

**FACULTA DE MEDICINA**  
**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**  
**Departamento de Cirugía**



**Dolor crónico postcesárea.**  
**Incidencia y factores de riesgo anestésicos y quirúrgicos.**

Autor de tesis: María Cristina Rodríguez Roca

Directores de tesis: Profesor Fernando Gilsanz Rodríguez

Doctor Nicolás Brogly

MADRID 2022

## **RESUMEN TESIS DOCTORAL: DOLOR CRÓNICO POSTCESÁREA. INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO ANESTÉSICOS Y QUIRÚRGICOS.**

La cesárea ha sido asociada a un síndrome doloroso crónico postoperatorio denominado dolor crónico postcesárea (DCPC). La incidencia del DCPC oscila entre el 6 y el 18% en los diferentes estudios. El objetivo principal de este estudio fue describir la incidencia de DCPC en el Hospital Universitario La Paz, así como describir sus características e identificar factores de riesgo demográficos, quirúrgicos y/o anestésicos.

Realizamos un estudio prospectivo descriptivo observacional mono-céntrico con pacientes intervenidas de cesárea urgente o programada en la maternidad del Hospital Universitario La Paz. Se reclutaron un total de 597 pacientes desde mayo de 2017 hasta septiembre de 2018. La información demográfica fue obtenida a través de la historia clínica y una entrevista personal. Los datos quirúrgicos y anestésicos fueron recogidos durante la cesárea directamente por el investigador. La información sobre el dolor y la analgesia postoperatoria se obtuvo al alta de la unidad de reanimación, a las 24 horas, a la semana, a los 3 y a los 12 meses de la cirugía a través del cuestionario de dolor neuropático de 2 ítems (DN2), la escala numérica del dolor (NRS) y el cuestionario BPI (*Brief Pain Inventory*).

Nuestra incidencia de DCPC fue del 6,2 % a los tres meses y del 1% a los 12 meses. A las 24 horas postoperatorias, la intensidad del dolor aumentó considerablemente con respecto al alta de Reanimación. Una semana después de la intervención un número importante de pacientes de nuestra cohorte refirió dolor al movimiento de intensidad significativa, con un NRS > 5. Este porcentaje disminuyó drásticamente a los 3 meses comparado con el periodo postoperatorio precoz. Tanto a los 3 como a los 12 meses después de la cesárea, todas las pacientes sólo consumían analgésicos de primer escalón de la Organización Mundial de la Salud. Todas las pacientes que cumplieron criterios de DCPC a los 3 meses después de la cirugía, declararon que el dolor tenía una influencia negativa en las actividades de su vida diaria. Un año después, el dolor no tuvo repercusión en la puntuación obtenida en el Cuestionario BPI (*Brief Pain Inventory*).

Se identificaron como factores de riesgo de DCPC a los 3 meses: una puntuación de dolor en movimiento mayor de 5/10 en la escala NRS (OR [95% CI]: 2,38 [1,233; 4,644]) una semana después de la cesárea y una puntuación de DN2 igual o mayor de 3 (OR [95% CI]: 3,586 [1,624; 8,048]) una semana después de la cesárea. La exteriorización uterina (OR [95% CI]: 2,969 [1,176; 7,791]) y la menor edad gestacional (DCPC: 36,9±3,4 semanas; no DCPC: 38,1±2,6 semanas; p=0,008) destacaron como factores de riesgo pre- e intra-operatorio de DCPC.

El DN2 >3, la exteriorización uterina y la edad gestacional fueron identificados como factores de riesgo independientes de DCPC en análisis multivariado.

## **ABSTRACT DOCTORAL THESIS: POST-CAESAREAN CHRONIC PAIN. INCIDENCE AND ANESTHETIC AND SURGICAL RISK FACTORS.**

Caesarean section (CS) has been associated with chronic postsurgical pain (CPSP). The reported incidence of CPSP after CS ranges from 6 to 18%. The aim of this study was to detect the incidence of CPSP after CS at La Paz University Hospital, describe its characteristics and identify demographic, surgical and/or anesthetic risk factors.

A prospective observational descriptive monocentric study was conducted La Paz University Hospital, including parturients intervened of urgent or scheduled CS. A total of 597 patients were enrolled from may 2017 to September 2018. Demographic information was obtained from clinical recording and personal interview. Surgical and anaesthetic data were assessed in the operation room by the investigator. The information concerning pain and postoperative analgesia was obtained at discharge from the Reanimation Unit, after 24 hours, 1 week, 3 months and 12 months after CS, using a Numeric rating scale (NRS), 2-questions Neurophatic Pain (DN2), and Brief Pain Inventory questionnaire (BPI).

The incidence of CPSP was of 6.2% at three months, and of 1% at 12 months. 24 hours after CS, the intensity of the pain increased considerably compared to pain at discharge from Reanimation Unit. One week after surgery, a significant number of patients in our cohort reported pain on movement of significant intensity, with an NRS > 5. This percentage decreased drastically at 3 months compared to the early postoperative period. Both at 3 and 12 months after caesarean section, all patients were only taking first-line pain medications (Classification of World Health Organization). All patients with criteria for PCPD at 3 months after surgery referred that pain had a negative influence on activities of daily living. One year later, pain had no impact on the score obtained on the Brief Pain Questionnaire.

The following risk factors for CPSP were identified: pain on movement with a score greater than 5/10 on the NRS scale after one week (OR [95% CI]: 2,38 [1,233; 4,644]), DN2 score equal to or greater than 3 one week after cesarean section (OR [95% CI]: 3,586 [1,624; 8,048]). The uterine exteriorization (OR [95% CI]: 2,969 [1,176; 7,791]) and a lower gestational age (CPSP: 36,9±3,4 weeks; no CPSP: 38,1±2,6 weeks; p=0,008) were also identified as pre- and intra-operative risk factors for CPSP.

A DN2>3, uterine exteriorization and gestational ages were identified as independent risk factors for CPSP in a multivariate analysis.

# AGRADECIMIENTOS

A **mis directores**, el Profesor Fernando Gilsanz, quien supo transmitirme desde el primer día la grandeza de mi especialidad y la importancia de la investigación en mi desarrollo profesional. Doctor Nicolás Brogly, quien me motivó para iniciar esta aventura. Siempre disponible cuando lo he necesitado, simplemente gracias.

A **mi familia del Hospital Universitario la Paz**, en especial gracias a Elena Gredilla, por guiarme desde que llegué al Hospital, por su eterna comprensión y cariño, al comienzo tutora y ahora amiga. A Eduardo Alonso, por ser simplemente maravilloso, a Blanca Martínez y Enrique Cánser por despertar en mi el interés de trabajar en el campo del dolor. A Emilia Guasch, por todos sus conocimientos, especialmente en el campo de la Obstetricia. A mis queridos Sergio Zurita, Lucía Serra, Elena Alvar, Almudena Martín y Mercedes Campos, por tantos momentos, tantos viajes y tantas risas. A Paula Pinedo, por su grandísima ayuda. A Marina Gimeno, Marian López, Mercedes López, Estíbaliz Alsina, Luis Díaz, Isabel Valbuena, Teresa Prim, Renato Schiraldi, Carla García... gracias a todos y cada uno de los compañeros con los que tengo el placer de trabajar, no solo del Hospital Maternal.

A Jesús Diez, por sus conocimientos estadísticos y por tanta paciencia para que yo los entendiera.

Gracias al equipo de ginecología, enfermería, auxiliares y matronas.

Y por supuesto gracias a todas las parturientas que han participado en este estudio.

## **A mi familia:**

A mi compañero de viaje, por apoyarme en todos mis proyectos, respetarme y quererme tal cual soy.

A mi madre, por tanto amor, por ser mi ejemplo a seguir y estar siempre ahí de manera incondicional.

A mi hermana, por ser mi referente y mi cómplice.

A mi padre, por creer siempre en mi.

A mis abuelos, por enseñarme tantas cosas de la vida. Soy lo que soy gracias a ellos.  
Agradeceré siempre cada minuto que estuvieron en mi vida.

A mi familia política, quienes son para mí una segunda familia en Madrid.

A mi niña, que llegó a mi vida para revolucionarlo todo y enseñarme lo que es realmente importante.

Gracias de todo corazón.

# TABLAS

TABLA 1: CARACTERÍSTICAS DEL DOLOR NOCICEPTIVO Y DEL DOLOR NEUROPÁTICO.....	Pág. 23
TABLA 2: PRINCIPALES CAMBIOS HORMONALES TRAS LA LESIÓN QUIRÚRGICA.....	Pág. 32
TABLA 3: RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DEL DOLOR POSTOPERATORIO.....	Pág. 46
TABLA 4: COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE DOLOR AGUDO Y CRÓNICO.....	Pág. 48
TABLA 5: INCIDENCIA DE DCP SEGÚN EL TIPO DE CIRUGÍA. ....	Pág. 50
TABLA 6: RECEPTORES LOCALIZADOS EN FIBRAS AFERENTES PRIMARIAS Y SUS LIGANDOS DE ORIGEN NEURONAL Y NO NEURONAL.....	Pág. 54
TABLA 7: PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON DOLOR POSTQUIRÚRGICO PERSISTENTE.....	Pág. 66
TABLA 8: CLASIFICACIÓN LUCAS. NIVEL DE URGENCIA.....	Pág. 82
TABLA 9: COMPARACIÓN DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES.....	Pág. 94
TABLA 10: FACTORES RELACIONADOS CON EL DCPC.....	Pág. 116
TABLA 11: DATOS ANTROPOMÉTRICOS.....	Pág. 138
TABLA 12: ANTECEDENTES PERSONALES.....	Pág. 139
TABLA 13: EMBARAZO ACTUAL Y ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS. ....	Pág. 139
TABLA 14: CARACTERÍSTICAS E INCIDENCIA DEL DOLOR POSTCESÁREA AL ALTA DE REANIMACIÓN, A LAS 24 HORAS, UNA SEMANA Y TRES MESES TRAS LA CESÁREA.....	Pág. 140
TABLA 15: INTENSIDAD DEL DOLOR AL ALTA DE LA REANIMACIÓN.....	Pág. 142
TABLA 16: INTENSIDAD DEL DOLOR A LAS 24 HORAS DE LA CIRUGIA.....	Pág. 143
TABLA 17: DN2 A LAS 24 HORAS.....	Pág. 143
TABLA 18: INTENSIDAD DEL DOLOR A LA SEMANA DE LA CIRUGIA.....	Pág. 144
TABLA 19: DN2 A LA SEMANA.....	Pág. 144
TABLA 20: INTENSIDAD DEL DOLOR 3 MESES TRAS CIRUGÍA.....	Pág. 145
TABLA 21: DN2 A LOS 3 MESES.....	Pág. 146
TABLA 22: INTENSIDAD DEL DOLOR 12 MESES TRAS CIRUGÍA.....	Pág. 146
TABLA 23: REQUERIMIENTOS ANALGÉSICOS.....	Pág. 147
TABLA 24: ALCANCE DE LA INTERFERENCIA PERCIBIDA EN LAS ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA DE LAS PACIENTES AFECTADAS POR DCPC.....	Pág. 149
TABLA 25: DOLOR NEUROPÁTICO PRECOZ.....	Pág. 150

TABLA 26: FACTORES DEMOGRÁFICOS Y ASOCIACIÓN CON DOLOR CRÓNICO 3 MESES TRAS CESÁREA.....	Pág. 151
TABLA 27: ANTECEDENTES PERSONALES Y ASOCIACIÓN CON EL DOLOR CRÓNICO 3 MESES TRAS CESÁREA. ....	Pág. 152
TABLA 28: INTENSIDAD DEL DAP Y ASOCIACIÓN CON DOLOR CRÓNICO 3 MESES TRAS CESÁREA.....	Pág. 153
TABLA 29: ASPECTOS ANESTÉSICOS Y ASOCIACIÓN CON DOLOR CRÓNICO 3 MESES TRAS CESÁREA.....	Pág. 154
TABLA 30: ASPECTOS ANESTÉSICOS Y ASOCIACIÓN CON DOLOR CRÓNICO 3 MESES TRAS CESÁREA.....	Pág. 155
TABLA 31: FÁRMACOS INTRAOPERATORIOS Y ASOCIACIÓN CON DOLOR CRÓNICO 3 MESES TRAS CESÁREA.....	Pág. 156
TABLA 32: REGRESIÓN LOGÍSTICA.....	Pág. 157
TABLA 33: COMPARACIÓN DEMOGRÁFICA CON OTROS ESTUDIOS DCPC....	Pág. 160
TABLA 34: COMPARACIÓN DE INCIDENCIAS DE LOS PRINCIPALES ESTUDIOS DE DCPC.....	Pág. 163

## FIGURAS

FIGURA 1: VÍAS DE NOCICEPCIÓN ASCENDENTES.....	Pág. 27
FIGURA 2: INTERACCIONES ENTRE LOS SISTEMAS CORTICOTRÓPICO, GONADOTRÓPICO Y NORADRENÉRGICO.....	Pág. 33
FIGURA 3: MEDIADORES DE LA SENSIBILIZACIÓN PERIFÉRICA.....	Pág. 52
FIGURA 4: SENSIBILIZACIÓN CENTRAL Y PERIFÉRICA.....	Pág. 56
FIGURA 5: PREVENCIÓN DOLOR CRÓNICO.....	Pág. 78
FIGURA 6: CESÁREA POSTMORTEM.....	Pág. 79
FIGURA 7: FOTOGRAFÍA DE MAX SÄNGER.....	Pág. 80
FIGURA 8: ABORDAJES ABDOMINALES PARA LA REALIZACIÓN DE LA CESÁREA.....	Pág. 84
FIGURA 9: APERTURA DEL PERITONEO.....	Pág. 85
FIGURA 10: APERTURA UTERINA.....	Pág. 86
FIGURA 11: EXTRACCIÓN FETAL.....	Pág. 86
FIGURA 12: EXTRACCIÓN DE LA PLACENTA.....	Pág. 87
FIGURA 13: HISTERORRAFIA.....	Pág. 87
FIGURA 14: CUESTIONARIO DN2.....	Pág. 129
FIGURA 15: DIAGRAMA RESUMEN DEL ESTUDIO.....	Pág. 132
FIGURA 16: DIAGRAMA DE FLUJO.....	Pág. 137
FIGURA 17: EVOLUCIÓN DEL DOLOR CON EL TIEMPO: AL ALTA, 24H, 1 SEMANA, 3 MESES, 12MESES.....	Pág. 141

## GRÁFICOS

GRÁFICO 1: CURVA DE ROC.....	Pág. 158
------------------------------	----------



# **ANEXOS**

ANEXO 1 APROBACIÓN COMITÉ DE ÉTICA.....	Pág. 211
ANEXO 2: HOJA DE INFORMACIÓN PARA LA PACIENTE.....	Pág. 212
ANEXO 3: HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	Pág. 214
ANEXO 4: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS.....	Pág. 215
ANEXO 5: INVENTARIO BREVE MODIFICADO DE DOLOR FORMULARIO ABREVIADO .....	Pág. 218

# ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	Pág. 18
1.1 DOLOR POSTQUIRÚRGICO.....	Pág. 20
1.1.1 Definición.....	Pág. 20
1.1.2 Clasificación y características del dolor.....	Pág. 22
1.1.3 Fisiopatología. Bases anatómicas, fisiológicas y biológicas de la sensibilidad y de la nocicepción.....	Pág. 25
1.1.3.1. Sistema periférico. Los nociceptores.....	Pág. 25
1.1.3.2. Vías de nocicepción.....	Pág. 27
1.1.3.3. Centros superiores del dolor.....	Pág. 29
1.1.3.4. Modulación de la transmisión nociceptiva.....	Pág.30
1.1.4 Factores relacionados con el dolor postquirúrgico.....	Pág. 36
1.1.4.1 Factores quirúrgicos.....	Pág. 36
1.1.4.2 Factores anestésicos.....	Pág. 37
1.1.4.3 Otros.....	Pág. 38
1.1.5 Valoración y diagnóstico del dolor postquirúrgico.....	Pág. 40
1.1.6 Recomendaciones actuales de estrategias de cuidado del dolor agudo postoperatorio.....	Pág. 44
1.1.7 Dolor crónico postquirúrgico.....	Pág. 47
1.1.7.1 Definición.....	Pág. 47
1.1.7.2 Epidemiología.....	Pág. 49
1.1.7.3 Mecanismos de cronificación.....	Pág. 50
1.1.7.3.1 Hiperalgnesia primaria.....	Pág. 51
1.1.7.3.2 Hiperalgnesia secundaria.....	Pág. 55
1.1.7.4 Clasificación y semiología.....	Pág. 58

1.1.7.5	Factores relacionados.....	Pág. 59
1.1.7.5.1	Preoperatorios.....	Pág. 59
1.1.7.5.2	Intraoperatorios.....	Pág. 62
1.1.7.5.3	Postoperatorios.....	Pág. 65
1.1.7.6	Escalas de valoración.....	Pág. 67
1.1.7.7	Tratamiento farmacológico.....	Pág. 69
1.1.7.8	Tratamiento no farmacológico.....	Pág. 71
1.1.7.9	Prevención.....	Pág. 72
1.1.7.9.1	Analgesia sistémica.....	Pág. 74
1.1.7.9.2	Analgesia regional.....	Pág. 77
1.1.7.9.3	Medidas no farmacológicas.....	Pág. 77
1.2	CESÁREA.....	Pág. 79
1.2.1	Epidemiología.....	Pág. 79
1.2.2	Indicaciones de cesárea. Nivel de urgencia.....	Pág. 82
1.2.3	Técnica quirúrgica.....	Pág. 83
1.2.4	Técnica anestésica.....	Pág. 89
1.2.4.1	Anestesia neuroaxial.....	Pág. 89
1.2.4.2	Anestesia general.....	Pág. 97
1.2.5	Tratamiento analgésico.....	Pág. 102
1.2.6	Dolor crónico post-cesárea.....	Pág. 107
1.2.6.1	Definición.....	Pág. 107
1.2.6.2	Incidencia.....	Pág. 107
1.2.6.3	Mecanismos causales.....	Pág. 110
1.2.6.4	Factores relacionados con el DCPC.....	Pág. 111
1.2.6.4.1	Factores de riesgo quirúrgicos.....	Pág. 111

1.2.6.4.2	Factores de riesgo anestésicos.....	Pág. 113
1.2.6.4.3	Otros factores.....	Pág. 113
1.2.6.5	Prevención del dolor crónico post-cesárea.....	Pág. 116
2.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	Pág. 123
2.1	Hipótesis.....	Pág. 123
2.2	Objetivos.....	Pág. 123
2.2.1	Objetivo principal.....	Pág. 123
2.2.2	Objetivos secundarios.....	Pág. 123
3.	METODOLOGÍA.....	Pág. 125
3.1	Diseño del estudio.....	Pág. 125
3.1.1	Tipo de estudio.....	Pág. 125
3.1.2	Consideraciones éticas y legales.....	Pág. 125
3.1.3	Criterios de inclusión y exclusión.....	Pág. 126
3.1.4	Parámetros estudiados.....	Pág. 126
3.1.4.1.	Parámetros generales.....	Pág. 126
3.1.4.2.	Parámetros médicos y obstétricos.....	Pág. 126
3.1.4.3.	Parámetros prequirúrgicos.....	Pág. 127
3.1.4.4	Parámetros intraoperatorios.....	Pág. 127
3.1.4.5	Parámetros postoperatorio inmediato.....	Pág. 128
3.1.4.6	Parámetros postoperatorio tardío.....	Pág. 130
3.1.4.7	Complicaciones.....	Pág. 131
3.1.5.	Financiación.....	Pág. 131
3.2	Cronograma del estudio.....	Pág. 132

3.2.1 Lugar del ensayo.....	Pág. 133
3.2.2 Procedimiento.....	Pág. 133
3.2.3 Protocolo de analgesia.....	Pág. 133
3.2.4 Seguimiento y recogida de datos.....	Pág. 134
3.3 Cálculo del tamaño muestral y análisis de los datos.....	Pág. 135
3.3.1 Cálculo del tamaño muestral.....	Pág. 135
3.3.2 Recogida de los datos.....	Pág. 135
3.3.3 Análisis estadístico de los datos .....	Pág. 135
3.3.4 Presentación de los resultados.....	Pág. 136
4. RESULTADOS.....	Pág. 137
4.1. Inclusión de los pacientes en el estudio.....	Pág. 137
4.2. Estudio descriptivo de los datos.....	Pág. 138
4.2.1. Parámetros antropométricos.....	Pág. 138
4.2.2. Antecedentes personales.....	Pág. 138
4.2.3.Datos obstétricos.....	Pág. 139
4.2.4. Incidencia de DCPC.....	Pág. 140
4.2.5. Características del dolor postoperatorio.....	Pág. 140
4.2.6. Necesidades analgésicas.....	Pág. 147
4.2.7. Calidad de vida. Escala BPI.....	Pág. 148
4.3. Comparación de los datos.....	Pág. 150
4.3.1. Dolor neuropático precoz. Escala DN2.....	Pág. 150
4.3.2. Factores demográficos.....	Pág. 150
4.3.3. Antecedentes personales.....	Pág. 151

4.3.4. Factores relacionados con el dolor agudo postoperatorio.....	Pág. 152
4.3.5. Factores anestésicos.....	Pág. 153
4.3.6. Factores quirúrgicos.....	Pág. 154
4.3.7. Factores intraoperatorios.....	Pág. 155
4.4. Modelo de Regresión Logística.....	Pág. 157
5. DISCUSIÓN.....	Pág. 159
5.1. Población estudiada.....	Pág. 159
5.2. Análisis de incidencia.....	Pág. 161
5.3. Características del dolor y necesidades analgésicas.....	Pág. 164
5.4. Calidad de vida.....	Pág. 166
5.5. Dolor neuropático.....	Pág. 167
5.6. Aspectos obstétricos.....	Pág. 169
5.7. Intensidad del dolor.....	Pág. 171
5.8. Aspectos anestésicos.....	Pág. 172
5.9. Aspectos quirúrgicos.....	Pág. 174
5.10. Modelo predictivo de dolor crónico postcesárea: curva ROC.....	Pág. 175
6. FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	Pág. 178
7. CONCLUSIONES.....	Pág. 179
8. ACTIVIDAD CIENTÍFICA RELACIONADA.....	Pág. 181
9. BIBLIOGRAFÍA.....	Pág. 182

## **ABREVIATURAS**

ACTH: Hormona adrenocorticotropa

A $\delta$ : Adelta

AINES: Antiinflamatorios no esteroideos

AL: Anestésico local

ALE: Anestésico Local Epidural

AMP: *American Pain Society*

ANI: *Analgesia Nociception Index*

AP: Antecedentes personales

APS: *American Pain Society*

ATP: Trifosfato de Adenosina

ASA: *American Society of Anesthesiologists Score*

AUC: Área Bajo la Curva.

BPI: Cuestionario Breve de dolor/ Brief Pain Inventory

CAD: Cuestionario de Afrontamiento ante el dolor crónico

CID: Clasificación internacional de las Enfermedades

CDE: Cuestionario de Dolor en Español

CMA: Concentración Mínima Alveolar

COX: Ciclo-oxigenasa

CRH: Hormona liberadora de corticotropina

CSE: Técnica combinada espinal-epidural

DAP: Dolor Agudo Postoperatorio

DC: Dolor crónico

DCPC: Dolor crónico postcesárea

DE: Desviación estándar

DN2: Cuestionario de dolor neuropático 2 items

DN4: Cuestionario de dolor neuropático 4 items

EEG: Electroencefalograma

EMG: Electromiograma

ENA: Escala Numérica Análoga del dolor

ERAS: *Enhance Recovery After Surgery*

ERAC: *Enhance Recovery After Cesarean*

ESP: *Erector Spinae Plane*

EVA Escala Visual Analógica

EVERA: Escala Verbal Análoga del dolor

FIO<sub>2</sub>: Fracción inspirada de oxígeno

GABA: ácido  $\gamma$ -aminobutírico

HBI: *Heart Beat Interval*

IASP: *International Association for de study of pain*

IH: Iliohipogástrico

II: Ilioinguinal

IMC Índice de masa corporal

IV: Intravenosa

LANNS: Signos y síntomas neuropáticos de Leeds

LCR: Líquido cefalorraquídeo

NACS *Neurologic and Adaptive Capacity Status*

NICE: *National Institute for Health and Clinical Excellence*

NMDA N-Metil-D-Aspartato

NOL : *Nociception Level*

NPQ: *Neuropathic Pain Questionnaire*



NRS: Escala Numérica del dolor/ *Numeric Rating Scale*

O2: Oxígeno

OMS: Organización Mundial de la Salud

PAG: Sustancia gris periacueductal

PPGA: Amplitud de la onda de Pulso Pletismográfica

PRST: *Blood Pressure, Heart Rate, Sweating, Tear*

*QL block: Quadratus Lumborum block*

ROC: *Receiver Operating Characteristic*

*RSS: Rapid sequence spinal*

SDC: Sin dolor crónico

SNC: Sistema nervioso central

SNP: Sistema nervioso periférico

SNS: Sistema Nervioso Simpático

SOAP: Sociedad Americana de Anestesia Obstétrica y Perinatología

SOE: Sistema Opioide Endógeno

*SPI: Surgical Plethysmographic Index*

TAP Plano Transverso del Abdomen

TCC: Terapia cognitiva conductual

TENS Estimulación eléctrica transcutánea

UR: Unidad de Reanimación

WHYMPI: Inventario Multidimensional del dolor West Haven-Yale

# 1. INTRODUCCIÓN

La Real Academia Española define el dolor como una “sensación molesta y aflictiva de una parte del cuerpo por causa interior o exterior”<sup>1</sup>. A esta definición, aparentemente simple y sencilla, sabemos que le acompaña una gran cantidad de aspectos inespecíficos y variables. El dolor no sólo afecta a la esfera física de un organismo si no que también influye en la esfera psicológica y social<sup>2</sup> y puede desaparecer de forma espontánea o perdurar en el tiempo más allá de los 3 meses de duración después de su aparición, definiéndose como una enfermedad crónica en sí misma a partir de este momento.

Los procedimientos quirúrgicos son el mecanismo causal de muchos de los casos de dolor crónico que se diagnostican en nuestro sistema de salud. Su incidencia es muy variable entre un 5 y un 80%, con cifras muy dispares según los estudios y sobre todo según el tipo de cirugía.<sup>3</sup>

Como con otras patologías quirúrgicas, en los últimos años, el síndrome de dolor crónico asociado a la realización de la cesárea ha sido el objeto de varias investigaciones. Aunque este síndrome aparece con menor frecuencia que en otras cirugías, el alto número de cesáreas que se realizan cada año hace que el porcentaje de mujeres posiblemente afectadas pueda ser considerable. En efecto, la cesárea es la intervención quirúrgica mayor más frecuente y representa más del 20% de los partos en muchos países de altos ingresos<sup>4</sup>. Las mejoras en las técnicas e indicaciones de la cesárea, así como los progresos en el campo de la anestesia, han permitido el desarrollo de una obstetricia más segura a lo largo del último siglo. La disminución de la morbi-mortalidad tanto de gestantes como de neonatos, así como de las complicaciones graves o potencialmente graves han permitido que nuevas áreas de investigación en anestesia obstétrica se orienten hacia la mejora del confort y recuperación postparto.

El adecuado control del dolor en el periodo periparto es uno de los principales objetivos del anestesiólogo en obstetricia, pero las consecuencias a medio-largo plazo de un control inadecuado de éste están aún por precisar. Datos recientes de la literatura vinculan diferentes aspectos del periodo perioperatorio como el dolor prequirúrgico, la

duración de la intervención o la anestesia general, con la persistencia de un dolor tardío que puede interferir con la adecuada evolución y la pronta recuperación de la madre.<sup>5</sup>

El dolor crónico post cesárea (DCPC) es un síndrome de descripción relativamente reciente, ya que los primeros estudios comenzaron a publicarse en el año 2000. Los artículos son escasos, incluyen un número de pacientes limitado y/o carecen de una metodología suficientemente idónea como para sacar conclusiones fiables. De igual modo, la mayoría de ellos no han tenido en cuenta numerosos factores que pueden influir y contribuir al desarrollo del DCPC, como la técnica quirúrgica o anestésica aplicada, el protocolo analgésico o los antecedentes previos de dolor o de cirugía abdominal entre otros. Los trabajos que analizaron estos parámetros lo hicieron de forma parcial, extrapolaron datos de otros artículos no diseñados específicamente para el estudio del DCPC o fueron estudios retrospectivos.<sup>3</sup>

En nuestro centro, referencia a nivel nacional en anestesia obstétrica, no se detecta de forma rutinaria esta complicación de la cesárea, por lo que actualmente no disponemos de datos que nos indiquen el número de pacientes que desarrollan DCPC.

En cambio, el tratamiento periparto del dolor está protocolizado en nuestro centro y es muy reproducible, lo que permite estudiar cohortes de pacientes homogéneas en estudios observacionales amplios.

## 1.1. DOLOR POSTQUIRÚRGICO

### 1.1.1. Definición

El dolor ha acompañado al hombre desde siempre. Si analizamos el origen de la palabra “*pain*” (dolor en inglés) podemos observar que deriva de “*poena*” en latín, que significa castigo. Mientras que la palabra paciente deriva de “*patior*” en latín, que significa el que aguanta o soporta sufrimiento o dolor<sup>6</sup>.

El dolor es uno de los términos médicos más difíciles de definir por los diferentes aspectos que lo componen, tanto objetivos como subjetivos. Una de sus mejores definiciones es probablemente aquella que fue recientemente actualizada en 2020 por la “*International Association for the Study of Pain*” (IASP)<sup>7</sup> que describe el dolor como una **“Experiencia sensorial y emocional desagradable asociada o similar a la asociada a una lesión tisular real o potencial”**.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce que el dolor es un problema de salud pública mundial que requiere un abordaje completo, tanto en el paciente oncológico como no oncológico. Más que un simple síntoma, el dolor es una comorbilidad grave que afecta e influye en la respuesta de los pacientes al tratamiento médico y quirúrgico, en la evolución clínica y la calidad de vida.

El dolor postquirúrgico se define como un conjunto de diversas experiencias sensoriales, emocionales y mentales desagradables, asociadas con respuestas autonómicas, endocrino-metabólicas, fisiológicas y conductuales que se producen después de una cirugía o por complicaciones de ésta<sup>8</sup>. Más del 80% de los pacientes sometidos a una cirugía informaron de padecer dolor postoperatorio, acorde a una encuesta realizada por Apfelbaum et al.<sup>9</sup> en el año 2003 en los Estados Unidos. El 30% de los pacientes experimentaron un dolor leve tras la cirugía, el 30% un dolor moderado y el 40% un dolor intenso. Las cirugías asociadas con el dolor más intenso fueron las cirugías torácica, abdominal, lumbar y las cirugías de huesos largos.

Este mismo estudio reveló que el propio dolor no sólo supone una incomodidad para el paciente, si no que también se relaciona con una recuperación más tardía, la aparición de un mayor número de complicaciones como el íleo paralítico, la atelectasia pulmonar, la neumonía, los fenómenos tromboembólicos (por una menor movilización), la hiperglucemia o una mayor tasa de infecciones<sup>9</sup>. En pacientes mayores el mal control del dolor se relacionó incluso con mayor incidencia de delirio postoperatorio<sup>10</sup>. A largo plazo, Kehlet et al.<sup>11</sup> describieron entre un 10 y un 50% de casos de dolor crónico postquirúrgico, dependiendo del tipo de cirugía. De estos pacientes, entre un 2 y un 10% fueron afectados por un dolor intenso.

Además de las consecuencias para los mismos pacientes, esta complicación del tratamiento quirúrgico-anestésico tiene impacto sobre el sistema sanitario, ya que se traduce en una mayor estancia hospitalaria y un mayor impacto económico<sup>12</sup>. Por lo que el DCP es un síndrome importante de detectar, diagnosticar y tratar para prevenir su aparición o sus complicaciones a largo plazo.

### **1.1.2. Clasificación y características del dolor**

Existen varios sistemas de clasificación del dolor. La Organización Mundial de la Salud (OMS) publica la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CID). En el caso del dolor, siguiendo las recomendaciones de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP), el CID-11 establece 7 categorías que veremos más adelante.

Además de estos sistemas de clasificación taxonómica se pueden establecer diferentes grupos atendiendo a las diferentes características del dolor:

- **Duración:** Según su duración, el dolor puede ser clasificado en dolor agudo o crónico. El **dolor agudo** se debe a una lesión de tejidos, enfermedades o disfunción de vísceras o músculos. Tiene una duración inferior a 3-6 meses y remite al desaparecer la causa de la lesión. Se considera un mecanismo de defensa. En cambio, el **dolor crónico**, es aquel dolor que persiste más allá de 3-6 meses a pesar de la desaparición de las causas que lo originaron. Hay que tener en cuenta que un dolor inicialmente agudo, puede convertirse en dolor crónico si se prolonga en el tiempo<sup>13</sup>.
- **Fisiopatología:** En función de los mecanismos fisiopatológicos el dolor puede caracterizarse como dolor nociceptivo, neuropático o psicógeno. **Tabla 1.** El **dolor nociceptivo** (somático o visceral) es un dolor que aparece después de un estímulo objetivable que produce una lesión de órganos somáticos o viscerales. Es lo que consideraríamos un dolor “normal”, secundario a la activación de un sistema sensorial específico. Si por el contrario el dolor se produce por una lesión o enfermedad que afecta al sistema nervioso central o periférico, se define como un **dolor neuropático**. Por último, el dolor **psicógeno** es quizás el más difícil de definir porque no resulta de una estimulación nociceptiva ni neuronal, sino de una causa psíquica como puede ser la depresión, la ansiedad, o bien puede ser el resultado de un dolor orgánico, con una intensificación psicógena desproporcionada<sup>14</sup>.

**TABLA 1: CARACTERÍSTICAS DEL DOLOR NOCICEPTIVO Y DEL DOLOR NEUROPÁTICO.**

<b>NOCICEPTIVO</b>		<b>NEUROPÁTICO</b>
Dolor “fisiológico”		Dolor “patológico”
Esperable/Predecible		Impredecible
Presencia de estímulo doloroso		Puede aparecer en ausencia de estímulo doloroso
Proporcional a la intensidad del estímulo		Sin proporción con la intensidad de la lesión
Respuesta al tratamiento generalmente homogénea		Respuesta al tratamiento generalmente heterogénea
Alta prevalencia		Baja prevalencia
<b>SOMÁTICO</b>	<b>VISCERAL</b>	Alteración de las vías nociceptivas a nivel periférico o central.
Nociceptores periféricos: Piel, músculos, ligamentos, articulaciones, huesos	Lesión órganos	
No síntomas vegetativos	Síntomas vegetativos con frecuencia.	
Localizado en la zona lesionada	Difuso. Puede aparecer como dolor referido	
		Generalmente correlacionados con dermatomas.

**TABLA 1:** Características del dolor nociceptivo y del dolor neuropático<sup>13</sup>.

- **Etiología:** Oncológico o no oncológico, dependiendo de si su origen es una patología maligna.
- **Sistema afectado:** Puede afectar al sistema nervioso o el sistema musculoesquelético o ambos.
- **Intensidad:** Generalmente se suele diferenciar entre dolor: leve, moderado o intenso atendiendo a la clasificación de la escala numérica del dolor graduada del 0 al 10, siendo cero la ausencia del dolor y 10 el peor dolor imaginable. No hay unanimidad en los estudios sobre el umbral que define los diferentes niveles de intensidad del dolor<sup>15</sup>.
- **Localización:** Diferencia si se trata de un dolor **localizado**, circunscrito a una zona anatómica concreta e identificable o si por el contrario es un dolor **difuso**.



### **1.1.3. Fisiopatología. Bases anatómicas, fisiológicas y biológicas de la sensibilidad y de la nocicepción.**

El dolor es un mecanismo de defensa naturalmente presente en el ser humano que permite la transmisión de estímulos nocivos periféricos hasta el sistema nervioso central (SNC) de forma que pueda localizar la señal y generar una respuesta precoz para reducir el daño. Hablamos de sensibilidad cuando una excitación en un punto cualquiera del organismo alcanza un centro nervioso y consigue en éste una respuesta<sup>16</sup>. Se puede diferenciar una sensibilidad superficial (tacto, dolor y temperatura) y una sensibilidad profunda (ósea, muscular, tendinosa y articular).

Se han propuesto numerosas teorías que tratan de explicar el fenómeno doloroso, como la **teoría de la especificidad** (el dolor siempre se debe a la activación secuencial de neuronas específicas encargadas de la transmisión nociceptiva)<sup>17</sup>, **la teoría del patrón** (niega la existencia de vías específicas de la transmisión nociceptiva y explica el fenómeno por la aparición de patrones espacio-temporales transmitidos por cadenas neurosensoriales no específicas)<sup>17</sup> o la **teoría de la puerta de entrada** publicada por Ronald Melzack y Patrick Wall<sup>18</sup> (esta visión más avanzada de la transmisión del dolor introduce la intervención de un mecanismo de control por parte de los centros superiores, los cuales modulan la transmisión de la sensación dolorosa aumentándola o minimizándola). Ninguna de estas teorías es capaz de explicar satisfactoriamente por separado la variedad de respuesta al estímulo doloroso. Además, esta complejidad se ve incrementada por la inclusión del tálamo, el sistema límbico, el hipotálamo o la corteza cerebral en las vías de transmisión del mensaje nociceptivo, ya que modulan el dolor añadiendo aspectos conductuales y afectivos<sup>17</sup>.

#### **1.1.3.1. Sistema periférico: Los receptores del dolor / los nociceptores.**

Por receptor se entiende toda aquella estructura capaz de detectar diferentes estímulos y transmitirlos al sistema nervioso central modificando su umbral de percepción para una clase de excitación, bien aumentándolo o disminuyéndolo. Existen receptores sensoriales que responden a cambios electromagnéticos (receptores

retinianos), químicos (quimiorreceptores), de presión (mecanorreceptores) o de temperatura (termorreceptores)<sup>19</sup>.

Los nociceptores son receptores que responden ante lesiones tisulares. Carecen de una estructura histológica bien definida. Se localizan a nivel subepidérmico y parecen depender de las terminaciones nerviosas libres de las fibras mielínicas finas A-delta ( $A\delta$ ) y de las fibras C-amielínicas, pertenecientes a los extremos de las ramificaciones dendríticas de las neuronas de los ganglios raquídeos o de los pares craneales. Ambas son fibras de pequeño diámetro. La estimulación de las fibras  $A\delta$  provoca un dolor rápido, bien localizado y de corta duración. La estimulación de las fibras C produce un dolor difuso, poco localizado y más persistente. Los nociceptores de la cara y el cuello van por las ramas del nervio trigémino y alojan sus cuerpos celulares en el ganglio de Gasser<sup>20</sup>.

La respuesta de los nociceptores es irregular o ausente ante estímulos que no alcanzan el umbral mínimo para ser discernidos por el organismo como un estímulo doloroso. Este umbral depende de cada individuo y de la zona estimulada<sup>21</sup>.

Los transductores moleculares unidos a las fibras  $A\delta$  y C se activarán ante estímulos nocivos. Esta activación se produce gracias a la apertura y el cierre de canales iónicos que inducen cambios en la permeabilidad de la membrana celular, generando así un potencial de acción que se transmite de las fibras primarias aferentes hasta el asta dorsal de la médula<sup>21</sup>. Existen varios canales iónicos de membrana, los canales de sodio voltaje dependientes, los canales de potasio, los canales de calcio y los canales iónicos controlados por ligandos. Estos últimos son:

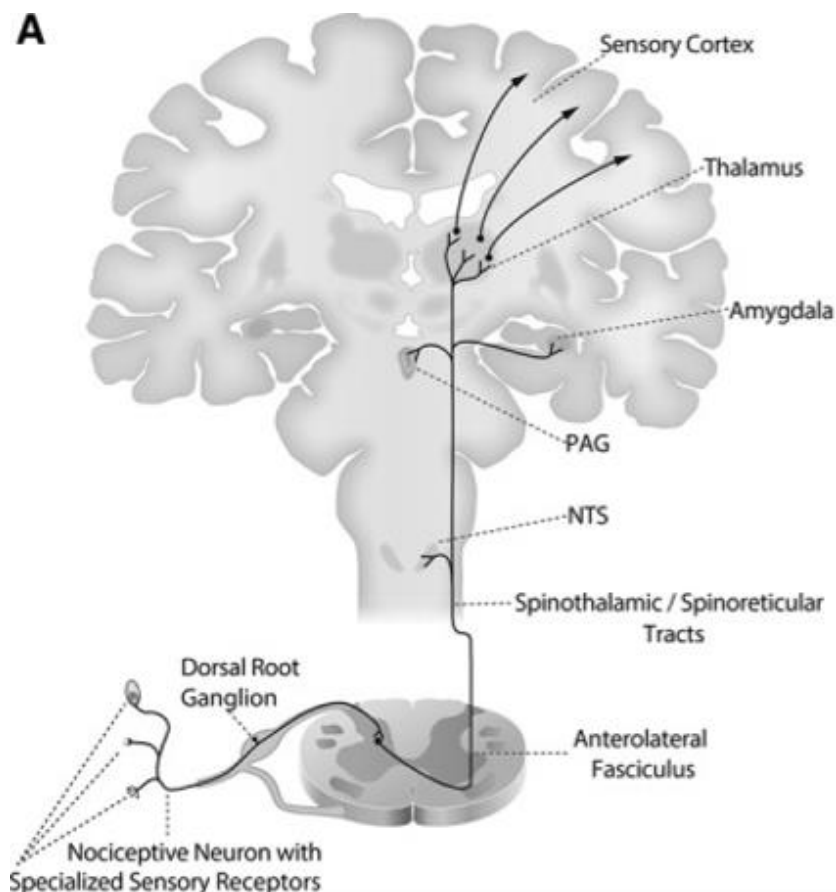
- Los detectores de ácido (ASIC): Se activan por la disminución del pH.
- Los canales iónicos TRP (potencial de receptor transitorio) son detectores moleculares que responden a estímulos térmicos y químicos. Dentro de esta familia se han identificado 3 canales: TRPV1, TRPM8 y TRPA1<sup>22</sup>. Uno de los receptores TRP más estudiados como diana para el tratamiento del dolor es el TRPV1. Se encuentra localizado tanto a nivel periférico como central. Localmente estimula la liberación de neurotransmisores y neuropéptidos que alteran las cascadas de señalización intracelulares y de manera general modula

la descarga de potenciales de acción desde el sistema nervioso periférico (SNP) al SNC<sup>23</sup>.

### 1.1.3.2. Vías de nocicepción.

Los mensajes sensitivos periféricos llegan a la médula a través de un nervio periférico que penetra en la médula (raíz posterior) o en el encéfalo a través de un par craneal. Sus fibras se distribuyen y se produce la independencia y separación de las vías de la sensibilidad. **Figura 1.**

**FIGURA 1: VÍAS DE NOCICEPCIÓN ASCENDENTES.**



**FIGURA 1: Vías de nocicepción ascendentes.** NTS: Núcleo del tracto solitario. PAG: Sustancia gris periacueductal (*periaqueductal gray*). RVC: Médula Ventral Rostral<sup>24</sup>.

En conjunto, las vías de la sensibilidad reciben el nombre de vías ascendentes, ya sean superficiales o profundas. Se componen de tres neuronas, en el caso del mensaje sensitivo nociceptivo éstas son:

**Primera neurona:** El cuerpo de esta neurona se sitúa en el ganglio raquídeo de la raíz dorsal espinal o en el ganglio trigémino. La prolongación central entra en la médula formando la parte lateral de la raíz posterior y su prolongación ascendente va a terminar en la segunda neurona. Su prolongación periférica se relaciona con los receptores nociceptivos.

**Segunda neurona (espino o bulbotalámica):** Su cuerpo celular se encuentra en los núcleos sensitivos del bulbo o del asta posterior de la médula. Su prolongación central alcanza el tálamo, mientras que su prolongación periférica hace sinapsis con la prolongación que procede del ganglio espinal.

Las neuronas de la segunda neurona componen los fascículos espinotalámicos: los axones de sus neuronas cruzan la línea media por la comisura blanca anterior y ascienden contralateralmente. Una vez que han cruzado la línea media constituyen el fascículo espinotalámico lateral y terminan en la tercera neurona.

**Tercera neurona:** está situada en el tálamo, en el núcleo ventral posterolateral. Desde el núcleo ventral posterolateral sale la proyección cortical.

Esta estructura anatómica de las vías de transmisión del dolor explica el fenómeno de **dolor referido**, que hace referencia al dolor que se percibe en una localización diferente del sitio donde se originó el estímulo. Por ejemplo, ante una isquemia miocárdica, el paciente puede percibir un dolor en el brazo izquierdo o incluso en la parte superior del abdomen. Se han propuesto cuatro mecanismos fisiológicos para explicar el dolor referido<sup>25</sup>:

- actividad de los nervios simpáticos: las fibras aferentes simpáticas que se activan ante episodios de dolor y/o isquémicos entran en la médula espinal y conectan con las células del tracto espinotalámico de las vías ascendentes. La excitación de las células del tracto espinotalámico puede contribuir al dolor referido<sup>26</sup>.
- ramificación periférica de los nociceptores aferentes primarios: un mismo cuerpo neuronal puede tener ramificaciones en diferentes zonas anatómicas, lo que puede contribuir a la elaboración de un dolor referido<sup>27</sup>.
- proyección de convergencia: una sola célula de la médula espinal recibe impulsos nociceptivos tanto de los órganos internos como de los nociceptores

procedentes de la piel y los músculos, por lo que el cerebro puede interpretar éste como el origen del estímulo<sup>25</sup>.

- **facilitación de convergencia:** la actividad de reposo de las neuronas de la médula espinal que reciben información de una región somática se amplifica o facilita la activación en la médula espinal de neuronas correspondientes a la actividad de los nociceptores de otra región del cuerpo<sup>25</sup>.

Esto es importante a la hora del diagnóstico y la exploración del dolor.

### 1.1.3.3. Centros superiores del dolor

Distintas zonas del encéfalo intervienen en la interpretación multimodal del dolor: por un lado, se produce la percepción en sí del estímulo nocivo, que se asienta en parte, sobre la actividad cortical de las áreas somatosensoriales parietales. Pero existe una modulación que depende de cambios de tipo afectivo, conductual y emocional. Muchos de los centros cerebrales que participan en la transmisión y modulación del dolor como el núcleo medio ventrolateral del tálamo, la formación reticular del tallo encefálico o el cortex, son de extrema importancia en el mantenimiento de la consciencia de los individuos y relacionan la analgesia con la inconsciencia y amnesia de la anestesia general<sup>24</sup>.

Estas zonas implicadas en la interpretación multimodal del dolor son:

**El hipotálamo:** El papel del hipotálamo en el dolor parece estar relacionado con la producción de estímulos aferentes hacia la sustancia gris periacueductal (PAG) y con el aspecto comportamental<sup>28</sup>.

**El tálamo:** Es un conjunto de núcleos diencefálicos donde confluyen todas las vías sensitivas aferentes (a excepción de la olfatoria). Los núcleos talámicos implicados en el dolor son el núcleo ventroposterolateral y los núcleos intralaminares y paralaminares. El tálamo actúa de filtro regulador de las aferencias nociceptivas hacia el córtex cerebral y genera interconexiones homolateralmente entre la corteza y estructuras inferiores como el hipotálamo o el sistema límbico, para actuar de modo eficaz de acuerdo con la respuesta elaborada a nivel cortical<sup>28</sup>.

**El sistema límbico:** Interviene en el control de la conducta, los impulsos emocionales (respuesta emotiva, centros de placer, conducta sexual, agresividad) y en la formación de la memoria<sup>28</sup>.

**El córtex cerebral:** Es el centro final de las aferencias nociceptivas y el principal responsable de las respuestas frente al dolor, ya sea a nivel perceptivo, afectivo, mnésico y víscero-hormonal<sup>28</sup>.

**Lóbulo temporal:** La porción ínfero-interna del lóbulo temporal sustenta el componente mnésico-cognitivo del dolor<sup>29</sup>.

#### 1.1.3.4. Modulación de la transmisión nociceptiva

Cualquier intervención quirúrgica supone una lesión de estructuras anatómicas de mayor o menor extensión. Esta lesión se traduce clínicamente en un dolor postoperatorio conocido como dolor agudo postoperatorio (DAP). La lesión de los tejidos que se produce durante la cirugía activa los nociceptores que se encuentran a nivel periférico. Desde este nivel, la información se transmite hasta el SNC. Pero en este proceso no sólo interviene el sistema nervioso, también tiene un especial protagonismo el sistema inmune, a través de la liberación de IL-1, IL-6, IL-8 y TNF- $\alpha$ , que se asocia a la activación del sistema humoral y del sistema neuroendocrino.

El dolor puede modularse de forma exógena (tratamientos médicos, cirugía) o endógena mediante la aplicación de otro estímulo doloroso más intenso o en caso de estrés elevado (lucha, competición). Esta modulación se produce con mecanismos de inhibición o de excitación, generalmente a nivel medular, cuyo balance final determina la magnitud y duración de las sensaciones dolorosas<sup>30</sup>:

**La Inhibición descendente** es un mecanismo de inhibición supraespinal de la transmisión dolorosa espinal, con origen en la PAG, y final en el asta posterior de la médula espinal<sup>31</sup>. Otras dos vías de inhibición tienen como origen neuronas de la médula rostro ventral que inhiben a las neuronas del asta dorsal y circuitos locales de la propia asta dorsal.

**La excitación descendente** actúa aumentando la excitabilidad de neuronas espinales mediante una retroalimentación positiva entre la médula y el bulbo raquídeo que mantienen la actividad de las vías nociceptivas más allá del tiempo de aplicación del

estímulo nociceptivo. Interviene en los incrementos de la sensación dolorosa, de hiperreflexia espinal y de actividad vegetativa.

