mortality and Prognosis of Older Patients During COVID-19 Pandemic. In: Vargas N., Esquinas A. (eds) Covid-19 Airway Management and Ventilation Strategy for Critically Ill Older Patients. Springer.
 10. Analgesia neuroaxial para el trabajo de parto. **Manuel A. Gómez-Ríos**, Enrique Freire-Vila.
 11. Anestesia para la cesárea. Patricia Lavand'homme, **Manuel A. Gómez-Ríos**.
 12. Manejo anestésico de la gestante con enfermedades endocrinas. Stephen H. Halpern, Amy K. Swinson, **Manuel A. Gómez-Ríos**.
 13. Enfermedad renal en el embarazo. Stephen M. Kinsella, Nicola K. Weale, **Manuel A. Gómez-Ríos**.
 14. Hemorragia postparto. **Manuel A. Gómez-Ríos**, Nimisha Patel
 15. Uterine atony and hemorrhagic shock in postoperative cesarean section. Compendium of clinical cases to residents CHUAC 2011. Lucía Fernández Menéndez. **Manuel Ángel Gómez Ríos**.
 16. Postoperative pain in ambulatory surgery. Updated in trometamol Dexketoprofen. López Álvarez S, **Gómez-Ríos MA**, Argente Navarro P. Editorial Glossa.
 17. "Postoperative pain management in orthopedic and trauma surgery." **Manuel Ángel Gómez Ríos**, Cristina Nogueira Negreira. Manual acute postoperative pain. ISBN: 97884-85395- 78-1.
 18. "New concepts in the management of acute postoperative pain." B. García Iglesias, S. López Álvarez **M. Gómez Ríos**. Editorial ARAN. ISBN: 978-84-92977-11-6.

9.6.4 *Revisor de revistas científicas*

The screenshot displays the Publons profile for Manuel Ángel Gómez-Ríos. The profile includes a circular profile picture, a name, a Web of Science ResearcherID (N-3302-2016), and a title: Postdoctoral Fellow - Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC). Key statistics are listed: 102 Publications, 322 Total Times Cited, an H-index of 8, and 144 Verified Reviews. A sidebar on the left offers navigation options: Summary, Metrics, Publications, and Peer review. The main content area, titled 'Verified reviews', lists 37 individual reviews, each with a journal logo, a count, the journal name, and a 'WOS' badge. The reviews are organized in two columns. At the bottom, it indicates 'Showing 37'.

PUBLICATIONS	TOTAL TIMES CITED	H-INDEX	VERIFIED REVIEWS
102	322	8	144

Count	Journal Name	WOS
35	Minerva Anestesiologica	WOS
19	Revista Española de Anestesiología	WOS
14	BMC Anesthesiology	WOS
9	Journal of Clinical Anesthesia	WOS
6	Journal of International Medical Res...	WOS
5	Pain Medicine	WOS
5	BMJ Case Reports	WOS
4	SAGE Open Medical Case Reports	WOS
4	BMJ Open	WOS
3	Medicina	WOS
3	International Journal of Surgery	WOS
3	Trends in Anaesthesia and Critical C...	WOS
3	Postgraduate Medicine	WOS
2	Chinese Medical Journal	WOS
2	Biomedicine & Pharmacotherapy	WOS
2	Medical Science Monitor	WOS
2	Clinical Case Reports	WOS
2	Resuscitation	WOS
2	Perioperative Care and Operating Room M...	WOS
2	Resuscitation Plus	WOS
1	Acta Anaesthesiologica Belgica	WOS
1	Anaesthesiology Intensive Therapy /...	WOS
1	Annals of Medicine	WOS
1	Biology	WOS
1	Biomedicines	WOS
1	Bosnian Journal of Basic Medical S...	WOS
1	Expert Review of Medical Devices	WOS
1	Healthcare	WOS
1	International Journal of Environmen...	WOS
1	Journal of Comparative Effectiveness...	WOS
1	Journal of Zhejiang University SCIE...	WOS
1	Life	WOS
1	Revista Colombiana de Anestesiología	WOS
1	Saudi Medical Journal	WOS
1	Scottish Medical Journal	WOS
1	Trials	WOS
1	World Journal of Surgical Oncology	WOS

Showing 37