**El sistema noradrenérgico** actúa mediante la noradrenalina, sintetizada tanto a nivel neural (principalmente en el troncoencéfalo) como extra-neural. Está involucrada en la modulación de la transmisión nociceptiva y en el control del dolor. Este mecanismo de defensa minimiza el dolor, facilitando la huida ante una amenaza. Actúa a través de los adrenoceptores  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ . A nivel de la médula espinal, la noradrenalina liberada por las vías descendentes atenúa el dolor mediante la acción inhibitoria de los adrenoceptores  $\alpha_{2a}$  en los terminales centrales de los nociceptores aferentes primarios (inhibición presináptica), por acción directa sobre neuronas reveladoras del dolor espinal a través de los receptores  $\alpha_2$  (inhibición postsináptica) y por activación  $\alpha_1$  de interneuronas inhibitorias. También actúa a nivel de las interneuronas excitatorias<sup>32</sup>. Desde el *locus ceruleus*, núcleo del sistema noradrenérgico implicado en el control cardiovascular, la vigilancia, el estrés, la alarma y la emoción, se envían proyecciones a nivel del córtex, tálamo, amígdala, PAG, hipotálamo e hipocampo.

### **Regulación hormonal noradrenérgica: flujo neuro-endocrino-hormonal.**

Las principales fuentes de catecolaminas periféricas dependen de la liberación local de noradrenalina por las fibras simpáticas postganglionares y de la liberación sistémica por la médula suprarrenal. El **eje hipotálamo-hipofisario-adrenal**, que a su vez está formado por los ejes corticotrópico, gonadotrópico y noradrenérgico es activado por la cirugía y el dolor. Estos sistemas hormonales están estrechamente relacionados, produciendo un flujo neuro-endocrino-hormonal. Esto explica que, ante un traumatismo o una cirugía, el organismo genera una respuesta que incluye una activación del SNS, una respuesta endocrina al estrés y cambios inmunológicos y hematológicos<sup>33</sup>. (**Tabla 2**).

A nivel hipotalámico se produce la secreción de hormona liberadora de corticotropina (CRH), la cual estimula la liberación de adrenocorticotropina (ACTH) en la hipófisis. Ésta viaja hasta las glándulas suprarrenales, produciendo un aumento de cortisol sanguíneo. Un sistema de retrocontrol hace que este aumento del cortisol plasmático disminuya la liberación de ACTH.

**TABLA 2: PRINCIPALES CAMBIOS HORMONALES TRAS LA LESIÓN QUIRÚRGICA.**

GLÁNDULA ENDOCRINA	HORMONAS	CAMBIO
Pituitaria anterior	ACTH	Aumenta
	Hormona de crecimiento	Aumenta
	TSH	Puede aumentar o disminuir
	FSH y LH	Puede aumentar o disminuir
Pituitaria posterior	AVP	Aumenta
Corteza suprarrenal	Cortisol	Aumenta
	Aldosterona	Aumenta
Páncreas	Insulina	A menudo disminuye
	Glucagón	Por lo general pequeños aumentos
Tiroides	Tiroxina, Triyodotironina	Disminución

**TABLA 2:** Principales cambios hormonales tras la lesión quirúrgica. ACTH, hormona adrenocorticotrófica (corticotropina); AVP, arginina vasopresina; FSH, hormona estimulante del folículo; LH, hormona luteinizante; TSH, hormona estimulante de la tiroides<sup>33</sup>.

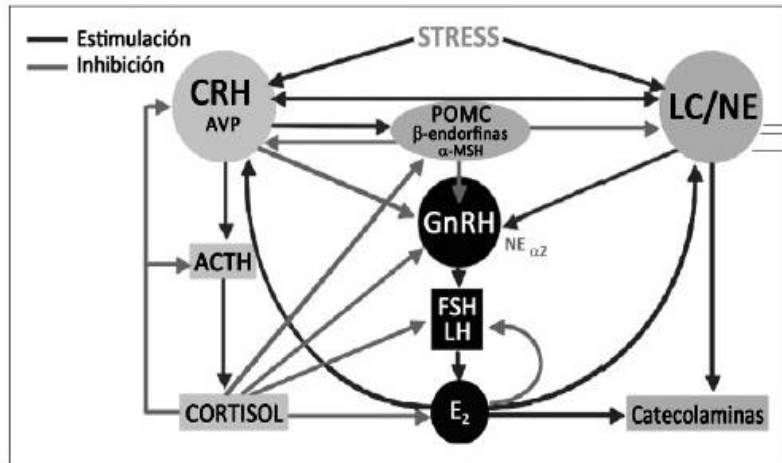
Entre los efectos sistémicos del cortisol, el aumento del uso de ácidos grasos y triglicéridos, el aumento de la glucemia y liberación de proteínas desde el músculo juegan un papel importante en la reparación intrínseca de los tejidos lesionados (los dos últimos principalmente)<sup>34</sup>. En la hipófisis posterior la secreción de arginina vasopresina tiene efectos sobre el riñón. En el páncreas se libera glucagón mientras



que la secreción de insulina puede estar disminuida. En general el organismo entra en un estado catabólico para aportar sustratos y fuentes de energía<sup>33</sup>.

El dolor y la lesión quirúrgica también activan el sistema nervioso simpático (SNS) que aumenta la liberación de catecolaminas. Una activación mantenida en el tiempo puede traducirse en taquicardia, vasoconstricción, hipertensión arterial e isquemia en diferentes órganos: cardíaco, intestinal, renal entre otros. Las sustancias adrenérgicas también tienen una acción sobre el sistema inmunológico<sup>34</sup>. Las citocinas son proteínas de bajo peso molecular producidas por leucocitos activados, fibroblastos y células endoteliales, como respuesta temprana a la lesión tisular<sup>35</sup>. Después de una cirugía mayor las principales citocinas liberadas son la interleucina-1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y la IL-6. La IL-6 es la principal responsable de inducir los cambios sistémicos de respuesta de fase aguda<sup>33</sup>. **Figura 2.**

**FIGURA 2: INTERACCIONES ENTRE LOS SISTEMAS CORTICOTRÓPICO, GONADOTRÓPICO Y NORADRENÉRGICO.**



**FIGURA 2: Interacciones entre los sistemas corticotrópico, gonadotrópico y noradrenérgico.** LC/NE: locus coeruleus-noradrenalina; HPGn: eje gonadotropo de la mujer; GnRH: *Gonadotropin RH* (hormona liberadora de gonadotropina). POMC: Proopiomelanocortina. FSH: Hormona folículo estimulante; LH: Hormona luteinizante<sup>34</sup>.

Esta fase aguda incluye: fiebre, granulocitosis, producción de proteínas de fase aguda (PCR, fibrinógeno,  $\alpha$  2 -macroglobulina...), cambios en las

concentraciones séricas de proteínas transportadoras y de cationes divalentes. Las citocinas pueden aumentar la liberación de cortisol, pero a su vez, existe un sistema de retroalimentación negativa, que permite que los glucocorticoides inhiben la producción de citocinas<sup>36</sup>.

**Sistema serotoninérgico:** Las células serotoninérgicas se localizan en el troncoencéfalo, el núcleo rostral ventromedial y la formación reticular, que están involucrados en la termorregulación, el control vasomotor, los ritmos circadianos y el control motor. También se encuentran células serotoninérgicas a nivel de la médula espinal y cerca de la línea media. Mandan proyecciones al cortex, al tálamo, al sistema límbico y descienden a todas las láminas y niveles espinales para actuar sobre neuronas preganglionares simpáticas, parasimpáticas y motoneuronas. La serotonina también actúa como neurotransmisor en los nervios simpáticos y sensoriales periféricos. De manera general la serotonina parece tener un efector inhibitorio de las respuestas nociceptivas<sup>37</sup>.

**Sistema dopaminérgico:** Las neuronas dopaminérgicas se originan principalmente en el mesencéfalo, la sustancia negra de los ganglios basales y el hipotálamo. La mayoría están relacionadas con vías ascendentes, pero también descendentes. Clásicamente las neuronas dopaminérgicas se han relacionado con sistemas cerebrales de recompensa<sup>38</sup>. La dopamina regula el comportamiento emocional y motivacional modificando las respuestas de muchas funciones fisiológicas como el control de los movimientos, la secreción hormonal, las conductas motivadas y las emociones<sup>39</sup>. Existen 5 tipos de receptores: D1, D2, D3, D4, D5.

Se ha visto como después de la exposición repetida a sustancias adictivas se producen cambios moleculares y celulares en la vía mesolímbica de la dopamina que conducen a trastornos como la drogodependencia<sup>40</sup>.

El sistema dopaminérgico está relacionado con la regulación de la función motora y con el dolor. Agonistas del receptor D2 podrían inhibir la excitabilidad del receptor NMDA<sup>41</sup>. Los receptores D1/D5 activan el mecanismo de hiperalgesia espinal y el mantenimiento del dolor patológico. En cambio, los receptores D2 atenúan el dolor. Se ha visto que este efecto se produce sobre todo con el dolor de características neuropáticas. La dopamina está relacionada con la búsqueda de placer, de recompensa, por lo que también está relacionado con el componente emocional del dolor<sup>42</sup>.

De igual forma también se ha visto que la estimulación eléctrica de ciertas regiones del sistema nervioso bloquea o modula las respuestas a la estimulación nociva. Ya en 1906, Head y Thompson hicieron referencia a que las sensaciones discriminatorias como el tacto pueden inhibir los impulsos dolorosos<sup>43</sup>. Posteriormente, Melzack y Wall describieron la teoría del dolor de la compuerta, tras realizar experimentos con técnicas eletrofisiológicas. Llegaron a la conclusión que tanto las fibras nerviosas finas (dolor) como las de gran tamaño (tacto, presión, vibración) llevan información dolorosa al asta dorsal de la médula. Las fibras de gran diámetro excitan las células inhibitorias disminuyendo la sensación de dolor<sup>44</sup>. Hoy en día se ha comprobado que el mecanismo de alivio de dolor secundario a la neuroestimulación es más complejo: están implicados mecanismos espinales y supraespinales, como la supresión de neuronas de rango dinámico amplio, o las vías inhibitorias descendentes. La estimulación eléctrica puede así realizarse a nivel cerebral (en la superficie o en profundidad), espinal o directamente sobre los nervios periféricos<sup>43</sup>.

### **1.1.4 Factores relacionados con el dolor postquirúrgico.**

La lesión quirúrgica va inevitablemente seguida de dolor y es en muchas ocasiones el punto de inicio del dolor crónico postoperatorio. Pero éste no siempre tiene la misma intensidad y características. La identificación de los factores de riesgo relacionados con el dolor agudo postoperatorio (DAP) es fundamental para establecer protocolos analgésicos individualizados que sean efectivos y eficientes. En este apartado repasaremos los factores relacionados con el DAP, tanto relacionados con la cirugía, la anestesia y con otros factores.

#### **1.1.4.1. Factores quirúrgicos.**

- Duración de la cirugía: Las cirugías de mayor duración se relacionan con más dolor postoperatorio, por mayor exposición al estímulo doloroso<sup>45</sup>.
  
- Tipo, extensión y localización de la lesión: Las incisiones en zonas de tensión o pliegues anatómicos se relacionan con mayor DAP. Lesiones provocadas por tracciones, valvas y posiciones extremas o forzadas del paciente también aumentan el riesgo de DAP. Las posiciones básicas quirúrgicas que podemos encontrar son: posición supina o decúbito dorsal (incluye varias modificaciones como: trendelenburg o cabeza abajo, antitrendelenburg o cabeza arriba, litotomía y posición en mesa ortopédica) prona o decúbito ventral (incluye posición Kraske o de navaja, de laminectomía y de craneotomía), de Sims o lateral, de Fowler o sentado. El mecanismo evocado fue que estas posiciones pueden alterar la circulación sanguínea, especialmente de las zonas más distales, dificultar la ventilación del paciente, aumentar la tensión y producir compresión de ciertos tejidos y estructuras nerviosas. Esto se traduce en lesiones potencialmente irreversibles asociadas con un mayor dolor postoperatorio. Por este motivo, es fundamental aplicar protectores en las prominencias óseas y en todas las zonas que puedan sufrir presión, fricción o cizallamiento<sup>46</sup>. La localización de la cirugía determina la intensidad del dolor postoperatorio. Las cirugías más dolorosas son aquellas cuya incisión se localiza en la pared torácica o abdominal, especialmente si son cirugías abiertas. También son muy

dolorosas las cirugías de la columna vertebral, prótesis de rodilla o del pie. En cambio, técnicas poco invasivas como la laparoscopia o la toracoscopia se relacionan con menor dolor postoperatorio<sup>47,48</sup>.

- Complicaciones: Complicaciones quirúrgicas como las fracturas costales o la utilización de sustancias irritantes se asocian con un dolor postoperatorio de mayor intensidad<sup>49</sup>.

#### **1.1.4.2. Factores anestésicos.**

El cuidado anestésico peri-operatorio también influye sobre el desarrollo del dolor postoperatorio y varios parámetros fueron identificados como asociados al DAP:

- Tratamiento del dolor: Los analgésicos convencionales disminuyen o previenen la aparición del dolor y son uno de los objetivos del anestesiólogo no sólo en el período intraoperatorio, también en el postoperatorio. Otras clases de fármacos o de tratamientos como los neuromoduladores, los corticoides o los bloqueos regionales y neuroaxiales han demostrado su eficacia en la prevención o la disminución del DAP, y esto desde el periodo preoperatorio<sup>50</sup>.

- Anestesia regional: La anestesia neuroaxial, regional o la infiltración con anestésico local (AL) de la herida quirúrgica se relaciona con mejor control del dolor postoperatorio<sup>51</sup>. También se han medido niveles de catecolaminas y de sustancias inflamatorias en sangre en respuesta a la agresión quirúrgica, revelando una concentración más baja cuando se realizaba una técnica de anestesia general y regional combinadas, comparado con una anestesia general sola. De hecho, la analgesia epidural es un procedimiento recomendado por muchos autores para el control del dolor postoperatorio en procedimientos de cirugía abdominal y torácica abierta<sup>52</sup>. Los bloqueos regionales también han demostrado un mejor control del dolor postoperatorio y han permitido una reducción en el consumo de analgésicos comparado con un tratamiento sistémico exclusivo<sup>51,53</sup>. La infiltración con anestésico local de la herida quirúrgica es una técnica sencilla, económica y efectiva. Una revisión sistemática sobre el uso de un catéter incisional para una perfusión continua de anestésicos locales concluyó que su uso mejora el dolor postoperatorio, reduce en consumo de opioides, incrementa la satisfacción del paciente y reduce la estancia hospitalaria<sup>54</sup>. Otras

técnicas como la infiltración intraarticular también reducen el dolor y el uso de opioides en cirugía ortopédica<sup>55</sup>.

### 1.1.4.3. OTROS

Determinados factores se han relacionado bien con un mayor dolor postoperatorio o con un peor control del DAP<sup>56</sup>. Entre ellos se encuentran:

- El dolor prequirúrgico: Se ha detectado en múltiples estudios una asociación entre el dolor preoperatorio y el dolor postoperatorio, así como con el consumo analgésico tras la cirugía<sup>57,58</sup>. En la paciente obstétrica, los antecedentes de dolor<sup>59</sup> y la inducción del trabajo de parto<sup>60</sup> se relacionan con una peor recuperación funcional y una mayor incidencia de dolor postparto.

- El síndrome ansioso/depresivo: La ansiedad es uno de los factores de riesgo para el desarrollo de dolor postoperatorio más estudiados<sup>61,62</sup>. También el dolor postoperatorio se ha relacionado con una mayor incidencia de depresión postoperatoria y postparto. La intensidad del dolor postparto agudo se ha identificado como un factor de riesgo independiente para el desarrollo tanto de dolor persistente como de depresión<sup>63,64</sup>. De igual forma, el porcentaje de mejoría del dolor durante el trabajo del parto tras recibir analgesia epidural predice puntuaciones más bajas de depresión postparto<sup>64</sup>, aunque todavía no se ha podido establecer una asociación directa entre analgesia epidural para el trabajo de parto y el riesgo de aparición de síntomas depresivos postparto<sup>65</sup>.

- El sexo femenino: En general el sexo femenino se ha relacionado con mayor dolor postoperatorio<sup>66,67</sup>. Un metaanálisis reciente publicado por Yang et al. concluye que el sexo femenino sí parece estar asociado con un peor control del DAP<sup>56</sup>.

- La edad: Clásicamente se ha establecido una relación entre una menor edad de los pacientes y el dolor postoperatorio<sup>68</sup>. Si bien es cierto que algunos estudios no han sido capaces de establecer dicha relación, muchos tenían un tamaño muestral pequeño, lo que les confiere una menor potencia estadística<sup>57,69</sup>.

- El IMC: Un IMC elevado puede asociarse a mayor dolor postquirúrgico, especialmente con grados de obesidad altos ( $\text{IMC} > 35 \text{ kg/m}^2$ )<sup>70</sup>, aunque es un factor controvertido que en otros estudios no ha alcanzado la significación estadística<sup>71,72</sup>.

Otros factores que se ha visto que pueden tener relación con el dolor postquirúrgico son las expectativas y la información de la cirugía, las dificultades para conciliar el sueño, el hábito tabáquico, el estado funcional prequirúrgico, el apoyo social o el nivel socioeconómico. Son factores controvertidos que han obtenido resultados tanto positivos como negativos en los diferentes estudios por lo que es necesaria más investigación para determinar su papel en el DAP<sup>56</sup>.

### **1.1.5. Valoración y diagnóstico del dolor postquirúrgico.**

El dolor se considera la quinta constante vital que debería evaluarse durante todo el ingreso hospitalario de un paciente, pero es especialmente importante si éste ha sido sometido a una intervención quirúrgica<sup>73</sup>. Aunque ya hemos comentado anteriormente que el dolor es en gran parte subjetivo y difícil de evaluar, existen varias escalas y dispositivos validados que se usan en la práctica clínica.

#### **- Dolor intraoperatorio:**

La nocicepción, a diferencia del dolor, no es un fenómeno subjetivo, sino que resulta de la unión de procesos fisiológicos y del procesamiento de estímulos. Generalmente los anestesiólogos analizan los signos clínicos y vitales como la frecuencia cardíaca y la tensión arterial para evaluar los analgésicos administrados. Sin embargo, estos cambios no son constantes ni fiables en muchas ocasiones (por ejemplo, en un paciente que recibe betabloqueantes de manera crónica)<sup>74</sup>, por lo que se han ido desarrollando métodos más específicos.

Para su monitorización intraoperatoria disponemos de escalas y de varios monitores que recogen diferentes respuestas fisiológicas ante un estímulo nociceptivo y lo transforman en un dato o valor objetivo. La monitorización del dolor intraoperatorio puede disminuir el uso de analgésicos y por lo tanto de sus efectos secundarios, el tiempo de recuperación y los gastos directos e indirectos relacionados con la cirugía.

Dentro de las escalas clínicas se encuentra la escala de *Evans* o PRST (*Blood Pressure, Heart Rate, Sweating, Tear*). Como su propio nombre indica, se trata de una escala en la que se evalúa la taquicardia, la hipertensión, el lagrimeo y la sudoración. Según estos parámetros se obtiene un valor y se clasifica como: 0-1 no dolor, 2-3 dolor leve, 4-5 dolor moderado, 6-8 dolor intenso<sup>75</sup>.

Los principales dispositivos para la monitorización intraoperatoria de la nocicepción analizan diferentes parámetros con los que podemos medir la analgesia: la electroencefalografía, la electromiografía, la respuesta autonómica (pletismografía, conductancia de la piel e información cardíaca) y los reflejos (barorreceptores, pupilometría y reflejo RIII, reflejo de retirada del músculo bíceps femoral). Por ejemplo, para cuantificar el tono parasimpático toman como referencia las variaciones que la frecuencia cardíaca induce en cada ciclo respiratorio<sup>76</sup>. Medidas del electroencefalograma como la variabilidad del índice biespectral, la variabilidad de la potencia del



electromiograma facial y el índice de variabilidad compuesto (CVI: basado en la combinación de las dos medidas anteriores junto con el índice biespectral) ayudan a la identificación de períodos de antinocicepción adecuada. Los incrementos del CVI ante eventos somáticos se producen antes que los cambios en la frecuencia cardíaca, lo que supone ayuda a identificar de manera temprana posibles períodos de dolor intraoperatorio<sup>74</sup>.

Así se han diseñado una serie de dispositivos que miden este equilibrio de diferentes maneras: el pupilómetro, *Surgical Plethysmographic Index (SPI)*, *Analgesia Nociception Index (ANI)*, *Cardean o Algiscan*, *Nociception Level (NOL) index* y *qNOX* (en este monitor se muestran dos parámetros separados, el qCON, para reflejar la profundidad anestésica y el qNOX, para reflejar el nivel analgésico del paciente, basándose ambos en el análisis del electroencefalograma y el electromiograma)<sup>77</sup>.

Uno de los más conocidos es el **monitor SPI**. Se basa en dos variables: la amplitud de la onda pletismográfica del pulso (PPGA) y el intervalo entre latidos (*HBI: Heart Beat Interval*). La activación del SNS por el dolor causa una vasoconstricción y disminución de la amplitud de la onda pletismográfica del pulso. El intervalo entre latidos también se extrae de la onda pletismográfica. Finalmente ofrece un valor numérico entre 0 y 100. El valor recomendado para el SPI intraoperatorio sería  $< 50$ <sup>78</sup>

El **dispositivo NOL** realiza una de las valoraciones más completa a partir de varias mediciones que incluyen: fotopletismografía (detecta datos cardíacos como frecuencia y variabilidad), respuesta galvánica de la piel (capacidad de la dermis para conducir con mayor o menor dificultad estímulos eléctricos), temperatura y un acelerómetro. Todos estos parámetros se recogen de manera no invasiva a partir de una sonda colocada en el dedo. Tras aplicar diferentes algoritmos con los datos obtenidos, el monitor refleja un valor numérico en una escala del 0 al 100. Se hace una determinación basal en estado de vigilia sin estímulos dolorosos para calibrar el monitor, que debe mostrar un valor entre 10 y 25. Durante el resto de la cirugía el objetivo es mantener un índice lo más cercano a dicho valor<sup>79</sup>.

Estos monitores presentan varias limitaciones. Sólo están validados para ser utilizados en caso de anestesia general. Además, dado que se basan en la actividad del

sistema nervioso autónomo, se ven afectados por todo lo que altere el equilibrio simpático-vagal como los fármacos de tipo B-bloqueantes, inotrópicos... Otros factores que influyen son los marcapasos, las arritmias cardíacas o la fluidoterapia<sup>77</sup>.

Parece que la monitorización de la nocicepción permite reducir la administración intraoperatoria de opioides, aunque todavía no se pueden sacar conclusiones fiables sobre su influencia en la intensidad del dolor y el consumo de opioides en el postoperatorio<sup>80</sup>. Dos revisiones sistemáticas mostraron que los eventos adversos intraoperatorios no fueron diferentes entre la monitorización de la nocicepción y la monitorización estándar. En general, los estudios actualmente disponibles son de pequeño tamaño muestral, pequeña potencia estadística o número limitado de estudios sobre cada tipo de cirugía y coste-efectividad, por lo que actualmente ninguna tecnología ofrece una aplicabilidad suficientemente amplia<sup>81</sup>.

### **Medición del dolor postoperatorio:**

- **Escalas unidimensionales:** Consideran el dolor una dimensión única, valorando exclusivamente la intensidad. Se trata de escalas de gran utilidad por su rapidez y fácil aplicación, aunque tendiendo por el contrario a ofrecer una visión simplista del dolor<sup>82</sup>.

- **Escala Verbal Simple (EVS):** También llamada escala descriptiva simple, la EVS fue descrita por primera vez por Keele en 1948<sup>83</sup>. El paciente relaciona su intensidad del dolor con una palabra que puede ser: NADA-POCO-BASTANTE-MUCHO. Y a su vez a cada palabra se le asocia un valor numérico. Aunque su sensibilidad es baja puede resultar especialmente útil en pacientes ancianos, ya que es fácil y simple de comprender<sup>84</sup>.

- **Escala visual analógica (EVA):** Consiste en una línea horizontal de 10 cm. En el extremo izquierdo está la ausencia de dolor correspondiendo a una puntuación de 0 y en el derecho el mayor dolor imaginable correspondiendo a una puntuación de 10. Cada centímetro equivale a un punto más de intensidad<sup>15</sup>. El paciente visualiza la escala y se le pide que señale con un dedo su nivel de dolor sin ver la graduación. La intensidad se expresa en centímetros o en milímetros. Dependiendo de la puntuación del EVA podemos hablar de dolor: leve (EVA<3), moderado (EVA< 3-7) o intenso (EVA>7).

- **Escala numérica análoga del dolor (ENA):** Escala numerada del 0 al 10 siendo 0 el peor dolor y 10 el máximo dolor imaginable. El paciente selecciona el número que mejor se corresponde a la intensidad de su dolor<sup>85</sup>.

- **Escala verbal análoga del dolor (EVERA):** Describe el dolor según la intensidad: leve, moderado o intenso. El paciente elige la categoría que más se ajusta a la intensidad de su dolor<sup>85</sup>.

- **Escala visual analógica de mejora:** En una línea similar a las descritas en las escalas previas, pero en este caso el extremo izquierdo refleja no mejora y en el derecho mejora total<sup>86</sup>.

Otras menos utilizadas son la escala de grises de Luesher, la escala de expresión facial o la escala PAINAD (*Pain Assessment in Advanced Dementia*), esta última enfocada a pacientes con deterioro cognitivo y no se usa en pacientes quirúrgicos.

- **Escalas multidimensionales:** Intentan dar una visión más completa de la experiencia dolorosa, analizando no sólo la intensidad si no también las características y los aspectos emocionales. Generalmente son más usados para el estudio del dolor crónico, por lo que las veremos en el siguiente apartado<sup>87</sup>.

### **1.1.6. Recomendaciones actuales de estrategias de cuidado del dolor agudo postoperatorio**

Lo más importante de las estrategias de cuidado del dolor agudo postoperatorio, como en cualquier otra patología, debería ser la prevención. Ya que el dolor agudo postoperatorio es algo predecible y esperable se hace especialmente fácil tomar medidas preventivas con el objetivo de disminuir su intensidad.

En el ámbito quirúrgico son muchos los protocolos que se han establecido para el manejo del DAP. Uno de los más importantes está incluido en los programas ERAS (Enhanced Recovery After Surgery), que consisten en estrategias que combinan varios objetivos perioperatorios basándose en la evidencia científica para mejorar la recuperación funcional de los pacientes tras la cirugía, minimizando así la respuesta al estrés quirúrgico<sup>88</sup>. Uno de estos objetivos de los protocolos ERAS es el tratamiento del dolor que se recomienda que se haga a través de una **analgesia multimodal**, la cual consiste en utilizar combinaciones de diferentes medicamentos y técnicas analgésicas que actúan por diferentes vías y que de manera aditiva o sinérgica logran el alivio del dolor más eficaz<sup>89</sup>. Una correcta gestión del dolor postoperatorio es importante dado que éste se relaciona con un aumento de las complicaciones postquirúrgicas. Por un lado, deriva en un estado de hipercoagulabilidad, llegando a producir la aparición de trombosis venosa profunda e incluso de tromboembolismos pulmonares. También se relaciona con problemas cardiovasculares por una activación continua del SNS, y puede provocar taquicardias, arritmias o episodios de isquemia miocárdica. A nivel respiratorio, una dificultad en la movilización torácica por el dolor, puede desencadenar la aparición de atelectasia, hipoxemia, neumonía y/o fallo respiratorio. A nivel abdominal es frecuente que en el período postquirúrgico se produzca íleo paralítico, que puede incrementar su duración con el dolor postoperatorio por activación del SNS. El DAP también se relaciona con: retención urinaria, hiperactividad endocrina, adaptación de posturas antiálgicas, sensación de angustia, miedo, excitación<sup>90</sup>...

Uno de los objetivos marcados en el protocolo ERAS es reducir al mínimo el consumo de opiáceos, para disminuir sus efectos adversos. Todos los fármacos tienen efectos secundarios, pero en el caso de los opiáceos están relacionados con complicaciones

de especial gravedad, que pueden prolongar los ingresos, aumentar la morbilidad y persistir tanto a corto como a largo plazo. Uno de esos problemas especialmente preocupantes es la conocida como epidemia de los opioides que comentaremos con más detalle a continuación. En 2019 la Sociedad Americana de Anestesia Obstétrica y Perinatología (SOAP) desarrolló un documento ERAS para la cesárea (ERAC), que incluye aspectos del preoperatorio como la optimización de comorbilidades y la nutrición y ayuno preoperatorio, del intraoperatorio, como la profilaxis antibiótica, la normotermia y la analgesia multimodal, y aspectos del postoperatorio como la tolerancia oral y la movilización precoz y el apoyo a la lactancia<sup>91</sup>.

Otros grupos de trabajo que realizan recomendaciones sobre la analgesia postoperatoria son: el grupo PROSPECT (manejo del dolor postoperatorio específico del procedimiento) que publica recomendaciones sobre 11 cirugías diferentes, entre las que se encuentra la cirugía obstétrica<sup>92</sup>.

En 2016 la *American Pain Society* (APS) publicó una guía muy completa sobre recomendaciones para el tratamiento del dolor postoperatorio divididas en “fuerte, moderada o débil” según el grado de recomendación<sup>93</sup>. Las recomendaciones “fuertes” incluidas están presentadas en la **tabla 3**.

Otras recomendaciones que aparecen en esta guía, aunque no con un grado de recomendación “fuerte” por tener un nivel de evidencia más bajo son: proporcionar al paciente información educativa sobre el dolor, realizar una historia prequirúrgica enfocada en el dolor para identificar posibles pacientes en riesgo de desarrollar DCP, utilizar escalas validadas para la evaluación del dolor postoperatorio y seguimiento de los posibles efectos secundarios de los pacientes que reciben opioides intravenosos así como aquellos con técnicas neuroaxiales.

**TABLA 3: RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR POSTOPERATORIO.**

<b>RECOMENDACIONES FUERTES</b>
Uso de terapias multimodales.
Administración por vía oral de los opioides en los pacientes que se puede utilizar la vía oral.
Evitar la vía intramuscular para la administración de analgésicos.
Elegir la analgesia vía intravenosa (iv) controlada por el paciente cuando se necesite la vía parenteral.
No usar la infusión basal de opiáceos por vía intravenosa controlada por el paciente en adultos <i>naïve</i> a opioides.
Considerar una dosis preoperatoria de celecoxib oral en adultos sin contraindicaciones.
Considerar gabapentina o pregabalina como un componente de la analgesia multimodal.
Uso de analgésicos tópicos locales en combinación con el bloqueo de nervios antes de la circuncisión.
Evitar la analgesia intrapleurales con anestésicos locales para el control del dolor después de la cirugía torácica.
Uso continuo de técnicas de analgesia regionales periféricas con anestésicos locales cuando es probable que la necesidad de analgesia supere la duración del efecto de una sola inyección.
Evitar la administración neuroaxial de magnesio, benzodiazepinas, neostigmina, tramadol, y ketamina.

**TABLA 3: Recomendaciones para el tratamiento del dolor postoperatorio<sup>93</sup>.**

## **1.1.7. Dolor crónico postquirúrgico (DCP)**

### **1.1.7.1. Definición**

Uno de los aspectos más importantes del dolor es el componente temporal. Según su duración podemos diferenciar entre dolor agudo y crónico, aunque estos dos grupos no sólo responden a un aspecto de tiempo, si no que también engloban características de etiología, inicio, fisiopatología, sintomatología, enfoque diagnóstico y tratamiento<sup>13</sup>. **Tabla 4.**

Estas diferencias realmente no se consideraron como tal hasta los primeros artículos de Merskey, Fordyce y Sternbach publicados en los años 70.<sup>94</sup> En términos generales se estableció que el dolor agudo es un síntoma mientras que el dolor crónico es una enfermedad. Bonica propuso definir el dolor agudo y crónico en función de la duración y de la cantidad de patología subyacente. De esta manera los procesos de corta duración con mucha patología subyacente corresponderían con dolor agudo, y al contrario para el dolor crónico<sup>95</sup>.

La IASP definió el dolor crónico como aquel dolor sin valor biológico aparente que ha persistido más allá del tiempo normal de curación del tejido, generalmente se toma como criterio temporal una duración de más de 3 meses. En condiciones normales existe un equilibrio entre la lesión tisular en sí y el dolor que genera. En ocasiones este equilibrio se pierde por diferentes motivos y aparecen alteraciones en el proceso y la integración de la información nociceptiva, lo que genera el dolor crónico<sup>96</sup>.

La clasificación internacional de enfermedades (CIE-11) clasifica el dolor crónico en 7 categorías: dolor crónico primario, dolor oncológico, dolor crónico neuropático, dolor crónico secundario a cefalea o dolor orofacial, dolor crónico visceral, dolor crónico musculoesquelético y dolor crónico postquirúrgico o post-traumático<sup>96</sup>.

**TABLA 4: COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE DOLOR AGUDO Y CRÓNICO.**

<b>DOLOR AGUDO</b>	<b>DOLOR CRÓNICO</b>
Inicio como consecuencia del daño tisular	Inicio como el dolor agudo
Puede ser un signo de alerta	Carece de valor biológico.
Cede con la remisión del daño	Puede permanecer tras la remisión del daño
Dolor que se experimenta proporcional a la lesión	No relación clara entre el dolor y la magnitud del daño
Responde a tratamientos de restauración del daño	Puede no responder a tratamientos de restauración del daño
Aparecen respuestas autonómicas	Pocas respuestas autonómicas
Pocas alteraciones a nivel vegetativo	Alteraciones a nivel vegetativo
Asociado a la ansiedad	Asociado a la depresión y ansiedad
Descrito según cualidades sensoriales	Descrito en términos afectivos
Transitorio. Duración menor a 3-6 meses	Permanente/recurrente. Excede 3-6 meses.
Buena respuesta al tratamiento	Irregular respuesta al tratamiento.
Se considera síntoma	Puede ser considerado una enfermedad
Función “protectora”	Carece de función “protectora”

**TABLA 4: Comparación de las características de dolor agudo y crónico<sup>13</sup>.**



Considerando el dolor crónico postquirúrgico, Treede et al.<sup>96</sup> lo definieron como aquel que persiste por más de dos meses tras la realización de la cirugía una vez excluidas otras causas como infección crónica o una condición de dolor crónico previo a la cirugía. La Clasificación Internacional de enfermedades (CIE) sin embargo calificó el dolor crónico como aquel que persiste más allá de 3 meses<sup>97</sup>.

### 1.1.7.2. Epidemiología

Alrededor de 234 millones de personas se someten a una cirugía en todo el mundo cada año<sup>98</sup>. Según las estimaciones más conservadoras, entre el 10 y el 15% de los pacientes sometidos a un procedimiento quirúrgico sufrirán dolor crónico un año después de la cirugía<sup>99</sup>. La prevalencia de dolor crónico en Europa fue estimada alrededor del 20% en 2006.<sup>100</sup> Fletcher et al. realizaron un estudio observacional, prospectivo, multicéntrico en 11 países europeos para medir el dolor crónico postquirúrgico gracias al registro PAIN OUT. Encontraron que la incidencia de DCP moderada a grave (NRS>3) a los 12 meses fue del 11.8% y de dolor intenso (NRS>6) del 2.2%.<sup>101</sup>

En España, la incidencia de DCP fue estimada entre el 12 y el 17%, lo que supondría que unos 6 millones de personas sufren dolor moderado-intenso de más de 6 meses de duración después de una intervención quirúrgica. Un tercio de ellos refirió padecerlo diariamente.<sup>102</sup> En 2015, Dueñas et al., en un estudio nacional con casi 2000 casos, encontraron una prevalencia de dolor crónico del 16,6%, de entre los cuales más del 50% refería limitaciones para las actividades de la vida diaria, el 30% refería sentir tristeza o ansiedad asociada y el 47,2% veían alterada su vida familiar.<sup>103</sup> En la literatura, la incidencia de DCP oscila entre el 3 y hasta el 80% dependiendo del tipo de cirugía al que hagamos referencia.<sup>104</sup> **Tabla 5.**

**TABLA 5: INCIDENCIA DE DCP SEGÚN EL TIPO DE CIRUGÍA.**

<b>CIRUGÍA</b>	<b>DCP</b>
Amputación	30-80%
Cesárea	15.6%
Colecistectomía	3-56%
Herniorrafia	5-35%
Histerectomía	5-32%
Mastectomía	20-50%
Recambio de cadera	7-23%
Toracotomía	61-70%

**TABLA 5: Incidencia de DCP según el tipo de cirugía.<sup>104</sup>**

La variabilidad entre estudios a la hora de hablar de incidencia también se debe a la variabilidad en la definición del concepto de dolor crónico postquirúrgico. Unos estudios tuvieron en cuenta cualquier tipo de dolor independientemente de la intensidad, mientras que otros, en cambio, sólo incluyeron aquellos pacientes con un dolor clínicamente relevante, es decir con una intensidad superior a 3 sobre 10 según la escala NRS.<sup>105</sup>

### **1.1.7.3. Mecanismos de cronificación**

Hoy en día todavía desconocemos todos los mecanismos que hacen que el dolor agudo postoperatorio, que a priori consideramos dentro de lo esperable y que cuya intensidad va disminuyendo durante los primeros días o semanas conforme se produce la reparación tisular, se convierta en un dolor que perdura en el tiempo. El dolor incisional que se produce tras la cirugía no sigue un modelo fisiopatológico único. Es una entidad en la que interviene la respuesta inflamatoria y una lesión nerviosa (aunque no se produzca una lesión directa de un nervio). Esto se traduce en cambios tanto a

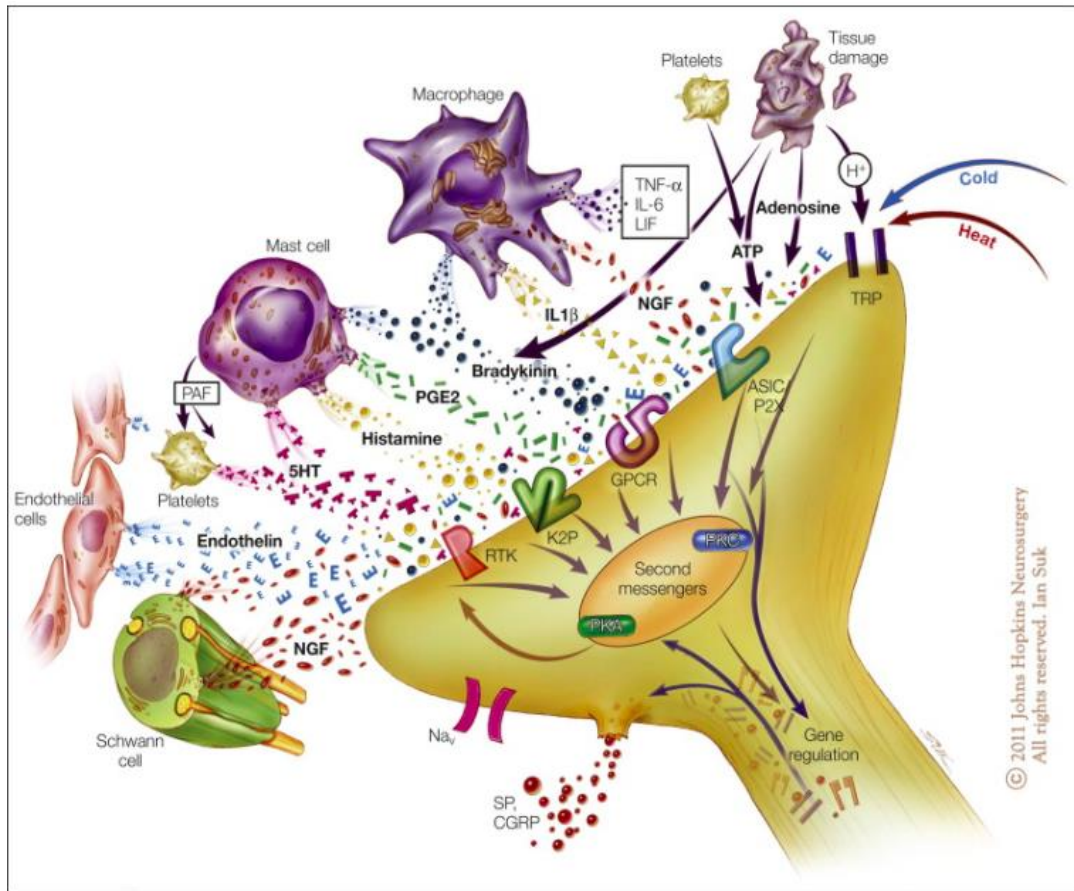
nivel celular como molecular, distintos a otros modelos de dolor <sup>106</sup>. La intensidad del dolor tras la incisión dependerá de la intensidad de la señal nociceptiva de entrada y, en segundo lugar, de los mecanismos de sensibilización central y periférica.

#### 1.1.7.3.1 Hiperalgia primaria

El umbral de activación de las fibras varía, de forma que existe una especialización para recoger señales de diferente intensidad y mecanismo de producción. Los estímulos sostenidos o el daño tisular producido por la cirugía pueden alterar el perfil de algunos péptidos, como la sustancia P, contenidos en las neuronas aferentes. La sustancia P induce la producción de óxido nítrico y la degranulación de los mastocitos. De esta forma, se genera una vasodilatación con la consecuente liberación de bradicinina. La bradicinina es un potente activador de los nociceptores a través de la prostaglandina E2 y de las citoquinas que contribuyen al proceso inflamatorio que, a su vez, produce una mayor sensibilización de los nociceptores <sup>107</sup>.

**Figura 3.** Esto es lo que se conoce como **hiperalgesia primaria o periférica**: los estímulos provocan un aumento de la sensibilidad de los nociceptores aferentes de la zona donde se produce directamente la lesión, reduciendo el umbral de activación e incrementando la respuesta a estímulos <sup>108</sup>.

### FIGURA 3: MEDIADORES DE LA SENSIBILIZACIÓN PERIFÉRICA.



**FIGURA 3: Mediadores de la sensibilización periférica.** Incluyen protones ( $H^+$ ), purinas (adenosina, trifosfato de adenosina), factor de crecimiento nervioso (NGF), citocinas como el factor de necrosis tumoral ( $TNF-\alpha$ ) e interleucinas ( $IL-1\beta$ ,  $IL-6$ ), factor inhibidor de la leucemia. (LIF), prostaglandina E 2 ( $PGE_2$ ), bradicinina, histamina, serotonina (5-HT), factor activador de plaquetas (PAF) y endotelina. Estos mediadores pueden actuar directamente o indirectamente mediante el acoplamiento a uno o más receptores periféricos: los canales del potencial de receptor transitorio (TRP), los canales iónicos sensibles al ácido (ASIC), los receptores purinérgicos (P2X), Receptores acoplados a proteína G (GPCR), canales de potasio de dos poros (K2P) y receptor de tirosina quinasa (RTK). La unión de los ligandos a estos receptores puede iniciar una cascada de eventos que incluye la activación de sistemas de segundo mensajero (proteína quinasa A [PKA] y C [PKC]) y la alteración de la regulación génica<sup>109</sup>.

El estudio de la sensibilización periférica en modelos animales tras una incisión muestra a las fibras periféricas C y A-delta como contribuyentes directos de las diferentes modalidades de dolor<sup>110</sup>. También se ha relacionado con: la migración y activación de células inmunes como neutrófilos y mastocitos, la secreción de endotoxinas y el desarrollo de procesos de tipo isquémico. En el tejido dañado disminuye el pH y el aporte de O<sub>2</sub>, aumentando la concentración de lactato, la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y de peróxido de hidrógeno<sup>111</sup>. La percepción del dolor está fuertemente ligada al sistema inmunológico, puede amplificarse mediante la activación de células inmunitarias asociadas con nervios periféricos y mediante la activación de células gliales de tipo inmunológico (microglía y astrocitos) dentro del SNC<sup>112</sup>. El concepto de “*algescic proinflammatory priming*”, que traducido al español sería el proceso de cebado algésico proinflamatorio, hace referencia a un estado proinflamatorio que haría que los pacientes con enfermedades como la obesidad, la fibromialgia, la enfermedad inflamatoria intestinal o el asma entre otras, estén más predispuestos que pacientes sin antecedentes a sufrir un dolor postoperatorio y con una mayor intensidad<sup>113</sup>. Entre los marcadores de inflamación, la citosina IL-1 parece jugar un papel fundamental tanto en la aparición del dolor incisional como en el desarrollo de la hiperalgesia primaria y del dolor persistente<sup>114</sup>.

Después de la incisión se describen también cambios genéticos en las neuronas sensoriales aferentes primarias de los ganglios de la raíz dorsal, que persisten después de la cirugía. El factor de crecimiento nervioso (que actúa a nivel del receptor de tropomiosina quinasa-A) es fundamental en el inicio de la sensibilización periférica<sup>115</sup>. Otras moléculas como las interleuquinas, el ligando-1 de la quimiocina, que interaccionan con el receptor de la sustancia P y los canales iónicos con sus cambios conformacionales también están implicados<sup>116</sup>.

En el asta dorsal, las sinapsis de las neuronas aferentes permiten la transmisión y modulación del estímulo doloroso. Algunos neurotransmisores que intervienen en la transmisión son excitatorios (glutamato, sustancia P) mientras que otros son inhibitorios (encefalinas, GABA) y actúan pre y postsinápticamente sobre otras neuronas y sobre la glía. **Tabla 6.** Los productos liberados por la microglía activada como la IL-1 beta, la IL-6 y el TNF-alfa, se suelen expresar en concentraciones bajas en la médula espinal. Sin embargo, esta expresión aumenta tras la lesión de un nervio

periférico, por lo que este puede ser uno de los mecanismos de facilitación del dolor persistente<sup>117</sup>. La respuesta final es el resultado de la modulación intensa y dinámica que tiene lugar en el asta dorsal. Los moduladores gliales también potencian los efectos analgésicos de los opioides y reducen la tolerancia a éstos, lo que nos demuestra la estrecha relación que existe entre las diferentes vías y receptores del dolor<sup>118</sup>. Fármacos modificadores de la glía se están valorando para reducir el dolor neuropático. Entre ellos el ibudilast que suprime las respuestas proinflamatorias de la microglía tanto in vitro como in vivo: inhibe la producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, óxido nítrico y tiene actividad fosfodiesterasa<sup>119</sup>. La minociclina inhibe a nivel microglial la producción de citocinas proinflamatorias pero no tiene actividad fosfodiesterasa<sup>120</sup>.

**TABLA 6: RECEPTORES LOCALIZADOS EN FIBRAS AFERENTES PRIMARIAS Y SUS LIGANDOS DE ORIGEN NEURONAL Y NO NEURONAL.**

<p><b>Receptores asociados con nociceptores</b></p> <p>ATP, neuroquinina-1, GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub>, neuropeptido Y, acetilcolina, somatostatina, prostaglandina E, colecistoquinina, adrenérgicos, receptor 5 hidroxitriptamina (5HT)<sub>2A</sub>, glutamina, bradiquinina, noradrenalina, capsaicina, opioides, angiotensina II, adenosina</p> <p><b>Ligandos con fuentes no neuronales.</b></p> <p>Acetilcolina, ATP, prostaglandina E, opioides, adenosina, glutamato, bradiquinina, noradrenalina, serotonina</p> <p><b>Ligandos en nociceptores</b></p> <p>Sustancia P, opiodes, ATP, adenosina, neuropeptido Y, glutamato, colecistoquinina, somatostatina, bombesina</p>
--

**TABLA 6: Receptores localizados en fibras aferentes primarias y sus ligandos de origen neuronal y no neuronal<sup>121,122</sup>. GABA=ácido  $\gamma$ -aminobutíric; ATP: Trifosfato de Adenosina.**

El asta dorsal está conectado al cerebro a través de varias vías. La vía espinotalámica lleva la información a las áreas corticales cerebrales, lo que permite valorar la topografía e intensidad del estímulo doloroso de forma consciente. La vía espinobraquial conecta con el hipotálamo y la amígdala, áreas cerebrales responsables de las emociones, y de elaborar el componente de sensación desagradable del dolor. Las vías ascendentes están interconectadas con la memoria y las áreas eferentes del cerebro que modulan la señal con diversos factores. El cerebro también modula la transmisión de la señal a nivel del asta dorsal a través de las vías descendentes que pueden ser inhibitorias o excitatorias. Estas vías tienen tres componentes interrelacionados: el sistema opioide, el sistema noradrenérgico y el sistema serotoninérgico<sup>119</sup>. La señal es, por tanto, intensamente modulada de forma central<sup>121</sup>.

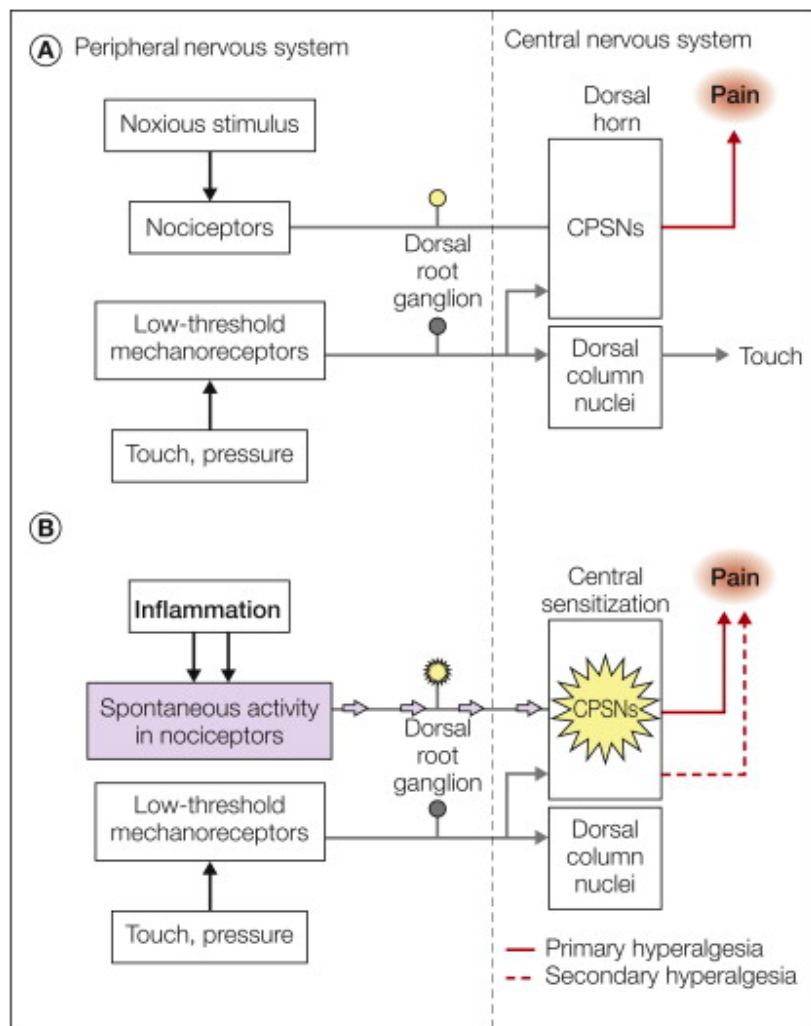
#### 1.1.7.3.2. Hiperalgia secundaria.

La **hiperalgesia secundaria** se debe a una sensibilización a nivel **central** que afecta a los centros de control del impulso nervioso. El dolor en sí puede localizarse en zonas cercanas o remotas a la lesión. Se relaciona con una amplificación de la señal dolorosa por un estado mantenido de hiperexcitación de las vías del dolor, una forma de “memoria del dolor”. Se produce por una activación continua de las fibras C y la acción del glutamato sobre los receptores NMDA, los cuales, en condiciones normales, están bloqueados por un ion magnesio. Un estímulo doloroso puede activar estos receptores, liberando el ion magnesio, lo que amplifica el estímulo doloroso<sup>107,108</sup>. El factor neurotrófico derivado del cerebro<sup>124</sup>, o la señalización glial también están implicados en la amplificación del mensaje nociceptivo que lleva a la hiperalgia secundaria<sup>125</sup>. Finalmente, la expresión de receptores de bajo umbral, no presentes en un primer tiempo, puede contribuir a la aparición de un dolor evocado (por roce, tacto, frío...)<sup>126</sup>.

Los mecanismos de inhibición endógena también tienen un papel importante en la transición del dolor agudo a un dolor crónico después de la cirugía. La modulación endógena, a través de la activación noradrenérgica espinal, es fundamental para la recuperación normal después de un traumatismo quirúrgico,<sup>127</sup> ya que interviene en el proceso de hipersensibilización postoperatoria. Khasabov et al., en un modelo con

ratas, mostró como la ablación del receptor NK-1R en la médula ventromedial rostral bloqueó el desarrollo de la hiperalgesia mecánica tras toracotomía, probablemente al reducir la facilitación descendente<sup>128</sup>. **Figura 4.**

**FIGURA 4: SENSIBILIZACIÓN CENTRAL Y PERIFÉRICA.**



**FIGURA 4: Sensibilización central y periférica.** **A.** Los nociceptores indican dolor agudo. Los estímulos nocivos activan selectivamente los nociceptores que se proyectan a las neuronas centrales de señalización del dolor (CPSN) en la médula espinal. Las CPSN se proyectan a centros superiores, donde se percibe el dolor. Los mecanorreceptores de umbral bajo transmiten la sensación del tacto. **B.** La lesión o inflamación conduce a la sensibilización de los nociceptores aferentes primarios. La mayor capacidad de respuesta o sensibilización de las aferentes primarias explica la



hiperalgesia primaria. La actividad espontánea también se desarrolla en los nociceptores e impulsa el desarrollo de la sensibilización de los CPSN. Esta sensibilización central implica una conectividad mejorada entre mecanorreceptores de umbral bajo y CPSN. Ahora, las señales de los mecanorreceptores de bajo umbral obtienen acceso a la vía del dolor, lo que conduce al desarrollo de hiperalgesia secundaria a estímulos mecánicos<sup>109</sup>.

Los opioides y el estrés influyen en la sensibilización al dolor inducida por la incisión. La hiperalgesia inducida por opioides depende de la dosis y el tiempo de exposición. Se ha demostrado que dosis altas de opioides aumentan la hipersensibilidad al dolor postoperatorio, en especial opioides potentes como el fentanilo y el remifentanilo<sup>129,130</sup>. Esto parece producirse a través de los receptores NMDA y la activación de las células gliales<sup>131</sup>. El eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal también tiene un impacto negativo en la duración e intensidad del dolor. Se ha visto en modelos animales cómo al bloquear el receptor espinal de glucocorticoides o eliminar las glándulas suprarrenales se consigue prevenir la hiperalgesia al dolor tras la incisión<sup>132</sup>.

El concepto de la epigenética <sup>133</sup> es un tema sobre el que cada vez están apareciendo más publicaciones en un intento de comprender los mecanismos moleculares del dolor y de su cronificación. La epigenética hace referencia a los cambios que se producen en la expresión de determinados genes, pero sin que haya alteración de la secuencia de ADN. Estos cambios se producen en respuesta a estímulos tanto externos como internos como pueden ser el estilo de vida, el ejercicio, fármacos, factores psicológicos... Los mecanismos más frecuentes de modulación pasan por modificaciones de histonas, metilación del ADN, o una expresión de micro RNA.<sup>133</sup> La sensibilidad al dolor puede mantenerse durante períodos muy prolongados de tiempo mediante cambios epigenéticos, lo que da como resultado un estado de vulnerabilidad al dolor de larga duración (estado alostático)<sup>104</sup>.

#### 1.1.7.4. Clasificación y semiología

Ante cualquier caso de dolor postoperatorio, pero especialmente del dolor crónico, es importante diferenciar los tipos de dolor según sus características<sup>13</sup>.

- **Dolor nociceptivo:** Se trata de un dolor que surge del daño real o potencial en un tejido no neural, o que es secundario a la activación de los nociceptores. Dentro de este grupo podemos diferenciar el dolor **Somático**, entendiéndose como aquel dolor cuyo origen es la información nociceptiva procedente de cualquier tejido no visceral del cuerpo (huesos, músculos, articulaciones, ligamentos y tendones) del dolor **visceral**, en el que la información dolorosa proviene de órganos internos (Corazón, grandes vasos, pulmones, vías respiratorias, aparato digestivo, hígado, vesícula biliar, órganos urológicos y aparato reproductor).

- **Dolor neuropático:** En 1994 la IASP definió el dolor neuropático como aquel iniciado o causado por una lesión primaria o una disfunción del sistema nervioso. En 2008 una reunión de expertos junto con la IASP revisó la definición, y lo calificó como un dolor que aparece como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial. Como consecuencia, el dolor neuropático puede tener un origen tanto central como periférico.

- **Dolor psicógeno:** Es aquel dolor que no puede ser atribuido a una causa orgánica.

**Otras clasificaciones:** Otras clasificaciones fueron propuestas para el dolor crónico, teniendo en cuenta:

- **Su Etiología:** El dolor puede ser oncológico, cuando es secundario a esta patología y/o a su tratamiento, o no oncológico, en caso contrario.
- **El Sistema afectado:** Los más sistemas orgánicos más frecuentemente afectados son: Sistema musculoesquelético (el más frecuente), sistema nervioso, sistema inmunológico.
- **Su Intensidad:** Atendiendo a la escala visual analógica (EVA) se clasifica en: Leve:  $\leq 3$ , moderado= 4-6 e intenso:  $\geq 7$ .<sup>134</sup>

### 1.1.7.5. Factores relacionados

Para sacar conclusiones sobre los factores de riesgo y los factores protectores relacionados con el desarrollo de dolor crónico se necesita una evaluación preoperatoria y postoperatoria de los factores psicológicos y neurofisiológicos, datos intraoperatorios quirúrgicos y anestésicos, e información detallada sobre el postoperatorio temprano y tardío. Si bien es cierto que no todos los estudios cumplen todas estas características, cada vez son más las publicaciones sobre este tema que permiten obtener evidencia de calidad. Estos factores son<sup>11, 104</sup>: **Tabla 7**.

#### 1.1.7.5.1. Preoperatorios

- Sexo: El sexo femenino se ha identificado como un posible factor de riesgo de DCP<sup>135</sup>. Bay-Nielsen et al. en un estudio de 1071 pacientes encontraron que la incidencia de dolor crónico después de una herniorrafia inguinal era del 38% en mujeres mientras que en hombres era del 28% ( $\chi^2=3.87$ ,  $P<0.05$ )<sup>136</sup>. Un efecto similar se ha visto también en la intensidad del dolor postoperatorio, el cual se ha descrito que es mayor en mujeres, lo que puede ser uno de los factores que determinen una mayor incidencia de dolor persistente a largo plazo en el sexo femenino<sup>137</sup>.

- Edad: Algunos artículos identifican la edad avanzada como factor de riesgo para el desarrollo de DCP<sup>138</sup>. Sin embargo, otros presentan la edad como factor protector<sup>139</sup>. En el caso de la reparación de una hernia inguinal el riesgo de aparición de dolor crónico parece disminuir conforme aumenta la edad, con una incidencia del 39-58% en pacientes con menos de 40 años, frente al 14-17% en pacientes mayores de 65 años<sup>140</sup>. Poshuck et al.<sup>141</sup> encontraron que la probabilidad de desarrollar dolor crónico después de una cirugía de mama disminuyó en un 5% con cada año de edad. La interpretación de estos datos es difícil ya que existen limitaciones para la comparación entre ambos grupos por la diferencia en las actividades físicas, así como el comportamiento de la patología en sí: por ejemplo, la patología oncológica puede ser diferente según el grupo de edad.

- Genética: Existen determinadas características genéticas relacionadas con la variabilidad individual a la hora no solo de desarrollar DCP<sup>142</sup>, si no también de manifestar diferente sensibilidad al dolor y respuesta al tratamiento. Los más estudiados son los receptores opioides, aunque han sido descritas otras muchas características genéticas<sup>143</sup>.

Polimorfismos genéticos como el genotipo GA de la catecolamina-O-transferasa (COMT), una de las enzimas que se encargan de la degradación de las catecolaminas<sup>144</sup>, se han asociado con una disminución del consumo de opioides y un aumento del umbral del dolor. En pacientes con este polimorfismo, se debería considerar comenzar con dosis más bajas de opioides y evitar el uso de fentanilo<sup>145</sup>.

La subunidad 11 del canal alfa dependiente de voltaje de sodio (SCN11A) está altamente expresada en las neuronas nociceptivas de los ganglios de la raíz dorsal y los ganglios del trigémino<sup>145</sup>. Se ha demostrado en roedores que la expresión del gen SCN11A aumenta tras un traumatismo quirúrgico<sup>146</sup>.

El alelo menor rs33985936 (polimorfismos de un solo nucleótido que codifica la subunidad alfa de uno de los principales canales de sodio implicados en la transmisión de dolor) se asocia con un aumento de la sensibilidad al dolor sordo (umbral de dolor más bajo), mientras que el alelo menor rs11709492 se asocia con una disminución de la sensibilidad al dolor agudo (aumento del umbral de dolor)<sup>147</sup>.

Ciertos alelos del gen 5-HTTLPR, que codifica el transportador de la serotonina, se han asociado a una mayor gravedad de la migraña<sup>148</sup>.

El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) juega un papel importante en la modulación neuronal y la plasticidad conductual relacionada con los opioides y las drogas de abuso alternativas, y está relacionado con la sensibilización al dolor central<sup>149</sup>.

Ribeiro et al. estudiaron la actividad de CYP2D6 y el dolor posoperatorio en pacientes sometidas a cesárea, e informaron de una asociación positiva entre dos tipos de alelos con el dolor<sup>150</sup>.

Lo importante es el efecto que esto puede tener sobre el tratamiento del dolor tanto agudo como crónico, aunque hoy en día todavía no hay grandes estudios de calidad que demuestren la eficacia del tratamiento guiado por farmacogenómica<sup>145</sup>.

- Antecedentes personales y psicosociales: La ansiedad, la depresión, la vulnerabilidad psicológica y la falta de apoyo en el entorno social fueron correlacionados con el DCP<sup>151</sup>. En un estudio prospectivo realizado por VanDenKerkhof et al. en cirugía ginecológica, las mujeres con un estado de ansiedad preoperatoria mostraron mayor riesgo de dolor persistente a los 6 meses (RR: 1.8 (CI 95%: 1.1-2.8)<sup>152</sup>. Mufanò et al., en una revisión, encontraron una relación constante entre ansiedad preoperatoria y dolor postoperatorio en 12 estudios<sup>153</sup>. Determinados rasgos de la personalidad como el catastrofismo o el pesimismo, así como el soporte social percibido, fueron considerados también factores de riesgo<sup>154</sup>. Pinto et al., mostraron cómo la ansiedad prequirúrgica y la visión catastrófica del dolor eran variables relacionadas con el desarrollo del dolor crónico cuatro meses tras la cirugía<sup>155</sup>. Hanley et al. en una muestra de 70 pacientes amputados del miembro inferior, encontraron una relación entre el apoyo social percibido, el catastrofismo y el pesimismo sobre el resultado de la cirugía, y la aparición de un dolor de miembro fantasma hasta 2 años después de la amputación<sup>154</sup>. El dolor causa alteraciones a nivel de la corteza prefrontal,<sup>156</sup> del hipocampo<sup>157</sup> y en la vía de señalización de la dopamina. Lebe et al. demostró que el dolor después de la cirugía de disco lumbar es capaz de modular la respuesta del sistema serotoninérgico (5HT) y por lo tanto el desarrollo en sí de una depresión<sup>158</sup>. Aunque la relación entre depresión y dolor está bastante bien establecida<sup>159</sup> es difícil diferenciar cuál es la causa y cual es el efecto, o si por el contrario se mezclan ambas como causa y efecto.

- Dolor previo a la cirugía: La presencia de dolor previo a la cirugía, tanto reciente como crónico, fue asociado con una mayor incidencia de DAP y de DCP,<sup>160</sup> independientemente del tipo de cirugía. Por ejemplo, la presencia de dolor preoperatorio intenso en la extremidad, previo a la amputación de ésta aumenta la probabilidad de dolor de miembro fantasma del 33 al 72% a los 3 meses<sup>161</sup>. En un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico de casi 3000 pacientes sometidos a reparación de hernia inguinal, histerectomía y toracotomía, el dolor preoperatorio en el área quirúrgica con NRS >3/10 y en otra área también con intensidad >3/10 se relacionaron con el desarrollo de DCPC a los 4 meses<sup>162</sup>. Wright et al. analizaron 300 pacientes intervenidos de herniorrafia inguinal. El 88% de los operados que desarrollaron dolor crónico

tenían dolor en el periodo preoperatorio<sup>163</sup>. Este efecto no está limitado sólo a la zona anatómica que se va a intervenir. Por ejemplo, se ha observado como mujeres con dolor en una zona ajena a la pelvis en las que se realizaba una histerectomía presentaban mayor riesgo de padecer DCP<sup>164</sup>. Condiciones relacionadas con el dolor como la cefalea, la lumbalgia, o el síndrome de intestino irritable también han mostrado correlación con el desarrollo de dolor crónico<sup>163</sup>.

Estos resultados no se pueden analizar adecuadamente, ya que, no se aportaron datos detallados sobre el dolor preoperatorio y los factores psicosociales de los pacientes. Entre los factores que pueden explicar la relación entre dolor pre y postoperatorio, Katz y Col. citaron la sensibilización de los nociceptores del campo quirúrgico, la alteración de los sistemas inhibitorios de control, así como factores psicológicos y emocionales<sup>166</sup>.

- Consumo crónico de opioides: Los pacientes que toman opioides de forma crónica pueden requerir de tres a cuatro veces la cantidad de opioides administrada a pacientes que no han consumido este tipo de fármacos con anterioridad. Keller et al. mostraron que el 48% de los pacientes que tomaban opioides antes de una toracotomía tenían DCP, en comparación con el 5% de los que no tomaban opioides<sup>167</sup>. Además, la tolerancia preoperatoria a los opioides en muchas ocasiones conduce a la infra-dosificación intra y postoperatoria de éstos, lo que se traduce en un peor control del DAP<sup>166</sup>.

#### **1.1.7.5.2. Factores Intraoperatorios**

##### **A. Quirúrgicos:**

- Localización: Las zonas con mayor riesgo son aquellas que tienen una alta inervación como la mama, la pared torácica o las articulaciones<sup>166</sup>.

- Duración del procedimiento: Cirugías con una duración mayor de 3 horas están asociadas con un mayor riesgo. Peters et al., evaluaron los predictores somáticos de resultados desfavorables después de una cirugía (dolor crónico, limitación funcional y calidad de vida a los 6 meses). Los más importantes fueron una duración de la cirugía mayor de 3 horas y un dolor postoperatorio intenso<sup>168</sup>.

- Técnica quirúrgica: Aquellas técnicas encaminadas a minimizar tanto el acceso quirúrgico como la cirugía en sí, se relacionaron con un menor riesgo de DC, como es el caso de la laparoscopia<sup>169</sup> o la videotoracoscopia<sup>170</sup>. Centros especializados para el tratamiento de determinadas patologías mostraron una menor incidencia de DC por la misma explicación: a mayor experiencia, menor daño<sup>171</sup>.

- Grado de lesión de tejidos y nervios: Influye no solo por la lesión directa que se produce tras las incisiones, sino también por mecanismos de tracción y aplastamiento<sup>107</sup>. Cuando un nervio se lesiona se produce una activación neuronal duradera y de alta intensidad que se transmite al sistema nervioso central, donde se activan los receptores NMDA. Esto lleva a la destrucción de células inhibitorias, una desinhibición de las vías del dolor y un aumento del dolor postoperatorio<sup>172</sup>. La mayoría de las investigaciones se han realizado en animales, objetivando cómo la lesión nerviosa produce comportamientos que se asemejan al dolor neuropático y a la sensibilización central<sup>173,174</sup>. Las **reintervenciones quirúrgicas** también son un factor de riesgo, probablemente porque la técnica quirúrgica en sí es más difícil y por el mayor riesgo de producir lesión nerviosa. Un estudio con 351 pacientes mostró que la cirugía de una hernia ya intervenida multiplicaba por cuatro el riesgo de padecer dolor crónico ( $p=0.005$ ).<sup>175</sup>

- Tipo de cirugía: Como hemos comentado, ciertos tipos de cirugía como la mastectomía, la amputación, la cirugía cardíaca, la herniorrafia, la colecistectomía, la prótesis de cadera, la toracotomía y la cesárea tienen mayor incidencia DCP. Así mismo, cirugías que impliquen una patología oncológica se relacionan con mayor desarrollo de DC.

## **B. Anestésicos:**

En este epígrafe desarrollaremos las técnicas anestésicas. Los aspectos farmacológicos los trataremos en el apartado de prevención.

- Anestesia neuroaxial vs general: En la anestesia neuroaxial se bloquea la transmisión de impulsos nociceptivos. Al disminuir la información que llega a la médula espinal, a través del asta dorsal, también disminuye la posibilidad de sensibilización central. Chinchilla-Hermida et al. con 108 pacientes intervenidos

de herniorrafia inguinal, mostraron que la anestesia general se relacionaba con un mayor riesgo de desarrollar dolor crónico posoperatorio comparado con anestesia intradural<sup>176</sup>. La anestesia espinal se mostró como un factor protector en pacientes sometidas a histerectomía<sup>164</sup>. En una revisión sistemática de la Cochrane la conclusión fue que el uso de epidural en cirugía de mama, toracotomía o amputación, disminuye la aparición de DCP.<sup>177</sup> Además del bloqueo del impulso central que se produce con la anestesia neuroaxial, el uso de anestésicos locales asociado a estas técnicas parece que también tiene relación con la prevención del desarrollo de DCP como veremos a continuación.

- Anestesia regional: Al igual que las técnicas neuroaxiales, los bloqueos nerviosos periféricos continuos o de larga duración pueden bloquear los impulsos nociceptivos e inflamatorios inducidos desde la periferia al SNC<sup>178</sup>. Además, la anestesia regional se asocia a una reducción importante de los requerimientos de opioides tanto en el período intra como postoperatorio, lo que también puede reducir la hiperalgesia inducida por los opioides. Todavía son pocos los estudios que evalúan específicamente la relación entre los bloqueos de nervios periféricos y la prevención del dolor postoperatorio persistente, por lo que no se puede llegar a una conclusión definitiva. Todo parece indicar que la anestesia regional sí es efectiva en reducir la incidencia de DCP al cabo de un año, sobre todo en cirugía de mama, rodilla y cadera.<sup>179,180</sup>

- Infiltración continua de la herida quirúrgica: No hay datos concluyentes sobre la relación entre la infiltración continua de la herida y el dolor postoperatorio. Las publicaciones existentes informan resultados contradictorios, con un posible efecto preventivo sobre el DCP a los 3 meses en cirugía ortopédica,<sup>181</sup> pero en cambio, en otras intervenciones como la cirugía de mama no aparece tal efecto preventivo<sup>182</sup>.



### 1.1.7.5.3. Postoperatorios

- Dolor agudo postoperatorio: Es quizá uno de los factores más estudiados en la actualidad. La presencia de dolor en el periodo postoperatorio es un factor de riesgo para el desarrollo de DCP <sup>183</sup>. Kalso et al. fueron de los primeros en mostrar la relación que existía entre DAP y dolor persistente en pacientes sometidos a toracotomía<sup>184</sup>. Estudios más recientes han confirmado este vínculo <sup>185</sup> también para otras intervenciones como la herniorrafia, la cirugía de mama, la artroplastia de cadera y la cesárea<sup>12</sup>. No solo se ha evidenciado que el DAP sea un factor de riesgo para el desarrollo de DCP, si no que la propia intensidad del dolor también es un factor de riesgo como tal: a mayor intensidad, mayor dolor persistente. Un estudio realizado en pacientes sometidas a cirugía ginecológica asoció un dolor de intensidad moderado-intenso durante el postoperatorio con un mayor riesgo de desarrollar DCP a los 3 meses. (RR: 3.0 (CI 95%: 1.0-9.4)<sup>152</sup>. Tras la cirugía de mama también se ha visto un incremento de riesgo de DCP en pacientes con mayor intensidad del dolor en los 6 primeros días de la cirugía, y a las 6 semanas. <sup>186</sup> Así, en pacientes operados de hernia inguinal se ha relacionado el desarrollo de dolor neuropático con la intensidad del DAP en el día 14 del postoperatorio.<sup>187</sup> La anestesia neuroaxial, la anestesia regional, y la infiltración de anestésicos locales de la herida quirúrgica, se relacionaron con un mejor control del dolor postoperatorio y con un menor consumo de analgésicos, lo que es importante de cara al DCP.<sup>11</sup>

- Radioterapia o Quimioterapia postoperatoria: Los tratamientos concomitantes como la radioterapia y la quimioterapia pueden aumentar el riesgo de DCP. <sup>107,141</sup> Terwaki et al., encontraron una relación estadísticamente significativa entre la radioterapia, la colocación de implantes mamarios tras mastectomía y el desarrollo de DCP a los 6 meses.<sup>188</sup>.

Ningún factor de riesgo parece dominar por sí sólo: por ejemplo, la gravedad del dolor postoperatorio, puede predecir menos del 20% del riesgo general de dolor crónico,<sup>189</sup> Pero es posible que el riesgo acumulativo se vuelva importante en pacientes que tienen múltiples factores de riesgo.

**TABLA 7: PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON DOLOR POSTQUIRÚRGICO PERSISTENTE.**

<b>PREOPERATORIOS</b>	Dolor preoperatorio moderado-intenso.
	Reintervenciones quirúrgicas.
	Vulnerabilidad psicológica
	Ansiedad preoperatoria
	Sexo femenino
	Edad: pacientes jóvenes
	Compensación laboral
	Predisposición genética
	Control inhibitorio nocivo ineficiente
<b>INTRAOPERATORIOS</b>	Técnica quirúrgica/Daño nervioso
	Anestesia general
<b>POSTOPERATORIOS</b>	Dolor postoperatorio moderado-intenso
	Radioterapia/Quimioterapia
	Depresión
	Vulnerabilidad psicológica
	Neuroticismo
	Ansiedad

**TABLA 7:** Principales factores de riesgo relacionados con dolor postquirúrgico persistente. <sup>190</sup>

### 1.1.7.6. Escalas de valoración

Además de las escalas de intensidad referidas en el apartado anterior, para el estudio del dolor crónico, se han desarrollado y validado otras herramientas que nos permiten realizar una evaluación más completa de las características del dolor, de los pacientes, y del impacto que éste tiene en la calidad de vida del paciente y en sus actividades diarias. Las más usadas son:

- **Cuestionario de dolor de McGill (MPQ):** Explora aspectos tanto afectivos como sensoriales. Se estructura en dos partes, la primera, es una pequeña anamnesis donde se indican: datos personales, antecedentes y tratamientos. En la segunda parte se recoge la localización del dolor y sus características eligiendo entre sesenta y seis descriptores agrupados en 19 apartados.<sup>191</sup>
- **Cuestionario de dolor en español (CDE):** Se usa tanto para el dolor agudo como para el dolor crónico. Explora aspectos sensoriales y afectivos.<sup>192</sup>
- **Cuestionario de afrontamiento ante el dolor crónico (CAD):** Dirigido a pacientes con dolor crónico. Explora treinta y un ítems diferentes con seis subcategorías sobre el dolor, sus diferentes áreas y cómo el paciente se enfrenta a él.<sup>193</sup>
- **Inventario multidimensional del dolor West Haven-Yale (WHYMPI):** Se trata de un cuestionario más largo. Hay tres partes con doce escalas y un total de cincuenta y dos ítems evaluados entre ellos: experiencia del dolor, características, interferencia con las actividades diarias<sup>194</sup>.
- **Test Lattinen:** Es una forma breve de evaluar de forma general el dolor y las consecuencias de éste. Incluye preguntas sobre las características del dolor, el consumo de analgésicos, la incapacidad y la alteración del sueño. Un total de cinco preguntas con cinco opciones de respuesta cada una.<sup>195</sup>
- **Cuestionario breve de dolor. *Brief Pain Inventory* (BPI):** Diseñado inicialmente para pacientes oncológicos, es utilizado tanto en clínica como en

investigación sobre todo en su versión corta, resumida en nueve cuestiones sobre el dolor.<sup>196</sup> Evalúa la intensidad del dolor, la calidad de vida y el tratamiento analgésico. Posee una primera parte con cuatro preguntas sobre la intensidad del dolor, dos sobre el tratamiento y alivio del dolor y siete sobre la influencia del dolor en elementos diarios que son: la actividad general, el estado de ánimo, la deambulación, la relación con otras personas, el sueño, el disfrute de la vida y el trabajo.<sup>197</sup>

- **Cuestionario de dolor neuropático 4 preguntas. (DN4):** Contiene 4 preguntas con siete ítems sobre síntomas y tres de exploración. Su versión corta, el cuestionario de dolor neuropático de dos ítems (DN2), sólo incluye la parte de síntomas sin la exploración clínica. Las puntuaciones de los ítems individuales se suman para obtener una puntuación total máxima de 10 o de 7 para el DN2. En el caso de que ésta sea igual o mayor a 4/10 o de 3/7 para el DN2, sugiere la presencia de dolor neuropático.<sup>198</sup>
- **Cuestionario de signos y síntomas de Leeds (LANNS):** Tiene dos partes. En la primera parte, un cuestionario valora las características del dolor y los posibles cambios tróficos de la zona dolorosa con un total de cinco preguntas. La segunda parte hace una valoración sensorial de alodinia y mide el umbral del dolor (mediante pin-prick test).<sup>199</sup>
- **Neuropathic Pain Questionnaire (NPQ) :** Contiene doce ítems. Diez de ellos están relacionados con sensaciones o respuestas sensoriales y dos están relacionados con la esfera afectiva. También existe una forma corta que mantiene la misma capacidad discriminativa.<sup>200</sup>
- **PainDETECT:** En este cuestionario se valoran aspectos como la localización del dolor, su irradiación, su intensidad, su evolución, sus características y el curso a lo largo del día, dando una puntuación a cada uno de ellos.<sup>201</sup>
- **Id-pain:** Se trata de un cuestionario que incluye cinco preguntas sobre síntomas sensitivos y una relacionada con la localización del dolor o no en las

articulaciones, que sirve para identificar el dolor nociceptivo. Este cuestionario ayuda a identificar un dolor con componente neuropático.<sup>202</sup>

Las últimas cuatro escalas se usan sobre todo para el estudio y valoración de un dolor con características neuropáticas.<sup>203</sup>

#### **1.1.7.7. Tratamiento farmacológico.**

Dentro de este apartado debemos nombrar dos conceptos muy importantes para el tratamiento del dolor del crónico: la escalera analgésica de la OMS y la analgesia multimodal. Aunque cabe destacar que la mayoría de los fármacos que nombramos a continuación se usan tanto en el dolor postoperatorio precoz como en el tardío.

##### **Escalera analgésica de la OMS**

Es un método de organización del tratamiento y control del dolor que surgió por primera vez en 1986 para el tratamiento del dolor oncológico.<sup>204</sup>

- **Primer escalón:** Estos fármacos están indicados en el dolor de cualquier intensidad: leve, moderado o intenso, porque, aunque no sea suficiente para el control del dolor moderado-intenso, actúan de forma sinérgica junto con analgésicos más potentes como los opioides. Juegan un papel fundamental en el control del dolor basal de los pacientes. Se pueden añadir fármacos coadyuvantes. Los fármacos más utilizados dentro de este grupo son:

Los **antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)**: son inhibidores de las enzimas ciclo-oxigenasa (COX) 1 y 2 y disminuyen la síntesis de prostaglandinas. Reducen tanto la nocicepción periférica como la inflamación. Pueden ser no selectivos (ibuprofeno, dexketoprofeno, ketorolaco y diclofenaco) o inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) (eterocoxib, celecoxib o parecoxib)

El **paracetamol**: aunque aún hoy no se conoce con exactitud su mecanismo de acción está relacionado con la inhibición del inhibidor COX, en concreto el inhibidor COX-3. Su efecto puede producirse tanto a nivel periférico como central e incluso modular el sistema cannabinoide endógeno. No tiene efecto antiinflamatorio, pero sí antipirético.

El **metamizol**: pertenece al grupo de derivados del pirazol. Se puede administrar por vía oral o parenteral. Tiene efecto analgésico y antipirético y ligeramente antiinflamatorio.

- **Segundo escalón**: Los fármacos que pertenecen a este grupo se usan sobre todo en el dolor moderado-intenso.

Los **opioides débiles**: estos analgésicos, el tramadol y la codeína, se caracterizan por su menor potencia analgésica comparado con los opioides fuertes. Se pueden combinar con fármacos del primer escalón y coadyuvantes.

Los opioides interactúan con el sistema opioide endógeno (SOE) que forma parte del sistema nociceptivo y está localizado tanto a nivel periférico como central. Existen diferentes receptores opioides  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ . Dependiendo de su interacción con éstos se clasifican en: agonistas, agonistas parciales, antagonistas y agonistas-antagonistas. A veces interactúan con otros receptores que no pertenecen al SOE como los receptores de la serotonina o de la noradrenalina. Son responsables de efectos secundarios como: picazón, las náuseas, el íleo intestinal, el estreñimiento, la retención urinaria, la hipotensión, la depresión respiratoria, la confusión, las alucinaciones y fenómenos de tolerancia. Hay una gran variabilidad interindividual de respuesta, especialmente en aquellos pacientes con insuficiencia renal o hepática. Dependiendo del fármaco, diferentes vías de administración están disponibles (oral, iv, intratecal o epidural). Como hemos comentado antes, las guías de terapéutica del dolor postoperatorio recomiendan reducir al mínimo o no utilizar opioides o al menos tenerlos como último recurso. En caso de necesidad, los protocolos ERAS recomiendan usar sistemas de administración controlados por pacientes para favorecer dosis individualizadas y siempre intentando reducir su consumo.

- **Tercer escalón**:

Los **opioides fuertes**: la morfina, el fentanilo o la buprenorfina son los más utilizados. En el ámbito intraoperatorio la morfina, la diamorfina y los opioides sintéticos como el fentanilo, el alfentanilo o el remifentanilo se usan de manera preferente. No se recomienda mezclar opioides de diferente potencia analgésica.

- **Cuarto escalón:** Algunos autores describen como cuarto escalón serían las técnicas intervencionistas.<sup>205</sup>

La escalera de la OMS de los analgésicos es una herramienta útil para el tratamiento del dolor crónico de cualquier etiología, no sólo oncológico. Si bien es cierto que su utilidad se hace más limitada cuando la aplicamos en el dolor agudo o el dolor postoperatorio, ya que nos puede llevar a un infratratamiento o un retraso en el control del dolor. Por eso numerosos autores hablan del “ascensor analgésico”: dependiendo del nivel de intensidad de dolor que padezca el paciente se iniciará un tratamiento analgésico acorde a éste, con independencia de que haya recibido o reciba analgésicos correspondientes a niveles más bajos. Esta estrategia es un sistema que se caracteriza por su inmediatez y por su flexibilidad.<sup>206</sup>

#### **1.1.7.8. Tratamiento no farmacológico:**

Dentro del tratamiento no farmacológico varias disciplinas se pueden proponer al paciente con dolor:

**Técnicas de intervencionismo:** La base del intervencionismo es intentar disminuir las aferencias nociceptivas que llegan al sistema nervioso central usando medidas no farmacológicas. Una de las principales dificultades es conocer qué técnicas son realmente efectivas para una determinada patología. La realización de los estudios en este campo es especialmente compleja entre otros motivos por la difícil evaluación del dolor o la certeza del diagnóstico.<sup>207</sup> Las técnicas intervencionistas se clasifican en:<sup>208</sup>

- **Técnicas de bloqueo o infiltración:** Generalmente de anestésicos locales y/esteroides. Puede usarse tanto con intención diagnóstica como terapéutica.
- **Técnicas de radiofrecuencia:** Térmica o Pulsada. Uso de la energía eléctrica para producir calor o un campo eléctrico.
- **Técnicas de estimulación:** También usa la corriente eléctrica, pero en este caso se aplica mediante electrodos en zonas del sistema nervioso central o periférico.

- **Rehabilitación y ejercicio terapéutico:** El dolor y su difícil control hace que en muchas ocasiones se dificulte la recuperación funcional. El dolor en sí produce una disminución de la movilidad que a la larga supone un deterioro funcional por desuso y finalmente atrofia de las diferentes estructuras, que puede producir más dolor. Los programas de rehabilitación están encaminados a romper este círculo vicioso.<sup>209</sup>

- **Terapia física:** Están disponibles varias modalidades: la termoterapia (uso de calor), la hidroterapia (uso del agua), la iontoforesis (aplicación de una corriente continua para permitir la absorción transcutánea de ciertos fármacos), la estimulación eléctrica transcutánea (TENS). El TENS es la modalidad de electroanalgesia más utilizada. Se trata de la aplicación de corrientes eléctricas de diferente morfología que producen modificaciones en el funcionamiento interno de la fibra muscular. También se incluye en este grupo la ultrasonoterapia (uso de ultrasonidos), la magnetoterapia (uso de campos electromagnéticos), la radiación ultravioleta, la oxigenoterapia hiperbárica (uso de oxígeno 100%), o la ozonoterapia (uso de oxígeno y ozono).<sup>210</sup>

Otros tratamientos no farmacológicos pueden ser la acupuntura y el tratamiento psicológico.

#### **1.1.7.9.Prevenición.**

El objetivo de la prevención es doble, por un lado, disminuir la aparición de DAP y la intensidad de éste y por otro, limitar la transición de DAP a DCP. En la década de los ochenta del siglo XX aparecieron los primeros estudios en los que se observó cómo la administración de analgésicos opioides antes de que se produzca el estímulo doloroso disminuía la transmisión del dolor al asta posterior de la médula de manera más efectiva que si éstos eran administrados después del estímulo.<sup>211</sup>

Ésta es precisamente la base de la “*pre-emptive analgesia*”: tratar el dolor antes de que ocurra el estímulo quirúrgico y mantener ese tratamiento mientras duren los estímulos nociceptivos y hasta el periodo postoperatorio. Fue descrita por primera vez por Wall, la administración de analgesia antes de que ocurra el daño bloquea la sensibilización central disminuyendo la hiperalgesia y la intensidad del dolor.<sup>212</sup> La



**analgesia preventiva** aplica la analgesia después de que se haya establecido el daño, lo que hace más difícil el control que éste produce.<sup>213</sup> En una revisión sistemática en la que se analizó el uso de la dexametasona y del bloqueo nervioso periférico antes de la cirugía, los autores indicaron una reducción del dolor postoperatorio y de los requerimientos de opioides en las primeras 24 horas.<sup>214</sup> Karanikolas et al. valoraron el dolor del miembro fantasma 6 meses tras una amputación e identificaron reducciones estadísticamente significativas en aquellos pacientes que recibieron una combinación de analgesia epidural y/o intravenosa durante los períodos pre, intra y posoperatorios. Aunque no hubo diferencias entre los grupos de tratamiento se observó una tendencia a favor de la analgesia epidural.<sup>215</sup> Algo similar concluyeron Senturk et al. para la toracotomía, o DeKock et al. para la resección colónica<sup>216,217</sup>. No sólo se ha utilizado la vía neuroaxial para la realización de protocolos de “pre-emptive analgesia”. También se han usado otras vías como la vía intravenosa para el uso de Ketamina, obteniendo igualmente resultados positivos<sup>218,219</sup>, la vía oral en el caso de la gabapentina,<sup>220,221</sup> de la pregabalina<sup>222,223</sup>, o de la venlafaxina<sup>224</sup>. A pesar de sus prometedores resultados, estas investigaciones presentan limitaciones: un pequeño número de enfermos incluidos, el dolor crónico evaluado de manera telefónica, intervenciones analgésicas de corta duración (<24 horas) o los procedimientos quirúrgicos no especificados. Esto hace que todavía no se pueda obtener una conclusión con la suficiente potencia estadística.<sup>214</sup>

Otro concepto importante es la **analgesia multimodal**, que consiste en utilizar combinaciones de diferentes medicamentos y técnicas analgésicas que actúan por diferentes vías y que de manera aditiva o sinérgica logran el alivio del dolor. Este tipo de protocolos pueden ser de utilidad en la prevención del DCP. Fassoulaki et al. evaluaron de manera prospectiva un protocolo de analgesia multimodal basado en el uso de gabapentina pre y postoperatoria, la administración de crema con anestésico local en la zona quirúrgica preoperatoriamente y la realización de un bloqueo del plexo braquial e irrigación de tercer-cuarto-quinto espacio intercostal con anestésico local intraoperatoriamente comparado con placebo en cirugía mamaria. El grupo que recibió tratamiento mostró menos consumo analgésico postoperatorio, menor DAP y menor DCP.<sup>225</sup>

### 1.1.7.9.1 Analgesia sistémica:

- **Neuromoduladores:** La gabapentina y la pregabalina pertenecen a la familia de los antiepilépticos. Bloquean la subunidad  $\alpha 2\text{-}\delta$  de los canales de calcio dependientes de voltaje y previenen la liberación de neurotransmisores como la sustancia P, el glutamato, la noradrenalina o el péptido relacionado con el gen de la calcitonina en las fibras aferentes. También parecen interactuar con los receptores NMDA y con la proteína-cinasa C. Son ampliamente conocidos por sus cualidades para el tratamiento del dolor neuropático.<sup>226</sup> Se relaciona su uso preoperatorio con la prevención del DCP y la disminución de la intensidad del DAP cuando son administrados antes de una cirugía de tiroides<sup>227</sup> de una discectomía lumbar,<sup>228</sup> de una histerectomía<sup>229</sup> y de una mastectomía.<sup>225</sup> Reducen también las necesidades postoperatorias de opiáceos<sup>230</sup>. Sin embargo, aún no hay evidencia suficiente para que las guías de analgesia los hayan incluido como una recomendación de rutina. En una revisión Cochrane sobre fármacos implicados en la prevención del DCP, la gabapentina no consiguió alcanzar significación estadística en comparación con placebo. En el caso de la pregabalina, indicó superioridad sobre el placebo en gran medida por un ensayo clínico en cirugía cardíaca con una incidencia muy baja de dolor en el brazo de pregabalina.<sup>231</sup>

- **Ketamina:** Es un antagonista no competitivo del receptor N-Metil-D-Aspartato (NMDA). También activa las vías inhibitorias descendentes y previene la hiperalgesia inducida por opioides. Disminuye los requerimientos de los opioides tras la cirugía y por lo tanto sus efectos adversos.<sup>232</sup> En la revisión Cochrane de Chaparro et al. con catorce ensayos controlados aleatorizados, se observó que el uso de ketamina en el periodo perioperatorio puede disminuir la incidencia de dolor crónico postquirúrgico. A los seis meses el uso de ketamina fue asociado con una disminución significativa del dolor crónico en comparación con placebo (OR: 0.50 (IC 95%: 0.33-0.76). El número necesario de pacientes a tratar para evitar un caso de dolor moderado a intenso a los seis meses fue de 10.83 (IC 95%: 5.69-109). Esta revisión también resalta que este efecto se midió en estudios pequeños (< 100 pacientes por brazo de tratamiento) y podría estar

sobreestimado.<sup>231</sup> Similares conclusiones fueron encontradas en una revisión posterior.<sup>233</sup>

- **Anestésicos locales.** Los anestésicos locales bloquean los canales de sodio de la membrana celular de las neuronas impidiendo el movimiento de iones de calcio y potasio a través de ésta. El mecanismo por el cual podría mediar la reducción de la sensibilización no se conoce con exactitud, pero no se explica solo por el bloqueo de los canales de sodio. Autores han sugerido que su uso podría disminuir la inflamación neuronal y la activación de las células gliales. Otros los asocian con una supresión del proceso de inflamación al interactuar con el cebado de los neutrófilos y receptores de proteína-cinasa C, acoplados a la proteína G.<sup>234</sup> Algunos de ellos pueden ser administrados por vía intravenosa como es el caso de la Lidocaína, la cual ha demostrado que, administrada durante la cirugía con una pauta de bolo seguida de una perfusión continua, tiene propiedades analgésicas, antihiperalgésicas y antiinflamatorias. Clínicamente, se ha demostrado que disminuye el consumo de opioides, de fármacos volátiles y el DAP<sup>235</sup> y permite una recuperación de la función intestinal y un alta hospitalaria más precoz. Otros beneficios están pendientes de confirmar, como la disminución de la incidencia de DCP, la recurrencia de cáncer y la disfunción cognitiva postoperatoria.<sup>236</sup> En un pequeño estudio con solo 36 pacientes, se relacionó el uso intraoperatorio de lidocaína intravenosa con una menor incidencia e intensidad del dolor postquirúrgico persistente tras cirugía de mama.<sup>237</sup> Posteriormente Terkawi et al, en un ensayo clínico prospectivo con 61 pacientes, relacionó una menor incidencia de DCP a los 6 meses con el uso de Lidocaína intravenosa intraoperatoria.<sup>238</sup> El uso sistémico de lidocaína está especialmente recomendado en cirugía abdominal laparoscópica y abierta, pero también en otros procedimientos urológicos, cirugía de tórax, ginecológica y de mama.<sup>236</sup> Esta indicación novedosa no quita que también pueden usarse los anestésicos locales en la realización de bloqueos regionales y neuroaxiales.

- **Agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos:** La clonidina y la dexmedetomidina son fármacos usados por vía intravenosa o como coadyuvantes de la anestesia regional. Es probable que los mecanismos antinociceptivos sean multifactoriales e involucren efectos inhibidores sobre las neuronas hiperalgésicas a nivel del asta dorsal a

través del GABA, así como la activación de las vías inhibitorias descendentes, imitando el efecto de la noradrenalina endógena.<sup>189</sup> La clonidina ha demostrado ser efectiva tanto en la prevención del DCP seis meses tras la cirugía,<sup>69,161</sup> como en el tratamiento del dolor crónico.<sup>239</sup> En el caso de la dexmedetomidina, aunque ya se han publicado estudios que relatan su capacidad analgésica para el tratamiento del DAP, todavía hay pocas publicaciones sobre dolor crónico y su prevención.<sup>240</sup>

- **Sulfato de Magnesio:** Su acción antihiperálgica se produce por su efecto antagonista de los receptores NMDA. Parece disminuir tanto el DAP como la aparición de DCP.<sup>241</sup> Varios meta-análisis han demostrado que el sulfato de magnesio mejora el dolor 24 horas después de la cirugía, así como también reduce el consumo de opioides.<sup>242</sup>

- **Óxido nítrico:** A través de su efecto antagonista de los receptores NMDA se ha demostrado que es capaz de reducir la hiperálgia aguda inducida por opioides tanto en ratones como en humanos.<sup>243</sup> Sin embargo, en lo que se refiere al dolor persistente, sólo un estudio retrospectivo encontró un posible efecto preventivo del óxido nítrico sobre el DCP.<sup>244</sup>

Otros fármacos, antiinflamatorios no esteroideos, opioides intravenosos, mexiletina, venlafaxina o corticosteroides, aunque forman parte de la analgesia multimodal perioperatoria, no hay evidencia suficiente que demuestre que pueden prevenir el desarrollo de DCP. Principalmente por el escaso número de publicaciones cuyo objetivo primario sea valorar el papel de estos fármacos en el desarrollo del DCP.<sup>231</sup> En el caso de la venlafaxina, (inhibidor de la recaptación de la serotonina) Amr et al. concluyeron que su uso perioperatorio se relacionaba con la reducción de DCP a los 6 meses tras mastectomía.<sup>224</sup> En el caso de los corticoides, los estudios realizados no han encontrado diferencias estadísticamente significativas. Bergeron et al. evaluaron sin éxito el uso de dexametasona en la cirugía de prótesis total de cadera<sup>245</sup>. Otros como Romundstad et al. han hallado datos positivos a favor de los corticoides, con el uso de hidrocortisona en cirugía de mamoplastia de aumento.<sup>186</sup> Lo mismo ocurre con los antiinflamatorios no esteroideos, para los que se publicaron resultados tanto negativos<sup>246</sup>, como positivos.<sup>247</sup>

### 1.1.7.9.2 Analgesia regional

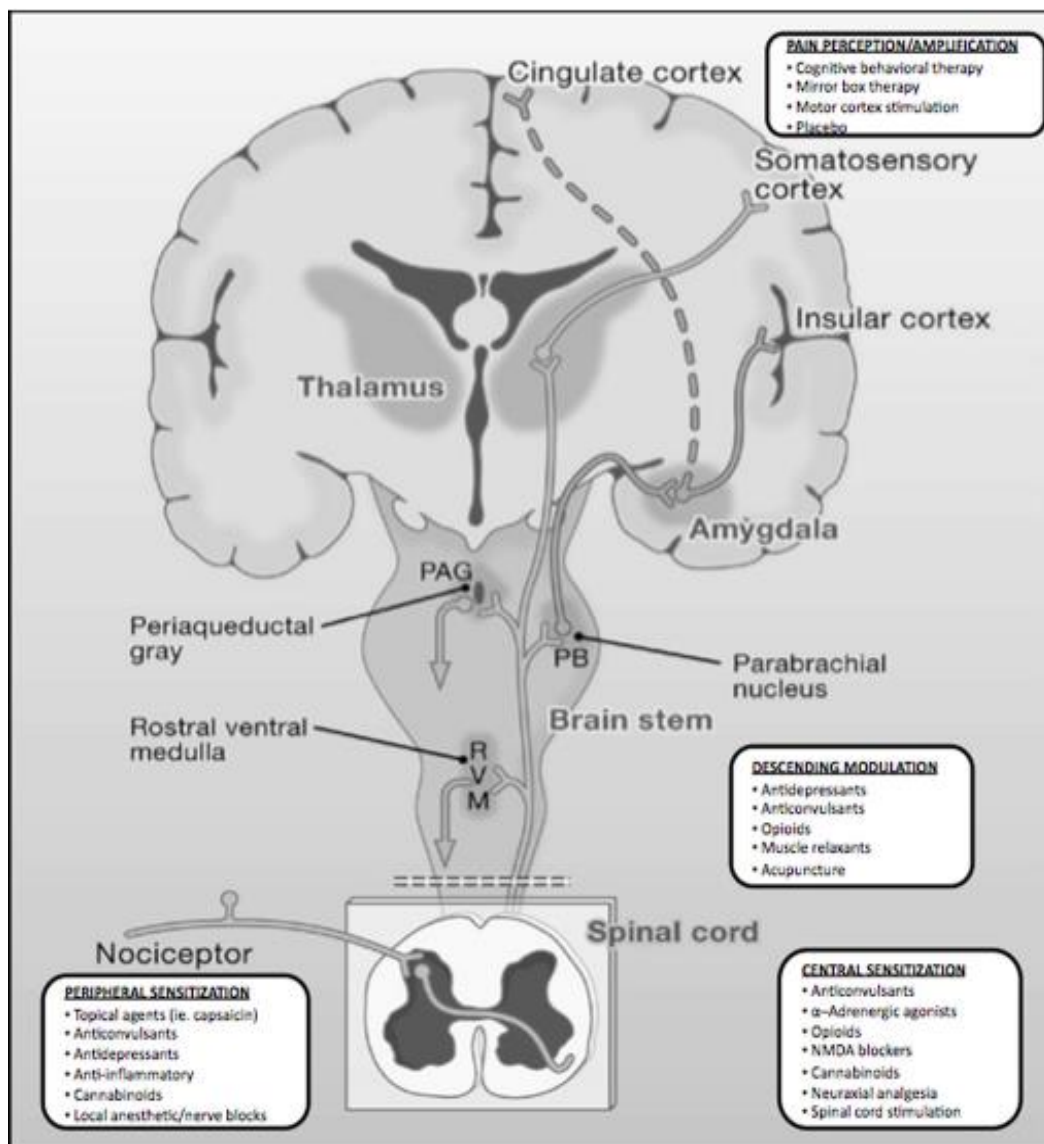
Hace referencia a la administración de anestésicos locales alrededor de nervios periféricos, plexos nerviosos, zonas de incisión, espacios articulares o peritoneales, planos tisulares y en el SNC a través del espacio epidural o intradural. Como hemos comentado en el apartado anterior, son técnicas que parecen reducir la incidencia de dolor postquirúrgico persistente. Muchos estudios han demostrado los beneficios derivados de las técnicas regionales para la prevención de DCP en diferentes tipos de cirugía: toracotomía<sup>248</sup> histerectomía,<sup>164</sup> o cesárea.<sup>249</sup> La revisión Cochrane realizada en 2013 mostró que el desarrollo de DCP podía prevenirse en 4 de cada 5 pacientes sometidos a toracotomía y cirugía de mama con el uso de bloqueo epidural y bloqueo paravertebral respectivamente.<sup>249</sup> En otra revisión Cochrane reciente se evaluó la cirugía no ortopédica, observando una reducción en la incidencia de DCP en cirugía de mama, cirugía torácica no laparoscópica y cesáreas tras el uso de anestesia regional.<sup>250</sup> Por lo tanto, es fundamental que en aquellas cirugías y pacientes donde sea posible, se incluya, dentro de un modelo multimodal, técnicas de analgesia regional, ya que permiten reducir tanto la sensibilización tanto primaria como secundaria y prevenir así el desarrollo de DCP.<sup>251</sup>

### 1.1.7.9.3 Medidas no farmacológicas:

- **Terapia conductual e información:** Una correcta información sobre la cirugía a la que el paciente va a ser sometido, incidiendo en el tratamiento del dolor postoperatorio, ha demostrado relacionarse con una menor incidencia de DAP y consumo de analgésicos. La información sobre técnicas de relajación o técnicas que disminuyen el nivel de ansiedad también pueden ser útiles.<sup>252,253</sup> Una revisión Cochrane sobre la terapia cognitiva conductual (TCC) que incluyó un total de cuarenta y dos artículos sobre dolor crónico, demostró un efecto significativo de estas terapias sobre la discapacidad y el catastrofismo relacionados con el dolor, aunque no directamente sobre el dolor en sí.<sup>254</sup>

- **Técnica quirúrgica:** El uso de técnicas quirúrgica mínimamente invasivas o laparoscópicas disminuyen el grado de lesión de tejidos y por lo tanto pueden disminuir el desarrollo de dolor postoperatorio como hemos descrito en el apartado anterior. La cesárea es una de las técnicas incriminadas como responsable de un DCP, motivo por el que parece importante estudiar su real implicación en este fenómeno.

**FIGURA 5: PREVENCIÓN DOLOR CRÓNICO**



**FIGURA 5: Prevención de dolor crónico.** <sup>189</sup>

## 1.2. CESÁREA

### 1.2.1. Epidemiología e historia

Los primeros datos sobre el cuidado obstétrico se remontan a la época prehistórica y los conocemos gracias a las pinturas rupestres. Tenemos pocas referencias escritas sobre el parto o la cesárea ya que fundamentalmente se trataban de experiencias transmitidas de generación en generación y se menciona en los mitos y el folclore de muchas naciones antiguas. <sup>255</sup> En Egipto, el Papiro de Ebers (1550 a.C.), contiene información sobre prolapsos, pesarios, abortos y estimulantes del parto. Es en esta época también cuando se datan las primeras cesáreas post mortem (**Figura 6**), aunque es muy probable que los mayas hubieran realizado ya esta intervención pues en una figura de ese período se aprecia una mujer con una incisión infraumbilical y unas mamas puerperales.

256

**FIGURA 6: CESÁREA POSTMORTEM**



**FIGURA 6:** Cesárea postmortem.<sup>256</sup>

La cesárea hace referencia a la incisión quirúrgica que se realiza en la pared abdominal (laparotomía) y la pared uterina (histerotomía) para la extracción de uno o varios fetos (vivos o muertos). La etimología de la palabra cesárea proviene del latín *caedere* (cortar). <sup>257</sup> A los recién nacidos por esta vía se les llamaba cesones o césares en la Roma Imperial. En nuestra era, hasta el siglo XVI, la cesárea sólo se practicaba postmortem, aunque algunos historiadores atribuyen la primera cesárea en mujer viva al

Obispo Pablo Mérida, que la hubiera realizado en España en 250 d.C., aunque esta afirmación es bastante discutida.<sup>258</sup>

La primera cesárea documentada fue la que practicó Jacob Nufer, un carnicero, a su propia mujer en 1500. Ambos, madre e hijo sobrevivieron.<sup>256</sup>

Hasta el siglo XIX esta cirugía tenía una mortalidad cercana al 100%. El descubrimiento de las infecciones como causa fundamental de mortalidad, el desarrollo de la narcosis y la anestesia, el control de la hemorragia con la introducción de la sutura uterina por Max Sänger (**Figura 7**) en 1882 y posteriormente la transfusión sanguínea.<sup>259</sup> hicieron posible el desarrollo de la técnica quirúrgica y la mejora el pronóstico,<sup>255</sup>

**FIGURA 7: FOTOGRAFÍA DE MAX SÄNGER (1853-1903)**



**FIGURA 7:** Fotografía de Max Sänger

Actualmente la cesárea es el procedimiento quirúrgico más frecuente en todo el mundo. En todos los países se ha observado un aumento de la tasa de cesáreas en los últimos 20 años, que ha sido tan importante en ciertos países que la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha lanzado una alerta en 2018, para reducir el número de cesáreas y disminuir también la morbilidad de las mujeres en edad fértil. En Europa, la tasa de



cesáreas se sitúa de media entre el 14,8%-18% pero existen zonas en las que estas tasas alcanzan números mucho más altos, como es el caso de Chipre donde se sitúan en el 52,2%.<sup>260</sup>

Según el instituto Nacional de Estadística (INE)<sup>261</sup> el 26% de los nacimientos en España en 2018 se produjeron mediante cesárea. Este dato se mantiene relativamente estable desde el 2010, situándose en torno al 26-27%. Comparando las diferentes comunidades autónomas, la comunidad Valenciana cuenta con la mayor tasa de cesáreas, con un 30.65%, y aquella con la menor tasa es el País Vasco, con un 15,86%. En la comunidad de Madrid el porcentaje se sitúa en torno al 25.5%, siendo en 2019 en nuestro hospital del 27.61%.<sup>262</sup>

En países como China este porcentaje llega a ser del 42%<sup>263</sup> e incluso en América Latina este porcentaje puede alcanzar el 60% en ciertos países.<sup>264</sup> Esto significa que, dado el alto número de pacientes sometidas a una cesárea, aunque la cesárea tenga una incidencia muy baja de complicaciones, el número de mujeres afectadas por DCPC puede suponer un problema de salud pública importante.

La tasa de cesáreas se usa en los sistemas de salud como un medidor de calidad asistencial del parto. Si bien es cierto que en determinados países la cesárea es la mejor opción de nacimiento, debido a las condiciones sanitarias, varias organizaciones como la OMS han puesto su atención en el número de cesáreas que se realizan, recomendando que las tasas de cesárea no superen el 10-15% del total de nacimientos, ya que porcentajes superiores no han demostrado una menor mortalidad materna o fetal.<sup>265</sup>

La cesárea es un procedimiento que sin duda ha permitido el desarrollo de la obstetricia moderna, salvando vidas tanto de gestantes como de neonatos. No obstante, no está exenta de complicaciones como las infecciones, la hemorragia, daños orgánicos e incluso la muerte de la madre y/o del feto, así como de un importante coste económico. Aspectos como la morbilidad materna y fetal, y los resultados pediátricos, sociales o psicológicos a corto y largo plazo no se han estudiado en profundidad.

### **1.2.2. Indicaciones de la cesárea. Nivel de urgencia.**

Atendiendo al criterio temporal, clásicamente las cesáreas se clasifican como sigue:

- **Cesárea electiva o programada:** definida como aquella cesárea que se puede prever o indicar antes del inicio del trabajo de parto, en paciente asintomática. Se presupone que en todas ellas existe viabilidad y bienestar fetal.
- **Cesárea urgente:** toda aquella cesárea que no puede preverse antes del inicio del trabajo de parto y se realiza como consecuencia de una patología aguda grave de la madre o el feto con riesgo vital. Las cesáreas urgentes corresponden a todas aquellas cesáreas que no podemos definir como electivas.<sup>266</sup>

Esta clasificación en muchas ocasiones es insuficiente, ya que dentro del grupo de cesáreas urgentes no todas tienen el mismo nivel de urgencia. Con el objetivo de mejorar la seguridad en el bloque obstétrico y la comunicación entre los diferentes miembros del equipo obstétrico tanto quirúrgico como anestésico, Lucas et al.<sup>267</sup> desarrollan y validaron en el año 2000 una nueva clasificación, estableciendo cuatro grupos según la urgencia de la cesárea. **Tabla 8.** Esta clasificación fue seleccionada por el *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) británico para ser incluida en las recomendaciones de la atención al parto y la cesárea. Se usa igualmente en muchos hospitales en todo el mundo.

**TABLA 8: CLASIFICACIÓN LUCAS. NIVEL DE URGENCIA**

NIVEL 1	Amenaza inmediata para la vida de las mujeres o del feto
NIVEL 2	Compromiso materno o fetal que no es una amenaza inmediata para la vida de la mujer o del feto.
NIVEL 3	Necesita un parto temprano, pero no hay compromiso fetal o materno.
NIVEL 4	Con tiempo suficiente para adaptarse la paciente y el equipo médico.

**TABLA 8:** Clasificación Lucas. nivel de urgencia.<sup>267</sup>

### **1.2.3. Técnica quirúrgica.**

A lo largo de la historia se han descrito diferentes técnicas quirúrgicas para la realización de la cesárea que se han ido modificando: el tipo de incisión cutánea más adecuado, el acceso al interior del útero, el tipo de bisturí o el cierre de los diferentes planos anatómicos fueron el objeto de múltiples estudios y publicaciones. La técnica conocida como Misgav Ladach aúna la incisión Joel-Cohen con una disección digital. La técnica más usada actualmente es la de Misgav Ladach modificada, que consiste en una incisión de tipo Pfannenstiel seguida de una disección digital. A continuación, describiremos los pasos que se siguen para realizar una cesárea según este método.<sup>268</sup>

#### **Descripción de la técnica quirúrgica:**

1. Abordaje abdominal: El abordaje se realiza por medio de una incisión cutánea.<sup>269</sup>

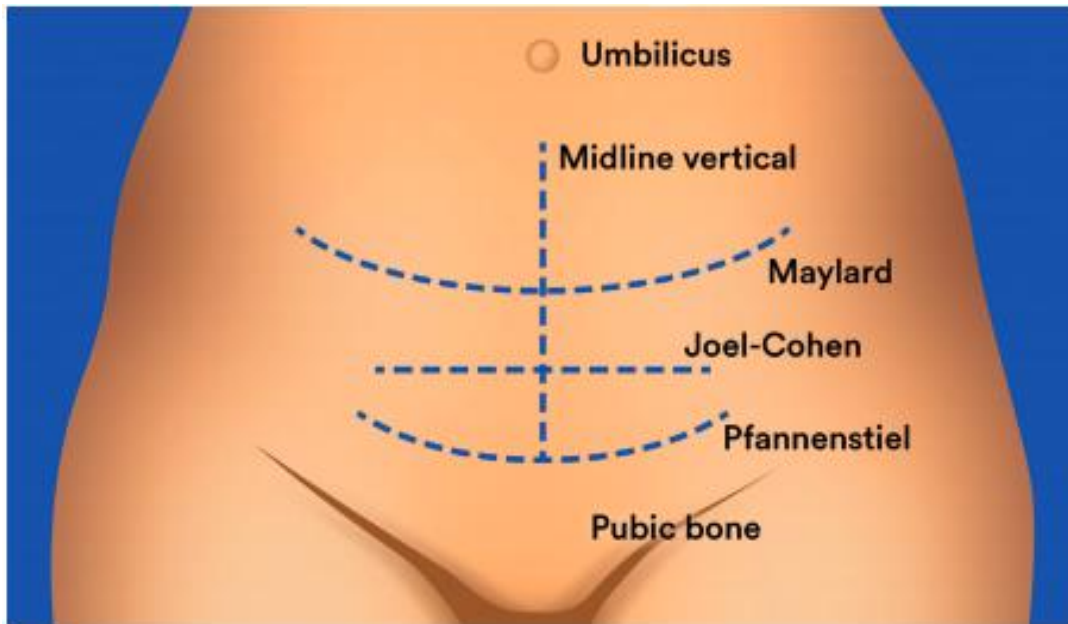
**Figura 8.** Ésta puede ser:

A. Transversa: En general se prefiere este abordaje por su menor número de complicaciones como la aparición de hernias postoperatorias y su mejor resultado estético. Se han descrito varias incisiones transversas:

- Pfannenstiel: 2-3 centímetros (cm) por encima de la sínfisis del pubis.
- Joel-Cohen: 3 cm por encima de una línea imaginaria que cruce ambas espinas ilíacas anterosuperiores.
- Maylard: 5 cm por encima del pubis.
- Cherney: Por encima de la sínfisis púbica. Se realiza sección y doble ligadura de los músculos rectos abdominales.

B. Vertical: Aunque esta incisión permite un acceso más rápido a la cavidad abdominal, no se relaciona con mejores resultados, considerando el estado materno o fetal, por lo que en general no es la técnica de elección en muchos centros.<sup>270</sup>

**FIGURA 8: ABORDAJES ABDOMINALES PARA LA REALIZACIÓN DE LA CESÁREA.**



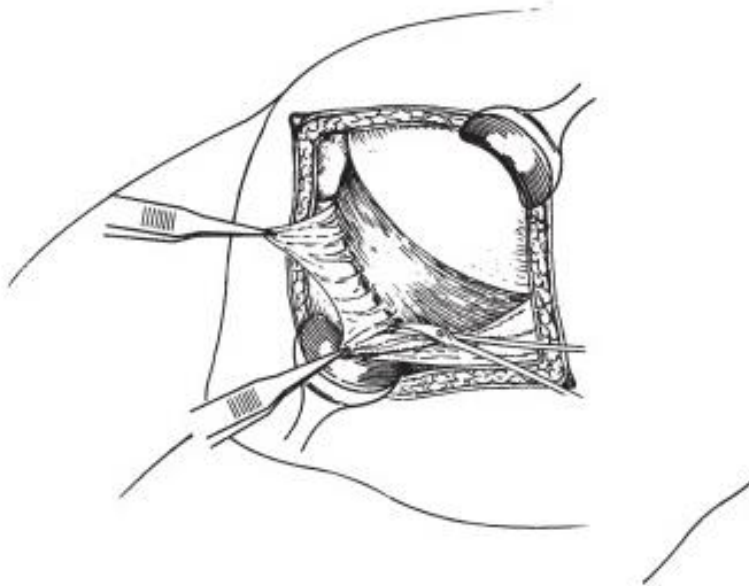
**FIGURA 8: Abordajes abdominales para la realización de la cesárea.**<sup>271</sup>

Tras la incisión cutánea, la disección del plano subcutáneo se puede realizar con el bisturí eléctrico o bisturí frío. Aunque la disección con bisturí frío parece la técnica empleada con mayor frecuencia, ninguna técnica ha demostrado superioridad de resultados con respecto a la otra.<sup>272</sup> Esta disección se realiza sólo en el centro hasta alcanzar la aponeurosis de los músculos rectos. Se hace una pequeña incisión en el centro y posteriormente se amplía con tijeras, para abrir el tejido celular subcutáneo y la fascia, exponiendo así los músculos y la línea alba.

2. Tracción digital: En dirección cráneo-caudal, se realiza una tracción digital de los músculos rectos para separarlos de la línea media. El acceso al útero una vez realizada la incisión de la piel puede ser mediante una disección con bisturí o digital.

2. Perforación o apertura digital del peritoneo (**Figura 9**): Se perfora el peritoneo y se amplía la incisión con una tracción digital a ambos lados de ésta, que incluye todas las capas de la pared abdominal.

**FIGURA 9: APERTURA DEL PERITONEO.**

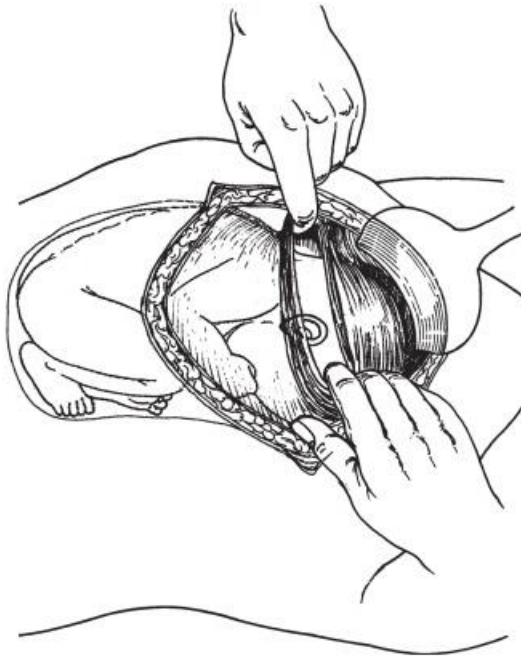


**FIGURA 9:** Apertura del peritoneo.<sup>273</sup>

4. Disección del plano vésico-uterino. Una vez abordado el peritoneo, se procede a disecar el plano vésico-uterino para exponer el segmento inferior del útero.

5. Incisión uterina (**Figura 10**): Se realiza una incisión transversa en el segmento uterino inferior que se amplía de forma digital por medio de tracción a ambos lados. Esta maniobra digital tiene como objetivo reducir el riesgo de lesión de vejiga, intestino y de otras estructuras adyacentes.

**FIGURA 10: APERTURA UTERINA.**



**FIGURA 10:** Apertura uterina.<sup>273</sup>

6. Extracción fetal, pinzamiento y corte del cordón umbilical. (**Figura 11**).

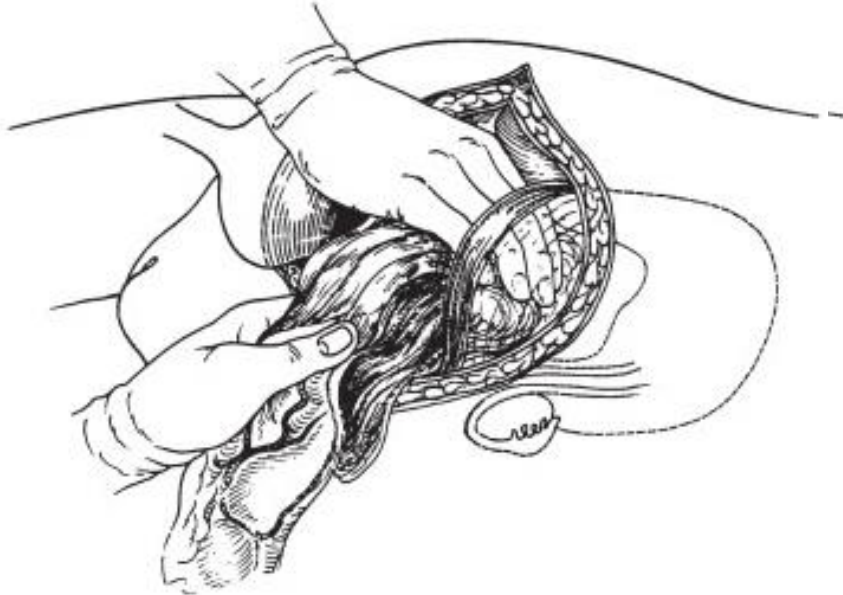
**FIGURA 11: EXTRACCIÓN FETAL.**



**FIGURA 11:** Extracción fetal.<sup>273</sup>

7. Extracción manual de la placenta tras extracción fetal. (Figura 12)

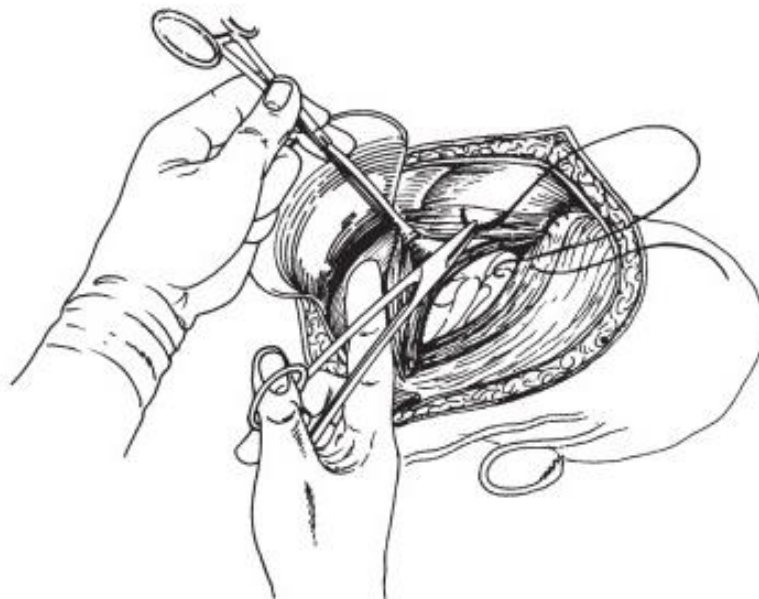
**FIGURA 12: EXTRACCIÓN DE LA PLACENTA**



**FIGURA 12: Extracción de la placenta.** <sup>273</sup>

8. Histerorrafia con el útero exteriorizado o no exteriorizado. (Figura 13)

**FIGURA 13: HISTERORRAFIA**



**FIGURA 13: Histerorrafia.** <sup>273</sup>

9. Se retiran los coágulos de la cavidad peritoneal, intentando no utilizar compresas, para no manipular demasiado el intestino.

10. Se dejan ambas capas peritoneales sin suturar.

11. Sutura de la aponeurosis.

12. Sutura de la piel: Puede realizarse tanto con grapas como con sutura intradérmica, aunque ésta última se relaciona con menor separación de la herida quirúrgica en el postoperatorio. El resto de complicaciones son similares con ambas técnicas.<sup>274</sup>



#### **1.2.4. Técnica anestésica.**

Actualmente menos del 2% de las muertes de la paciente obstétrica están directa o indirectamente relacionadas con la anestesia.<sup>275</sup> En el último informe sobre mortalidad materna en Reino Unido la tasa de mortalidad asociada a la anestesia es menor de 0.05 por cada 100.000 habitantes,<sup>276</sup> Hace 50 años la anestesia era la causa directa del 10% de las muertes maternas. Este cambio ha sido posible fundamentalmente por el mayor uso de la anestesia neuroaxial, el uso de concentraciones y dosis de AL mas bajas y una mejor monitorización. La introducción de la anestesia regional ha supuesto una verdadera revolución de la especialidad y de la práctica clínica habitual.<sup>277</sup> Desde principios de los años 80 se ha visto un aumento progresivo del empleo de la anestesia neuroaxial, la cual se usa en más del 95% de las cesáreas programadas y del 80% de las cesáreas urgentes.<sup>279</sup> Aunque las técnicas neuroaxiales, son las más utilizadas hoy en día, existen situaciones en las que la anestesia general sigue teniendo indicaciones como veremos a continuación.

##### **1.2.4.1. Anestesia neuroaxial**

Es la técnica de elección tanto como analgesia para el trabajo del parto como anestesia para la realización de la cesárea.<sup>280</sup> Tiene varias ventajas con respecto a la anestesia general: disminución del riesgo de intubación o ventilación fallida, de hipoxia, de broncoaspiración, de despertar intraoperatorio, de pérdidas sanguíneas y de lesión dental. Permite encima un mejor control del dolor posoperatorio, autoriza la presencia de un acompañante en quirófano, mejora el vínculo madre-neonato y la lactancia desde su nacimiento. Fue asociada a una menor incidencia de nauseas y vómitos, de íleo postoperatorio y de tromboembolismo y a una mayor satisfacción materna.<sup>281</sup> En una encuesta realizada en el Hospital Universitario La Paz el 91.5% de las pacientes se mostraron satisfechas con la analgesia epidural para el control del dolor del trabajo de parto.<sup>282</sup>

##### **A. TÉCNICAS:**

- **Bloqueo espinal, intradural o intrarraquídea:** Mediante una aguja de pequeño calibre 25G o 27G (preferiblemente 27G ya que se relaciona con una menor tasa de cefalea post-punción dural) y de punta de lápiz, se atraviesa la duramadre y tras

comprobar el reflujo de líquido cefalorraquídeo a través de la aguja (signo que nos confirma la correcta posición de ésta), se procede a la administración del anestésico local con o sin coadyuvantes. En comparación con la anestesia epidural, las mayores ventajas de esta técnica son: la rapidez de realización y del inicio de acción del bloqueo que produce, su calidad y excelente reproductibilidad, la baja dosis de anestésico local que requiere, reduciendo así la posibilidad de toxicidad sistémica de los anestésicos locales. Por el contrario, se relaciona con una mayor incidencia de hipotensión materna.<sup>283</sup> En ocasiones se puede usar una anestesia intradural continua intencional o tras una punción dural no intencionada con aguja epidural. Aunque las dificultades para la colocación del catéter y las altas tasas de cefalea postpunción dural que oscilan entre 30-50% hace que no se recomienda como una técnica de primera línea.<sup>284</sup>

- **Bloqueo epidural:** Con ayuda de la aguja de Tuohy se localiza el espacio epidural mediante la técnica de pérdida de resistencia con aire o suero salino (siendo la segunda técnica la que más se recomienda actualmente). Una vez localizado el espacio epidural se inserta un catéter a través del cual se administra la medicación correspondiente, generalmente un anestésico local con o sin adyuvantes. El anestésico local difunde hasta el espacio intradural acorde a un gradiente de concentración donde realmente actúa el fármaco, a nivel de las raíces espinales sacras, lumbares y torácicas.<sup>285</sup>

- **Bloqueo Espinal-Epidural Combinado (CSE):** Consiste, como el propio nombre indica, en realizar en primer lugar una punción epidural. Una vez localizado el espacio epidural se introduce una aguja espinal a través de la aguja de Tuohy. Tras confirmar la correcta localización espinal de dicha aguja, gracias a la visualización de un reflujo de LCR, se inyecta una dosis de anestésico local con o sin adyuvantes a través de esta aguja. Posteriormente se retira y se inserta un catéter en el espacio epidural para el mantenimiento de la analgesia o para reforzar la anestesia en función de las necesidades.<sup>286,287,288</sup> Ciertas complicaciones como el prurito, la parestesia y el dolor de espalda parecen ser más frecuente con la técnica combinada espinal-epidural en comparación con la epidural.<sup>289</sup> La tasa de fallo de colocación de catéter es menor cuando se usa la técnica combinada, pero es cierto

que el tiempo para detectar un fallo de éste es significativamente más largo.<sup>290</sup> El bloqueo combinado presenta otras ventajas como:

- Un inicio de la analgesia más rápido, ya que el anestésico local es depositado directamente en el LCR, sin tener que llegar a éste por difusión. El tiempo hasta una analgesia adecuada es de 2 minutos aproximadamente, frente a los 10-15 minutos de la epidural.<sup>291,292</sup>
- Una mejor anestesia de las raíces sacras. A veces, tras una técnica epidural los dermatomas sacros no poseen suficiente bloqueo por el diámetro de éstos, su ubicación caudal y el grosor de la duramadre. La administración intratecal adicional evita estos problemas. La presión rectal dolorosa en el trabajo del parto se alivia en el 94,8% con CSE frente al 68,7% con epidural ( $p < 0,001$ ).<sup>293</sup>
- Una optimización de la analgesia sobre todo en la segunda parte del trabajo de parto, por lo comentado anteriormente.
- Una alta satisfacción materna. En una revisión Cochrane se concluye que, comparado con la técnica epidural, la CSE presenta un incremento de la satisfacción materna (OR: 4.69 (CI 95%: 1.27-17.29)).<sup>294</sup>
- Una menor dosis de anestésicos locales para analgesia de trabajo del parto. Permite administrar dosis complementarias de anestésico local por vía epidural si es necesario.<sup>291</sup>
- Resultados trabajo del parto comparables con las otras técnicas neuroaxiales: duración del trabajo del parto, tasa de parto instrumental, cesárea y parámetros neonatales.<sup>295</sup>
- Por todas sus características, algunos autores la designan como la técnica recomendada en caso de fallo de analgesia neuroaxial del trabajo de parto.<sup>296</sup>

- **Bloqueo Epidural con punción dural (*Dural Puncture Epidural*):** Esta técnica descrita recientemente se basa en la teoría de transferencia de anestésico local desde el espacio epidural hasta el LCR a través del pequeño orificio creado intencionadamente en la duramadre con una aguja raquídea de al menos 25G de grosor sin inyectar ningún anestésico local directamente en el espacio de intradural. Esta técnica se relaciona con un mejor control del dolor en el trabajo del parto, una

mayor satisfacción materna, una menor incidencia de lateralización del bloqueo y una mejor extensión del bloqueo hacia la región sacra.<sup>297</sup>

## **B. FÁRMACOS ANESTÉSICOS:**

- **Anestésicos locales (AL):** Los anestésicos locales actúan bloqueando los canales de sodio a nivel de raíces nerviosas, ganglios de la raíz dorsal y médula espinal, donde también inhiben los canales de calcio y modifican los niveles tanto de la sustancia P como del ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA). Los dos grandes grupos de anestésicos locales se diferencian según su estructura química: aminoésteres y aminoamidas. Los que se usan en la práctica clínica para la analgesia y anestesia neuroaxial son los del grupo aminoamidas: la lidocaína, la mepivacaína, la prilocaína, la bupivacaína, la levo-bupivacaína y la ropivacaína. **Tabla 9.**<sup>298</sup>

La **bupivacaína** es el anestésico local más utilizado en obstetricia por su larga duración de acción y su mínima transferencia placentaria, gracias a su alta unión a proteínas.<sup>299</sup> Por el contrario, en caso de inyección intravascular tiene una elevada toxicidad a nivel del sistema nervioso central y cardiovascular, por su alta afinidad por los canales de sodio cardiacos. Su formulación más usada por vía intratecal es la hiperbárica. La baricidad de un anestésico local es la densidad de la solución en relación con la densidad del LCR. Una baricidad de  $<0,9990$  se define como **hipobárica**,  $0,9990-1,0015$  como **isobárica** y  $> 1,0015$  como **hiperbárica**. Esto hace, entre otros factores, que las soluciones hiperbáricas e hipobáricas se propaguen bajo la influencia de la gravedad cuando administradas en el líquido cefalorraquídeo.<sup>300</sup> La bupivacaína hiperbárica se caracteriza por proporcionar con un bloqueo más reproducible entre pacientes a igualdad de dosis y con una menor incidencia de hipotensión comparado con la bupivacaína isobárica.<sup>301</sup> Una revisión Cochrane señaló que la formulación hiperbárica se asociaba a un riesgo menor de conversión de la anestesia neuroaxial a una anestesia general que la formulación isobárica (RR: 0.17 (IC: 95%: 0.03-0.94) y también a un tiempo de instauración más corto hasta obtener un bloqueo sensorial con nivel T4 (DM -1.06 minutos (IC: 95%: -1.80 a -0.31)).<sup>302</sup>

La **ropivacaína** no está autorizada para la administración intratecal. Tiene menor toxicidad cardíaca y nerviosa que la bupivacaína. Por vía neuroaxial, se usa sobre todo por vía epidural para la analgesia del trabajo del parto.<sup>303</sup> Un meta análisis sobre el uso de la ropivacaína versus bupivacaína para la analgesia del parto estableció que no hay diferencias en la incidencia de resultados obstétricos adversos. Tan sólo mostró un mayor bloqueo motor en el grupo de bupivacaína.<sup>303</sup>

La **levobupivacaína** es el isómero levógiro de la bupivacaína. Junto con la ropivacaína es el anestésico local más utilizado actualmente para la analgesia del trabajo del parto por su perfil de seguridad. Estudios sobre el uso intratecal de levobupivacaína para la anestesia obstétrica han demostrado una duración del bloqueo motor y sensitivo similar comparado con la bupivacaína hiperbárica.<sup>304</sup> aunque estudios señalan que la tasa de éxito del bloqueo puede ser mejor cuando se usa la Bupivacaína como anestésico local (97% frente a 80%  $p < 0,005$ ).<sup>298</sup> Disponemos de preparaciones de levobupivacaína isobárica e hiperbárica. Aún no hay datos concluyentes, pero algunos autores sugirieron que la levobupivacaína hiperbárica permita alcanzar niveles más altos de bloqueo sensorial y de forma más rápida, con un perfil más predecible.<sup>305</sup>

**La lidocaína y la mepivacaína:** tienen una ventaja con respecto a los anteriores AL, su mayor rapidez de inicio de acción. Se utilizan principalmente para la anestesia local y regional. Por vía intratecal se han relacionado con una irritación nerviosa transitoria incluso con síndrome de cola de caballo y radiculopatía en el caso de la lidocaína.<sup>306</sup> Aunque sigue citado su empleo en libros, ya no se recomienda la administración de lidocaína ni de mepivacaína por vía intradural por el riesgo de síntomas neurológicos transitorios, que es similar para ambos anestésicos locales.<sup>307</sup>

**La prilocaína** es un anestésico local antiguo de muy corta duración cuyo uso en Europa es relativamente nuevo. Se asocia con una incidencia mucho más baja de síntomas neurológicos transitorios (SNT) comparado con lidocaína y mepivacaína<sup>308</sup> En esta misma línea de AL de muy corta duración también

están la **cloroprocaína**, anestésico local del grupo éster, que tiene menor riesgo de SNT que la prilocaína y la **articaína**, actualmente no aprobada para analgesia neuroaxial.<sup>308</sup>

**TABLA 9: COMPARACIÓN DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES**

Anestésico Local	Uso	Dosis Máxima	Duración
Cloroprocaína	Epidural, Espinal, Bloqueo periférico, Local	12 mg/kg	CORTA
Prilocaína	Epidural, Espinal, Tópica	8 mg/kg	MEDIA
Mepivacaína	Epidural, Espinal, Bloqueo periférico, Local	4.5 mg/kg	MEDIA
Lidocaína	Epidural, Espinal, Bloqueo periférico, Local, Intravenosa	4.5 mg/kg	MEDIA
Ropivacaína	Epidural, Espinal, Bloqueo periférico, Local	3 mg/kg	LARGA
Bupivacaína	Epidural, Espinal, Bloqueo periférico, Local	3 mg/kg	LARGA

**TABLA 9: Comparación de los anestésicos locales.**<sup>309</sup>

- **Coadyuvantes:** Se usan con tres objetivos principales: mejorar la calidad analgésica, prolongar el efecto, disminuir la dosis de anestésico local y acortar el tiempo de inicio del bloqueo.<sup>310</sup> Los principales coadyuvantes son:

- **Opioides:** Actúan sobre los receptores opioides del asta posterior. Las guías de la *American Society of Anesthesiologists* recomiendan su uso ya que permite la reducción de la dosis de anestésico local.<sup>311</sup>

**Morfina:** La morfina neuroaxial se une a los receptores opioides pre y postsinápticos similares a la proteína G en el asta dorsal, lo que provoca la apertura de los canales de potasio y el cierre de los canales de calcio, reduciéndose el calcio intracelular y finalmente la liberación de glutamato y sustancia P de las fibras C presinápticas.<sup>312</sup> También se propaga cefálicamente y se une a los receptores opioides en el tronco encefálico activando la vía descendente de dolor. Este opioide de características hidrofílicas permanece en el LCR durante 12-24 horas, aportando una analgesia postoperatoria de larga duración. Sus efectos secundarios potenciales son el prurito, las náuseas, la retención urinaria, la somnolencia y la depresión respiratoria por sus efectos a nivel craneal.<sup>311</sup> Puede usarse tanto a nivel intratecal (dosis 100-200 mcg) como epidural (1-5 mg).<sup>313</sup> Es importante conocer la dosis según la vía de administración, ya que la potencia relativa de los opioides varía: por vía intratecal, ésta es de 200 a 1 en relación con la intravenosa.<sup>314</sup>

**Fentanilo:** Es un Opiode lipofílico, por lo que tiene un efecto más metamérico y local, con menor riesgo de depresión respiratoria, pero con una menor duración de acción, siendo ésta de aproximadamente 2-3 horas.<sup>310</sup> La dosis intratecal es de 10-25 mcg y la mínima dosis para producir efecto es de 10 mcg.<sup>315</sup> La potencia relativa por vía intratecal en relación con la vía intravenosa es de 10-20 a 1, como el sufentanilo.<sup>314</sup>

**Sufentanilo:** Comparado con el fentanilo y la morfina es un opioide más lipofílico, con mayor afinidad por los receptores opioides, menor diseminación cefálica y mayor potencia analgésica.<sup>316,317</sup> Por vía intradural se suelen administrar dosis de 2-10 mcg., aunque no se deben superar los 5 mcg para reducir la probabilidad de prurito sin comprometer la analgesia.<sup>318</sup> Por vía epidural la dosis suele ser 10-20 mcg.

- **Adrenalina:** Prolonga el efecto de los anestésicos locales ya que la vasoconstricción local que produce enlentece la absorción de éstos. También actúa en los receptores alfa2 de la médula consiguiendo un efecto

analgésico directo. De manera local ayuda a la hemostasia quirúrgica.<sup>319</sup> El aumento de la duración la anestesia epidural se produce con concentraciones tan bajas como 3 mcg/mL.<sup>320</sup> Katz et al., observaron una prolongación del tiempo del bloqueo cuando adrenalina y bupivacaína eran administradas por vía intratecal para una cesárea.<sup>321</sup> Cuando se administra junto con la lidocaína, la bupivacaína o la ropivacaína, no parece tener tal efecto.<sup>322</sup> El uso de la adrenalina neuroaxial no se recomienda de manera sistemática ya que puede afectar al flujo sanguíneo uterino, umbilical y al sistema cardiovascular materno.<sup>323</sup>

- **Agonistas alfa2-adrenérgicos:** clonidina/dexmedetomidina. Se relacionan con una mayor incidencia de hipotensión arterial, bradicardia y sedación, por sus efectos a nivel sistémico. Hay estudios que le atribuyen propiedades antihiperálgicas.<sup>324</sup> Un metaanálisis sobre el uso de clonidina neuroaxial realizado con 18 estudios concluyó que ésta reduce el consumo de morfina en 24 horas y el tiempo hasta la primera solicitud de analgésico. Por otro lado, aumentó la incidencia de hipotensión y la sedación intraoperatoria, aunque fue sin efectos negativos en el pH umbilical o en la puntuación Apgar del neonato.<sup>325</sup> Respecto a la dexmedetomidina, las primeras publicaciones apuntan a que su uso intratecal como adyuvante mejora el bloqueo somato-sensitivo, la analgesia intraoperatoria y disminuye los temblores postcesárea. Sin embargo, no parece prolongar el tiempo de bloqueo.<sup>326</sup> También tiene efectos sobre el control analgésico postoperatorio<sup>327</sup> como veremos en el siguiente apartado.
- **Neostigmina:** La neostigmina ha demostrado tener un efecto analgésico a través del aumento de la acetilcolina, que interacciona con los receptores muscarínicos del asta posterior de la médula produciendo inhibición de la colinesterasa. Como adyuvante en la anestesia neuroaxial se asocia a una disminución de la dosis de AL durante el trabajo de parto, con una reducción media de -4.08 mg/h (IC 95%: -6.7 a -1.5); p = 0.002).<sup>328</sup> Algunos estudios también han señalado una mayor incidencia de náuseas y vómitos con el uso de neostigmina espinal.<sup>329,330</sup> El aumento de riesgo de náuseas y vómitos parece ligado al uso intratecal de neoestigmina, con un OR: 8.99 (CI 95%:



4.74-17.05);  $p < 0.001$ , pero no por vía epidural (OR: 0.97 (CI 95%: 0.46-2.05);  $p=0.94$ ).<sup>328</sup>

- **Bicarbonato:** A diferencia del resto de coadyuvantes, el bicarbonato sódico acorta el inicio de acción de los AL. El bicarbonato aumenta el pH y lo acerca al pKa del AL, aumentando la proporción de fármaco no ionizado que atraviesa la membrana nerviosa.<sup>331</sup> Puede añadirse 1mEq de bicarbonato de sodio a las soluciones anestésicas. Se usa por vía epidural en situaciones de cesárea urgente. Cuando usamos un anestésico local alcalinizado producimos hipotensión con más frecuencia.<sup>332</sup> La adición de bicarbonato a los AL puede producir su precipitación, sobre todo con la mepivacaína (con tendencia retardada) la ropivacaína, y la bupivacaína, siendo seguro su uso con la Lidocaína.<sup>333,334</sup>

#### 1.2.4.2. Anestesia general

Es una técnica cada vez más infrecuente. La Sociedad Americana de Anestesiología, la Sociedad de Anestesiología y Perinatología Obstétrica (SOAP) y el *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) entre otros recomiendan el uso de técnicas neuroaxiales frente a la anestesia general.<sup>335,336,337</sup> Uno de los motivos por los que se evita esta técnica se debe a que la anestesia general se relaciona con más complicaciones de la vía aérea<sup>338</sup>, mayor mortalidad maternal,<sup>339</sup> con una peor puntuación Apgar del recién nacido en el primer minuto y a los cinco minutos.<sup>340</sup>, y una mayor pérdida sanguínea.<sup>341</sup> Se recomienda que menos del 5% de las cesáreas programadas se realicen con anestesia general.<sup>342</sup> Análisis recientes mostraron que aproximadamente el 5% de las cesáreas se realizan con anestesia general, porcentaje que aumenta hasta casi el 15% cuando se consideran las cesáreas de urgencia inmediata.<sup>279,343</sup> Con respecto a hace escasamente 10 años, este porcentaje se ha reducido considerablemente, a principios de los años 2010 se situaba entre el 10 y el 12%,<sup>343,344</sup> mientras que a principios de los años 1980 eran más del 40% de los casos.<sup>345</sup> El *Royal College of Anaesthetists* recomendó en el año 2012 que la tasa de anestesia general para cesáreas debería ser inferior al 5% en caso de ser urgentes y menor del 1% en caso de ser electivas.<sup>346</sup>

Sin embargo, siguen existiendo situaciones en las que está indicada su uso que dependen:

- del grado de urgencia de la cirugía: Generalmente cesáreas de categoría 1 de Lucas, donde no hay tiempo para la realización de una técnica regional imponen la realización de una anestesia general. En el resto de las situaciones urgentes (Lucas 2-4), la anestesia general debe evitarse, a no ser que la anestesia neuroaxial esté contraindicada.<sup>347</sup> Se ha descrito la técnica de anestesia espinal de secuencia rápida, *rapid sequence spinal (RSS)*, en la que se omiten los pasos que no se consideran esenciales.<sup>348</sup> Los estudios que evaluaron los resultados de esta técnica son de carácter retrospectivo, donde se indica que la mediana del tiempo de anestesia fue de 8 minutos.<sup>349</sup>
  
- de los antecedentes personales de la paciente: Trastornos psiquiátricos/emocionales que no permitan la colaboración de la paciente o alergia a anestésicos locales.<sup>350</sup>
  
- de comorbilidades: Coagulopatía, trombocitopenia, infección local o sepsis, hipotensión arterial grave, hipertensión intracraneal o patología de la columna o de la médula.<sup>351</sup>
  
- de tratamientos: Principalmente que afecten a la coagulación o a la actividad plaquetaria y que no han sido retirados con suficiente antelación antes de la técnica neuroaxial.<sup>351</sup>
  
- de un fallo de la técnica neuroaxial: Puede ocurrir si no hay bloqueo sensitivo, si éste alcanza un nivel insuficiente para la realización de la cesárea o si es irregular. El abordaje depende del grado de urgencia y de los factores del paciente.<sup>351</sup>
  
- del rechazo de la paciente ante una técnica neuroaxial.

Se establecieron una serie de recomendaciones especiales con respecto a la anestesia general para la cesárea.<sup>337</sup>

- Evaluación de la vía aérea: Clásicamente se ha descrito una mayor incidencia de vía aérea difícil en la mujer gestante.<sup>352</sup> Trabajos más actuales han mostrado

incidencias de intubación traqueal difícil en mujeres embarazadas del 0.6%, que es similar al de la población general.<sup>353</sup> Pero una vía aérea difícil en la paciente obstétrica puede estar relacionada con un mayor número de complicaciones como son: mayor riesgo de broncoaspiración, sobredosificación anestésica materna y fetal y mayor tendencia al edema de la vía aérea tras varios intentos de intubación.<sup>354</sup>

- Profilaxis de broncoaspiración: Aún cumpliendo los tiempos de ayuno: productos sólidos 6 hora (8 horas si son fritos o alimentos con alto contenido en grasas) y 2 horas para líquidos claros, la paciente obstétrica siempre es considerada “estómago lleno”, por lo que se realizará profilaxis de broncoaspiración con el objetivo de aumentar el pH gástrico y disminuir el contenido gástrico. Esta profilaxis se realizará con:

Antiácidos no particulados por vía oral: Citrato sódico 30 ml.

Antagonistas H2: Remitidita 50 mg.

Pro cinéticos: Metoclopramida 10 mg iv.

Con el fin de evaluar el contenido gástrico el uso de la ecografía gástrica se ha demostrado una herramienta fiable. Se estableció que el volumen gástrico que aumenta el riesgo de aspiración es aquel que supera el umbral de 1,5 ml/kg.<sup>355</sup> En un estudio prospectivo, los autores señalaron que el 37,5% de las pacientes obstétricas a término tras 6 horas de ayuno tenían un volumen gástrico superior a 1,5 ml/kg.<sup>356</sup> Aunque la ecografía no debe reemplazar las pautas de ayuno puede ser una herramienta útil para guiar la terapéutica y la estrategia clínica.

- Preoxigenación con mascarilla facial: Se debe aplicar a través de una mascarilla facial una fracción inspirada de oxígeno (FIO<sub>2</sub>) del 100% durante al menos 2-3 minutos. El tiempo de hipoxia en la mujer embarazada es menor por el aumento del consumo de oxígeno metabólico y el volumen minuto, y la disminución progresiva de la capacidad residual funcional (CRF).<sup>357</sup>

- Inducción de secuencia rápida: Se recomienda la realización de una maniobra de Sellick, que consiste en aplicar una presión en el cartílago cricoides equivalente a una fuerza de 10 Newton iniciada cuando el paciente está despierto y 30 Newton cuando los efectos de la anestesia están establecidos, que se mantiene hasta la intubación de la paciente, el hinchado del balón del tubo endotraqueal y la

comprobación con capnografía de la correcta colocación del mismo. La maniobra de Sellick ha sido puesta en duda por algunos autores por considerar que el esófago, anatómicamente, se encuentra lateral a la tráquea y porque en muchas ocasiones, si no se realiza por personal entrenado puede no ejecutarse de manera correcta. Si durante su realización se produce una desaturación, una dificultad para la visualización glótica o la intubación de la paciente, está justificado liberar la presión.<sup>358</sup> De manera general, no se debe realizar una ventilación con mascarilla facial durante la inducción, ya que con presiones por encima de 20 cm H<sub>2</sub>O, puede producirse la apertura del esfínter esofágico y con movilización del contenido gástrico.<sup>359</sup>

- Prevención de la hemorragia postparto.<sup>351</sup> El principal mecanismo que permite disminuir las pérdidas sanguíneas es la obtención rápida de una correcta contracción uterina. Se puede optimizar de manera manual a través del masaje uterino o de manera farmacológica. Los uterotónicos de primera línea son la oxitocina iv. y la carbetocina iv.<sup>360</sup>

- Posible depresión respiratoria del recién nacido. Principalmente generada por la administración de opioides intravenosos, se previene la depresión respiratoria neonatal al no usarlos hasta clampar el cordón umbilical.<sup>361</sup> En caso de ser necesarios, ya que ayudan a mitigar la respuesta hemodinámica a la laringoscopia y la intubación, se recomienda hacer uso de opioides de acción rápida como el remifentanilo.<sup>362</sup>

Los fármacos anestésicos que principalmente se usan en la anestesia general son:

- **Hipnóticos:**

Para la inducción: El fármaco más utilizado es el propofol a dosis de 2-3 mg/kg. En caso de inestabilidad hemodinámica se puede usar: etomidato a dosis 0.2-0.3 mg/kg y/o ketamina a dosis 1-2 mg/kg. El tiopental sigue siendo el fármaco de elección en todas las guías clínicas anglosajonas, aunque el propofol se ha implantado en muchas maternidades.<sup>275</sup>

Para el mantenimiento: Los fármacos inhalatorios son los más utilizados en el mantenimiento de la anestesia general. Se recomienda el uso

del sevoflurane a una concentración en fracción espirada de 0.5-0.7 CAM (concentración alveolar mínima), debido a que durante el embarazo los requerimientos de los fármacos inhalatorios están disminuidos entre el 25-40%. Una CAM mayor de uno se relaciona con una mayor incidencia de atonía uterina e hipotensión arterial.<sup>275</sup> El óxido nítrico, si se usa, puede administrarse con una concentración que puede variar entre el 30 y el 70%.<sup>363</sup> El propofol debe evitarse para el mantenimiento anestésico a no ser que los fármacos inhalatorios estén contraindicados, ya que éste atraviesa la barrera placentaria y produce depresión respiratoria dosis dependiente en el neonato.<sup>275</sup>

- **Relajantes neuromusculares:** La succinilcolina a 1 mg/kg y el rocuronio a dosis 1-1.2 mg/kg, son los fármacos más usados actualmente. El rocuronio se ha asociado con una menor tasa de efectos secundarios como: menor incidencia de mialgia y menor resistencia a la laringoscopia.<sup>364</sup> Desde la comercialización del sugammadex, una ciclodextrina que permite una reversión del efecto del rocuronio en menos de 2 minutos cuando se administra a una dosis de 16mg/kg, el rocuronio se ha convertido en el relajante neuromuscular de elección en la inducción de secuencia rápida para la cesárea en muchos centros.<sup>364</sup>
- **Opioides:** El uso de opioides antes del clampaje del cordón umbilical expone al neonato a un riesgo de depresión respiratoria. No obstante, la administración de opioides previo a la extracción fetal no es una contraindicación absoluta. Una de sus indicaciones es evitar la inestabilidad tensional materna que puede traducirse en una disminución de la perfusión útero-placentaria en pacientes con factores de riesgo cardiovasculares.<sup>363</sup> Podemos valorar el uso de remifentanilo en bolo (dosis 0,5-1 mcg/kg) en pacientes con patología cardíaca, hipertensión, preeclampsia, enfermedad neurológica y en todas aquellas patologías en las que pueda ser especialmente grave la respuesta hipertensiva secundaria a la intubación.<sup>365</sup>

### **1.2.5. Tratamiento analgésico**

Las recomendaciones que se dan en las diferentes guías y protocolos varían en función de la técnica anestésica empleada para la realización de la cesárea: anestesia neuroaxial o anestesia general. En ambos casos se aborda el dolor postoperatorio mediante protocolos de analgesia multimodal. En comparación con otros procedimientos, debemos tener en cuenta varias consideraciones.<sup>366</sup>

- La analgesia preventiva está limitada por la transferencia útero-fetal.
- La técnica anestésica de referencia será la anestesia neuroaxial.
- Hay que considerar la posible transferencia de fármacos a través de la lactancia materna. Es preferible por tanto la analgesia multimodal ahorradora de opioides.
- Priorizar la transición a medicamentos orales. La movilización temprana para la independencia materna y cuidado del bebé es fundamental.

Para pacientes sometidas a una cesárea bajo anestesia neuroaxial, Roofthoof et al.<sup>92</sup> recomendaron administrar de manera intratecal opioides de larga duración: morfina (entre 50-100 mcg) o diamorfina (300 mcg.), antes del inicio de la cirugía. Tras la extracción fetal, se puede administrar paracetamol, AINES y dexametasona por vía sistémica. Según la guía ERAC el uso de opioides neuroaxiales de larga duración es un criterio de excelencia y tiene un grado de evidencia Ia. Estas guías también recomiendan la analgesia intravenosa (no opioides) antes del fin de la cirugía, o por lo menos, antes de la aparición de dolor, así como la infiltración de la herida quirúrgica con anestésico local.<sup>91</sup>

En cuanto al uso de dexametasona intravenosa en el periodo perioperatorio, parece que disminuye la intensidad del dolor en reposo a las 4 y a las 6 horas tras la cesárea, así como aumenta el tiempo que pasa hasta que la paciente precisa el primer rescate analgésico para el control del dolor y disminuye el consumo de opioides en las primeras 24 horas.<sup>367</sup>

En el periodo postoperatorio, se recomienda mantener la pauta regular, tanto de paracetamol como de AINES. Ya que tanto los AINES,<sup>368</sup> como el paracetamol<sup>369</sup> han

demostrado la disminución del consumo de opioides en el postoperatorio de la cesárea. Sin embargo, esta combinación de morfina neuroaxial, con AINES y paracetamol pautado en el postoperatorio, en algunos centros sólo llega a realizarse en el 15% de las parturientas en una cohorte de parturientas en Estados Unidos.<sup>370</sup> Un ensayo clínico que compara la dosificación programada versus a demanda de diclofenaco, paracetamol y tramadol en el postoperatorio de la cesárea mostró una mejor analgesia y satisfacción materna con la versión programada.<sup>371</sup> En aquellas pacientes que no hayan recibido opioides por vía neuroaxial, estos mismos autores recomiendan una infiltración de la herida quirúrgica con anestésico local, infusión de anestésico local en la herida quirúrgica, o bloqueos de planos fasciales.<sup>92</sup>

También es importante abordar las necesidades analgésicas de las pacientes con trastorno por consumo de opioides. Estas mujeres tienen más dolor y requieren más opioides después de la cesárea que las mujeres sin trastorno por consumo de opioides.<sup>372</sup> Aunque todavía son pocos los estudios que evalúan la analgesia multimodal de estas pacientes, desde la Sociedad de Medicina Materno Fetal (SOAP), las recomendaciones son usar de manera combinada: morfina neuroaxial, paracetamol, ketorolaco, ibuprofeno y un ciclo corto de oxicodona según sea necesario.<sup>372</sup>

Los bloqueos de planos fasciales y/o de nervios periféricos cada vez tienen más importancia en la analgesia multimodal postcesárea. Varios bloqueos fueron propuestos.<sup>373</sup> En Estados Unidos, Reed et. al, en una cohorte de más de 800.000 pacientes recogidas entre 2008 y 2018 observaron que sólo el 6% de las mujeres sometidas a cesárea recibían un protocolo analgésico ajustado a las recomendaciones actuales.<sup>370</sup>

**- Bloqueo paravertebral tóraco-lumbar:** En este abordaje (generalmente mediante ecografía), se localiza la apófisis espinosa. A 2-2.5 cm se identifica la apófisis transversa, el ligamento costo-transverso y la pleura. La aguja deberá atravesar dicho ligamento y éste será el espacio donde se depositará el anestésico local y/o catéter paravertebral. Este bloqueo debe realizarse bilateralmente, a nivel T12-L1.<sup>374</sup> Con 5 ml de anestésico local, la propagación por los dermatomos será de unos cuatro niveles aproximadamente. Para una correcta analgesia deberemos alcanzar los niveles T10-L2 de manera bilateral, que corresponde a la inervación uterina a través del plexo hipogástrico superior e inferior.<sup>375</sup> La literatura actual se limita a describir casos de bloqueos paravertebrales utilizados como analgesia para el trabajo del parto en

pacientes donde la analgesia neuroaxial estaba contraindicada o en cirugías diferentes a la cesárea,<sup>376</sup> por lo que se necesitan más estudios que confirmen su eficacia en la analgesia postcesárea.

- **Bloqueo del Plano transversal del abdomen (TAP):** Uno de los bloqueos regionales más frecuentemente utilizado para la cesárea es el bloqueo del plano transversal del abdomen (TAP), especialmente en aquellas pacientes con una cesárea bajo anestesia general. Se trata de una técnica en la que se administra un anestésico local en la fascia localizada entre los músculos oblicuo interno y transversal, por el cual discurren las fibras aferentes somáticas que inervan la pared abdominal anterior desde T6 a L1.<sup>377</sup> Se puede realizar por referencias anatómicas o con ayuda de la ecografía. Los resultados de un metaanálisis muestran una disminución significativa del consumo de morfina en las primeras 24 horas del postoperatorio de diferentes procedimientos quirúrgicos entre los que se encuentra la cesárea.<sup>378</sup> También mejora el control del dolor postoperatorio y aumenta la satisfacción materna.<sup>379</sup> La principal desventaja es que no proporciona analgesia visceral. En general, la evidencia disponible sugiere que el bloqueo TAP es eficaz cuando no haya sido posible la administración de opioides intratecales como en la anestesia general.<sup>380</sup> Ya que cuando se evalúa como parte de un régimen multimodal que incluye opioides neuroaxiales no parece mejorar la calidad de la analgesia postcesárea.<sup>381</sup> En caso de realizarse debemos tener en cuenta el riesgo de intoxicación por AL. Un metaanálisis no mostró diferencias en la eficacia analgésica entre una dosis alta (equivalente de bupivacaína >50mg/lado) y la dosis baja (< o igual de 50 mg/lado).<sup>382</sup> Como el TAP es un bloqueo fascial, es importante el volumen de AL administrado, se recomienda un volumen mínimo de AL > o igual a 15 ml/lado.<sup>383</sup>

- **Bloqueo del cuadrado lumbar (QL block: *Quadratus Lumborum* block):** La finalidad de la técnica es la localización de la fascia tóraco lumbar que rodea el músculo cuadrado lumbar. Los dermatomas que se ven afectados por el bloqueo dependen del abordaje y varían entre T6 y L4.<sup>384</sup> El anestésico local que es inyectado a este nivel alcanza ramas cutáneas laterales del nervio iliohipogástrico e ilioinguinal, nervios subcostales e incluso puede llegar a difundir al espacio paravertebral, otorgándole capacidad analgésica visceral y somática.<sup>385</sup> Mieszkowski MM et al., realizan un estudio clínico aleatorizado para comparar la efectividad de realizar bloqueo del cuadrado lumbar. Concluyen que en el grupo en el que no se realiza dicho



bloqueo, a las 48 horas postcesárea, el consumo de morfina es mayor ( $p=0.000$ ), así como la media en la escala numérica del dolor ( $p<0.005$ ). La principal limitación del estudio es la ausencia de uso de morfina intratecal y analgesia multimodal estandarizada.<sup>386</sup> Al igual que ocurre con el bloqueo TAP, cuando la paciente recibía morfina intradural la realización de un bloqueo QL no demostró mejorar el dolor postoperatorio.<sup>387,388</sup> Pero sí muestra utilidad clínica en situaciones en las que no es posible utilizar morfina espinal.<sup>389</sup>

- **Bloqueos Ilihipogástrico (IH) e ilioinguinal (II):** El nervio IH proporciona inervación a la piel de la zona inguinal, mientras que el nervio II proporciona inervación sensorial a la piel del escroto, labios mayores y muslo medial.<sup>390</sup> El anestésico local se deposita entre el musculo transverso del abdomen y los planos de los músculos oblicuos internos en la línea entre la espina ilíaca antero superior y el ombligo.<sup>391</sup> Su principal desventaja es la ausencia de analgesia visceral y la limitación dermatómica.

- **Bloqueo del plano del Erector de la columna (ESP: *Erector spinae plane*):** La infiltración del AL se realiza en el plano anterior a los músculos erectores de la columna y superficial a las apófisis transversas de las vértebras torácicas y lumbares. Se bloquean los ramos posteriores con un alto porcentaje, pero los ramos anteriores se bloquean de manera variable y ésta es una de las principales desventajas de este bloqueo.<sup>392</sup> Comparado con el bloqueo TAP, el bloqueo del plano del erector espinal demostró su superioridad en cuanto a requerimientos analgésicos, duración del bloqueo e intensidad del dolor postoperatorio.<sup>393</sup> Comparado con la morfina intratecal (100 mcg) el grupo ESP presentó menor dolor en reposo y con el movimiento y menor consumo de analgésicos.<sup>394</sup> Todavía faltan más investigaciones que confirmen estos primeros resultados.

Otras técnicas disponibles como complemento para la analgesia tras la realización de la cesárea consisten en escuchar música con auriculares, o utilizando técnicas de estimulación nerviosa eléctrica transcutánea, que ha demostrado efectos beneficiosos sobre las puntuaciones de dolor, el uso de analgesia de rescate y la satisfacción materna.<sup>395</sup> La infiltración de la herida quirúrgica, comparada con los bloqueos regionales como el cuadrado lumbar muestra peores resultados,<sup>396</sup> pero en

cambio existe una evidencia moderada de que proporciona una analgesia postcesárea similar al bloqueo TAP.<sup>397</sup>

Además del alivio adecuado del dolor postoperatorio, la pronta recuperación y el regreso a las actividades de la vida diaria son uno de los objetivos marcados por la mayoría de las guías clínicas. Estos objetivos se alcanzan mediante minimizar la utilización de opiáceos sistémicos tanto en el postoperatorio inmediato como de cara al alta.<sup>392</sup> A nivel mundial, alrededor de 0.5 millones de muertes anuales se atribuyen al consumo de drogas, de las cuales el 70% de estas muertes están relacionadas con los opioides.<sup>398</sup> En Estados Unidos, se ha declarado una auténtica crisis o epidemia de opioides, debido a una prescripción muy liberal de opioides generando una adicción en una proporción importante de la población expuesta.<sup>399</sup> Las consecuencias van desde el aumento de mortalidad por sobredosis, hasta la propagación de enfermedades transmisibles y el aumento del gasto sanitario. Desde la OMS también se ha hecho un llamamiento para garantizar el uso racional de opioides, para fines médicos y la reducción de su uso indebido y no médico.<sup>398</sup> Entre la población femenina, más de 6600 mujeres murieron por sobredosis de opioides en 2010 en Estados Unidos.<sup>400</sup> El consumo de opioides durante el embarazo ha ido progresivamente aumentando en los últimos años. En Estados Unidos la proporción de consumo de opioides durante el embarazo aumentó del 18,5% en el año 2000 al 22,8% en 2007.<sup>401</sup> En un estudio reciente realizado con casi 13.000 pacientes se observó que el 30,4% de las mujeres tras un parto vaginal y el 86,7% tras una cesárea eran dadas de alta con una prescripción de opioides, sin tener en cuenta la intensidad del dolor ni el consumo de opioides de las pacientes en los últimos días de ingreso.<sup>402</sup> Alrededor del 7% de los casos eran dadas de alta con dosis elevadas de opioides, equivalentes a dosis diarias de morfina mayor a 300 mg o 500 mg en el caso de la cesárea. Los factores asociados a esta prescripción fueron la nuliparidad, la anestesia neuroaxial intraparto, una mayor laceración o complicaciones infecciosas o hemorrágicas.<sup>403</sup> Lo más preocupante es que el 5,1% de las mujeres embarazadas declararon haber usado opioides recetados con fines no médicos.<sup>404</sup> El riesgo de recaída en pacientes vulnerables es mucho mayor durante el período del postparto, asociando problemas de abstinencia, de salud psicosocial y física y de atención prenatal. A nivel fetal el consumo de opioides tampoco es inocuo ya que está relacionado con una teratogenicidad, defectos de nacimiento, síndrome de abstinencia neonatal,<sup>400</sup> restricción del crecimiento fetal, parto prematuro,

trastornos de conducta y alteración emocional entre otros. <sup>405</sup> Es por ello que debe establecerse como una prioridad del cuidado materno, la puesta en marcha de estrategias analgésicas libres de opioides, o que al menos reduzcan al máximo su uso.

En lo que se refiere a las técnicas quirúrgicas implicadas en el control analgésico, se ha confirmado la superioridad de la incisión Joel-Cohen (también conocido como Misgav-Ladach modificada) en comparación con la incisión de Pfannenstiel para reducir el dolor postoperatorio. <sup>406</sup> De igual forma, se recomienda no cerrar el peritoneo <sup>407</sup> Ghana et al., aunque no hacen referencia a la técnica quirúrgica, <sup>408</sup>demostraron que el uso de fajas elásticas abdominales también se relaciona con menor dolor y necesidad de analgesia postoperatoria. La musicoterapia o la aromaterapia pueden también ser opciones no farmacológicas para el control del dolor.

409

## **1.2.6. Dolor crónico postcesárea**

### **1.2.6.1. Definición**

El dolor crónico post-cesárea (DCPC) fue definido por Nikolajsen et al.<sup>410</sup> como aquel dolor que:

- Aparece tras la realización de una cesárea
- Se mantiene al menos 3 meses tras la realización de ésta.
- No está relacionado con otras causas de dolor: infección, alteraciones orgánicas...
- No se relaciona con la continuación de un dolor previo.

### **1.2.6.2. Incidencia**

El dolor crónico post cesárea (DCPC) ha empezado a describirse en los últimos 20 años, por lo que las publicaciones sobre este tema todavía son escasas. Éstas incluyen un número de pacientes limitado y carecen de una metodología suficientemente fuerte como para sacar conclusiones fiables. El DCPC es más frecuente que el dolor crónico postparto: el primero tiene una incidencia que oscila en entre 6-18% según las publicaciones, frente una incidencia del 4-10% para el segundo.<sup>411</sup> Uno de los primeros artículos diseñados específicamente para estudiar el DCPC fue publicado por Nikolajsen et al. en 2004<sup>410</sup> En este estudio retrospectivo, los autores describieron una incidencia de DCPC del 18,3% a los 3 meses y del 12,3% a los 6 meses. Fassoulaki et al.<sup>412</sup> encontraron una incidencia de dolor crónico a los 3 meses del 15% y del 5% a los 6 meses. Declerq et al.<sup>413</sup> publicaron en 2008 otro estudio retrospectivo, en el que la incidencia a los 6 meses era del 18%. Liu et al.<sup>414</sup> realizaron un análisis prospectivo en 2013 y señalaron una incidencia de DCPC del 4,8% a los 12 meses, mientras que Niklasson et al.<sup>415</sup>, en 2015, indicaron una incidencia de DCPC del 27% a los 6 meses.

Eisenach et al.<sup>63</sup> en un estudio prospectivo informaron una incidencia extremadamente baja de DCPC (1,8% a los 6 meses y 0,3% a los 12 meses). Sin embargo, en este artículo, las pacientes que no refirieron dolor a los 2 meses, no fueron seguidas y no fueron evaluadas para el DCPC a los 6 o 12 meses. Dado que se ha descrito que el dolor crónico postquirúrgico a veces aparece después de un período de tiempo superior a 6 meses después de la cirugía, a pesar de una aparente recuperación inicial normal<sup>416</sup>, estos resultados podrían subestimar la incidencia real

de PCSCP y se tienen que interpretar con precaución.

Recientemente se publicó una revisión sistemática con meta-análisis en la que los autores indicaron una incidencia de dolor post cesárea (referida a la herida quirúrgica) del 15,4% a los 6 meses, mientras que permanecía un cuadro doloroso en un 11,5% de las pacientes entre los 6 y los 12 meses e inferior al 11,2% a los 12 meses postoperatorio.<sup>417</sup> En este meta-análisis incluyeron un total de 38 investigaciones en las que se evaluaba el DCPC en la herida quirúrgica, al menos 3 meses tras la cesárea. Se incluyeron tanto estudios prospectivos como retrospectivos. En su diseño, el DCPC era el objetivo principal o uno de los objetivos secundarios. La heterogeneidad estadística entre estudios fue clasificada como alta, lo que dificulta también la interpretación de estos resultados.

Jin J et al. mostraron cifras en línea con los anteriores estudios, con una incidencia de DCPC del 18,3% a los 3 meses, 11,3% a los 6 meses y 6,8% a los 12 meses.<sup>418</sup>

Otros estudios incluyeron en su definición del DCPC el dolor pélvico o lumbar<sup>417,419</sup>, aunque la mayoría de los estudios que tratan el DCPC lo definieron como aquel dolor referido en la zona quirúrgica más allá de los 3 meses.<sup>420,411</sup>

La gran variabilidad en la incidencia se puede explicar por diferencias a la hora de establecer los criterios diagnósticos, así como las diferentes localizaciones (herida quirúrgica, zona pélvica o zona lumbar) y los diferentes momentos de la valoración de las pacientes después de la intervención (3, 6, 12 meses o años después de la cesárea).

Los métodos de medición del dolor fueron también dispares, apareciendo en algunos estudios como una valoración de la presencia o ausencia de dolor, mientras que en otros se utilizaron escalas, siendo la escala visual analógica (EVA) la más frecuente. Por último, el diseño de los estudios fue muy dispar, siendo de limitado nivel de prueba, ya que en su mayoría fueron observacionales<sup>413,414</sup> retrospectivos<sup>418</sup> o prospectivos no controlados<sup>410,415</sup> y muchos de ellos no están específicamente diseñados para la evaluación del DCPC<sup>5, 421</sup> Además, el análisis estadístico de la mayoría de estas publicaciones no tiene en cuenta numerosos factores de confusión que pueden influir sobre el DCPC como las técnicas quirúrgicas, analgésicas o anestésicas utilizadas, o la historia previa de dolor o cirugía abdominal entre otros.

### 1.2.6.3. Mecanismos causales

Como vimos en el capítulo de cronificación del dolor, varios mecanismos pueden explicar la aparición de un dolor crónico después de la cesárea. Los estímulos térmicos y mecánicos sobre el tejido lesionado son responsables de una sensibilización, a priori reversible, de los nociceptores aferentes en el lugar de la lesión (hiperalgesia primaria). Estos estímulos producen cambios en el sistema nociceptivo y la transmisión del dolor. Dicha sensibilización también depende de la presencia, localización, intensidad, duración del estímulo doloroso y del proceso de desaparición de éste.<sup>411</sup> En un segundo tiempo, un fenómeno de hiperalgesia secundaria se instaura, debido a una sensibilización central.

Otros mecanismos descritos en el desarrollo del DCPC son aquellos relacionados con el atrapamiento nervioso, el proceso de cicatrización, las adherencias o una combinación de todas ellas. Con la incisión de Pfannenstiel existe riesgo de atrapamiento de los nervios ilioinguinal e iliohipogástrico que pueden producir dolor en la cicatriz.<sup>406,422</sup> Los mecanismos inflamatorios tienen un importante papel,<sup>423</sup> (así como la modulación interindividual de la respuesta ante el dolor<sup>416,424</sup>

A pesar de la lesión tisular que se produce tanto en el parto vaginal como en la cesárea, la incidencia de dolor crónico tras ambas situaciones es relativamente baja, casi 10 veces menor que el dolor persistente después de procedimientos quirúrgicos igualmente invasivos como la histerectomía abdominal o la herniorrafia inguinal.<sup>425</sup> Se han propuesto varios mecanismos para explicar esta diferencia, como una menor duración de la cesárea, una menor lesión de los nervios periféricos, el mayor uso de la anestesia neuroaxial o un factor psicológico positivo ante la gestación y cuidado del recién nacido.<sup>425,426</sup> Otra de las teorías para explicar esta baja incidencia es el papel que ejerce la liberación de oxitocina en la modulación del dolor.<sup>427</sup> La oxitocina, liberada tanto en los núcleos paraventricular y supra-aórtico del hipotálamo, induce la activación de las neuronas glutamatérgicas del asta dorsal de la médula, las cuales producen la activación de neuronas gabaérgicas que finalmente inhiben las fibras nociceptivas aferentes C,  $\alpha$  y  $\delta$ .<sup>428</sup> La mayoría de los estudios sobre el posible efecto protector de la oxitocina se han realizado en animales, por lo que más estudios son necesarios en humanos para entender la relación entre oxitocina y dolor.

#### 1.2.6.4. Factores relacionados con el DCPC

Los predictores de DCPC se pueden clasificar en tres grupos. **Tabla 10:**

##### 1.2.6.4.1. Factores de riesgo quirúrgicos.

- **Abordaje quirúrgico:** Los diferentes tipos de incisiones cutáneas para realizar la cesárea se asocian a diferentes tipos de dolor postoperatorio tras cesárea:

- Pfannenstiel: Se relaciona con una menor incidencia de hernias y una mejor cicatrización. En cambio, se ha descrito una mayor incidencia de lesiones de los nervios ilioinguinal e iliohipogástrico.

- Joel-Cohen y Mayland: A pesar de su incisión más craneal con respecto a la de Pfannenstiel, no difieren en la literatura en cuanto a la incidencia de DCPC.  
429

- Vertical: Es la que más se relaciona con el desarrollo de DCPC. En un estudio reciente, realizado por Brotons et al. casi el 25% de las pacientes en las que se realiza una incisión vertical infraumbilical desarrollan DCPC a los 4 meses frente al 11% en las que se realiza una incisión tipo Pfannenstiel ( $p=0.006$ ).<sup>430</sup> Ésto probablemente se deba al mayor riesgo de traumatizar nervios abdominales.

Las dimensiones de la incisión también se han relacionado con una mayor incidencia del dolor crónico postoperatorio.<sup>431</sup>

- **Cierre uterino: sutura de capa simple o doble:** En el estudio de Ferrari et al., se describió una menor intensidad del dolor a las 24 horas cuando el tipo de sutura uterina usada era en un plano, comparado con dos. A las 48 horas no existían diferencias estadísticamente significativas.<sup>432</sup> No se hizo seguimiento de las pacientes a largo plazo. Por el momento no se ha demostrado el tipo de cierre uterino tenga influencia en la aparición o no de DCPC. Ambas técnicas (sutura de capa simple o doble) son aceptadas ya que no existen diferencias en términos de morbilidad materna ni aumenta el riesgo de rotura uterina en siguientes embarazos. En una revisión sistemática de 2017 con casi 4000 pacientes, el cierre de la incisión uterina de una y dos capas resultó en una incidencia similar de defectos en las cicatrices de la cesárea (25 y 43%, respectivamente; RR: 0.77 (IC 95%: 0.36-1.64), dehiscencia uterina (0.4 y 0.2 por ciento, respectivamente; RR: 1.34 (IC 95%: 0.24-

4.82) y ruptura en un embarazo posterior (0.1 por ciento para ambos; RR: 0.52 (IC 95%: 0.05-5.53), aunque el cierre de una sola capa dio como resultado un espesor miometrial residual más delgado en la ecografía posparto (diferencia de medias -2.19 mm, IC 95%: -2.80 a -1.57).<sup>433</sup> En otro estudio prospectivo, el cierre simple se relacionó también con un mayor riesgo de adherencias vesicales.<sup>434</sup> Dado que a priori la principal ventaja del cierre de capa simple es el acortamiento del tiempo quirúrgico,<sup>432</sup> y dado los posibles riesgos, en muchos centros se sigue optando por el cierre con capa doble.

- **Exteriorización uterina:** Entre las ventajas de la exteriorización uterina, Wilkinson et al.,<sup>435</sup> describieron la facilidad del cierre uterino, así como el acortamiento de los tiempos quirúrgicos por exposición de los planos anatómicos, una disminución de las pérdidas sanguíneas intraoperatorias y una menor incidencia de infecciones. Por el contrario, Coutinho et al.<sup>436</sup> asociaron la exteriorización uterina a la aparición de una mayor intensidad de dolor postoperatorio. Probablemente, el mecanismo por el que esto ocurre esté relacionado con la manipulación peritoneal. Esta maniobra además se vincula con una mayor incidencia de náuseas y vómitos, de alteraciones hemodinámicas y de embolismo aéreo. Aunque antes su realización estaba más generalizada, ahora se reserva para casos de sutura especialmente dificultosos y situaciones de mala contracción uterina y mal control de la hemostasia<sup>437</sup>

- **Cierre peritoneal:** El cierre por aproximación del peritoneo parietal se ha relacionado con mayores tasas de DCPC. Se cree que al ejercer una tracción y suturar el peritoneo se dañan estructuras tanto nerviosas como vasculares, que producen una disminución del flujo sanguíneo y que puede ser el origen de esta mayor aparición no solo de dolor, si no también de adherencias en el periodo postoperatorio. Por eso esta técnica se ha ido abandonando en muchos centros.

- **Nivel de urgencia de la cesárea:** Loos et al.<sup>422</sup> vincularon la aparición del DCPC con una intervención urgente. Lo explicaron por una mayor lesión de los tejidos tanto musculares como nerviosos en cirugías más rápidas, con disecciones menos cuidadosas y una mayor probabilidad de iniciar la cascada antes descrita, del desarrollo del dolor crónico postquirúrgico.



- **Duración de la intervención quirúrgica:** En el estudio de Juying et al. <sup>418</sup>, una de las variables que correlacionaron con el desarrollo de DCPC fue el tiempo quirúrgico. Este factor de riesgo del DCPC podría ser el resultado de otros factores causantes de DCPC como una cirugía más compleja, con mayor daño de los tejidos.

#### **1.2.6.4.2. Factores de riesgo anestésicos**

Respecto al acto anestésico y a la técnica de analgesia utilizada, la anestesia general fue comúnmente asociada a una mayor incidencia de dolor crónico, especialmente cuando no se asociaba con una técnica de anestesia regional <sup>416, 410</sup>. No obstante, en otros estudios, como el de Juying et al. <sup>418</sup>, no se ha observado tal relación. Este estudio prospectivo observacional recogió a 527 pacientes sometidas a cesárea, las cuales fueron entrevistadas a las 24 horas, así como a los 3, 6 y 12 meses después de la cesárea. Se recogieron datos acerca de varios aspectos del acto quirúrgico, entre ellos el tipo de anestesia que recibió la paciente y no se demostró una diferencia estadísticamente significativa de aparición de DCPC entre pacientes habiendo recibido una anestesia general o una anestesia neuroaxial.

La propia anestesia espinal podría ser beneficiosa en la prevención de DCPC comparado con la anestesia general <sup>410</sup>. En una revisión Cochrane reciente, se concluyó que la anestesia regional (epidural en este caso) se muestra efectiva para la disminución del dolor a 12 meses postcesárea con OR:0.46 (IC 95%: 0.28-0.78);  $p = 0.004$ , con una calidad de evidencia moderada. La cantidad de mujeres que debían ser tratadas para que una mujer se beneficiara de la anestesia regional después de la cesárea fue de 19. <sup>250</sup>

#### **1.2.6.4.3. Otros factores**

- **Dolor agudo postcesárea:** Al igual que ocurre con otro tipo de cirugías se ha observado que una mayor intensidad de dolor en el postoperatorio inmediato se relaciona con un mayor riesgo de desarrollar dolor crónico post-cesárea. <sup>440</sup> Son varios los estudios los que han encontrado tal relación entre el DAP y el dolor

cónico.<sup>415,418,439, 441</sup> Kainu et al. mostraron que el dolor intenso el día tras el parto vaginal o la cesárea se relacionaba con el dolor persistente al año ( $p=0.001$  y  $p=0.004$ ) respectivamente.<sup>3</sup> Incluso en el estudio de Wang et al., uno de los factores estadísticamente significativos relacionados con el DCPC fue el consumo de analgésicos a las 24 horas y a las 48 horas del postoperatorio, lo cual está estrechamente relacionado con el DAP.<sup>317, 442</sup> Aunque no fueron diseñadas para prevenir el dolor postoperatorio tardío, Purva et al.<sup>346</sup> recomendaron, como criterio de calidad asistencial, que más del 85% de las pacientes sometidas a una cesárea refieran un EVA  $<3$  sobre 10 en el postoperatorio en todo momento, así como más del 85% debieran estar satisfechas con la analgesia recibida. Una buena gestión del dolor postoperatorio precoz disminuye la posibilidad de desarrollar posteriormente DCPC. En una revisión narrativa sobre la predicción de la intensidad del dolor agudo después de la cesárea concluyen que la respuesta a la infiltración de anestésico local y un cuestionario que utiliza 3 preguntas simples sobre la ansiedad, el dolor la perspectiva de dolor y las necesidades analgésicas podrían ser útiles para el uso clínico.<sup>443</sup>

- **Historia previa de dolor crónico:** En el seguimiento prospectivo realizado por Kainu et al., de casi 600 pacientes que habían tenido parto vaginal o por cesárea, encontraron que el dolor persistente tras un año era significativamente más frecuente en mujeres con historia de dolor previa, dolor de espalda o cualquier enfermedad crónica. Si bien no hicieron un análisis estratificado diferenciando pacientes con parto vaginal o con cesárea.<sup>3</sup> En otro estudio realizado con pacientes sometidas a cesárea bajo anestesia espinal se encontró que aquellas con problemas de dolor de otras localizaciones (los más frecuentes fueron dolor de espalda y migraña) tenían un riesgo 2,471 veces mayor de DCPC.<sup>444</sup> No se conoce el mecanismo por el cual los pacientes con dolor en otros lugares tienen más riesgo de desarrollar DC después de una lesión, pero podría explicarse por la susceptibilidad genética y los factores psicológicos entre otros.<sup>445</sup>

- **Cesárea anterior:** La historia de una cesárea previa se relaciona con un aumento de la tasa de complicaciones como: hemorragia, placenta previa, placenta accreta, histerectomía obstétrica, lesión de estructuras adyacentes como vejiga o uréteres y aparición de dolor crónico. En un artículo que valoró la hiperalgesia cicatricial

preoperatoria secundaria a una cesárea y su asociación con el dolor postoperatorio tras una nueva cesárea, encontraron que hasta el 41% de las pacientes presentaban hiperalgesia de la herida quirúrgica previa a la intervención.<sup>446,447</sup> En el trabajo de Jin et al., encontraron una relación estadísticamente significativa en todos los momentos de seguimiento (3, 6 y 12 meses) entre el dolor pre-operatorio y el DCPC. Sin embargo, en la regresión logística no se encontró significación.<sup>418</sup> Recientemente, Wang et al, en un estudio prospectivo diseñado para identificar factores de riesgo de dolor crónico tras una cesárea bajo anestesia espinal, confirmaron que la cesárea anterior aparecía como un factor de riesgo estadísticamente significativo (OR:6.36 (IC 95%: 1.14-35.62) p=0,035).<sup>448</sup>

- **Depresión y nivel de ansiedad:** La intensidad del dolor posparto y la probabilidad de desarrollar dolor cónico se asocia a trastornos psicológicos, en especial la depresión y la ansiedad. Aunque la ansiedad se ha relacionado con el desarrollo de dolor crónico en otros tipos de cirugía, hay menos datos sobre el papel de la ansiedad en la generación del DCPC. La ansiedad materna se asocia con una variabilidad de expresión del gen catecol-O-metiltransferasa (COMT), que regula la respuesta a catecolaminas.<sup>449</sup> y como hemos visto al inicio, la COMT está estrechamente relacionada con el dolor. Por otra parte, una mayor ansiedad preoperatoria parece asociarse a un mayor dolor agudo postcesárea, a un mayor consumo de opioides<sup>450</sup> y a un mayor riesgo de dolor persistente.<sup>426</sup> Otros estudios, como el realizado por Daly et al.<sup>440</sup> evaluaron de manera prospectiva la asociación entre la ansiedad materna antes de una cesárea electiva y el desarrollo de DCPC y otros factores sociales. De las 205 pacientes reclutadas inicialmente, 98 completaron el seguimiento a los 4 meses y concluyeron que la ansiedad prenatal no era un predictor de DCPC (p=0.44).

La depresión puede ser causa o consecuencia del dolor periparto. Eisenach et al., en una investigación prospectiva en la que siguieron a 1288 mujeres hospitalizadas por cesárea o parto vaginal concluyeron que aquellas con dolor postparto precoz grave tenían un riesgo 2,5 veces mayor de dolor persistente y 3 veces mayor de depresión postparto tras 8 semanas.<sup>63</sup> Por otro lado, Jin et al., en un estudio prospectivo con 527 pacientes, observaron que el diagnóstico de depresión preoperatoria era un factor de riesgo de dolor persistente a los 6 meses.<sup>418</sup>

Incluso la depresión postnatal y la privación social se han asociado a un mayor riesgo de dolor persistente tras una cesárea. <sup>440</sup> Borges et al, analizaron el papel predictivo de la escala “*Hospital Anxiety and Depression Scale*” y el dolor moderado grave tras una cesárea encontrando una asociación significativa. (OR : 1.60 (IC 95% : 1.16-2.20); p = 0 .001). <sup>451</sup> Probablemente, la depresión sea un factor bidireccional, que a la vez causa y tiene como consecuencia el DCPC.

**TABLA 10: FACTORES RELACIONADOS CON EL DCPC**

<b>Preoperatorios</b>	Factores psicológicos: especialmente síndrome depresivo.
	Antecedentes de dolor crónico
	Susceptibilidad genética
	Procedimientos quirúrgicos repetidos sobre la zona, incluido cesárea anterior.
<b>Intraoperatorios</b>	Incisiones quirúrgicas amplias y verticales
	Exteriorización uterina
	Cierre peritoneo parietal
	Cesárea urgente
	Tipo de anestesia: Anestesia general
<b>Postoperatorio</b>	Intensidad del dolor postoperatorio
	Factores psicológicos

**TABLA 10: Factores relacionados con el DCPC.**

#### **1.2.6.5. Prevención del DCP**

La prevención del DCPC en primer lugar pasa por eliminar o disminuir al máximo todos los factores de riesgo descritos en el apartado anterior: evitar una incisión vertical, acortar los tiempos quirúrgicos, hacer uso de la anestesia neuroaxial como primera opción. Las principales recomendaciones actuales se basan en la optimización del manejo del dolor agudo después del parto por cesárea. <sup>431</sup> con protocolos de

analgesia multimodal, optar por la técnica quirúrgica menos lesiva, priorizar las técnicas anestésicas neuroaxiales, complementar el protocolo analgésico con opioides por vía neuroaxial o con técnicas de anestesia regional y/o local cuando esta vía no esté disponible.<sup>425</sup>

- **Control del dolor agudo postoperatorio:** Como desarrollado en el apartado anterior, existe cierta evidencia de que el dolor agudo intenso después de la cesárea aumenta el riesgo de la aparición de un dolor crónico y por lo tanto requiere un tratamiento eficaz y completo.<sup>431</sup> Las estrategias más recomendables son el uso de técnicas balanceadas y los protocolos de analgesia multimodal. Un alto número de pacientes (hasta un 70%) tratados con una dosis única de morfina neuroaxial necesitan analgesia adicional,<sup>452</sup> es decir, en un alto número de pacientes necesitamos recurrir a la combinación de varios analgésicos con diferentes mecanismos de acción y vías de administración para lograr un control eficaz del dolor agudo.<sup>442</sup> Los modelos multimodales desempeñan un papel importante en la disminución del DAP y en la reducción del consumo de opioides orales. Esto puede tener un doble efecto: la disminución de los fenómenos de hiperalgesia y la ayuda en la lucha contra la “epidemia de opioides”.<sup>425</sup> Aunque Bateman et al., en un estudio realizado en Estados Unidos, mostraron que sólo una de cada 300 pacientes que nunca habían recibido opioides con anterioridad se convirtió en consumidora persistente un año después de la cesárea, es probable que el consumo persistente de opioides pueda ser significativo en esta población por la alta prevalencia de la cirugía de cesárea.<sup>453</sup>

- **Anestesia regional:** El uso de opioides neuroaxiales han demostrado ampliamente su utilidad en el control del dolor postoperatorio tras la cesárea. Moriyama et al., en un estudio prospectivo realizado con 225 pacientes con un seguimiento de 3 meses, concluyeron que la administración intratecal de morfina podría reducir la aparición de dolor crónico en un 50%.<sup>454</sup> Los opioides administrados por vía neuroaxial han demostrado ser mas efectivos que aquellos administrados por vía intravenosa. Bonnet et al., en una revisión sistemática en la que hacen una selección de 10 estudios, indican que la morfina epidural aumenta el tiempo hasta la primera solicitud de analgésico de rescate y disminuye las puntuaciones del dolor y la solicitud de morfina en las primeras 24 horas del

postoperatorio.<sup>455</sup> Estos resultados podrían indicar que los beneficios precoces de los opioides administrados por vía neuroaxial resulten en una disminución del desarrollo del dolor crónico, pero todavía se necesitan más estudios que evalúen este efecto.

Otras opciones descritas en la literatura, aunque han caído en desuso, son la infiltración de la herida quirúrgica con anestésicos locales y/o AINES, especialmente cuando no es posible la analgesia neuroaxial. Han demostrado cierto beneficio en el control del DAP, pero no en la prevención de DCPC.<sup>425,456</sup> Lo mismo ocurre con la instilación de lidocaína peritoneal. Patel et al., en un ensayo aleatorizado evaluaron su uso en la cesárea obteniendo resultados positivos en la reducción del DAP y el consumo de opioides, pero no evaluaron su impacto sobre el DCP.<sup>439,457</sup> En cuanto a los bloqueos regionales tampoco han conseguido demostrar que su realización se relacione con la prevención de DCPC.<sup>425,458</sup>

- **Tratamiento de la depresión y la ansiedad preoperatoria:** Intervenciones como una correcta información sobre el proceso asistencial, en qué consiste, qué van a sentir y qué pueden esperar las parturientas han demostrado ser efectivas en la disminución de las necesidades analgésicas y en la pronta recuperación.<sup>253</sup> Los tratamientos de preparación psicológica basados en técnicas de *mindfulness* son usadas para el tratamiento del dolor agudo y crónico e incluso se han asociado con un menor uso de opioides en el parto y con una reducción de la incidencia de síntomas depresivos en el postparto.<sup>459</sup> De igual forma, la analgesia neuroaxial durante el trabajo del parto parece estar asociada a una reducción del riesgo de depresión materna.<sup>460, 461</sup> A pesar de ello, con los datos que disponemos en la actualidad, no es posible obtener conclusiones fiables, sobre todo en el ámbito de la cesárea.

- **Lactancia materna:** Hasta la fecha sólo un estudio realizado por Brotons et al. muestra que la lactancia materna después del parto por cesárea tiene un efecto protector contra el desarrollo de DCPC.<sup>430</sup> Su efecto puede provenir de la secreción de oxitocina y opioides endógenos.<sup>445</sup>

- **Fármacos antihiperalgésicos:** Este grupo de fármacos que han demostrado una posible eficacia en la prevención del DCP, han sido pobremente evaluados aún en relación con la cesárea. La mayoría de los estudios, como veremos a continuación se centran en el DAP, mientras que aún tenemos pocos datos sobre su eficacia en el DCPC.

- Agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos: Su potente efecto alfa-2 adrenérgico central permite una acción antinociceptiva. La incidencia y la extensión de la hiperalgesia mecánica podría ser reducida con la clonidina intratecal, especialmente en pacientes en las que la hiperalgesia de la herida quirúrgica se asocia a fenómenos de sensibilización central, pero este efecto ha sido evaluado 48 horas tras la realización de la cesárea y no a largo plazo.<sup>324</sup> Bollag et al. estudiaron el efecto de la clonidina administrada como adyuvante en un bloqueo regional tipo TAP tras cesárea sin encontrar diferencias significativas en el dolor tardío entre los grupos a 12 meses.<sup>462</sup> Respecto a la dexmedetomidina, muy usada en el paciente crítico, comienza también a usarse en la paciente obstétrica.<sup>463</sup> La dexmedetomidina intravenosa administrada tras la cesárea parece que proporcionó mejor alivio del dolor, comparado con el control.<sup>464</sup> Similares conclusiones obtuvieron Eskandr et al.<sup>465</sup> y El-Tahan et al.<sup>466</sup>, en sus respectivos artículos, aunque hay que mencionar que en ninguno de los dos, la valoración del dolor era el objetivo principal. Se ha investigado la administración de dexmedetomidina también por vía neuroaxial. En este caso, proporcionó una mejor analgesia postoperatoria en comparación con la administración de anestésico local sola, o de otros coadyuvantes como el sulfato de magnesio.<sup>467</sup> Comparado con la morfina intratecal, no mostró diferencias significativas,<sup>468</sup> pero sí mejoró la analgesia postoperatoria cuando se combinó con la morfina por vía neuroaxial.<sup>327</sup> También fue efectiva tanto en la prolongación de la analgesia como en la reducción del consumo total de analgésicos cuando se usó como adyuvante de los AL en los bloqueos regionales.<sup>469</sup>
- Sulfato de Magnesio intravenoso: Gracias a su antagonismo de los canales NMDA (N-metil-D-aspartato), la hipótesis actual de su modo de acción es

que el sulfato de magnesio actuaría sobre la sensibilización central, origen del DCP. Peach et al. evaluaron el efecto del sulfato de magnesio intravenoso en la cesárea y no encontraron diferencias en resultados de DAP y dolor tras 6 semanas de la cirugía.<sup>470</sup> Un estudio posterior, aunque retrospectivo, en el que compararon el dolor en aquellas pacientes sometidas a cesárea con preeclampsia (en las que se había usado sulfato de magnesio) frente a un grupo de pacientes sin preeclampsia y sin sulfato de magnesio, los autores encontraron una posible relación entre el uso de este fármaco y una menor intensidad del DAP.<sup>471</sup> Un metaanálisis reciente concluyó que el uso de sulfato de magnesio intravenoso puede mejorar los resultados analgésicos postoperatorios, pero no pudo extraer conclusiones fiables por el pequeño tamaño de muestra de la serie y la heterogeneidad de los estudios incluidos.<sup>472</sup> Varios manuscritos describieron el uso exitoso del sulfato de magnesio por vía neuroaxial (intratecal,<sup>473</sup> epidural<sup>474</sup> o regional (infiltración de la herida quirúrgica) en la cesárea, con una disminución del DAP.<sup>475</sup>

- Ketamina intravenosa: También actúa mediante el bloqueo de los receptores NMDA.<sup>476</sup> Los estudios que se han realizado en pacientes sometidas a cesárea, como ocurre con otros fármacos, se han evaluado el DAP. En este sentido, un meta análisis reciente mostró que el uso de ketamina perioperatoria parece estar relacionado con una menor puntuación de dolor (DM: -1.10 (IC 95%: -1.61 a -0.59); p <0.0001), así como un menor consumo de opioides (DM: -6,11 mg (IC 95: -9.93 a -2.29); p = 0.002) en el periodo postoperatorio precoz.<sup>477</sup> La ketamina no se recomienda como fármaco de rutina para el tratamiento del dolor postoperatorio, pero puede ser útil en pacientes con necesidades crecientes o consumidoras habituales de opiáceos y en pacientes con antecedentes de dolor crónico.<sup>478</sup>
- Pregabalina y Gabapentina oral: El efecto antihiperalgésico de la gabapentina y de la pregabalina se ha descubierto a finales del siglo XX y se ha empezado a estudiar para el tratamiento del dolor postoperatorio de múltiples cirugías.<sup>479</sup> En el caso de la cesárea, estos fármacos no han demostrado mejorar el tratamiento del dolor postoperatorio, así como



también está en duda su papel en la prevención del dolor crónico como hemos visto en el apartado anterior.<sup>231</sup> Las investigaciones realizadas en cirugía de cesárea son enfocadas al control del DAP, pero no están específicamente diseñados para la valoración de su efecto en DCPC. Short et al. evaluaron el efecto de una sola dosis de Gabapentina (600 mg, 300 mg o placebo) oral preoperatoria, no encontrando diferencias estadísticamente significativas. Como variable secundaria también valoraron el dolor a los 3 meses siendo similar en ambos grupos.<sup>480</sup> Un artículo previo de 2011 con 46 pacientes concluyó que una dosis única de 600 mg comparado con placebo disminuye el DAP y aumenta la satisfacción materna. Como variable secundaria también valoraron el dolor a los 3 meses siendo similar en ambos grupos. La sedación materna fue más común en el grupo de pacientes habiendo recibido gabapentina.<sup>481</sup> En un meta análisis de 2018 que evaluó el uso de la gabapentina oral administrada antes de la cesárea, los autores concluyeron que las mujeres que recibieron este fármaco tenían menor dolor a las 24 horas en movimiento (DM: -11.58 (CI 95%: -23.04 a -0.12), pero no se encontró diferencias significativas en otros momentos.<sup>482</sup> Por esto, según las guías más recientes del grupo de trabajo sobre el dolor postoperatorio de la Sociedad Europea de anestesia regional y tratamiento del dolor (grupo PROSPECT), no se recomienda el uso sistemático de gabapentina en la cesárea.<sup>92</sup>

- Lidocaína intravenosa: La lidocaína parece que puede tener cierto efecto protector en la cirugía de mama<sup>237</sup> pero no existe evidencia de su utilidad para el DCPC. Para la cesárea, tan sólo hay bibliografía que relaciona el uso de lidocaína intravenosa perioperatoria con el DAP. Gholipour et al., realizaron un ensayo clínico en el que analizaron los resultados obtenidos tras la administración de un bolo de lidocaína intravenosa de 1.5 mg/kg antes de la inducción anestésica. Concluyeron que en pacientes del grupo en el que se administró la lidocaína intravenosa, se produjo una disminución del dolor postoperatorio ( $p < 0,001$ ) y del consumo medio de morfina ( $p < 0,001$ ) comparado con las pacientes del grupo control, sin encontrar efectos secundarios ni en la madre o en el feto.<sup>483</sup> Además, tratándose de una administración por vía sistémica, es importante evaluar el riesgo de toxicidad materno fetal. En este sentido, El Tahan et al., analizaron el uso de la lidocaína intravenosa y la respuesta hemodinámica

de las pacientes sometidas a una cesárea. El protocolo incluyó la lidocaína en bolo (1,5 mg/kg) junto con una perfusión continua de  $1,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  hasta una hora después de finalizada la cirugía. Los autores no encontraron diferencias para las complicaciones maternas (tono uterino, tiempo hasta ventilación espontánea o extubación, sedación, náuseas o vómitos...) comparado con el grupo control. Ninguna paciente excedió dosis plasmáticas tóxicas ( $>5 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ). Tampoco se encontraron diferencias en las variables estudiadas de los recién nacidos (estado ácido-base, Apgar al minuto y a los 5 minutos, NACS -*Neurologic and Adaptive Capacity Status*- a los 15 minutos, 2 y 24 horas).<sup>484</sup>

## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### **2.1 Hipótesis**

El dolor crónico post-cesárea en nuestro centro hospitalario tiene una incidencia equivalente a la descrita en la literatura científica actual.

### **2.2. Objetivos**

#### **2.2.1 Objetivo principal**

Medir la incidencia del dolor crónico post-cesárea 3 meses y 12 meses después de la intervención, en el Hospital Universitario La Paz, ingresadas durante el período de Marzo de 2017 a Septiembre de 2018.

#### **2.2.2 Objetivos secundarios**

- Evaluar si la presencia de un componente neuropático (una puntuación igual o mayor a 3/7 según la escala DN2) una semana después de la cesárea es un posible factor de riesgo de desarrollar DCPC a los 3 meses postoperatorios.
- Describir las características del dolor post-cesárea (intensidad, necesidad analgésica y síntomas neuropáticos) tanto en el postoperatorio inmediato como a la semana de la cirugía y a los 3 meses.
- Evaluar a los 3 meses el nivel de afectación en las actividades de la vida diaria del DCPC, a través del cuestionario BPI.

- Identificar posibles factores de riesgo demográficos, intraoperatorios, y postquirúrgicos relacionados con el desarrollo de DCPC.
- Generar un modelo de regresión logística para predecir el DCPC e identificar pacientes en riesgo de desarrollar DCPC.

## **3. METODOLOGÍA**

### **3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

#### **3.1.1. Tipo de estudio**

- Observacional
- Estudio de cohortes
- Monocéntrico (realizado en el Hospital Universitario La Paz)
- Prospectivo

El estudio se ha realizado entre Marzo de 2017 y Septiembre de 2018, de acuerdo a los criterios de “*Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology*” STROBE según las definiciones de Vandembroucke et al. (2008).<sup>485</sup>

#### **3.1.2. Consideraciones éticas y legales**

Este estudio ha sido diseñado siguiendo las normas éticas de la “Declaración de Helsinki” y ha sido presentado y aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario La Paz con el código HULP-PI- 2564. **Anexo 1**, con fecha de aprobación el 29 de diciembre de 2016. Fue evaluado por la Agencia Española de Medicamentos (AEMPS), quien aprobó y asignó un número de registro de estudio de observación posterior a la comercialización (POST-EPA) (NBR-DEX-2016-01) con fecha: 03 de abril de 2017. El estudio se registró en ClinicalTrial.gov con el número NCT: 04280432 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04280432>).

Todas las pacientes incluidas han sido informadas y han firmado un consentimiento acorde a 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*”. La hoja de información para la paciente y el consentimiento informado están presentados en **anexo 2 y 3**.

### **3.1.3. Criterios de inclusión y de exclusión**

#### **3.1.3.1. Criterios de inclusión:**

- Parturientas a las que se ha realizado una cesárea.
- Edad entre 18 y 50 años
- Clasificación de estado físico de la *American Society of Anesthesiology* (ASA) II o III.
- 486
- Firma del consentimiento informado.

#### **3.1.3.2. Criterios de exclusión:**

- Historia de antecedentes psiquiátricos mayores.
- Incapacidad para llevar a cabo una entrevista personal o telefónica.
- Clasificación de estado físico ASA >III.
- Nacimiento de feto muerto durante la cesárea.
- Falta de comprensión del estudio o firma del consentimiento informado por parte de la paciente.

### **3.1.4. Parámetros estudiados**

Los datos analizados se describieron en una hoja de recogida de datos (**anexo 4**) e incluyeron:

#### **3.1.4.1. Parámetros generales**

- Edad (año)
- Peso (kilogramos)
- Talla (centímetros)
- Índice de Masa Corporal (IMC) (kg/m<sup>2</sup>): Calculado a partir del peso y la talla.

#### **3.1.4.2. Parámetros médicos y obstétricos**

- Antecedentes personales médicos y quirúrgicos
- Historia obstétrica
  - Gestaciones
  - Abortos
  - Partos

- Cesáreas
- Edad gestacional
- Dolor neuropático previo

#### 3.1.4.3. Parámetros prequirúrgicos

- Valoración del dolor con escala numérica (NRS) del 0 al 10. Siendo 0 la ausencia de dolor y 10 el máximo dolor que el paciente pudiera imaginar.
- Nivel de urgencia de la cesárea: según la escala de Lucas.<sup>267</sup>
- Procedencia de la paciente
  - Planta
  - Urgencias
  - Sala de dilatación
  - Quirófano
- Técnica anestésica antes de iniciar la cesárea:
  - Ninguna
  - Epidural para trabajo del parto
  - Epidural-intradural para trabajo del parto
  - Sedación
  - Anestesia general
- Uso de Oxitocina

#### 3.1.4.4. Parámetros intraoperatorios

- Técnica anestésica:
  - Epidural
  - Epidural-Intradural (Combinada)
  - Intradural
  - Epidural fallida
  - Anestesia general
  - Sedación
- Datos quirúrgicos:
  - Duración de la cirugía
  - Incisión Pfannenstiel o vertical
  - Exteriorización Uterina

- Aproximación del Peritoneo
  - Cierre cutáneo: grapas o sutura intradérmica.<sup>337</sup>
- Fármacos utilizados:
- a. Por vía sistémica
    - Fentanilo
    - Cloruro Mórfico
    - Lidocaína
    - Remifentanilo
    - Ketamina
    - Paracetamol
    - Dexketoprofeno
    - Sulfato de Magnesio
    - Uterotónicos: Oxitocina, Carbetocina, Metilergometrina y/o Misoprostol.
  - b. Por vía epidural/intradural
    - Cloruro mórfico
    - Fentanilo

#### 3.1.4.5. Postoperatorio inmediato:

##### a. **Al alta de la Unidad de Reanimación:**

- Existencia de dolor según la escala DN2. **Figura 14.** La escala DN2 es una adaptación del cuestionario DN4 que no incluye exploración del paciente). En este cuestionario simplificado, la presencia de tres o más respuestas positivas a las preguntas es predictiva de dolor neuropático.<sup>487</sup> Cuando se establece una puntuación de corte de tres sobre siete el cuestionario DN2 muestra una sensibilidad del 82% y una especificidad del 86%.<sup>488</sup>



**FIGURA 14: CUESTIONARIO DN2.**

**Indique si su dolor tiene una o más de las siguientes características:**

1. Quemazón (Sí/No)
2. Sensación de frío doloroso (Sí/No)
3. Descargas eléctricas. (Sí/No)

**Indique si su dolor se asocia con uno o más de los siguientes síntomas:**

4. Hormigueo (Sí/No)
5. Sensación de alfileres y agujas (Sí/No)
6. Entumecimiento (Sí/No)
7. Picazón. (Sí/No)

TOTAL: \_\_\_ / 7

**FIGURA 14: Cuestionario DN2.** <sup>488</sup>

- Existencia de dolor según la escala numérica (NRS) del 0 al 10 tanto en reposo como en movimiento. La intensidad del dolor se clasificó secundariamente como: Ninguna (0), Leve (1-3), moderado (4-6) o intenso (7-10).

-Tratamiento analgésico recibido:

-Por vía intravenosa:

-Cloruro mórfico

-Paracetamol

-Dexketoprofeno

-Epidural/Intradural:

-Cloruro mórfico

-Anestésicos locales

**b. A las 24 horas de la cesárea:**

Se recogieron los mismos datos que al alta de la Unidad de Reanimación además de las referentes a posibles complicaciones (Ver apartado complicaciones).

3.1.4.6. Postoperatorio tardío:

**a. Una semana postcesárea:**

Se recogieron de manera telefónica los mismos datos que al alta de la Unidad de Reanimación, y además información sobre la estancia hospitalaria:

- Complicaciones obstétricas (si/no).
- Complicaciones anestésicas (si/no).
- Existencia de dolor según NRS (escala de 0 a 10). La intensidad del dolor se clasificó como: Ninguna (0), Leve (1-3), moderada (4-6) o intenso (7-10). En los diferentes momentos del estudio (al alta de Reanimación, a las 24 horas y una semana postcesárea), se analizó la implicación del dolor moderado e intenso, es decir con una puntuación NRS  $\geq 5$  comparado con un menos dolor (NRS < 5) en la aparición del DCPC.
- Existencia de dolor con características neuropáticas según la escala DN2 (DN2  $\geq 3$ )
- Necesidad de tratamiento analgésico para el tratamiento del dolor como consecuencia de la cesárea: (sí/no)

**b. Noventa días postcesárea (tres meses):**

Se recogieron de manera telefónica datos sobre:

- La existencia de dolor (Sí/No) En caso de afirmativo la paciente puntuaba su dolor de 0 a 10 según NRS.

Las pacientes que presentaran en el momento de la llamada y/o en la semana anterior a la llamada, persistencia de cualquier síntoma de dolor o molestia en el área quirúrgico con una puntuación NRS superior a 0 sobre 10 en reposo y/o durante el movimiento fueron consideradas como afectadas de DCPC.

- La existencia de dolor neuropático según la puntuación DN2.
- La necesidad de tratamiento analgésico para el tratamiento del dolor como consecuencia de la cesárea. (Sí/No)

- Las pacientes que cumplieran criterios diagnósticos de DCPC completaron la escala BPI sobre calidad de vida. **Anexo 5.**

**c. Doce meses postcesárea:**

Todas las pacientes fueron entrevistadas doce meses tras la cesárea y de forma telefónica. Se obtuvieron datos sobre:

- La existencia de dolor (Sí/No) En caso de afirmativo la paciente puntuaba su dolor 0-10 según NRS.
- La existencia de dolor según DN2.
- La necesidad de tratamiento analgésico para el tratamiento del dolor como consecuencia de la cesárea. (Sí/No)
- Las pacientes que cumplieran criterios diagnósticos de DCPC y que mantenían síntomas de dolor, completaban la escala BPI sobre calidad de vida.

**3.1.4.7. Complicaciones**

Coincidiendo con las entrevistas realizadas 24 horas tras la cesárea (en planta de hospitalización) y una semana después (telefónica), se revisó la historia clínica de las pacientes y se consultó sobre la aparición de las siguientes complicaciones:

- Seroma en herida quirúrgica (Sí/No)
- Hematoma en herida quirúrgica (Sí/No)
- Infección de herida quirúrgica (Sí/No)
- Cefalea post-punción dural (SI/NO)
- Retención urinaria (Sí/No)
- Reacción alérgica a grapas quirúrgicas o sutura intradérmica (Sí/No)
- Necesidad de reintervención (Sí/No)

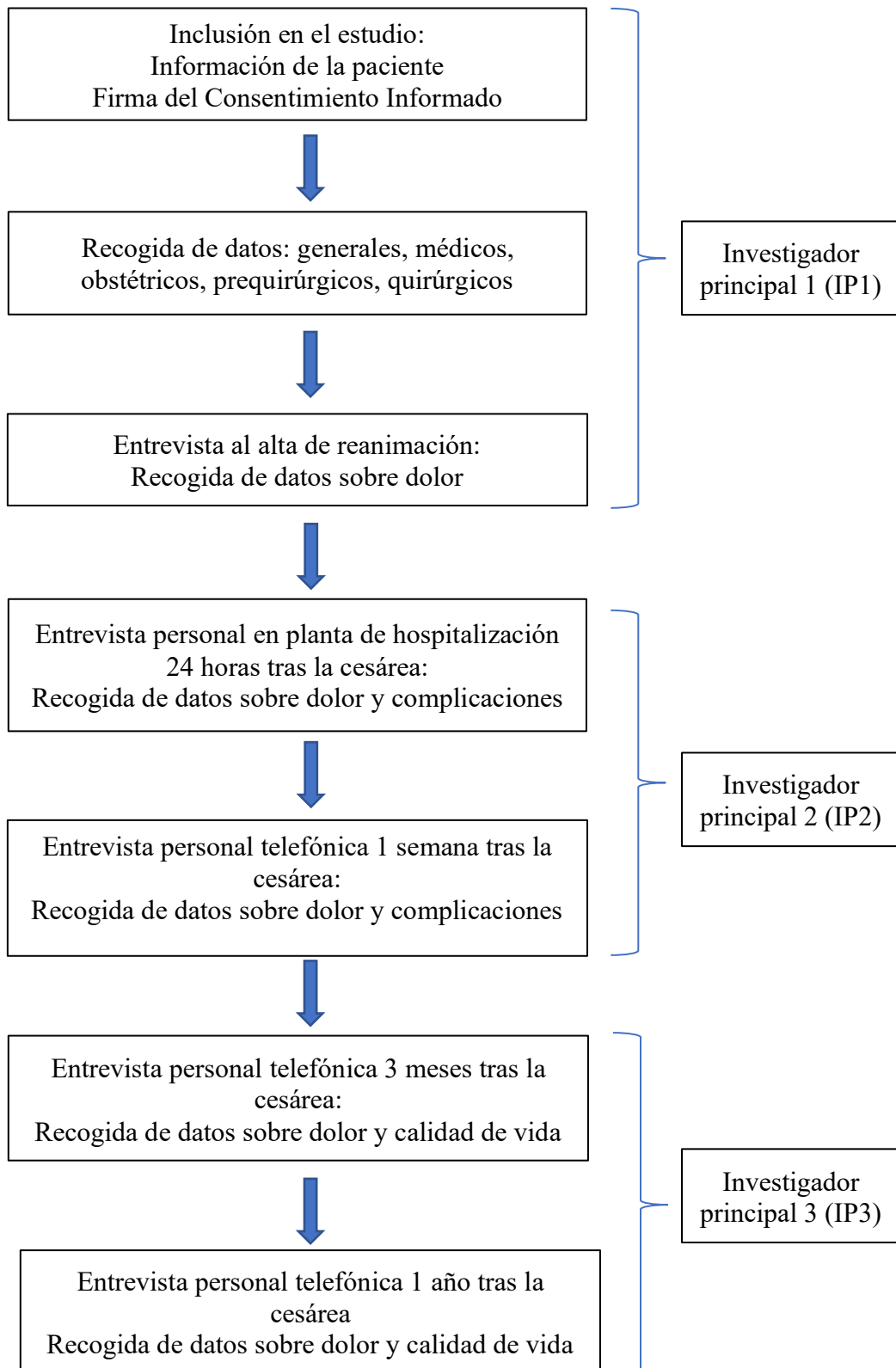
**3.1.5. Financiación**

Este estudio no ha recibido ningún tipo de financiación económica.

### 3.2. ORGANIZACIÓN Y CRONOGRAMA DEL ESTUDIO

La organización práctica del estudio está resumida en la **figura 15**.

**FIGURA 15: DIAGRAMA RESUMEN DEL ESTUDIO.**



### **3.2.1. Lugar del ensayo**

La recogida de datos tuvo lugar en la Unidad de Reanimación, así como en las plantas de hospitalización del Hospital Universitario la Paz. El seguimiento tras el alta se realizó de manera telefónica.

### **3.2.2. Procedimiento**

Tras verificar que la paciente cumplía con los criterios de inclusión, se le propuso participar en el ensayo y se le entregó la hoja de información y el consentimiento informado. A la vez, el anestesiólogo responsable le informó sobre las características y modo de seguimiento, así como información sobre la protección de datos.

Una vez firmado el consentimiento, uno de los investigadores del equipo del estudio anotó los datos en el cuadernillo de recogida. Cabe destacar que al tratarse de un estudio meramente observacional el tratamiento de la paciente fue decisión de los responsables sanitarios que la atendieron sin modificar su actitud o protocolo a seguir por la inclusión o no de la paciente en dicho estudio.

### **3.2.3. Protocolo de analgesia**

En la sección de Anestesia de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario La Paz, toda la analgesia postoperatoria está protocolizada. En el caso de la cesárea el protocolo es:

#### **- Cesárea con catéter epidural:**

- 2 mg de cloruro mórfico más 8 cc de suero salino a la llegada a reanimación administrado por el catéter epidural.
- Tramadol 300 mg. iv. más dexketoprofeno 150 mg. iv. en 500 cc de suero fisiológico a pasar en 24 h.
- Paracetamol: 1 gr. iv. c/ 6h
- Metoclopramida: 10 mg. iv. c/8 si náuseas o vómitos.
- Rescate: Ropivacaína 0.2%: 20 mg. por vía epidural c/4-6 horas.
- Rescate: Cloruro mórfico: 3-4 mg. iv. más 4 mg. iv. ondansetrón. Si la vía epidural no estaba disponible por cualquier motivo.

#### **- Cesárea sin catéter epidural:**

- Tramadol 300 mg. iv. más dexketoprofeno 150 mg. iv. en 500 cc. de suero salino fisiológico a pasar en 24 h.

- Paracetamol: 1 gr. iv. c/ 6h
- Metoclopramida: 10 mg. iv. c/8 si náuseas o vómitos.
- Rescate: Cloruro mórfico: 3-4 mg. iv. más 4 mg. iv. de ondansetrón.

De igual forma si a pesar de la analgesia administrada las pacientes refieren dolor con un NRS >3/10, se realiza bloqueo del plano transversal del abdomen (TAP) ecoguiado bilateral, administrando Ropivacaína 0.2% 15 ml o Levo-Bupivacaína 0.25% por cada lado. Se trata de un bloqueo que se realiza a nivel de la línea axilar media, por encima de la cresta ilíaca. Se localizan los tres planos musculares: oblicuo externo, oblicuo interno y transversal del abdomen. Es en el plano situado entre estos dos últimos músculos donde se localizan las ramas anteriores de las raíces T7-L1 y por lo tanto donde se deposita el anestésico local.<sup>489</sup>

#### **3.2.4. Seguimiento y recogida de datos**

Los datos en referencia a los antecedentes personales, quirúrgicos y obstétricos fueron solicitados directamente a la paciente tras la realización de la cesárea y una vez desaparecidos los posibles efectos residuales de una sedación y/o anestesia general. Uno de los investigadores principales (IP 1), a través de una entrevista clínica obtuvo la información requerida y ésta fue contrastada con el programa interno de gestión de pacientes del hospital universitario la Paz. Los datos relacionados con el periodo intraoperatorio fueron solicitados tanto al Anestesiólogo como al Obstetra que habían atendido a la paciente durante la cesárea y contrastados nuevamente con el informe anestésico y el protocolo quirúrgico. Este investigador principal se encarga de la recogida de información al alta de la unidad de reanimación.

Al día siguiente, otro investigador principal (IP 2), diferente al que recogió la primera parte de los datos del estudio (antecedentes, intraoperatorio y dolor al alta de reanimación), visitó a las pacientes en la planta y recogió los datos correspondientes al dolor 24 horas tras la cesárea.

Una semana después el investigador principal que realizó la recogida de datos a las 24 horas tras la cesárea (IP 2) realizó una entrevista telefónica para obtener los datos en relación con el dolor una semana tras la realización de la cesárea.

Finalmente, otro investigador principal (IP 3) realizó una nueva entrevista telefónica tres meses y un año tras la cesárea en todas las pacientes incluidas en el estudio, para coleccionar datos sobre el dolor post-cesárea tardío.

### **3.3 CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL Y ANÁLISIS DE LOS DATOS**

#### **3.3.1. Cálculo del tamaño muestral**

Teniendo en cuenta una incidencia de dolor crónico postcesárea esperable del 10% (IC 95%: 5-15) según referencias de estudios previos sobre dolor crónico postcesárea<sup>410,414,417</sup> se ha calculado que sería necesario incluir en el estudio 553 pacientes, utilizando la fórmula de cálculo de tamaño muestral descrita por Hulley SB et al.<sup>490</sup> El tamaño muestral fue ajustado a 610 pacientes por posibles pérdidas durante el estudio.

#### **3.3.2. Recogida de datos**

Los datos recogidos fueron verificados e informatizados en una tabla de Microsoft Excel® 2007 (Microsoft, Santa Rosa, CA, EE. UU). Se diseñó una base de datos que reflejaba exactamente el contenido del cuaderno de recogida de datos, en la que se estableció la matriz de entrada de datos con los rangos o valores posibles, así como las diferentes reglas de coherencia entre las variables. La calidad de la información recibida se controló mediante la realización de un análisis exploratorio orientado a la detección de valores discrepantes, fuera de rango o ausentes.

#### **3.3.3. Análisis estadístico**

El análisis estadístico se realizó con IBM SPSS v.23 (IBM Corp, Armonk, NY, EE. UU.).

La distribución normal se evaluó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov y la inspección de Q-Q plots. Las comparaciones entre las variables continuas cuantitativas se realizaron utilizando la prueba de "t" de Student o el Análisis de varianza (ANOVA), o pruebas no paramétricas (prueba de "U" de Kruskal-Wallis o Mann-Whitney) cuando fue apropiado. Para el análisis de frecuencias entre variables cualitativas, se utilizó la prueba exacta de Chi-cuadrado o Fisher.

Para estimar el vínculo de asociación entre los factores de riesgo y nuestra variable dependiente, calculamos el Odds Ratio (OR) y el intervalo de confianza del 95%. Consideramos estadísticamente significativo un valor de  $p < 0.05$ . Finalmente, realizamos análisis multivariados mediante regresión logística. Las variables con  $p < 0.2$  en el análisis bi-variado se incluyeron en los modelos de regresión logística múltiple que predicen el

dolor crónico a los 3 meses, tras comparar los resultados entre las pacientes que desarrollaron y no desarrollaron dolor crónico.

#### **3.3.4. Presentación de los resultados**

Los resultados de las variables cuantitativas continuas se presentaron utilizando la media +/- desviación estándar, o mediana y rango si era adecuado. Las variables cualitativas se presentaron utilizando el porcentaje de frecuencias absolutas y relativas. Los Odds Ratio y riesgos relativos fueron presentados con los intervalos de confianza del 95%.

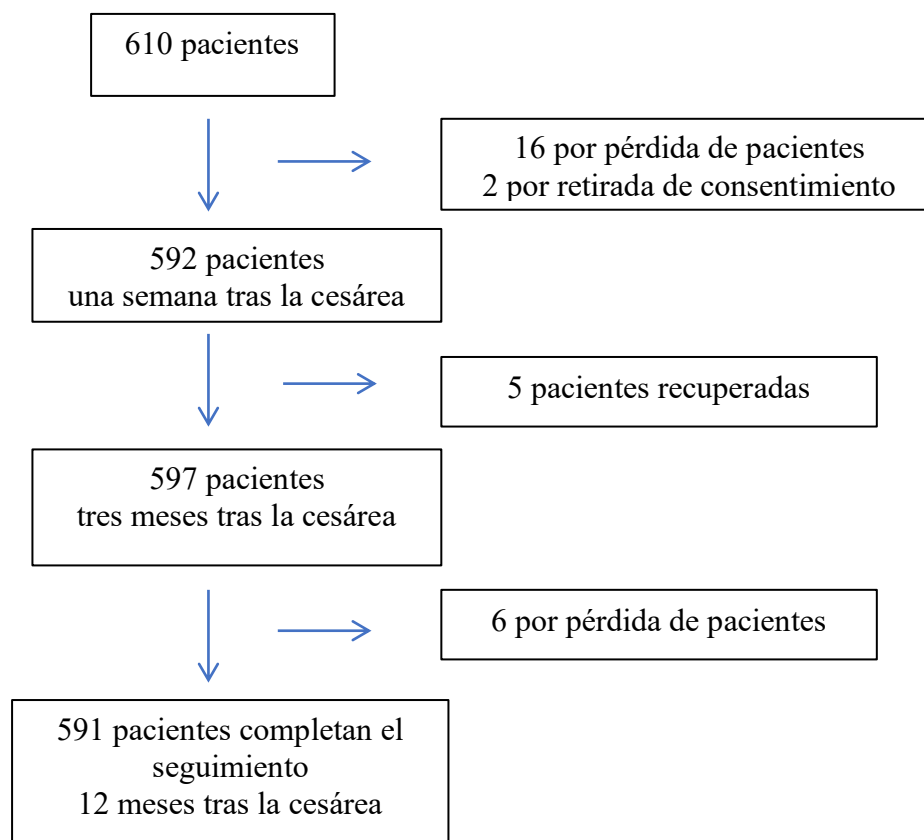


## 4. RESULTADOS

### 4.1. INCLUSIÓN DE LAS PACIENTES EN EL ESTUDIO

Entre Mayo de 2017 y Septiembre de 2018, se incluyeron un total 610 pacientes de manera consecutiva en el estudio. Dieciséis pacientes se perdieron durante la primera semana y dos retiraron su consentimiento para participar en el estudio antes de la primera entrevista postoperatoria. Una semana después de la cirugía, 592/610 (97,0%) pacientes completaron la entrevista telefónica. Tres meses después de la cesárea, 597/610 (97,9%) en total completaron la entrevista telefónica. Cinco pacientes más que en la primera semana fueron contactadas, ya que se volvió a llamar a todas las pacientes de la base de datos, aunque no hubiesen completado la entrevista de la primera semana, excepto las dos pacientes que retiraron su consentimiento. Finalmente 591 (96,9%) completaron el seguimiento a los 12 meses. **Figura 16.**

**FIGURA 16: DIAGRAMA DE FLUJO.**



**FIGURA 16: Diagrama de flujo.**

## **4.2 ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LOS DATOS**

### **4.2.1. Parámetros antropométricos**

La población estudiada fue comparable a la población de mujeres embarazadas habituales de nuestro hospital en cuanto a edad, peso, talla e IMC. Estos datos antropométricos quedan reflejados en la **tabla 11**. Para cada variable, la columna de la izquierda corresponde a los datos del estudio (n=597), la de la derecha a los valores de la población obstétrica que atiende nuestro hospital, obtenidos a partir de la base de datos del servicio de anestesiología donde se recogen todas las pacientes obstétricas a las que se les practica una técnica neuroaxial durante el mismo período del estudio (n=5616).

**TABLA 11: DATOS ANTROPOMÉTRICOS.**

	Media		DE		Mediana		Mínimo		Máximo	
Edad	35.08	33.2	5.24	7.80	35.00	34.00	18	15	58	49
Peso	77,51	75,58	14.10	12.26	75.00	73.00	49	43	163	170
Talla	162,85	163.01	6.86	7.11	163.00	163.00	145	138	195	187
IMC	29,22	32,17	4.96	6,78	28.00	31.66	18.04	17,50	51,45	54,39

**TABLA 11: Datos antropométricos.** DE: Desviación estándar.

### **4.2.2. Antecedentes personales**

Los antecedentes personales potencialmente vinculados con la aparición de dolor crónico postcesárea están presentados en la **tabla 12**.

**TABLA 12: ANTECEDENTES PERSONALES.**

AP	n	%
Cirugía abdominal previa	242	40,5%
Cesárea previa	167	28,0%
Síndrome depresivo	10	16,8%
Diagnóstico previo de dolor crónico	9	1,5%

**TABLA12: Antecedentes personales.** N: Número de pacientes; AP: Antecedentes personales.

Cabe destacar que el 40,5% de las pacientes de nuestro estudio tenían en sus antecedentes una intervención abdominal previa y el 28% habían sido sometidas previamente a una cesárea. El 10% tenían antecedentes de síndrome depresivo y un porcentaje muy bajo, sólo el 1.5% tenían antecedentes de dolor crónico.

#### 4.2.3. Datos obstétricos

De igual forma fueron estudiados de forma específica diferentes aspectos de la gestación en curso (semana de gestación), así como de gestaciones previas (número de embarazos, abortos y partos). **Tabla 13.**

**TABLA 13: EMBARAZO ACTUAL Y ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS.**

	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
Semana de gestación	38,06	2,69	39,00	27	42
Embarazos	2,06	1,24	2,00	1	11
Abortos	0,55	0,94	0	0	9
Partos	0,18	0,5	0	0	4

**TABLA 13: Embarazo actual y antecedentes obstétricos.** DE: Desviación estándar.

#### 4.2.4 Incidencia de DCPC

Tres meses después de la cirugía, en nuestra muestra, 37/597 (6,2%) pacientes presentaron una puntuación en la escala NRS de 0 a 10 superior a 0 en reposo o en movimiento y por lo tanto se consideraron DCPC.

A los 12 meses, todas las pacientes que participaron en el estudio fueron contactadas nuevamente por teléfono. La tasa observada de DCPC en este momento descendió hasta 6/591 (1%).

#### 4.2.5. Características del dolor postoperatorio

El protocolo analgésico se inició en el momento en el que la paciente ingresó en la Unidad de Reanimación. Las características del dolor que presentan todas las pacientes del estudio están resumidas en la **tabla 14**.

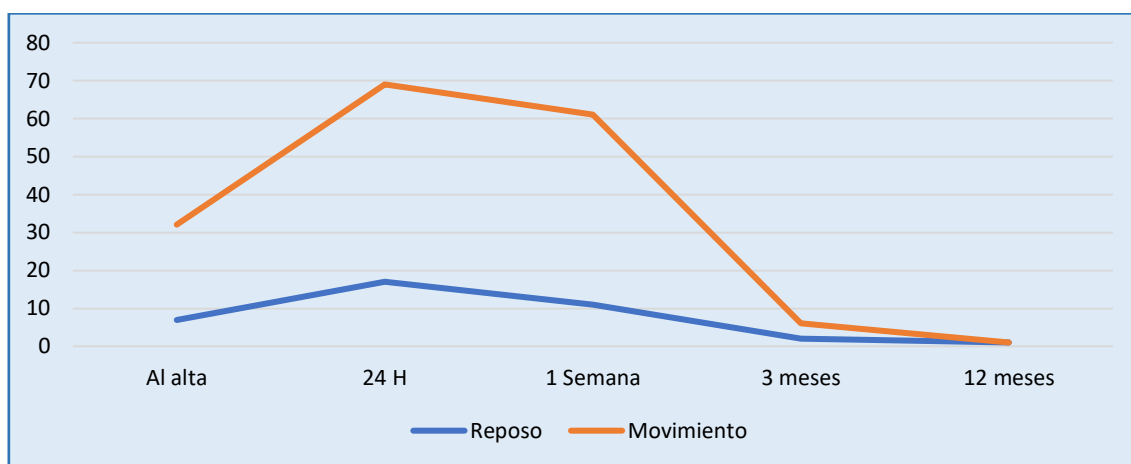
**TABLA 14: CARACTERÍSTICAS E INCIDENCIA DEL DOLOR POSTCESÁREA AL ALTA DE REANIMACION, A LAS 24 HORAS, UNA SEMANA Y TRES MESES TRAS LA CESÁREA.**

SEVERIDAD DEL DOLOR		ALTA URPA	24H	UNA SEMANA	TRES MESES	DOCE MESES
DOLOR REPOSO	NRS (media ± DE)	0.9±1.5	1.6 ±2.0	1.6 ±1.5	0.21±0.93	0.3±0.8
	NRS>0 (n;%)	41 (6.9%)	100 (16.8%)	64 (10.8%)	12 (2.0%)	1 (0.2%)
DOLOR MOVIMIENTO	NRS (media ± DE)	2.5±2.2	4.7±2.4	4.2 ±2.2	0.55 ± 1.6	2.2 ±0.8
	NRS>0 (n;%)	191 (32%)	412 (69.0%)	342 (57.8%)	37 (6.2%)	6 (1.0%)
SÍNTOMAS DN2 ≥ 3 (n;%)		No	7 (1.2%)	48 (8.1%)	10 (1.7%)	None

**TABLA 14: Características e incidencia del dolor postcesárea al alta de reanimación, a las 24 horas, una semana y tres meses tras la cesárea.** n: tamaño de la muestra, DE: desviación estándar, NRS: Escala Numérica del dolor de 0 a 10, DN2: Questionario de Dolor Neuropático.

El mayor número de pacientes con dolor (NRS >0) fue encontrado a las 24 horas del alta de Reanimación, tanto en reposo como en movimiento, llegando a valores de NRS de  $4.69 \pm 2.35 / 10$  de media con el movimiento y de  $1.62 \pm 1.95 / 10$  en reposo. Estos valores disminuyeron ligeramente a la semana, pero sobre todo a los tres meses, reflejando la transición de dolor agudo a tardío. **Figura 17.** Una semana después de la cesárea, el dolor en la mayoría de las pacientes se producía con el movimiento.

**FIGURA 17: EVOLUCIÓN DEL DOLOR CON EL TIEMPO: AL ALTA, 24H,1 SEMANA, 3 MESES, 12 MESES. (Proporción de pacientes (%) que presentaron un dolor con NRS > 0 al reposo y con el movimiento).**



**FIGURA 17: EVOLUCIÓN DEL DOLOR CON EL TIEMPO: AL ALTA, 24H,1 SEMANA, 3 MESES, 12 MESES. (Proporción de pacientes (%) que presentaron un dolor con NRS > 0 al reposo y con el movimiento). H: Horas**

#### Al alta de Reanimación.

Sólo 41 (6.9%) pacientes tuvieron dolor en reposo al alta de reanimación, con una puntuación NRS media del  $0.9 (\pm 1.5)$  sobre 10. En movimiento el dolor fue presente en 191(32%) parturientas y de una intensidad mayor, con una NRS media del  $2.56 (\pm 2.17) / 10$ . Todas las pacientes mostraron una puntuación DN2 <3. **Tabla 15.**

**TABLA 15: INTENSIDAD DEL DOLOR AL ALTA DE LA REANIMACIÓN.**

	REPOSO	MOVIMIENTO
SIN DOLOR (n;%) [NRS:0]	556 (93.1%)	406 (68%)
LEVE (n;%) [NRS: 1-3]	34 (5.7%)	106 (17.8%)
MODERADO (n;%) [NRS: 4-6]	7 (1.2%)	81 (13.6%)
INTENSO (n;%) [NRS:7-10]	0(0%)	4 (0.6%)

**TABLA 15: Intensidad del dolor al alta de la reanimación.** NRS: Escala numérica del dolor.

A las 24 horas:

Las pacientes mostraron una puntuación NRS media en reposo del 1.6 ( $\pm 2.0$ ) y en movimiento del 4.7 ( $\pm 2.4$ ), observándose en nuestra muestra un pico de mayor intensidad del dolor al movimiento en este momento, tras la realización de la cesárea.

Sólo 7 pacientes (1.2%) refirieron tres o más síntomas de dolor de características neuropáticas. Dentro de los síntomas de la escala DN2, los más frecuentes que aparecieron fueron los pinchazos en 156 (26.1%) pacientes y quemazón en 104 (17.4%).

**Tabla 16 y 17.**

**TABLA 16: INTENSIDAD DEL DOLOR A LAS 24 HORAS DE LA CIRUGIA.**

	REPOSO	MOVIMIENTO
SIN DOLOR (n;%) [NRS:0]	497 (83.2%)	185 (31.0%)
LEVE (n;%) [NRS: 1-3]	56 (9.4%)	176 (35.5%)
MODERADO (n;%) [NRS: 4-6]	33 (5.6%)	211 (29.3%)
INTENSO (n;%) [NRS:7-10]	11(1.8%)	25 (4.2%)

**TABLA 16: Intensidad del dolor a las 24 horas de la cirugía.** NRS: Escala numérica del dolor.**TABLA 17: DN2 A LAS 24 HORAS.**

Síntomas	n (%)
Quemazón	104 (17.4%)
Frío Doloroso	8 (1.3%)
Calambres	26 (4.4%)
Hormigueos	66 (11.1%)
Pinchazos	156 (26.1%)
Entumecimiento	49 (8.2%)
Escozor	88 (14.7%)

**TABLA 17: DN2 a las 24 horas.** N: Tamaño de la muestra.Una semana después de la cesárea.

Una semana después de la cirugía, las pacientes mostraron una puntuación NRS media en reposo y en movimiento similar a la de las 24 horas: del 1.6 ( $\pm 1.5$ ) /10 y 4.2 ( $\pm 2.2$ ) /10 respectivamente. 11/592 (1,9%) pacientes refirieron un dolor de intensidad

moderada y alta en reposo, con una puntuación de dolor de NRS > 5 /10 y 191/592 (32,3%) refirieron este mismo dolor en movimiento. **Tabla 18.**

El dolor presentó características neuropáticas con una puntuación de DN2 igual o superior a 3/7 una semana después de la CS en 48/592 (8.1%) pacientes. Los síntomas de dolor con características neuropáticas más frecuentes fueron los hormigueos en 244 (41.2%) pacientes y los pinchazos en 247 (41.7%) pacientes. **Tabla 19.**

**TABLA 18: INTENSIDAD DEL DOLOR A LA SEMANA DE LA CIRUGIA.**

DOLOR 3 MESES	REPOSO 64	MOVIMIENTO 342
SIN DOLOR (n;%) [NRS:0]	528 (89.4%)	250 (42.2%)
LEVE (n;%) [NRS: 1-3]	35 (6.1%)	142 (24.0%)
MODERADO (n;%) [NRS: 4-6]	21 (3.8%)	175 (29.6%)
INTENSO (n;%) [NRS:7-10]	4 (0.8%)	25 (4.2%)

**TABLA 18: Intensidad del dolor a la semana de la cirugía.** NRS: Escala numérica del dolor

**TABLA 19: DN2 A LA SEMANA.**

Síntomas	n (%)
Quemazón	90 (15.2%)
Frío Doloroso	2 (0.3%)
Calambres	36 (6%)
Hormigueos	244 (41.2%)
Pinchazos	247 (41.7%)
Entumecimiento	95 (16.1%)
Escozor	165 (27.9%)

**TABLA 19: DN2 a la semana.** N: Tamaño de la muestra.



### A los 3 meses.

Tres meses después de la cirugía, la incidencia de dolor leve, moderado e intenso en reposo fue de 9 (1,5%) pacientes, 2 (0,3%) pacientes y 1 (0,2%) paciente respectivamente. Con el movimiento y/o la actividad, 31(5,2%) pacientes refirieron un dolor leve, mientras que el dolor moderado afectaba a 5 (0,8%) pacientes y el dolor intenso a 2 (0,3%). **Tabla 20.**

El dolor de características neuropáticas con una puntuación de DN2 igual o superior a 3/7 a los tres meses de CS se encontró en 10/597 (1.7%) pacientes. Los síntomas de dolor con características neuropáticas más frecuentes fueron los pinchazos en 48 (8.0%) pacientes y el entumecimiento en 47 (7.9%) pacientes. **Tabla 21.**

**TABLA 20: INTENSIDAD DEL DOLOR 3 MESES TRAS CIRUGÍA.**

DOLOR 3 MESES	REPOSO	MOVIMIENTO
SIN DOLOR (n;%) [NRS:0]	585 (97.9%)	560 (93.8%)
LEVE (n;%) [NRS: 1-3]	9 (1.5%)	30 (5.0%)
MODERADO (n;%) [NRS: 4-6]	2 (0.3%)	5 (0.8%)
INTENSO (n;%) [NRS:7-10]	1(0.2%)	2 (0.3%)

**TABLA 20: Intensidad del dolor 3 meses tras cirugía.** N: Tamaño de la muestra;  
NRS: Escala Numérica del dolor.

**TABLA 21: DN2 A LOS 3 MESES.**

Síntomas	n (%)
Quemazón	23 (3.9%)
Frío Doloroso	11 (1.8%)
Calambres	18 (3.0%)
Hormigueos	40 (6.7%)
Pinchazos	48 (8.0%)
Entumecimiento	47 (7.9%)
Escozor	25 (4.2%)

**TABLA 21: DN2 A LOS 3 MESES.** N: Tamaño de la muestra.A los 12 meses:

A los 12 meses, la tasa de PCSCP descendió notablemente: sólo 6/591 (1%) pacientes notificaron dolor, y solo un dolor leve en el movimiento. Ninguna de ellas requirió analgésicos. El dolor tampoco interfirió con sus actividades diarias. **Tabla 22.**

**TABLA 22: INTENSIDAD DEL DOLOR 12 MESES TRAS CIRUGÍA.**

DOLOR 3 MESES	REPOSO	MOVIMIENTO
SIN DOLOR (n;%) [NRS:0]	590 (99.8%)	585 (98.9%)
LEVE (n;%) [NRS: 1-3]	1 (0.2%)	6 (1.0%)
MODERADO (n;%) [NRS: 4-6]	0	0
INTENSO (n;%) [NRS:7-10]	0	0

**TABLA 22: Intensidad del dolor 12 meses tras cirugía.** N: Tamaño de la muestra; NRS: Escala numérica del dolor.

#### 4.2.6. Necesidades analgésicas.

El protocolo analgésico (explicado en el apartado de material y métodos) se mantuvo sin cambios durante todo el período del estudio.

Presentamos los resultados de 591/597 pacientes (98.9%), para las que se recogieron datos sobre el protocolo de analgesia postoperatoria pautado. Las 6 pacientes excluidas del protocolo son aquellas que no pudieron recibir AINES por alergia a los mismos. **Tabla 23.**

**TABLA 23: REQUERIMIENTOS ANALGÉSICOS.**

ANALGESIA n (%)	ALTA Reanimación	24H	UNA SEMANA	TRES MESES	DOCE MESES
Protocolo	591(98.9%)	549 (92%)	No	No	No
Prescrito/ Pautado	----	----	371 (62.6%)	No	No
Rescates analgésicos	237(39.7%)	412(69%)	353(60%) 185 (31.3%)	12 (2%)	No
	ALE: 226 (37.9%) M: 30 (5%) TAP: 11 (1.8%)	M: 412(69%)	P: 194 (32.8%) N: 116 (19.6%) M: 43 (7.3%)	12 (2%)	No

**TABLA 23: Requerimientos analgésicos.** N: número de la muestra, ALE: Anestésico Local Epidural, P: Paracetamol, N: Antiinflamatorios No Esteroideos, M: metamizol, TAP: Bloqueo del plano transversal del abdomen, UR: Unidad de Reanimación.

A las 24 horas, 237 (39,7%) pacientes requirieron rescate analgésico. Lo más frecuente fue el uso del primer escalón del protocolo, que consistió en la administración de una dosis de anestésico local por vía epidural (226 pacientes (37.9%)). En tan sólo 30 pacientes (5%) se administró Metamizol, y el bloqueo TAP sólo se realizó en 11 ocasiones. A las 24 horas 542/597 (92%) pacientes continuaron con el protocolo pautado y 412 (69%) de ellas requirieron un rescate de metamizol.

A la semana 371/592 (62,6%) pacientes continuaron con analgésicos pautados cada 8 horas y 353/592 (60%) tomaron analgésicos de rescate según la intensidad del dolor. 185/592 (31,3%) pacientes tomaron analgésicos de manera intermitente sin seguir una pauta de base, es decir sólo si lo precisaban.

A los 3 meses, solo 12/597 (2%) siguieron tomando analgésicos y sólo en caso de dolor, no de manera pautada. A los 12 meses ninguna paciente continúa con analgesia.

#### 4.2.7. Calidad de vida. Escala BPI.

Los pacientes con criterios para DCPC respondieron telefónicamente el cuestionario BPI para evaluar el impacto del dolor en las actividades diarias y la calidad de vida.

En la primera parte de la escala se analiza la intensidad del dolor según NRS. Se recoge información de la máxima y mínima intensidad del dolor que han tenido las pacientes en la última semana y la media, así como el dolor en el momento de la entrevista. Siendo la media de estos valores en nuestra cohorte del  $5.1 \pm 2.58/10$ ,  $2.0 \pm 2.40/10$ ,  $3.4 \pm 2.17/10$  y  $3.2 \pm 2.92/10$  respectivamente.

Las diferentes áreas de la vida de la paciente afectadas a consecuencia del dolor a los 3 meses fueron: la movilidad (56,8%), las actividades generales (54,1%) y el estado de ánimo (48,6%). A los 12 meses el dolor de las pacientes lo refieren como un dolor leve que no interfiere con sus actividades diarias. **Tabla 24.**

**TABLA 24: ALCANCE DE LA INTERFERENCIA PERCIBIDA EN LAS ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA DE LAS PACIENTES AFECTADAS POR DCPC.**

INTENSIDAD DEL DOLOR 3 meses	NRS (media+DE) n=37	
Máximo	5.1±2.58	
Mínimo	2.0±2.40	
Media	3.4±2.17	
Momento actual	3.2±2.92	
ACTIVIDAD	n (%)	Escala 0-10 (media+DE)
Trabajo normal	17 (45.9%)	3.08±3.32
Relaciones con otras personas	12 (32.4%)	2.44±3.07
Sueño	15 (40.5%)	1.86±2.67
Disfrutar de la vida	13(35.1)	0.86±1.76
Actividad general	20 (54.1%)	1.56±2.52
Humor	18 (48.6%)	1.44±2.22
Capacidad para andar/Movilizarse	21(56.8%)	2.36±2.82

**TABLA 24: Alcance de la interferencia percibida en las actividades de la vida diaria de las pacientes afectadas por DCPC. N: tamaño de la muestra**

## 4.3 COMPARACIÓN DE LOS DATOS

### 4.3.1. Dolor neuropático precoz. Escala DN2.

El dolor con características neuropáticas, como hemos comentado anteriormente se evaluó al alta de reanimación, a las 24 horas, y a la semana de la cirugía. Se consideró que el dolor tenía características neuropáticas cuando las pacientes presentaban 3 o más síntomas neuropáticos en la escala DN2. **Tabla 25.**

**TABLA 25: DOLOR NEUROPÁTICO PRECOZ.**

DEMOGRÁFICOS	3 meses		Valor de P
	DOLOR CRÓNICO (DC) n=37	SIN DOLOR CRÓNICO (SDC) n= 560	
DN2 24H. $\geq 3$	1(2,7%)	6(1,1%)	P=0,363
DN2 Semana. $\geq 3$	8(22,2%)	40(7,2%)	P=0,005

**TABLA 25: Dolor neuropático precoz.** n: tamaño muestral, H: Horas. DN2: Cuestionario de dolor neuropático 2 ítems.

Al alta de reanimación ninguna paciente cumplía los criterios antes mencionados (puntuación  $DN2 \geq 3/7$ ). A las 24 horas de la cesárea 7/591 pacientes presentaron dolor de características neuropáticas, pero éste no presentaba relación estadísticamente significativa con el DCPC a los 3 meses ( $p=0,363$ ). Una semana después de CS se encontró dolor con características neuropáticas (puntuación de DN2 igual o superior a 3/7) en 48/592 (8,1%) pacientes. Estas pacientes sí desarrollaron con más frecuencia un cuadro de CPSP, en comparación con aquellas sin dolor neuropático (OR: 3.68 (IC 95%: 1.57-8.61);  $p= 0.005$ ).

### 4.3.2. Factores demográficos:

La relación entre los factores demográficos y su implicación en el DCPC están presentados en la **tabla 26**. En la cohorte estudiada ninguno de los factores demográficos estudiados reveló ser un factor protector o de riesgo excepto la semana de gestación. Una

menor edad gestacional en el momento de la realización de la CS se relaciona con una menor incidencia de dolor crónico a los 3 meses (edad gestacional media de las pacientes con DC versus SDC: DCP: 36.92±3.41; SDC: 38.14±2.63; p=0.008).

**TABLA 26: FACTORES DEMOGRÁFICOS Y ASOCIACIÓN CON DOLOR CRÓNICO 3 MESES TRAS CESÁREA.**

DEMOGRÁFICOS	3 meses		Valor de P
	DOLOR CRÓNICO (DC) n=37	SIN DOLOR CRÓNICO (SDC) n= 560	
Edad(años) (media±DE)	33.8±5.8	35.2±5.2	P=0.13
IMC(kg/m2) (media±DE)	30.2±6.1	29.2±4.9	P=0.22
Peso (media±DE)	78.2±16.9	77.5±13.9	P=0.77
Altura (media±DE)	160.81±6.51	162.99±6.87	P=0.061
Edad gestacional (semana) (media±DE)	<b>36.92±3.41</b>	<b>38.14±2.63</b>	<b>P=0.008</b>

**TABLA 26: Factores demográficos y asociación con dolor crónico 3 meses tras cesárea.** N: tamaño de la muestra, DE: desviación estándar, BMI: Índice de masa corporal, min: minutos, iv: intravenoso

#### 4.3.3. Antecedentes personales (AP):

Se recogieron los principales antecedentes personales que en otros estudios han resultado tener una posible relación con el desarrollo de DCPC, así como los datos obstétricos de cada paciente en cuanto a gestaciones, abortos, partos y cesáreas previas. Ninguno de ellos fue estadísticamente significativo, como se indica la **tabla 27**.

**TABLA 27: ANTECEDENTES PERSONALES Y ASOCIACIÓN CON EL DOLOR CRÓNICO 3 MESES TRAS CESÁREA.**

AP	3 meses		Valor de P
	DC n=37	SDC n= 560	
Gestaciones (media±DE)	2±1.2	2.1±1.2	P=0.78
Abortos (media±DE)	0.5±0.9	0.6±1	P=0.80
Partos (media±DE)	0.3±0.62	0.17±0.5	P=0.13
Cesáreas (n,%)	7 (18.9%)	160(28.6%)	P=0.28
Cirugía abdominal previa (n,%)	12 (32.4%)	230 (41.1.%)	P=0.20
Síndrome depresivo n (%)	0 (0%)	10 (1.8%)	P=0.53
Dolor crónico previo (n,%)	0 (0%)	9 (1.6%)	P>0.99

**TABLA 27: Antecedentes personales y asociación con el dolor crónico 3 meses tras cesárea.** N: tamaño de la muestra, DE: desviación estándar.

#### 4.3.4. Factores relacionados con el dolor agudo postoperatorio (DAP):

Una semana después de la cirugía, 11/592 (1,9%) pacientes refirieron una puntuación de dolor  $\geq 5$  en la puntuación NRS de 0 a 10 en reposo y 191/592 (32,3%) en movimiento. Nuestros resultados, presentados en la **tabla 28**, indican que las pacientes con una intensidad media de dolor con el movimiento mayor a 5/10 una semana después de la cirugía presentaron un mayor riesgo de DCPC (OR: 2.5 (IC 95%: 1.27-4.92); p=0.009).



**TABLA 28: INTENSIDAD DEL DAP Y ASOCIACIÓN CON DOLOR CRÓNICO 3 MESES TRAS CESÁREA.**

DAP	3 meses		Valor de P
	DC n=37	SDC n= 560	
NRS Preoperatorio (media±DE)	1.86±3.28	1.92±3.13	P=0.92
NRS UR Rep. > 5	0 (0%)	7 (1.3%)	P>0.99
NRS UR Mov. > 5	5(13.9%)	55 (9.8%)	P=0.41
NRS 24H. Rep. > 5	1(2.7%)	29 (5.2%)	P>0.99
NRS 24H. Mov. > 5	18 (48.6%)	214 (38.2%)	P=0.23
NRS Semana Rep. > 5	0 (0%)	11 (2.0%)	P>0.99
NRS Semana Mov. > 5	19 (52.8%)	172 (30.9%)	P=0.009

**TABLA 28: Intensidad del DAP y asociación con dolor crónico 3 meses tras cesárea.** N: tamaño de la muestra, DE: desviación estándar, NRS: Escala Numérica del dolor. UR: Unidad de Reanimación. Rep: reposo. Mov: Movimiento. H:Horas. DN2: Cuestionario de dolor neuropático 2 ítems.

#### 4.3.5. Factores anestésicos:

En nuestro estudio, el 11,8% de los pacientes que recibieron anestesia general presentaron PCSCP a los 3 meses frente al 5,9% de los que recibieron anestesia regional (p = 0.17).

No parece que ninguna técnica anestésica tenga una influencia en el desarrollo del DCPC, como así lo ilustra la **tabla 29**.

**TABLA 29: ASPECTOS ANESTÉSICOS Y ASOCIACIÓN CON DOLOR CRÓNICO 3 MESES TRAS CESÁREA.**

ASPECTOS ANESTÉSICOS	3 meses		Valor de P
	DC n=37	SDC n= 560	
Anestesia General n (%)	5 (13.5%)	37(6.6%)	P=0.17
Anestesia Epidural n (%)	16 (43.2%)	253(45.2%)	P=0.86
Anestesia Neuroaxial Combinada n (%)	17 (45.9%)	271 (48.4%)	P=0.86
Epidural Fallida n (%)	2 (5,4%)	17 (3.0%)	P=0.33

**TABLA 29: Aspectos anestésicos y asociación con dolor crónico 3 meses tras cesárea.** N: tamaño de la muestra.

#### 4.3.6. Factores quirúrgicos:

Dentro de las técnicas quirúrgicas, la exteriorización uterina mostró una relación estadísticamente significativa con el desarrollo de DCPC (OR: 2.97 (CI 95%: 1.18-7.79);  $p=0.046$ ). Respecto a los pacientes con sutura del peritoneo, 12 (10.1%) desarrollaron DCPC, versus 107 (89.9%) entre las que no tuvieron una sutura peritoneal (OR: 2.03 (IC 95%: 1.01-4.04);  $p=0.057$ ). **Tabla 30.** Aunque se encuentra cercano a la significación estadística, no podemos establecer este factor como factor de riesgo de DCPC en nuestra muestra estudiada. El nivel de urgencia, NICE 1 y 2, comparado con NICE 3 y 4, o la duración de la cirugía no se han asociado tampoco con un aumento de la incidencia de DCPC. Tan sólo en dos pacientes fue necesario hacer una incisión vertical.

**TABLA 30: ASPECTOS ANESTÉSICOS Y ASOCIACIÓN CON DOLOR CRÓNICO 3 MESES TRAS CESÁREA.**

ASPECTOS QUIRÚRGICOS	3 meses		Valor de P
	DC n=37	SDC n= 560	
Programado (n,%)	13 (35.1%)	170(30.4%)	P =0.58
Urgente (n,%)	24 (64.9%)	390 (69.6%)	
Peritoneo (n,%)	12 (32.4%)	107 (19.1%)	P=0.057
Exteriorización uterina (n,%)	5 (13.5%)	28 (5.0%)	P= 0.046
Duración cirugía (minutos) (media±DE)	39.5±12.11	40.05±10.54	P=0.785
NRS preoperatorio (media±DE)	1.9±3.3	1.9±3.1	P=0.99
Trabajo de parto antes CS (n,%)	13 (35.1%)	223(39.8%)	P=0.61

**TABLA 30: Aspectos anestésicos y asociación con dolor crónico 3 meses tras cesárea.**

N: tamaño de la muestra, DE: desviación estándar.

#### 4.3.7. Fármacos intraoperatorios:

Se recogieron los datos de uso de las principales medicaciones que suelen administrarse durante el periodo intraoperatorio. **Tabla 31.** En el análisis bivariado, se identificó un efecto protector del ondansetrón sobre la aparición de DCPC (OR: 0.16 (IC 95%: 0.15-0.99); p=0.047). Dada la posibilidad de que hubiese un factor de confusión en dicha relación entre el ondansetrón y el DCPC, estratificamos el riesgo de DCPC entre el ondansetrón iv y variables potencialmente confundidoras, relacionadas con las náuseas y vómitos postoperatorios, ya descritas como factores de riesgo de DCPC en la literatura: la anestesia general y la exteriorización del útero. En este modelo multivariado, el ondansetrón iv fue confirmado como un factor de riesgo independiente de DCPC (AOR: 0.1 (IC del 95%: 0.016); 0.826); p=0.033. No obstante, como veremos en el siguiente apartado, tras la estratificación según todas las variables identificadas como factores asociados al DCPC en el análisis bivariado, el uso del ondansetrón no fue confirmado

como un factor protector independiente de DCPC, pero sí se acercó del nivel de significación estadística, por lo que podría ser un factor a analizar en futuros estudios sobre el DCPC.

El resto de fármacos no mostraron relación estadísticamente significativa con el DCPC.

**TABLA 31: FÁRMACOS INTRAOPERATORIOS Y ASOCIACIÓN CON DOLOR CRÓNICO 3 MESES TRAS CESÁREA.**

FÁRMACOS	3 meses		Valor P
	DC n=37	SDC n= 560	
Oxitocina n (%)	23 (62.2%)	381(68.0%)	P= 0.47
Carbetocina n (%)	13 (35.1%)	173 (30.9%)	P=0.59
Metilergometrina n (%)	3 (8.1%)	42 (7.5%)	P=0.75
Misoprostol n (%)	2 (5.4%)	13 (2.3%)	P= 0.24
Fentanilo iv. n (%)	5 (13.5%)	48(8.6%)	P= 0.36
Ketamina n (%)	3 (8.1%)	20 (3.6%)	P =0.17
Sevoflurane n (%)	2 (5.4%)	24(4.3%)	P= 0.68
Ondansetrón n (%)	1 (2.7%)	83 (14.8%)	P= 0.04
Fentanilo intradural n (%)	31 (83.8%)	513 (91.6%)	P=0.13

**TABLA 31: Fármacos intraoperatorios y asociación con dolor crónico 3 meses tras cesárea.** DC: Dolor Crónico SDC: Sin Dolor Crónico, n: tamaño de la muestra, iv: intravenoso

#### 4.4 MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA

Las variables incluidas para la regresión logística fueron las 13 variables con una  $p < 0,2$  en el análisis bivariado: la anestesia general, la exteriorización uterina, el uso del ondansetrón, la edad gestacional, la puntuación DN2 > 3 una semana después de la cirugía, el dolor con NRS > 5 una semana después de la cirugía, el cierre del peritoneo, el uso de dexketoprofeno y de ketamina durante la CS, el uso de fentanilo intradural, la altura de la parturienta, el índice de masa corporal (IMC) y el número de partos anteriores.

La ecuación final se obtuvo utilizando el método *Stepwise Forward* e incluyó seis variables (tabla 32): la exteriorización uterina, el uso del ondansetrón, la edad gestacional, el cuestionario DN2 una semana después de la cirugía, el cierre del peritoneo y la altura.

##### **Tabla 32.**

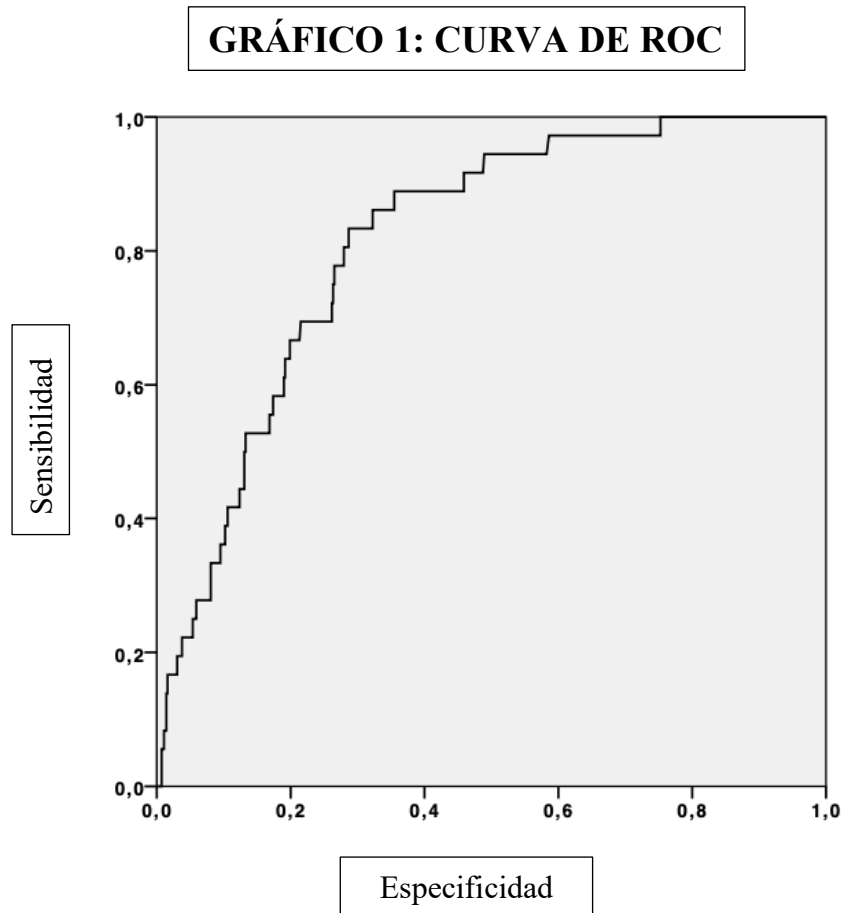
La exteriorización del útero (AOR: 3.89 (IC 95%: 1.52-12.10);  $p=0.019$ ), el cierre del peritoneo (AOR: 2.3 (IC 95%: 1.06-4.97);  $p=0.035$ ) y un DN2 positivo tras una semana (AOR: 1,63 (IC 95%: 1.26-2.11);  $p < 0,001$ ) fueron los factores de riesgo de mayor impacto en la aparición del DCPC. El uso del ondansetrón podría tener un efecto protector, aunque no alcanzo un nivel de significación estadística (AOR: 0.15 (IC 95% 0.02-1.10);  $p=0.062$ ).

**TABLA 32: REGRESIÓN LOGÍSTICA.**

VARIABLES	Coefficiente $\beta$	SE Beta	Exp B (AOR) (IC95%)	Valor P
Exteriorización uterina	1.359	0.579	3.891(1.252-12.097)	0.019
Ondansetrón	-1.923	1.029	0.146(0.019-1.099)	0.062
Semana de gestación	-0.144	0.055	0.866(0.778-0.964)	0.008
DN2 tras una semana de la cirugía	0.489	0.132	1.631(1.259-2.112)	<0.001
Peritoneo	0.831	0.394	2.295(1.059-4.970)	0.035
Altura	-0.64	0.029	0.938 (0.886-0.992)	0.024

**TABLA 32: Regresión logística.** SE: Error estándar. AOR: Odds Ratio Ajustado. DN2: Cuestionario de dolor neuropático 2 ítems

Probamos la predictibilidad de este modelo, gracias a la realización de una curva ROC. **Gráfico 1.** El área bajo la curva fue de 0.814 (IC 95%: 0.755 – 0.874);  $p < 0.001$ ), por lo que este modelo tiene un valor predictivo aceptable para la aparición del DCPC.



## 5. DISCUSIÓN

La investigación clínica en el campo del dolor no resulta fácil por las diferentes definiciones que encontramos en la literatura y las características que lo componen, muchas de ellas subjetivas. Esto ha contribuido a que los estudios sean muy heterogéneos. A pesar de ello, este estudio prospectivo observacional, gracias a una recogida de datos objetiva y al análisis de indicadores ya validados, ha conseguido confirmar que la incidencia de DCPC a los 3 y 12 meses tras la realización de la cesárea en nuestro hospital fue de 6.2% y 1% respectivamente.

La aparición temprana de un dolor neuropático, medido por el cuestionario de dolor neuropático de 2 preguntas (DN2) superior o igual a 3/10 una semana después de la cesárea, ha sido identificado en nuestro trabajo como un factor de riesgo para el DCPC a los 3 meses de la cesárea (OR: 3.68 (IC 95%: 1.57-8.61);  $p=0.005$ ). Otros factores asociados con el DCPC fueron: una menor edad gestacional (OR: 0.87 (IC 95%: 0.78-0.96);  $p=0.008$ ), la exteriorización uterina durante la cesárea (OR: 2.97 (IC 95%: 1.18-7.79);  $p=0.046$ ) y una intensidad del dolor superior a 5/10 con el movimiento una semana después de la cesárea (OR: 2.5 (IC 95%: 1.27-4.92);  $p=0.009$ ).

### 5.1. POBLACIÓN ESTUDIADA

La muestra de pacientes obstétricas incluidas en este estudio fue representativa de la población que atiende nuestro hospital terciario. Las características de nuestro trabajo comparado con los otros de la literatura están presentadas en la **tabla 33**. Nuestros datos demográficos son comparables a los publicados en otros estudios similares, como el de Juying et al.<sup>418</sup> con una edad de  $35.08\pm 5.24$  años en nuestro estudio vs.  $29\pm 4$  años, un IMC medio de  $29.22\pm 4.96$  kg/m<sup>2</sup> vs.  $28.3\pm 1.6$  kg/m<sup>2</sup> y una edad gestacional de  $38.06\pm 2.69$  semanas vs.  $39\pm 1$  semanas entre otros. La edad media en nuestra serie es algo superior con respecto a los resultados aportados por Liu et al.<sup>414</sup> y otras publicaciones que tratan el DCPC. No obstante, esta diferencia no parece que tenga mucha relevancia clínica y puede ser el reflejo de que en los últimos años en España, como en otros muchos países de altos ingresos, las mujeres concretizan sus deseos procreativos más tarde, con una consecuente edad materna más avanzada que hace unos años.<sup>491</sup>

**TABLA 33: COMPARACIÓN DEMOGRÁFICA CON OTROS ESTUDIOS DCPC.**

Estudio	Año	N	Edad media	IMC medio	Edad gestacional
Rodriguez RC. et al. <sup>492</sup>	2021	597	35.08±5.2	29.22±5.0	38.06±2.7
Wang LZ. et al. <sup>448</sup>	2018	786	25.4±2.7	20.4 ± 2.7	--
Daly B. et al. <sup>440</sup>	2017	205	31.4±5.8	---	---
Jin J. et al. <sup>418</sup>	2016	527	29±4	28.3±1.6	39±1
Kainu JP. et al. <sup>493</sup>	2016	502	33 (18-52) * <sup>2</sup>	---	---
Niklasson B. et al. <sup>494</sup>	2015	260	35 (21-49)* <sup>2</sup>	29.1 (20.3-45.3)* <sup>2</sup>	---
Eisenach JC. et al. <sup>59</sup>	2013	1228 CS: 391* <sup>1</sup>	29.2±6.4	31.6±6.8	38.4±2.6
Liu TT. et al. <sup>414</sup>	2013	426	30.1±5.8	---	---

**TABLA 33: Comparación demográfica con otros estudios dcpc.** N: Tamaño de muestra; IMC: Índice de masa corporal.\*<sup>1</sup>Estudio en el que se recogen partos vaginales y cesáreas, el segundo valor corresponde al número de cesáreas.\*<sup>2</sup>Media±rango

**Bibliografía:** 59,414, 418,440,448,492,493,494



## **5.2 ANÁLISIS DE INCIDENCIA**

Nuestro estudio de cohorte prospectivo de 597 mujeres encontró una incidencia de DCPC del 6.2% a los 3 meses después de la cirugía, con una influencia negativa en las actividades de la vida diaria según la puntuación en el cuestionario BPI. Un año después de la cesárea, esta incidencia se redujo al 1%, y no tuvo repercusión en la puntuación BPI. Esta incidencia es significativamente menor que la mayoría de los primeros informes retrospectivos publicados sobre DCPC. Hasta ahora, la incidencia de DCPC, dependiendo de los diferentes autores osciló entre el 1-18%. Nikolajsen et al,<sup>410</sup> encontraron una incidencia del 18.6% a los 3 meses y del 12.3%, 6 meses después de la cirugía. Declercq et al.<sup>413</sup> describieron una incidencia del 18% al final de un período de seguimiento de 6 meses.

Posteriormente se han publicado artículos con incidencias menores. Liu et al.<sup>414</sup> encontraron una incidencia de DCPC del 4,8% a los 12 meses. Eisenach et al.,<sup>59</sup> en un estudio de cohorte longitudinal prospectivo, también informó una incidencia extremadamente baja de DCPC después del parto (1.8% a los 6 meses y 0.3% a los 12 meses). Sin embargo, en este manuscrito las pacientes que no informaron de la presencia de un dolor a los 2 meses no fueron seguidas ni evaluadas para DCPC a los 6 y 12 meses respectivamente, lo que podría ocasionar una infraestimación del DCPC en esta cohorte de pacientes.

Se ha demostrado que el DCPC puede aparecer tras un período de tiempo superior a seis meses después de la cirugía, a pesar de una aparente recuperación inicial normal. Las pacientes que no comunican dolor inicialmente o a los dos meses tras la cesárea, pueden presentar un cuadro doloroso meses después<sup>416</sup>. Esta recuperación aparentemente normal en la fase postoperatoria inicial podría ser responsable de una infraestimación de la incidencia real de DCPC. A diferencia del estudio de Eisenach et al.,<sup>59</sup> en el estudio prospectivo de Jin et al.,<sup>418</sup> todas las pacientes fueron contactadas telefónicamente en todos los tiempos establecidos en el protocolo, hubiesen desarrollado o no dolor en el período anterior, de manera que los resultados de Jin et al. podrían considerarse más precisos, con una incidencia de DCPC a los 3 meses de un 18,3% y al año de un 6,8%. En nuestro caso, no se observó un desarrollo tardío de DCPC en ninguna de las pacientes de nuestra cohorte, y todas las pacientes con DCPC al año, ya habían sido diagnosticadas a los 3 meses del postoperatorio.

Uno de las publicaciones donde se describe una mayor incidencia de DCPC es en el de Kainu et al.<sup>3</sup> con un 18% de DCPC un año después de la cirugía. Las diferencias con nuestros resultados se pueden deber a varios factores. La primera diferencia sería que Kainu et al. incluyeron tanto partos vaginales como cesáreas. En segundo lugar, el 23% de las pacientes presentaba dolor previo, mientras que, en nuestra muestra, sólo el 1,5% sufría dolor previo a la cesárea. Además, la cesárea se realizó mediante una incisión vertical en el 10% de las pacientes, mientras que en nuestra cohorte sólo se realizó en el 0,003% de los casos. **Tabla 34.**

Esta gran variabilidad en la incidencia de DCPC puede explicarse además por diferencias en el diseño de las investigaciones. Algunos de ellos son retrospectivos y no específicos para DCPC<sup>419</sup>. Muchos difieren en cuanto a las definiciones de DCPC en términos de ubicación del dolor (sitio quirúrgico, área pélvica, área lumbar)<sup>3,495</sup> y tiempo de evaluación después de la cirugía (tres,<sup>5</sup> seis,<sup>495</sup> doce meses,<sup>3</sup> o incluso años<sup>496</sup> después de la cesárea). Los métodos de evaluación del dolor también difirieron entre las publicaciones: algunos autores evaluaron la presencia o ausencia de dolor,<sup>5</sup> mientras que otros emplearon una escala visual analógica<sup>496</sup> u otras escalas métricas.<sup>421</sup>

La baja incidencia de DCPC en nuestro estudio podría estar relacionada con una alta tasa de anestesia neuroaxial (solo 42/597 (7%) pacientes recibieron anestesia general sin bloqueo neuroaxial), y al control del dolor postoperatorio gracias al protocolo de analgesia multimodal. Este incluye la posibilidad de refuerzos epidurales en las primeras horas post-parto y la administración de morfina epidural, cuyo efecto está demostrado que puede durar hasta 24 horas post-parto. Por todo esto, el buen control analgésico precoz permite probablemente disminuir la incidencia de dolor postoperatorio tardío en nuestro modelo<sup>250,497</sup>

**TABLA 34: COMPARACIÓN DE INCIDENCIAS DE LOS PRINCIPALES ESTUDIOS DE DCPC.**

Estudio	Año	Criterio de dolor	3 meses n/N (%)	12 meses n/N (%)	Diseño
Rodriguez RC. et al. <sup>492</sup>	2021	NRS>0	37/597 (6.2%)	6/591 (1%)	Prospectivo
Wang LZ. et al. <sup>448</sup>	2018	Presencia cualquier nuevo dolor	96/786 (12.2%)	6/786 (0.8%)	Prospectivo
Daly B. et al. <sup>440</sup>	2017	Presencia cualquier nuevo dolor	35/98 (36.0%) (4 meses)	----	Prospectivo
Jin J. et al. <sup>418</sup>	2016	NRS>0	92/502 (18.3%)	32/472 (6.7%)	Prospectivo
Kainu JP. et al. <sup>493</sup>	2016	Dolor Si/No	----	42/229 (18%)	Prospectivo
Niklasson B. et al. <sup>494</sup>	2015	Presencia cualquier nuevo dolor	93/231 (40.3%)	46/215 (21.4%)	Prospectivo
Eisenach JC. et al. <sup>59</sup>	2013	Dolor Si/No	95/972 (9.8%) (2 meses)	3/937 (0.3%)	Prospectivo
Liu TT. et al. <sup>414</sup>	2013	Presencia cualquier nuevo dolor	62/426 (14.6%) (2 meses)	18/426 (4.2%)	Prospectivo

**TABLA 34: Comparación de incidencias de los principales estudios de DCPC.**

N: tamaño muestra; n: pacientes con DCPC.

Bibliografía: <sup>59,414,418,440,448,492,493,494</sup>

### **5.3. CARACTERÍSTICAS DEL DOLOR Y NECESIDADES ANALGÉSICAS**

Es importante evaluar el dolor tanto en reposo como en movimiento, como hemos hecho en nuestro estudio. El dolor en reposo refleja el estado de confort del paciente. En cambio, el dolor con el movimiento, condiciona la recuperación de las actividades de la paciente.<sup>498</sup>Nuestros resultados, en línea con los de otros estudios<sup>410,442</sup>, apoyan que un protocolo analgésico eficaz y completo que contribuya a disminuir los impulsos nociceptivos es una de las estrategias más efectivas para disminuir el DCPC. En nuestras parturientas, la incidencia de dolor intenso al alta de la URPA fue baja, ya que en estos primeros momentos las pacientes se beneficiaban de los efectos residuales del bloqueo neuroaxial, recibían un protocolo analgésico que incluía la administración de morfina por vía neuroaxial y tenían acceso a estrategias de rescate analgésico si el tratamiento estándar pautado no era suficiente.

Al alta de Reanimación 41/597 (6.9%) de las pacientes refirieron dolor (NRS>0) en reposo y 191/597 (32%) en movimiento. En cambio, a las 24 horas, la intensidad del dolor aumentó considerablemente.

Un día después de la cesárea 100/597 (16.8%) tuvieron dolor en reposo y 412/597 (69%) en movimiento. El 38.9% de las pacientes refirieron un dolor moderado-intenso (NRS>5) con el movimiento. En reposo este porcentaje disminuyó hasta el 5%. Esto puede achacarse a que la mayoría de las pacientes en estos momentos del postoperatorio solicitó un rescate analgésico en menos ocasiones de las que debiera según su intensidad del dolor. Otro factor que puede participar a este aumento del nivel de dolor a las 24 horas de la cesárea es que este momento corresponde al inicio de la movilización después de la cesárea, cuando las madres se levantan para cuidar del neonato. Esta movilización puede aumentar la intensidad del dolor, sobre todo si la analgesia postoperatoria es insuficiente.

Una semana después de la intervención quirúrgica, todavía 191/592 (32.3%) de las pacientes de nuestro trabajo refirieron dolor al movimiento de intensidad significativa, con un NRS> 5. Es importante destacar que, a pesar de una incidencia del 6,2% de DPCP, su intensidad disminuyó drásticamente a los 3 meses comparado con el periodo postoperatorio precoz. Sólo una minoría de las pacientes refirieron un dolor intenso: 1/597 (0.2%) declaró un dolor intenso en reposo y 2/597 (0.3%) con el movimiento. En general, a los 3 meses, los estudios describieron una incidencia muy baja de dolor intenso,

e incluso en algunos, dicha incidencia fue nula como en el estudio del Jin et al.<sup>418</sup> A contrario de nuestro estudio, Jin et al., al igual que muchos otros autores, no diferenciaron entre dolor en reposo y en movimiento.

Otro elemento importante de nuestros resultados es que ninguna de las 37 pacientes de nuestra cohorte que cumplió los criterios de DCPC a los 3 meses requirió tratamiento analgésico de manera continua. Sólo 12 de ellas tomaron analgésicos a demanda, es decir, sólo en momentos puntuales. Además, en todos los casos se trataba de analgésicos de primer escalón (escala analgésica OMS). Los bajos requerimientos de analgesia a los 3 meses en pacientes con DCPC también fueron descritos por Wang LZ. Et al, a los 3 meses solo 2/96 pacientes (2%) consumían algún tipo de medicación para el dolor.<sup>448</sup>

A los 12 meses, aunque la incidencia de dolor crónico fue del 1%, ninguna paciente de nuestra serie refirió dolor moderado ni intenso, y ninguna de las que refirieron dolor consumía analgésicos por este motivo. Este acontecimiento hace pensar que, en nuestra serie de pacientes, el DCPC fue una patología benigna relativamente auto-limitada que, aunque si bien pudo alterar la calidad de vida de las pacientes a corto plazo como veremos a continuación, a largo plazo tendió a una resolución sin grandes consecuencias para las pacientes afectadas. Wang et al.<sup>448</sup> describe resultados similares. A los 12 meses ninguna paciente tomaba analgésicos, y tan solo una paciente refería afectación de su vida diaria. Jin et al.<sup>418</sup> sin embargo, obtiene una incidencia algo mayor a los 12 meses (32/472:6.2%), de las cuales 7 continuaban tomando analgésicos.

## **5.4. CALIDAD DE VIDA**

Como lo hemos mencionado con anterioridad, en nuestro trabajo, la calidad de vida de las pacientes en relación al DCPC se evaluó con una versión breve de la escala BPI, que consiste en un cuestionario desarrollado para evaluar la gravedad, la intensidad y el impacto del dolor en el desempeño de las actividades diarias de la paciente. Este cuestionario fue validado tanto para evaluar el dolor agudo como el dolor crónico y para patologías de muy diversa índole como: cáncer, insuficiencia renal o dolor postquirúrgico entre otros <sup>499, 500</sup>

En nuestra casuística, todas las pacientes que cumplieron criterios de DCPC a los 3 meses señalaron que al menos un aspecto de sus actividades diarias se había visto afectado. Las esferas más frecuentemente fueron la movilidad en 21/37 (56.8%) pacientes, seguido de la actividad general en 20/37 (54.1%) y el estado de ánimo en 18/37 (48.6%). Aunque en su presentación más frecuente el DCPC fuese de intensidad leve-moderada con una puntuación NRS media en torno a 4/10 que no requirió analgésicos más allá del primer escalón OMS (Paracetamol; Metamizol; AINES), las pacientes sí tuvieron la percepción de ver afectada su calidad de vida. Wang LZ et al. <sup>448</sup> tampoco observa afectación de la vida diaria a los 12 meses. Jin J. et al. <sup>418</sup>, en cambio, refleja que el 68.8% (22/472) veía alteradas sus actividades generales a causa del dolor y hasta el 71.9% (23/472) refería afectación emocional. Estas diferencias podrían deberse a un mayor porcentaje de anestesia general: (8.3% versus 7%), y mayor prevalencia de incisión vertical 3.2% versus 0.4%. Es importante analizar por tanto si el DCPC, aunque afecte a un número significativo de pacientes, pueda no tener tanta repercusión sobre la vida diaria pacientes si este es de baja intensidad.

## **5.5. DOLOR NEUROPÁTICO**

El dolor postoperatorio en muchas ocasiones tiene características neuropáticas, que, con frecuencia, no suelen estudiarse o evaluarse correctamente, a pesar de que este componente neuropático es probablemente una de las causas más importantes de desarrollo de dolor postquirúrgico a largo plazo.<sup>11</sup> Uno de los objetivos de nuestro estudio fue determinar si la aparición de un componente neuropático del dolor postoperatorio precoz podría ser un factor predictor de desarrollo de DCPC.

Éste se evaluó a través de la escala DN2 de dolor neuropático. EL DN2 permite detectar y tratar de manera precoz a pacientes con mayor riesgo de desarrollar DCPC, con una sensibilidad del 82% y una especificidad del 86%.<sup>488</sup> Se validó gracias a una simplificación de la escala de dolor neuropático del DN4, utilizando solo los criterios del interrogatorio, excluyendo las preguntas referentes a la exploración clínica.<sup>488,227</sup>

Aunque las escalas utilizadas para el diagnóstico de dolor neuropático crónico posquirúrgico como los cuestionarios del DN4 o del DN2, o la escala LANSS, no hayan sido aún validadas para el diagnóstico del dolor neuropático en el periodo postoperatorio inmediato, cada vez más estudios vinculan la detección precoz de síntomas neuropáticos con el desarrollo de dolor crónico. Beloeil et al.<sup>488</sup> estudiaron el DN4, que incluye criterios del interrogatorio y del examen clínico, como predictor para evaluar el dolor neuropático posquirúrgico. Incluyeron 608 pacientes en 13 tipos de cirugía diferentes y mostraron que una puntuación de DN4 de al menos 4/10 en el día 1 o día 2 postoperatorio era un buen predictor de dolor neuropático posquirúrgico persistente. Searle et al.<sup>501</sup> utilizaron la escala LANSS para evaluar el dolor posoperatorio después de la cirugía torácica y encontraron resultados similares.

Nuestros resultados demostraron que las pacientes con un dolor postoperatorio de características neuropáticas una semana después de la cirugía (puntuación DN2 igual o superior a 3/7) presentaron más probabilidades de desarrollar DCPC que las demás (OR 3.69 (IC del 95%: 1.58-8.62);  $p = 0.005$ ).

Estos resultados abren una nueva puerta de investigación para establecer procedimientos de identificación de pacientes con riesgo de padecer DCP. La detección de un componente neuropático precoz podría ser un factor de riesgo de interés a buscar,

dado que se asocia a la aparición de un DCPC y a un retraso de recuperación objetivado en el BPI.

Al alta de reanimación, ninguna paciente mostró criterios de dolor neuropático, ya que en ninguna paciente aparecieron tres o más de estos síntomas de características neuropáticas. No obstante, síntomas aislados como los hormigueos o los calambres fueron percibidos por 30 (0.05%) y 12(0.02%) pacientes respectivamente, probablemente como consecuencia del bloqueo neuroaxial residual que puede persistir unas horas después de la realización de la técnica anestésica.

A las 24 horas, también se evaluó la puntuación del DN2, pero ésta no tuvo relación estadísticamente significativa con el DCPC. Probablemente, los síntomas neuropáticos requieren más tiempo para instaurarse en las pacientes que posteriormente desarrollan un dolor postoperatorio de tipo neuropático. La sensación de “*pinchazos*” fue el síntoma más frecuentemente encontrado en nuestra muestra, tanto a las 24 horas como a la semana y a los 3 meses: 156 (26.1%), 247 (41.7%) y 48 (8.0%) respectivamente.

Actualmente pocas publicaciones valoran escalas para el dolor neuropático como posibles predictores de desarrollo de dolor crónico postoperatorio. Esto puede ser interesante no sólo para la cirugía de cesárea como hemos realizado en este estudio, si no que podría extrapolarse a otros tipos de cirugías donde la prevalencia del dolor crónico es mucho mayor como en la toracotomía, la amputación de miembros, la cirugía de mama o la reparación inguinal <sup>104</sup>. Así, el diagnóstico del dolor neuropático precoz se podría usar como predictor para identificar los pacientes con especial riesgo de desarrollo de DCP, para establecer pautas de prevención dirigidas a las características de cada paciente y de cada intervención quirúrgica.



## **5.6. ASPECTOS OBSTÉTRICOS**

Se han evocado factores obstétricos como factores de riesgo del DCPC, aunque hasta ahora hay poca evidencia en la literatura <sup>418</sup>. En nuestra serie, hemos encontrado que las pacientes con DCPC a los tres meses tenían una edad gestacional menor en el momento de la cesárea ( $p = 0.008$ ). Este aspecto no aparece recogido en otros estudios previos de DCPC.

Aunque es difícil de determinar el origen de esta relación y su causalidad, podría estar vinculado con el hecho de que las parturientas con menor edad gestacional presenten mayor malestar materno (ansiedad, depresión), el cual empeora cuando el resultado neonatal es peor. Aunque la ansiedad se ha relacionado con el desarrollo del dolor crónico en otros tipos de cirugía, esto aún no se ha demostrado en el DCPC ya que los estudios al respecto son muy escasos. Daly et al. <sup>440</sup> evaluaron la asociación de DCPC con ansiedad materna y otros factores sociales. Sus resultados fueron que la ansiedad prenatal no se relacionó con el DCPC cuatro meses después del parto, pero el DCPC sí se correlacionó con la privación social y la depresión posnatal, dando indicios que el impacto psicológico de la prematuridad debería investigarse en estudios futuros.

Otra explicación para este hallazgo novedoso podría estar relacionada con la asociación entre la secreción de oxitocina y el desarrollo del DCPC. Se ha observado una menor liberación de oxitocina cuando el parto ocurre a una edad gestacional más temprana <sup>502</sup>. Por otra parte, algunos autores han evocado la posibilidad de que la oxitocina pueda tener un efecto protector contra el desarrollo del dolor crónico, debido a su efecto sobre la médula espinal: su liberación en el núcleo paraventricular activa las neuronas GABAérgicas, lo que lleva a la inhibición de las vías nociceptivas espinales<sup>427</sup> Gutierrez et al.<sup>503</sup> han demostrado en un modelo experimental con animales cómo la liberación de oxitocina en el SNC protege de la hipersensibilidad tras la lesión de un nervio periférico. Breton et al. <sup>428</sup> observaron cómo la estimulación de la liberación de oxitocina en las neuronas glutamatérgicas permite el reclutamiento de las neuronas GABAérgicas en la lámina II de la medula, produciendo una inhibición local generalizada. Otros estudios han evaluado el efecto analgésico de la oxitocina a nivel intraventricular o intratecal para la analgesia de diferentes patologías como el cáncer o la lumbalgia. <sup>504,505</sup>

Al posible efecto analgésico de la oxitocina se une el hecho de que durante el puerperio se produce, a nivel espinal, un aumento del estímulo de las fibras inhibitorias noradrenérgicas, que disminuye la percepción de dolor.<sup>506</sup>

Ambas circunstancias pueden justificar al menos en parte que la cesárea sea una cirugía con menores tasas de cronificación del dolor, comparado con otras cirugías.

## **5.7. INTENSIDAD DEL DOLOR. DAP.**

El DAP, y en este caso postcesárea, es otro de los aspectos que evaluamos como posible factor predisponente para DCPC. Tomamos de referencia una puntuación NRS>5 ya que consideramos importante analizar a las pacientes que tuvieran dolor clínicamente relevante (moderado-intenso). Nuestros resultados indican que las pacientes con mayor intensidad promedio del dolor (NRS>5) al movimiento una semana después de la cirugía presentaron un mayor riesgo de dolor crónico tres meses después de la cesárea (OR: 2.5 (IC 95%: 1.27-4.92); p=0.009). Por lo tanto, parece que no sólo importa evaluar la presencia o ausencia de DAP, si no también su intensidad. El tratamiento inicial del dolor después de la cesárea fue descrito como uno de los aspectos más importantes relacionados con la aparición de DCPC. Boonstra et al.<sup>134</sup> mostraron que una puntuación de NRS>5/10 en pacientes con dolor crónico, se relaciona con una interferencia significativa con el nivel de dolor y las actividades de la vida diaria. Otros autores asociaron un mal control del dolor postoperatorio temprano con un mayor riesgo de desarrollar dolor crónico después de la cesárea<sup>65,410,415, 444, 448, 493</sup>. Jin y col.<sup>418</sup> También demostraron que una intensidad media-alta del dolor con el movimiento dentro de las 24 h del postoperatorio se asoció con DCPC (OR: 2.40 (IC 95%: 1.622-3.53); p <0.001). Nuestros resultados una semana después de la cesárea confirman estos datos del periodo postoperatorio precoz.

## **5.8. ASPECTOS ANESTÉSICOS**

El 11.8% de las pacientes que recibieron anestesia general presentaron DCPC a los tres meses, frente al 5.8% entre las que recibieron anestesia regional ( $p = 0.171$ ). Esta diferencia interesante, aunque no significativa, podría explicarse por la falta de potencia estadística para este resultado que no era un objetivo primario o secundario de nuestro estudio: este resultado exploratorio en nuestra cohorte de pacientes fue obtenido en parturientas que recibieron un bloqueo neuroaxial en el 93% de los casos. Con respecto al impacto de la anestesia neuroaxial en el DCPC, Nikolajsen et al.<sup>410</sup> encontraron una menor incidencia de dolor crónico en pacientes que habían recibido una anestesia regional (37.0%) comparado con aquellas con una anestesia general (17.1%) ( $p < 0.02$ ). Esta mayor incidencia de DCPC cuando se realizaba una anestesia general fue confirmada por Eisenach et al.<sup>59</sup> Por el contrario, el artículo de cohorte observacional prospectivo publicado por Juying et al.<sup>418</sup> con 527 parturientas no identificó ninguna asociación entre la anestesia general y la aparición de DCPC después de 3, 6 y 12 meses. Una revisión sistemática Cochrane identificó la anestesia regional (anestesia epidural) como un factor protector del dolor persistente 12 meses después de la cesárea (OR: 0.46 (IC 95%: 0.28-0.78);  $p=0.004$ ).<sup>250</sup>

En general, los estudios apuntan a que una cesárea realizada bajo anestesia general se asocia con mayores requerimientos analgésicos en el postoperatorio, así como mayores puntuaciones en las escalas de valoración del dolor.<sup>507,508</sup> La anestesia regional además se relaciona con mayor satisfacción materna.<sup>412</sup>

También se recogieron los datos de uso de las principales medicaciones que suelen administrarse durante el periodo intraoperatorio. Se identificó un efecto protector novedoso del ondansetrón sobre la aparición de DCPC (OR: 0.160 (IC 95%: 0.152 – 0.997);  $p=0.047$ ). El resto de fármacos no mostraron relación estadísticamente significativa con el DCPC, aunque dicho efecto no resultó estadísticamente significativo en el modelo de regresión logística

Uno de los posibles mecanismos para explicar este efecto sería que el ondansetrón se una al receptor opioide  $\mu$  en humanos y con una actividad agonista. Otra hipótesis es que los receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT<sub>3</sub>) también actúen en vías descendentes del dolor y puedan estar involucrados en estímulos nociceptivos.<sup>509</sup> El ondansetrón podría bloquear los canales de sodio y los receptores 5-HT<sub>3</sub>, probablemente de forma similar a los anestésicos locales.<sup>510,511.</sup>

La mayoría de los estudios clínicos sobre el control del dolor se diseñaron para evaluar cómo el ondansetrón puede reducir el dolor durante la inyección de diferentes fármacos. Azimaraghi et al. <sup>511</sup> observaron una reducción del dolor inducido por el etomidato, utilizando un pretratamiento con una dosis intravenosa de ondansetrón. En una revisión sistemática, Pei S et al. <sup>512</sup> encontraron que los fármacos del grupo ondansetrón estaban relacionados con una disminución significativa del dolor por inyección de propofol. Sin embargo, hasta la fecha, ningún estudio ha relacionado el ondansetrón con el DCPC.

Otra hipótesis sería que los pacientes que presenten un mayor bloqueo serán más propensos a hipotensión, náuseas y vómitos en el periodo perioperatorio <sup>513</sup> con mayores requerimientos de ondansetrón. Este bloqueo más intenso y alto proporcionaría una mejor analgesia perioperatoria, protegiendo al paciente del desarrollo de DCPC. Sería necesaria más evidencia para confirmar esta hipótesis alternativa.

Ante estos resultados sería interesante priorizar el uso de ondansetrón en los protocolos postoperatorios de la cirugía de cesárea frente a otros fármacos como la metoclopramida, la cual además puede producir importantes efectos secundarios como los síntomas extrapiramidales. <sup>514</sup>

## **5.9. ASPECTOS QUIRÚRGICOS**

Ciertas maniobras y técnicas quirúrgicas se han identificado en la literatura como factores de riesgo para el DCPC. En el presente estudio, las pacientes con exteriorización uterina presentaron más dolor a los 3 meses (OR: 2.97; (CI 95%: 1.18-7.79);  $p=0.046$ ). Estos resultados confirman los de Coutinho y col.<sup>436</sup> quienes encontraron en un ensayo controlado aleatorio que la reparación uterina extra-abdominal in situ se asoció con un aumento del dolor posoperatorio: mostraron que las pacientes con exteriorización uterina tenían una tasa más alta de dolor moderado a intenso 6 horas después de la cesárea ( $p = 0.03$ ). En cambio, Siddiqui et al.<sup>437</sup> no pudieron confirmar esta diferencia estadísticamente. Hasta el momento, ningún estudio proporcionó información sobre el mecanismo del desarrollo del dolor crónico secundario a la exteriorización uterina, el estiramiento peritoneal y la lesión de tejidos son actualmente las explicaciones más plausibles para este aumento del dolor.<sup>431</sup>

El cierre quirúrgico del peritoneo parietal también se identificó como un factor de riesgo para DCPC<sup>438,439</sup>. El peritoneo tiene una rica inervación y un suministro de sangre deficiente, por lo que cualquier lesión podría resultar en un mayor dolor posoperatorio, así como el desarrollo de adherencias posquirúrgicas. En el presente estudio, el 5.2% de los pacientes sin cierre del peritoneo presentaron DCPC, frente al 10.1% de los pacientes con cierre del peritoneo ( $p = 0,057$ ). Varias publicaciones han sugerido que el cierre del peritoneo podría estar relacionado con un aumento de las necesidades analgésicas en el postoperatorio.<sup>515</sup> Sin embargo, otros como Chanrachakul et al.<sup>516</sup> no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con un cierre peritoneal y otras sin. Este resultado debe estudiarse más a fondo para confirmar el papel del cierre peritoneal en la aparición de DCPC.

## **5.10. MODELO PREDICTIVO DE DCPC: CURVA ROC**

La evaluación del riesgo de desarrollo de DCPC es fundamental para discriminar los pacientes que requieren medidas intensivas en el control de sus factores de riesgo de los que, por su muy bajo riesgo, no las necesitan. Teniendo en cuenta que los recursos sanitarios no son ilimitados, cada vez más se apuesta por modelos más coste-eficientes. Por tanto, una de las herramientas fundamentales para la práctica clínica es el desarrollo de modelos de predicción clínica que nos permitan identificar ante qué tipo de paciente nos encontramos. Una de las puntuaciones más desarrolladas en este campo es la función de Framingham que sirve para estimar el riesgo cardiovascular de las poblaciones.<sup>517</sup> Nos pareció importante que dichas escalas de evaluación se extrapolen a nuestro estudio sobre el dolor crónico post-cesárea, y es por este motivo utilizamos la regresión logística para elaborar un modelo predictivo de DCPC en nuestra población.

Dentro del DCPC uno de los pocos estudios en los que se realizó un análisis para valorar la influencia relativa de los diferentes factores de riesgo de dolor crónico evaluados es el de Juving Jin et al.<sup>418</sup> En este trabajo, eligieron las covariables candidatas en función de la significación estadística (covariables con valores  $p < 0.25$ ) o de su posible importancia clínica. El poder discriminatorio del modelo multivariado se evaluó utilizando el área bajo la curva (AUC) del *Receiver Operating Characteristic* (ROC) y su intervalo de confianza (IC) del 95%. Un AUC de 0.5 indica que el modelo tiene una discriminación predictiva no mejor que el azar, mientras que un AUC de 1.0 indica un modelo con una capacidad de discriminación del 100%. De manera general, un AUC de 0.5-0.7 se interpreta como un modelo con bajo poder discriminatorio. Si el AUC es de 0.7-0.9, se considera su poder discriminatorio moderado y si es  $> 0.9$ , este modelo tiene un alto poder discriminatorio. En el artículo de Jin et al., los modelos predictivos de DCPC a los 3,6 y 12 meses arrojaron un AUC ROC de 0.71 (IC 95%: 0.64 – 0.76), 0.73 (IC 95%: 0.65 – 0.81) y 0.75 (IC 95%: 0.65 – 0.84), respectivamente. Aunque publicaron los resultados de todas las variables estudiadas, no especificaron cuales formaron parte de la ecuación final para el cálculo del AUC de ROC.

Nuestro modelo predictivo de DCPC a los 3 meses, a diferencia del estudio de Juving et al., incorporó las 13 covariables con valores  $p < 0.2$ , y fueron:

- Anestesia general

- Exteriorización del útero
- Uso de ondansetrón intravenoso en el intraoperatorio
- Semana de gestación
- Puntuación DN2>3 una semana después de la cirugía
- Puntuación NRS>5 una semana después de la cesárea
- Cierre del peritoneo
- Uso de dexketoprofeno intravenoso en el intraoperatorio
- Uso de ketamina intravenosa en el intraoperatorio
- Uso de fentanilo intradural
- Altura
- IMC
- Partos previos

Las 6 variables que formaron parte de la ecuación final fueron:

- Exteriorización del útero
- Uso de ondansetrón intravenoso en el intraoperatorio
- Semana de gestación
- Puntuación DN2  $\geq$  3 una semana después de la cirugía
- Cierre del peritoneo
- Altura

Con estas variables el AUC de la curva de ROC fue de 0.814 (IC 95%: 0.76 – 0.87). Se trataría pues de un modelo con un poder discriminatorio mayor que el publicado por Juving et al.<sup>418</sup> aunque bien es cierto que no se puede considerar un modelo con alto poder de discriminación. La confirmación del poder discriminatorio de este modelo se tendría que confirmar en otra población. Esto abre así una puerta de investigación para futuros estudios y sistemas de diagnóstico precoz, que permitirán en el futuro un tratamiento precoz de pacientes de riesgo y estrategias de prevención del DCPC.

La evaluación del dolor es fundamental en el postoperatorio, pero en especial tras la realización de una cesárea. Establecer protocolos de analgesia y pautas de rescate en situaciones en las que la analgesia pautada sistemáticamente no sea suficiente permite disminuir la incidencia de DAP y por lo tanto disminuir la transición de DAP a DCPC.



La repercusión del dolor no sólo se limita a la propia incomodidad o malestar en sí, si no que afecta a la esfera emocional, al sistema cardiovascular, intestinal y por supuesto afecta a la calidad de vida y a la interacción entre la madre y el recién nacido. Tampoco hay que perder de vista que esto puede tener consecuencias socioeconómicas en términos de gasto sanitario, retraso en la incorporación laboral entre otros.

## **6. FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Las características metodológicas de nuestro estudio y sus resultados contribuyeron al conocimiento del dolor crónico posterior a la cesárea. Las fortalezas del estudio son su diseño prospectivo, la inclusión consecutiva de pacientes y el uso de herramientas validadas para la medición de síntomas. El estudio tuvo altas tasas de respuesta durante el seguimiento. El tratamiento del dolor intra y postoperatorio fue similar para todas las pacientes porque se protocolizó en el mismo hospital y durante un período de tiempo relativamente corto en el que no hubo cambios de práctica clínica.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, debido al diseño unicéntrico, los resultados deben ser interpretados en el contexto de un hospital universitario terciario, con un tratamiento del dolor postoperatorio multimodal protocolizado. En segundo lugar, los datos se basaron en la información proporcionada por los propios pacientes. En tercer lugar, no pudimos obtener información postoperatoria de los pacientes perdidos y la recopilación de datos fue sujeta a la disponibilidad de los investigadores. Sin embargo, las características de nuestros pacientes son similares entre nuestra cohorte y cohortes de otros trabajos. Otra limitación es que la tasa de parto por cesárea emergente en comparación con el programado no estaba equilibrada, y esto podría considerarse un sesgo de selección. Sin embargo, el tamaño de la muestra en ambos grupos fue alto y la ausencia de diferencias significativas entre los grupos con respecto al desarrollo de DCPC sugiere que el nivel de urgencia probablemente no afecte la incidencia de DCPC en nuestro centro. Una razón para esto sería que la técnica quirúrgica es la misma y la mayoría de las cesáreas se realizan bajo anestesia regional en ambos casos. Finalmente, no todas las publicaciones utilizaron opioides neuroaxiales para el control del dolor postoperatorio <sup>448</sup> Esto podría explicar una diferencia en nuestros resultados en comparación con otros.

## **7. CONCLUSIONES**

- La incidencia de DCPC a los tres meses en pacientes sometidas a cesárea en el ámbito de un hospital universitario terciario de referencia nacional fue del 6,2%. A los 12 meses esta incidencia disminuyó hasta el 1%.
- Una puntuación de DN2 igual o mayor de 3 una semana después de la cesárea se identificó como un factor de riesgo para desarrollar DCPC a los 3 meses de la operación.
- A las 24 horas, la intensidad del dolor aumentó considerablemente con respecto al alta de Reanimación. Una semana después de la intervención un número importante de pacientes de nuestro trabajo refirieron dolor al movimiento de intensidad significativa, con un NRS > 5. Este porcentaje disminuyó drásticamente a los 3 meses comparado con el periodo postoperatorio precoz.
- Tanto a los 3 como a los 12 meses después de la cesárea, las pacientes sólo consumían analgésicos de primer escalón de la OMS
- Todas las pacientes que cumplieron criterios de DCPC a los 3 meses después de la cirugía, declararon que el dolor tenía una influencia negativa en las actividades de su vida diaria. Un año después, el dolor no tuvo repercusión en la puntuación obtenida en el Cuestionario Breve de Dolor (*Brief Pain Inventory*).
- Una puntuación de dolor en movimiento mayor de 5/10 en la escala NRS a la semana fue descrito como un factor predictor para el desarrollo de dolor crónico post-cesárea.
- Los otros factores de riesgo de dolor crónico identificados fueron: La exteriorización uterina y la menor edad gestacional.
- El uso de ondansetrón pareció tener un papel protector, aunque éste tendrá que confirmarse en futuras investigaciones.

- La ecuación final de nuestro modelo de regresión logística incluyó las seis variables con mayor poder discriminante (exteriorización del útero, uso de ondansetrón intravenoso en el intraoperatorio, semana de gestación, puntuación DN2  $\geq 3$ , cierre del peritoneo y altura) y obtuvo una AUC de la curva de ROC de 0.814 (IC 95%: 0.76 – 0.87). No se puede considerar que tenga un alto poder de discriminación, pero abre una puerta de investigación para futuros estudios y sistemas de diagnóstico precoz

## **8. ACTIVIDAD CIENTÍFICA RELACIONADA**

- **Póster:** “*Chronic postsurgical pain after caesarean section*”. Presentado en el congreso Europeo de Anestesiología en junio de 2018. Resultados preliminares.
  
- **Comunicación oral:** “*Dolor crónico postcesárea a tres meses: estudio observacional prospectivo en un hospital terciario de referencia en obstetricia: resultados preliminares*”. Presentado en la reunión conjunta de obstetricia y dolor organizada por la Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación (Sedar) en Septiembre de 2018.
  
- **Póster:** “*Incidencia de dolor crónico postcesárea en anestesia regional versus anestesia general*” Presentado en el congreso nacional de la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del dolor (Sedar) en Abril de 2019.
  
- **Póster:** “*Chronic pain following caesarean section: a prospective observational study of prevalence and risk factors*”. Presentado en el congreso Europeo de Anestesiología y Reanimación en Junio de 2020. Resultados finales.
  
- **Publicación artículo científico:** Rodríguez Roca MC, Brogly N, Gredilla Diaz E, et al. Neuropathic component of postoperative pain for predicting post-cesarean chronic pain at three months: a prospective observational study. *Minerva Anesthesiol.* 2021;87(12):1290-1299. doi:10.23736/S0375-9393.21.15654-8

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Española RAE. Diccionario de la Lengua Española. 23th. ed: Editorial Espasa Calpe, S.A.; 2014.
2. Klein, T, Magerl W, Hopf HC, Sandkuhler J, Treede R. Perceptual correlates of nociceptive long-term potentiation and long-term depression in humans. *J Neurosci.* 2004; 24(4):964–71.
3. 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.
4. Boerma T, Ronsmans C, Melesse DY, et al. Global epidemiology of use of and disparities in caesarean sections. *Lancet.* 2018;392(10155):1341-1348.
5. Hannah ME, Hannah WJ, Hodnett ED, et al. Outcomes at 3 months after planned cesarean vs planned vaginal delivery for breech presentation at term: the international randomized Term Breech Trial. *JAMA.*2002; 287(14):1822-31.
6. Pérez-Cajaraville J, Abejón D, Ortiz JR, Pérez JR. Pain and its treatment over history. *Rev Soc Esp Dolor.* 2005; 12: 373-384.
7. Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain.* 2020;161(9):1976-1982.
8. Schug SA, Lavand'homme P, Barke A, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic postsurgical or posttraumatic pain. *Pain.* 2019;160(1):45-52.
9. 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.
10. Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, et al. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium [published correction appears in *Eur J Anaesthesiol.* 2018 Sep;35(9):718-719]. *Eur J Anaesthesiol.* 2017;34(4):192-214.
11. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent surgical pain: risk factors and prevention. *Lancet.* 2006;367 (9522):1618–25.
12. Macrae WA. Chronic post-surgical pain: 10 years on. *Br J Anaesth* 2008; 101: 77–86.
13. Fernández A, García E. Tipos de dolor. En: J.Vidal, C.Goicoechea, C.Perez, R.Gálvez, C.Margarit, J. de Andrés, A.Montero. *Manual de Medicina del Dolor.* 1ª. ed. España: Editorial Médica Panamericana. 2016. p.63-64.
14. Pérez JM, Arilla JA, Vázquez ML. Dolor Psicógeno. *Psiqu Biol.* 2008;15(3):90-6
15. Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *J Clin Nurs.* 2005;14(7):798-804.
16. Fields HL, Heinricher MM. Anatomy and physiology of a nociceptive modulatory system. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1985; 308(1136): 361-74.
17. Moayedi M, Davis KD. Theories of pain: from specificity to gate control. *J Neurophysiol.* 2013;109(1):5-12.
18. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science.* 1965;150:971–979.
19. Cervero F, Laird JMA. Fisiología del dolor. En Aliaga L, Baños JE, Barutell C. *Tratamiento del dolor. Teoría y práctica.* 2th. Ed. Barcelona. Publicaciones Permanyer; 2002.
20. Dubin AE, Patapoutian A. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *J Clin Invest.* 2010;120(11):3760-3772. Goellner E, Rocha CE. Anatomy of Trigeminal Neuromodulation Targets: From Periphery to the Brain. *Prog Neurol Surg.* 2020;35:18-34.
21. Gómez F. Bases estructurales y anatómicas del dolor. J.Vidal, C.Goicoechea, C.Perez, R.Gálvez, C.Margarit, J. de Andrés, A.Montero. *Manual de Medicina del Dolor.* 1ª. ed. España: Editorial Médica Panamericana. 2016. p.21-22.

22. Julius D. TRP channels and pain. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2013;29:355-384.
23. Frias B, Merighi A. Capsaicin, Nociception and Pain. *Molecules.* 2016;21(6):797.
24. Brown EN, Pavone KJ, Naranjo M. Multimodal General Anesthesia: Theory and Practice. *Anesth Analg.* 2018;127(5):1246-1258.
25. Luz LL, Fernandes EC, Sivado M, Kokai E, Szucs P, Safronov BV. Monosynaptic convergence of somatic and visceral C-fiber afferents on projection and local circuit neurons in lamina I: a substrate for referred pain. *Pain.* 2015;156(10):2042-2051.
26. Park SY, Ahn SK, Kim HY, Shin JY, Min S. Referred pain in right arm from abdominal wall pseudoaneurysm. *Korean J Pain.* 2013;26(2):191-194.
27. Acedo MS. Historia clínica del dolor: anamnesis y exploración. En: J.Vidal, C.Goicoechea, C.Perez, R.Gálvez, C.Margarit, J. de Andrés, A.Montero. *Manual de Medicina del Dolor.* 1ª ed. España: Editorial Médica Panamericana. 2016.p. 72-73.
28. Bourne S, Machado AG, Nagel SJ. Basic anatomy and physiology of pain pathways. *Neurosurg Clin N Am.* 2014;25(4):629-638.
29. Tanner JJ, Hanchate S, Price CC, et al. Relationships Between Chronic Pain Stage, Cognition, Temporal Lobe Cortex, and Sociodemographic Variables. *J Alzheimers Dis.* 2021;80(4):1539-1551.
30. Gebhart GF. Descending modulation of pain. *Neurosci Biobehav Rev* 2004; 27(8): 729-37.:
31. Giordano J. The neurobiology of nociceptive and anti-nociceptive systems. *Pain Physician* 2005; 8(3):277-90.
32. Pertovaara A. The noradrenergic pain regulation system: a potential target for pain therapy. *Eur J Pharmacol.* 2013;716(1-3):2-7.
33. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth.* 2000;85(1):109-117.
34. Duval F, González F, Rabia H. Neurobiología del estrés. *Rev Chil Neuro-Psiquiat.* 2010;48(4): 307-318
35. Sheeran P, Hall GM. Cytokines in anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1997;78(2):201-219.
36. Jameson P, Desborough JP, Bryant AE, Hall GM. The effect of cortisol suppression on interleukin-6 and white blood cell responses to surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1997;41(2):304-308.
37. Nichols DE, Nichols CD. Serotonin receptors. *Chem Rev* 2008;108:1614-1641.
38. Björklund A., Dunnett S.B. Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends Neurosci.* 2007;30(5):194–202.
39. Baik JH. Dopamine signaling in reward-related behaviors. *Front Neural Circuits.* 2013;7:152.
40. Steketee JD, Kalivas PW. Drug wanting: behavioral sensitization and relapse to drug-seeking behavior. *Pharmacol Rev.* 2011;63(2):348-365.
41. Sharples SA, Koblinger K, Humphreys JM, Whelan PJ. Dopamine: a parallel pathway for the modulation of spinal locomotor networks. *Front. Neural Circuits.* 2014;8:55.
42. Li C, Liu S, Lu X, Tao F. Role of Descending Dopaminergic Pathways in Pain Modulation. *Curr Neuropharmacol.* 2019;17(12):1176-1182.
43. Arle JE, Shils JL. *Essential neuromodulation.* 1st. ed. USA: Academic Press; 2011.
44. Moayedi M, Davis KD. Theories of pain: from specificity to gate control. *J Neurophysiol.* 2013;109(1):5-12.
45. Schnabel A, Yahiaoui-Doktor M, Meissner W, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Predicting poor postoperative acute pain outcome in adults: an international, multicentre database analysis of risk factors in 50,005 patients. *Pain Rep.* 2020;5(4):e831.
46. Burlingame BL. Guideline Implementation: Positioning the Patient. *AORN J.* 2017;106(3):227-237.

47. Bendixen M, Jørgensen OD, Kronborg C, Andersen C, Licht PB. Postoperative pain and quality of life after lobectomy via video-assisted thoracoscopic surgery or anterolateral thoracotomy for early stage lung cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):836-844.
48. Pokkinen SM, Kalliomäki ML, Yli-Hankala A, Nieminen K. Less postoperative pain after laparoscopic hysterectomy than after vaginal hysterectomy. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292(1):149-154.
49. Rogers ML, Duffy JP. Surgical aspects of chronic post-thoracotomy pain. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000;18(6):711-716. 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.
50. Cooper SA, Desjardins PJ, Turk DC, et al. Research design considerations for single-dose analgesic clinical trials in acute pain: IMMPACT recommendations. *Pain.* 2016;157(2):288-301.
51. Richman JM, Liu SS, Courpas G, Wong R, Rowlingson AJ, McGready S, SR, Wu CL. Does continuous peripheral nerve block provide superior pain control to opioids? A meta-analysis. *Anesth Analg.* 2006; 102:248-57.
52. Rawal N. Current issues in postoperative pain management. *Eur J Anaesthesiol.* 2016;33:160–171.
53. Staker JJ, Liu D, Church R, et al. A triple-blind, placebo-controlled randomised trial of the ilioinguinal-transversus abdominis plane (I-TAP) nerve block for elective caesarean section. *Anaesthesia* 2018;73:594–602.
54. 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;203:914–932.
55. Shin JJ, McCrum CL, Mauro CS, Vyas D. Pain management after hip arthroscopy: systematic review of randomized controlled trials and cohort studies. *Am J Sports Med.* 2018;46:3288–3298
56. 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.
57. Rudin A, Wolner-Hanssen P, Hellbom M, Werner MU: Prediction of post-operative pain after a laparoscopic tubal ligation procedure. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52:938–45.
58. Mamie C, Bernstein M, Morabia A, Klopfenstein CE, Sloutskis D, Forster A: Are there reliable predictors of postoperative pain?. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48:234–42.
59. Eisenach JC, Pan P, Smiley RM, Lavand'homme P, Landau R, Houle TT. Resolution of pain after childbirth. *Anesthesiology.* 2013;118(1):143-151
60. Komatsu R, Carvalho B, Flood P. Prediction of outliers in pain, analgesia requirement, and recovery of function after childbirth: a prospective observational cohort study. *Br J Anaesth.* 2018;121(2):417-426
61. Granot M, Ferber SG: The roles of pain catastrophizing and anxiety in the prediction of postoperative pain intensity: A prospective study. *Clin J Pain* 2005; 21:439–45.
62. Kain ZN, Sevarino F, Alexander GM, Pincus S, Mayes LC: Preoperative anxiety and postoperative pain in women undergoing hysterectomy. A repeated-measures design. *J Psychosom Res.* 2000; 49:417–22.
63. 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.



64. Lim G, LaSorda KR, Farrell LM, McCarthy AM, Facco F, Wasan AD. Obstetric pain correlates with postpartum depression symptoms: a pilot prospective observational study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):240.
65. Munro A, George RB, Mackinnon SP, Rosen NO. The association between labour epidural analgesia and postpartum depressive symptoms: a longitudinal cohort study. *Can J Anaesth*. 2021;68(4):485-495.
66. Singh JA, S. Gabriel S, Lewallen D. The impact of gender, age, and preoperative pain severity on pain after TKA. *Clin Orthop Relat Res*. 2008.466:2717-2723.
67. Kalkman CJ, Visser K, Moen J, Bonsel GJ, Grobbee DE, Moons KG: Preoperative prediction of severe postoperative pain. *Pain* 2003; 105:415–23.
68. Cohen L, Fouladi RT, Katz J: Preoperative coping strategies and distress predict postoperative pain and morphine consumption in women undergoing abdominal gynecologic surgery. *J Psychosom Res*. 2005; 58:201–209.
69. De Cosmo G, Congedo E, Lai C, Primieri P, Dottarelli A, Aceto P: Preoperative psychological and demographic predictors of pain perception and tramadol consumption using intravenous patient-controlled analgesia. *Clin J Pain*. 2008; 24:399–405.
70. Jones CA, Cox V, Jhangri GS, Suarez-Almazor ME. Delineating the impact of obesity and its relationship on recovery after total joint arthroplasties. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20(6):511-518
71. Judge A, Arden NK, Cooper C, et al. Predictors of outcomes of total knee replacement surgery. *Rheumatology*. 2012;51(10):1804-1813.
72. Bin Nasser A, Beaulé PE, O'Neill M, Kim PR, Fazekas A. Incidence of groin pain after metal-on-metal hip resurfacing. *Clin Orthop Relat Res*. 2010;468(2):392-399.
73. Philips DM. JCAHO pain management standars are unveiled. Joint Commision on Accreditation of Healthcare Organizations. *JAMA* 2000; 284 (4):428-9.
74. Mathews DM, Clark L, Johansen J, Matute E, Seshagiri CV. Increases in electroencephalogram and electromyogram variability are associated with an increased incidence of intraoperative somatic response. *Anesth Analg*. 2012;114(4):759-770.
75. Evans JM, Fraser A, Wise CC, Davies WL. Computer controlled anaesthesia. In: Prakash O, ed. *Computing in Anaesthesia and Intensive Care*. Boston: Martinus Nijhoff, 1983; 279-291.
76. Ledowski T, Tiong WS, Lee C, Wong B, Fiori T, Parker N. Analgesia nociception index: evaluation as a new parameter for acute postoperative pain. *Br J Anaesth*. 2013;111(4):627-629.
77. Ledowski T. Objective monitoring of nociception: a review of current commercial solutions. *Br J Anaesth*. 2019;123(2):312-321.
78. Huiku M, Uutela K, van Gils M, et al. Assessment of surgical stress during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2007;98: 447-55.
79. Renaud-Roy E, Stöckle PA, Maximos S, Brulotte V, Sideris L, Dubé P, et al. Correlation between incremental remifentanil doses and the Nociception Level (NOL) index response after intraoperative noxious stimuli. *Can J Anaesth*. 2019;66(9):1049-1061.
80. Jiao Y, He B, Tong X, Xia R, Zhang C, Shi X. Intraoperative monitoring of nociception for opioid administration: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Minerva Anesthesiol*. 2019;85(5):522-530.
81. Banerjee S, MacDougall D. *Nociception Monitoring for General Anesthesia: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines*. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018.

82. Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, et al. Studies comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review. *J Pain Symptom Manage.* 2011;41(6):1073-1093.
83. Keele KD. The pain chart. *Lancet* 1948; 2: 6-8
84. Santos J., Alonso L. Evaluación del dolor. En: J.Vidal, C.Goicoechea, C.Perez, R.Gálvez, C.Margarit, J. de Andrés, A.Montero. *Manual de Medicina del Dolor.* 1ª. ed. España: Editorial Médica Panamericana. 2016. p.82.
85. González-Estavillo AC et al. Correlación entre las escalas unidimensionales utilizadas en la medición de dolor postoperatorio. *Rev Mex Anest.* 2018; 41(1): 7-14.
86. Vicente MT , Delgado S, Bandrés F , Ramírez MV y Capdevila L. Valoración del dolor. Revisión comparativa de escalas y cuestionarios. *Rev Soc Esp Dolor* 2018; 25(4): 228-236.
87. Gordon DB. Acute pain assessment tools: let us move beyond simple pain ratings. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2015;28(5):565-569.
88. Chalhoub BYD, Álvarez CMA, Velázquez GJ. Protocolo ERAS en pacientes sometidos a cirugía. *Rev Latinoam Cir.* 2013;3(1):5-11.
89. Beverly A, Kaye AD, Ljungqvist O, Urman RD. Essential Elements of Multimodal Analgesia in Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Guidelines. *Anesthesiol Clin.* 2017;35(2):115-143.
90. Montaner A, Soler E, Faus S. El dolor postoperatorio en la actualidad: un problema de calidad asistencial. *Farm Hosp.* 2000;24(3):123-125.
91. 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(5):1362-1377.
92. Roofthoof E, Joshi GP, Rawal N, Van de Velde M; PROSPECT Working Group\* of the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy and supported by the Obstetric Anaesthetists' Association. PROSPECT guideline for elective caesarean section: updated systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *Anaesthesia.* 2021;76(5):665-680.
93. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, et al. 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;17:131-57.
94. Merskey H. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain.* 1979;6(3):249. Sternbach RA. Psychophysiology of pain. *Int J Psychiatry Med.* 1975;6(1-2):63-73.
95. Bonica JJ. Neurophysiologic and pathologic aspects of acute and chronic pain. *Arch Surg.* 1977;112(6):750-761.
96. Treede RD, Rief W, Barke A, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain.* 2019;160(1):19-27.
97. Treede RD, Rief W, Barke A, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain.* 2015;156(6):1003-1007.
98. Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, et al. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet.* 2008;372(9633):139-144.

99. Gan T.J., Habib A., Miller T., White W., Apfelbaum J.: Incidence, patient satisfaction, and perceptions of post-surgical pain: results from a US national survey. *Curr Med Res Opin.* 2014; 30:149-160.
100. Breivik H et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain.* 2006; 10:287-333.
101. Fletcher D, Stamer UM, Pogatzki-Zahn E, et al. Chronic postsurgical pain in Europe: An observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2015;32(10):725-734
102. Torralba, A., Miquel, A. y Darba, J. Situación actual del dolor crónico en España: iniciativa "Pain Proposal". *Rev Soc Esp Dolor.*2014; 21(1), 16-22.
103. Dueñas M, Salazar A, Ojeda B, et al. A nationwide study of chronic pain prevalence in the general spanish population: identifying clinical subgroups through cluster analysis. *Pain Med.* 2015;16(4):811-822.
104. Richebé P, Capdevila X, Rivat C. Persistent Postsurgical Pain: Pathophysiology and Preventative Pharmacologic Considerations. *Anesthesiology.* 2018;129(3):590-607.
105. Schug SA. Persistent post-surgical pain: A view from the other side of the fence. *Pain* 2012; 153:1344-5
106. Brennan TJ, Vandermeulen EP, Gebhart GF Characterization of a rat model of incisional pain. *Pain* 1996; 64:493-501.
107. Reddi D., Curran N. Chronic pain after surgery: pathophysiology, risk factors and prevention, *Postgrad Med J.* 2014;90:222–227
108. Pogatzki-Zahn E, Segelcke D, Schug SA. Postoperative pain-from mechanisms to treatment. *Pain Rep* 2017; 2(2):e588.
109. Ringkamp M. Srinivasa NR, James NC, Richard AM. Peripheral Mechanisms of Cutaneous Nociception. En: McMahon SB, Koltzenburg M, Turk D. Wall & Melzack's Textbook of Pain. 6th.ed. USA:Saunders; 2013. p.15.
110. Pogatzki EM, Gebhart GF, Brennan TJ. Characterization of Adelta- and C-fibers innervating the plantar rat hindpaw one day after an incision. *J Neurophysiol.* 2002;87(2):721-731.
111. Pogatzki-Zahn E, Segelcke D, Zahn P. Mechanisms of acute and chronic pain after surgery: update from findings in experimental animal models. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2018;31(5):575-585.
112. Milligan ED, Watkins LR. Pathological and protective roles of glia in chronic pain. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10(1):23-36.
113. Steyaert A, De Kock M. Chronic postsurgical pain. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2012;25(5):584-8.
114. Verri WA Jr, 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):116-138.
115. Ji RR, Samad TA, Jin SX, Schmolz R, Woolf CJ. p38 MAPK activation by NGF in primary sensory neurons after inflammation increases TRPV1 levels and maintains heat hyperalgesia. *Neuron* 2002; 36:57-68.
116. Sahbaie P, Shi X, Guo TZ, Qiao Y, Yeomans DC, Kingery WS, Clark JD Role of substance P signaling in enhanced nociceptive sensitization and local cytokine production after incision. *Pain.* 2009; 145:341-9.
117. Binshtok AM, Wang H, Zimmermann K, et al. Nociceptors are interleukin-1beta sensors. *J Neurosci.* 2008;28(52):14062-14073.

118. Hutchinson MR, Lewis SS, Coats BD, et al. Reduction of opioid withdrawal and potentiation of acute opioid analgesia by systemic AV411 (ibudilast). *Brain Behav Immun.* 2009;23(2):240-250.
119. Ledebøer A, Hutchinson MR, Watkins LR, Johnson KW. Ibudilast (AV-411). A new class therapeutic candidate for neuropathic pain and opioid withdrawal syndromes. *Expert Opin Investig Drugs.* 2007;16(7):935-950.
120. Ledebøer A, Sloane EM, Milligan ED, et al. Minocycline attenuates mechanical allodynia and proinflammatory cytokine expression in rat models of pain facilitation. *Pain.* 2005;115(1-2):71-83.
121. Besson JM. The neurobiology of pain. *Lancet* 1999; 353:1610-15.
122. Carlton SM, Coggeshall RE. Nociceptive integration: does it have a peripheral component?. *Pain Forum.* 1998;7(2):71-78.
123. Suzuki R, Rygh LJ, Dickenson AH. Bad news from the brain: Descending 5-HT pathways that control spinal pain processing. *Trends Pharmacol Sci.* 2004; 25:613-7.
124. Van den Heuvel I, Reichl S, Segelcke D, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Selective prevention of mechanical hyperalgesia after incision by spinal ERK1/2 inhibition. *Eur J Pain.* 2015; 19:225-35
125. Ito N, Obata H, Saito S. Spinal microglial expression and mechanical hypersensitivity in a postoperative pain model: Comparison with a neuropathic pain model. *Anesthesiology.* 2009; 111:640-8
126. Cervera F. Neuroplasticidad y dolor. *Revista el dolor.* 2008: 44-48.
127. Arora V, Morado-Urbina CE, Aschenbrenner CA, et al. Disruption of Spinal Noradrenergic Activation Delays Recovery of Acute Incision-Induced Hypersensitivity and Increases Spinal Glial Activation in the Rat. *J Pain.* 2016;17(2):190-202
128. Khasabov SG, Wang JC, Simone DA, Strichartz GR. A role for neurokinin-1 receptor neurons in the rostral ventromedial medulla in the development of chronic postthoracotomy pain. *Pain.* 2017;158(7):1332-1341.
129. Santonocito C, Noto A, Crimi C, Sanfilippo F. Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia: current perspectives on mechanisms and therapeutic strategies. *Local Reg Anesth.* 2018;11:15-23.
130. Roeckel LA, Le Coz GM, Gavériaux-Ruff C, Simonin F. Opioid-induced hyperalgesia: Cellular and molecular mechanisms. *Neuroscience.* 2016; 3;338:160-182.
131. Romero A, Romero-Alejo E, Vasconcelos N, Puig MM: Glial cell activation in the spinal cord and dorsal root ganglia induced by surgery in mice. *Eur J Pharmacol* 2013; 702:126–34.
132. Cao J, Wang PK, Tiwari V, et al. Short-term pre- and post-operative stress prolongs incision-induced pain hypersensitivity without changing basal pain perception. *Mol Pain.* 2015;11:73.
133. Odell DW. Epigenetics of pain mediators. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2018;31(4):402-406.
134. Boonstra AM, Stewart RE, Köke AJ, et al. Cut-Off Points for Mild, Moderate, and Severe Pain on the Numeric Rating Scale for Pain in Patients with Chronic Musculoskeletal Pain: Variability and Influence of Sex and Catastrophizing. *Front Psychol.* 2016;7:1466.
135. Pieretti S, Di Giannuario A, Di Giovannandrea R, Marzoli F, Piccaro G, Minosi P, Aloisi AM. Gender differences in pain and its relief. *Ann Ist Super Sanita.* 2016;52(2):184- 189.
136. Bay-Nielsen M, Perkins FM, Kehlet H; Danish Hernia Database. Pain and functional impairment 1 year after inguinal herniorrhaphy: a nationwide questionnaire study. *Ann Surg.* 2001;233(1):1-7.
137. Taenzer AH, Clark C, Curry CS. Gender affects report of pain and function after arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction. *Anesthesiology.* 2000;93(3):670-675.

138. Jung BC, Johnson RW, Griffin DRJ, Dworkin RH. Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. *Neurology*, 2004(62):1545-1551.
139. Poobalan AS, Bruce J, Smith WC, King PM, Krukowski ZH, Chambers WA. A review of chronic pain after inguinal herniorrhaphy. *Clin J Pain*, 2003(19): 48-54
140. Aasvang E, Kehlet H. Chronic postoperative pain: the case of inguinal herniorrhaphy. *Br J Anaesth*. 2005;95(1):69-76.
141. Poleshuck EL, Katz J, Andrus CH, et al. Risk factors for chronic pain following breast cancer surgery: a prospective study. *J Pain*. 2006;7(9):626-634.
142. Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG, et al. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Hum Mol Genet*. 2005;14(1):135-143.
143. Mogil JS, Wilson SG, Chesler EJ, et al. The melanocortin-1 receptor gene mediates female-specific mechanisms of analgesia in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(8):4867-4872.
144. Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR, et al. COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science*. 2003;299(5610):1240-1243.
145. Chaturvedi R, Alexander B, A'Court AM, et al. Genomics testing and personalized medicine in the preoperative setting: Can it change outcomes in postoperative pain management?. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2020;34(2):283-295.
146. Zhang L, Liu HC, Wang DS. Nav1.8 and Nav1.9 mRNA expression in rat trigeminal ganglion at different interval after molar extraction. 2009;44(5):301-303.
147. Sun J, Duan G, Li N, et al. SCN11A variants may influence postoperative pain sensitivity after gynecological surgery in Chinese Han female patients. *Medicine* 2017;96(39):e8149.
148. Borroni B, Brambilla C, Liberini P, et al. Functional serotonin 5-HTTLPR polymorphism is a risk factor for migraine with aura. *J Headache Pain*. 2005;6(4):182-184.
149. Binder DK, Scharfman HE. Brain-derived neurotrophic factor. *Growth Factors*. 2004;22(3):123-131.
150. Ribeiro C, Quinta R, Raposo A, Valentim A, Albuquerque J, Grazina M. CYP2D6 Pharmacogenetics Testing and Post-Cesarean Section Pain Scores-a Preliminary Study. *Pain Med*. 2019;20(2):359-368.
151. Hinrichs-Rocker A, Schulz K, Järvinen I, Lefering R, Simanski C, Neugebauer EA. Psychosocial predictors and correlates for chronic post-surgical pain (CPSP) a systematic review. *Eur J Pain*. 2009;13:719–30.
152. VanDenKerkhof EG, Hopman WM, Goldstein DH, et al. Impact of perioperative pain intensity, pain qualities, and opioid use on chronic pain after surgery: a prospective cohort study. *Reg Anesth Pain Med*. 2012;37(1):19-27.
153. Munafò MR, Stevenson J. Anxiety and surgical recovery. Reinterpreting the literature. *J Psychosom Res*. 2001;51(4):589-96.
154. Hanley MA, Jensen MP, DM Ehde, AJ Hoffman, R Patterson, LR Robinson. Psychosocial predictors of long-term adjustment to lower-limb amputation and phantom limb pain. *Disabil Rehabil*. 2004; 26 (14-15): 882-893.
155. Pinto PR, McIntyre T, Nogueira-Silva C, Almeida A, Araújo-Soares V. Risk factors for persistent postsurgical pain in women undergoing hysterectomy due to benign causes: a prospective predictive study. *J Pain*. 2012;13(11):1045-1057.
156. Geha PY, Baliki MN, Harden RN, Bauer WR, Parrish TB, Vania Apkarian A. The brain in chronic CRPS pain: abnormal gray-white matter interactions in emotional and autonomic regions. *Neuron*. 2008;60:570–81.

157. Kodama D, Ono H, Tanabe M. Altered hippocampal long-term potentiation after peripheral nerve injury in mice. *Eur J Pharmacol.* 2007;574:127–32.
158. Lebe M, Hasenbring MI, Schmieder K, Jetsche K, Harders A, Epplen JT, et al. Association of serotonin-1A and -2A receptor promoter polymorphisms with depressive symptoms, functional recovery, and pain in patients 6 months after lumbar disc surgery. *Pain.* 2013;154:377–384.
159. Ghoneim MM, O'Hara MW. Depression and postoperative complications: an overview. *BMC Surg.* 2016;16:5.
160. Nikolajsen L, Ilkjaer S, Krøner K, Christensen JH, Jensen TS. The influence of preamputation pain on postamputation stump and phantom pain. *Pain.* 1997;72(3):393-405.
161. Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. *Anesthesiology.* 2000;93(4):1123-33.
162. Montes A, Roca G, Sabate S, et al. Genetic and Clinical Factors Associated with Chronic Postsurgical Pain after Hernia Repair, Hysterectomy, and Thoracotomy: A Two-year Multicenter Cohort Study. *Anesthesiology.* 2015;122(5):1123-1141.
163. Wright D, Paterson C, Scott N, Hair A, O'Dwyer PJ. Five-year follow-up of patients undergoing laparoscopic or open groin hernia repair: a randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2002;235(3):333-337.
164. Brandsborg B, Nikolajsen L, Hansen CT, Kehlet H, Jensen TS. Risk factors for chronic pain after hysterectomy: a nationwide questionnaire and database study. *Anesthesiology.* 2007;106(5):1003-12.
165. Wright D, Paterson C, Scott N, Hair A, O'Dwyer PJ. Five-year follow-up of patients undergoing laparoscopic or open groin hernia repair: a randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2002;235(3):333-337.
166. Katz J, Seltzer Z. Transition from acute to chronic postsurgical pain: risk factors and protective factors. *Expert Rev Neurother.* 2009;9(5):723-44.
167. Keller SM, Carp NZ, Levy MN, Rosen SM. Chronic post thoracotomy pain. *J Cardiovasc Surg.* 1994; 35:161–4.
168. Peters ML, Sommer M, de Rijke JM, et al. Somatic and psychological predictors of long-term unfavorable outcome after surgical intervention. *Ann Surg* 2007;245:487–94
169. Grant AM, Scott NW, O'Dwyer PJ, for the MRC Laparoscopic Hernia Trial Group. Pain and numbness after laparoscopic and open repair of a groin hernia: five year follow-up of a randomized trial. *Br J Surg.* 2005;91:1570-4
170. Wildgaard K, Ringsted TK, Hansen HJ, Petersen RH, Kehlet H. Persistent postsurgical pain after video-assisted thoracic surgery—an observational study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2016;60:650–658.
171. Tasmuth T, Blomqvist C, Kalso E. Chronic post-treatment symptoms in patients with breast cancer operated in different surgical units. *Eur J Surg Oncol* 1999;25:38–43.
172. Helms AW, Johnson JE. Specification of dorsal spinal cord interneurons. *Curr Opin Neurobiol.* 2003;13(1):42-9.
173. Wang H, Song T, Wang W, Zhang Z. TRPM2 participates the transformation of acute pain to chronic pain during injury-induced neuropathic pain. *Synapse.* 2019;73(10):e22117.
174. Chao TH, Chen JH, Yen CT. Plasticity changes in forebrain activity and functional connectivity during neuropathic pain development in rats with sciatic spared nerve injury. *Mol Brain.* 2018;11(1):55.
175. Poobalan AS, Bruce J, King PM, Chambers WA, Krukowski ZH, Smith WC. Chronic pain and quality of life following open inguinal hernia repair. *Br J Surg.* 2001; 88(8):1122-6.

176. Chinchilla-Hermida PA, Baquero-Zamarra DR, Guerrero-Nope C, Bayter-Mendoza EF. Incidence of chronic post-surgical pain and its associated factors in patients taken to inguinal hernia repair. *Rev Colomb Anesthesiol.* 2017;45:291–299.
177. Andrae MH, Andrae DA. Local anaesthetics and regional anaesthesia for preventing chronic pain after surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:CD007105.
178. Gentili ME, Mazoit JX, Samii K, Fletcher D. The effect of a sciatic nerve block on the development of inflammation in carrageenan injected rats. *Anesth Analg.* 1999; 89:979-84.
179. Liu SS, Buvanendran A, Rathmell JP, et al. A cross-sectional survey on prevalence and risk factors for persistent postsurgical pain 1 year after total hip and knee replacement. *Reg Anesth Pain Med.* 2012;37(4):415-422.
180. 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; 39:289-98.
181. Blumenthal S, Dullenkopf A, Rentsch K, Borgeat A. Continuous infusion of ropivacaine for pain relief after iliac crest bone grafting for shoulder surgery. *Anesthesiology.* 2005;102(2):392-397.
182. Albi-Feldzer A, Mouret-Fourme E, 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; 118:318-26.
183. Lau H, Patil NG, Yuen WK, Lee F. Prevalence and severity of chronic groin pain after endoscopic totally extraperitoneal inguinal hernioplasty. *Surg Endosc.* 2003;17(10):1620-3.
184. Kalso E, Perttunen K, Kaasinen S. Pain after thoracic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1992;36(1):96-100.
185. Pluijms WA, Steegers MA, Verhagen AF, Scheffer GJ, Wilder-Smith OH. Chronic post-thoracotomy pain: a retrospective study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006;50(7):804-8,
186. Romundstad L, Breivik H, Roald H, Skolleborg K, Romundstad PR, Stubhaug A. Chronic pain and sensory changes after augmentation mammoplasty: long term effects of preincisional administration of methylprednisolone. *Pain.* 2006;124(1-2):92-99.
187. Heikkinen T, Bringman S, Ohtonen P, Kunelius P, Haukipuro K, Hulkko A. Five-year outcome of laparoscopic and Lichtenstein hernioplasties. *Surg Endosc.* 2004;18(3):518-522.
188. 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.
189. 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.
190. Gulur P, Nelli A. Persistent postoperative pain: mechanisms and modulators. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2019;32(5):668-673.
191. Melzack R. The McGill Pain questionnaire from description to measurement. *Anesthesiology.* 2005;103(1):199-202
192. Ruiz-López R, Pagerols M, Collado A. Cuestionario del dolor en español: resultados de su empleo sistematizado durante el periodo 1990-93. *Pain* 1993;11S.
193. Soriano J, Monsalve V. CAD: Cuestionario de Afrontamiento ante el Dolor Crónico. *Rev Soc Esp Dolor* 2002;9:13-22.
194. Ferrer VA. Inventario Multidimensional del Dolor de West Haven-Yale. *Pain* 1993; 8:153-60.

195. González R, Camba A, Muriel C, Rodríguez M, Contreras D, Barutell C. Validación del índice de Lattinen para la evaluación del paciente con dolor crónico. *Rev Soc Esp Dolor* 2012;19(4):181-8.
196. Im DD, Jambaulikar GD, Kikut A, Gale J, Weiner SG. Brief Pain Inventory-Short Form: A New Method for Assessing Pain in the Emergency Department. *Pain Med.* 2020;21(12):3263-3269.
197. Poquet N, Lin C. The Brief Pain Inventory (BPI). *J Physiother.* 2016;62(1):52.
198. Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, Al-Chaar M, Gautron M, Boureau F, Grisart J, Masquelier E, Rostaing S, Collin E, Lanteri-Minet M. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain* 2004;108:248–57.
199. Bennett MI. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain.* 2001;92:147–57.
200. Krause SJ, Backonja M. Development of a neuropathic pain questionnaire. *Clin J Pain* 2003;19:306–14.
201. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. PainDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1911–20.
202. Portenoy R. Development and testing of a neuropathic pain screening questionnaire: ID Pain. *Curr Med Res Opin.* 2006;22:1555–65.
203. Haanpää N, Attal N, Backonja M, Baron R, M. Bennett M, Bouhassira D, et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain.* 2011;152:14-27.
204. WHO. Cancer pain relief. Geneva. 1986. *Anesth Analg*, 1988; 67:1159-1161.
205. Gálvez R, Ruiz S, Romero, J. Propuesta de nueva Escalera Analgésica para el dolor neuropático. *Rev. Soc. Esp. Dolor.* 2006; 13(6):377-380.
206. Torres LM, Calderón E, Pernía A, Martínez Vázquez J, Micó JA. De la escalera al ascensor. *Rev Soc Esp Dolor*, 2002; 9:289-290.
207. Manchikanti L, Boswell MV, Giordano J. Evidence-based interventional pain management: principles, problems, potential and applications. *Pain Physician.* 2007;10(2):329-56.
208. Insauti J. Principios generales de las técnicas intervencionistas. Bloqueos y radiofrecuencia, neuromodulación, cirugía. En: J.Vidal, C.Goicoechea, C.Perez, R.Gálvez, C.Margarit, J. de Andrés, A.Montero. *Manual de Medicina del Dolor*. 1ª. ed. España: Editorial Médica Panamericana. 2016.p.200-201.
209. Cheville AL, Smith SR, Basford JR. Rehabilitation Medicine Approaches to Pain Management. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018;32(3):469-482.
210. Sutherland AM, Clarke HA, Katz J, Katznelson R. Hyperbaric Oxygen Therapy: A New Treatment for Chronic Pain?. *Pain Pract.* 2016;16(5):620-628.
211. Woolf CJ, Wall PD. Morphine-sensitive and morphine-insensitive actions of C-fibre input on the rat spinal cord. *Neurosci.* 1986; 64: 221-5.
212. Huang CC, Sun WZ, Wong CS. Prevention of Chronic Postsurgical Pain: The Effect of Preventive and Multimodal Analgesia. *Asian J Anesthesiol.* 2018;56(3):74-82.
213. Wall PD. McQuay HJ. Pre-emptive analgesia. A systematic review of clinical studies. *Ann Med.* 1995; 27:249–56.
214. Dahl JB, Kehlet H. Preventive analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2011;24:331–338.
215. Karanikolas M, Aretha D, Tsolakis I, Monantera G, Kiekkas P, Papadoulas S, Swarm R, Filos K. Optimized perioperative analgesia reduces chronic phantom limb pain intensity, prevalence, and frequency: a prospective, randomized, clinical trial. *Anesthesiology.* 2011;14:1144–1154.



216. Senturk M, Ozcan P, Talu G, Kiyan E, Camci E, Ozyalcin S, Dilege S, Pembeci K. The effects of three different analgesia techniques on long-term postthoracotomy pain. *Anesth Analg.* 2002;94:11–15.
217. De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H. The short-lasting analgesia and long-term antihyperalgesic effect of intrathecal clonidine in patients undergoing colonic surgery. *Anesth Analg.* 2005;101(2):566–572.
218. De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H. ‘Balanced analgesia’ in the perioperative period: is there a place for ketamine? *Pain.* 2001;92:373–380.
219. Remerand F, Le TC, Baud A, et al. The early and delayed analgesic effects of ketamine after total hip arthroplasty: a prospective, randomized, controlled, double-blind study. *Anesth Analg* 2009; 109:1963-1971
220. Sen H, Sizlan A, Yanarates O, et al. A comparison of gabapentin and ketamine in acute and chronic pain after hysterectomy. *Anesth Analg.* 2009;109(5):1645-1650.
221. Sen H, Sizlan A, Yanarates O, et al. The effects of gabapentin on acute and chronic pain after inguinal herniorrhaphy. *Eur J Anaesthesiol.* 2009; 26:772-776
222. Buvanendran A, Kroin JS, Della Valle CJ, et al. Perioperative oral pregabalin reduces chronic pain after total knee arthroplasty: a prospective, randomized, controlled trial. *Anesth Analg.* 2010; 110:199-207.
223. Burke SM, Shorten GD. Perioperative pregabalin improves pain and functional outcomes 3 months after lumbar discectomy. *Anesth Analg.* 2010; 110:1180-1185
224. Amr YM, Yousef AA. Evaluation of efficacy of the perioperative administration of Venlafaxine or gabapentin on acute and chronic postmastectomy pain. *Clin J Pain* 2010; 26:381-385.
225. 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):1427-1432.
226. Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al.. Morphine, Gabapentin, or Their Combination for Neuropathic Pain. *N Engl J Med.* 2005;352:1324-34.
227. Brogly N, Wattier JM, Andrieu G, Peres D, Robin E, Kipnis E, Arnalsteen L, Thielemans B, Carnaille B, Pattou F, Vallet B, Lebuffe G. Gabapentin attenuates late but not early postoperative pain after thyroidectomy with superficial cervical plexus block. *Anesth Analg.* 2008;107(5):1720-5.,
228. Pandey CK, Navkar DV, Giri PJ, et al. Evaluation of the Optimal Preemptive Dose of Gabapentin for Postoperative Pain Relief After Lumbar Discectomy. *J Neurosurg Anesthesiol* 2005;17:65-8.
229. Fassoulaki A, Stamatakis E, Petropoulos G, Sifaka I, Hassiakos D, Sarantopoulos C. Gabapentin attenuates late but not acute pain after abdominal hysterectomy. *Eur J Anaesthesiol.* 2006;23(2):136-141.
230. 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.
231. 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;2013(7):CD008307.
232. Hirota K, Lambert DG. Ketamine: new uses for an old drug? *Br J Anaesth* 2011;107:123-6.
233. 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):1199-1213.

234. Strichartz GR. Novel ideas of local anaesthetic actions on various ion channels to ameliorate postoperative pain. *Br J Anaesth.* 2008;101:45-7
235. Vigneault L, Turgeon AF, Côté D, et al Perioperative intravenous lidocaine infusion for postoperative pain control: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth.* 2011;58:22-37.
236. Soto G, Naranjo González M, Calero F. Perfusión de lidocaína intravenosa. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2018;65(5):269-274.
237. 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.
238. 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):E139-146.
239. Kumar A, Maitra S, Khanna P, Baidya DK. Clonidine for management of chronic pain: A brief review of the current evidences. *Saudi J Anaesth.* 2014;8(1):92-96.
240. Li C, Qu J. Efficacy of dexmedetomidine for pain management in knee arthroscopy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine.* 2017. 96(43):e7938.
241. Oh TK, Chung SH, Park J, et al. Effects of Perioperative Magnesium Sulfate Administration on Postoperative Chronic Knee Pain in Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty: A Retrospective Evaluation. *J Clin Med.* 2019;8(12):2231.
242. De Oliveira GS Jr, Castro-Alves LJ, Khan JH, McCarthy RJ. Perioperative systemic magnesium to minimize postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology.* 2013;119(1):178-190. Guo BL, Lin Y, Hu W, et al. Effects of Systemic Magnesium on Post-operative Analgesia: Is the Current Evidence Strong Enough?. *Pain Physician.* 2015;18(5):405-418.
243. Echevarria G, Elgueta F, Fierro C, Buggedo D, Faba G, Iniguez-Cuadra R, Munoz HR, Cortinez L Nitrous oxide (N<sub>2</sub>O) reduces postoperative opioid-induced hyperalgesia after remifentanil-propofol anaesthesia in humans. *Br J Anaesth.* 2011; 107:959-65.
244. Chan MT, Wan AC, Gin T, Leslie K, Myles P Chronic postsurgical pain after nitrous oxide anesthesia. *Pain.* 2011; 152:2514-20.
245. Bergeron SG, Kardash KJ, Huk OL, Zukor DJ, Antoniou J. Perioperative dexamethasone does not affect functional outcome in total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2009;467(6):1463-1467.
246. Fransen M, Anderson C, Douglas J, et al. Safety and efficacy of routine postoperative ibuprofen for pain and disability related to ectopic bone formation after hip replacement surgery (HIPAID): randomised controlled trial. *BMJ.* 2006;333(7567):519
247. Lakdja F, Dixmerias F, Bussieres E, Fonrouge JM, Lobera A. Preventive analgesic effect of intraoperative administration of ibuprofen-arginine on postmastectomy pain. *Bull Cancer.* 1997;84(3):259-63.
248. Richardson J, Sabanathan S, Mearns AJ, Sides CS, Goulden CP. Post-thoracotomy neuralgia. *Pain Clin.* 1994; 7:87-97.,
249. Andreae MH, Andreae DA. Regional anaesthesia to prevent chronic pain after surgery: A Cochrane systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2013; 111:711-720.
250. 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.
251. 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.

252. Egbert LD, Battit GE, Welch CE, et al. Reduction of postoperative pain by encouragement and instruction of patients-a study of doctor-patient rapport. *N Engl J Med.* 1964;270:825-7.
253. Suls J, Wan CK. Effects of sensory and procedural information on coping with stressful medical procedures and pain: a meta-analysis. *J Consult Clin Psychol.* 1989;57:372-9.
254. Williams AC, Eccleston C, Morley S. Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 11(11):CD007407.
255. Lurie S, Glezerman M. The history of cesarean technique. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(6):1803-1806.
256. Sarduy Nápoles M, Molina Peñate LL, Tapia Llody G, Medina Arencibia C, Chiong Hernández Dd. La cesárea como la más antigua de las operaciones obstétricas. *Rev Cuba Obstetr Ginecol.* 2018. 44(2):1-18.
257. Echegaray y Eizaguirre E. *Diccionario general etimológico de la lengua española.* 1st.ed. España: 1898.
258. Arenciba R. Operación Cesárea: Recuento Histórico. *Rev. salud pública.* [Internet]. 1 de mayo de 2002 [citado 4 de junio de 2021];4(2):170-85. Disponible en: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/revsaludpublica/article/view/18517>.
259. Sewell JE. Cesarean section. A brief history.[Internet] Bethesda: U.S. National Library of Medicine. 1993. [Consultado 25 May 2021]. Disponible en: <https://www.nlm.nih.gov/exhibition/cesarean/index.html>
260. Macfarlane AJ, Blondel B, Mohangoo AD, et al. Wide differences in mode of delivery within Europe: risk-stratified analyses of aggregated routine data from the Euro-Peristat study. *BJOG* 2015; 123:559–568
261. Instituto Nacional de Estadística. Partos por edad de la madre, tipo de parto y maduridad. INE; 2018[Internet]. [Consultado 20 Mayo 2021]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?tpx=36126&L=0>
262. Servicio Madrileño de Salud. Observatorio de resultados del Servicio Madrileño de Salud. Datos generales-Partos. Conserjería de sanidad; 2019 [Internet]. [Consultado 20 Mayo 2021]. Disponible en: <http://observatorioresultados.sanidadmadrid.org/HospitalesDatosGeneralesTabla.aspx?ID=86>
263. Mi J, Liu F. Rate of caesarean section is alarming in China. *Lancet.* 2014;383(9927):1463-1464.
264. Betrán AP, Ye J, Moller A, Zhang J, Gülmezoglu AM. The Increasing Trend in Caesarean Section Rates : Global, Regional and National Estimates : 1990-2014. *PLoS ONE.* 2016; 11(2):e0148343..
265. World Health Organization. Declaracion de la OMS sobre tasa de cesárea. Suiza: WHO. 2015. [Internet]. [Consultado 10 Enero 2021]. Disponible en: [https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal\\_perinatal\\_health/cs-statement/es/](https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/cs-statement/es/) [September/2019].
266. Lawrence C., Brian T. Anestesia para la cesárea. En: Chestnut DH, Wong CA, Tsen LC, et al. *Chestnut's obstetric anesthesia: principles and practice.* 6th. ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2019. p. 578-580.
267. Lucas DN, Yentis SM, Kinsella SM, et al. Urgency of caesarean section: a new classification. *J R Soc Med.* 2000;93(7):346-350.
268. Misgav Ladach: Holmgren G, Sjöhlom L, Stark M. The Misgav Ladach method for cesarean section: Method description. *Acta Obstet Gynecol Scan* 1999;78:615-621.

269. Temmerman M. Caesarean section surgical techniques: all equally safe. *Lancet* 2016; 388:8.
270. Wylie BJ, Gilbert S, Landon MB, et al. Comparison of transverse and vertical skin incision for emergency cesarean delivery. *Obstet Gynecol.* 2010; 115:1134.
271. Laredo M., Tornero C. Dolor crónico postparto. En: Brogly N, Manrique S, Guasch E. *Protocolos asistenciales de la sección de anestesia obstétrica de la SEDAR.* 3th.ed. Madrid: Sedar; 2021. p.343.
272. Elbohoty AE, Gomaa MF, Abdelaleim M, Abd-El-Gawad M, Elmarakby M. Diathermy versus scalpel in transverse abdominal incision in women undergoing repeated cesarean section: A randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41(10):1541.
273. Gonzalez E., Amat L., Gonzalez-Merlo J. Cesárea. En: Gonzalez E, Jesus E. González-Merlo J. *Obstetricia.* 7th.ed. Barcelona: Elsevier España; 2018. p.660-663.
274. Mackeen AD, Schuster M, Berghella V. Suture versus staples for skin closure after cesarean: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212:621.
275. Devroe S, Van de Velde M, Rex S. General anesthesia for caesarean section. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2015;28(3):240-246.
276. Knight M.Bunch K.Tuffnell D.Shakespeare J.Kotnis R.Kenyon S.Kurinczuk J.J.on behalf of MBRRACE-UK. Saving Lives, Improving Mothers' Care - Lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2016-18.2020.National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford. p. 7-8.
277. Knight M.Bunch K.Tuffnell D.Shakespeare J.Kotnis R.Kenyon S.Kurinczuk J.J.on behalf of MBRRACE-UK. Saving Lives, Improving Mothers' Care - Lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2016-18.2020. National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford. p. 43-44.
278. Traynor AJ, Aragon M, Ghosh D, et al. Obstetric Anesthesia Workforce Survey: A 30-Year Update. *Anesth Analg.* 2016;122(6):1939-1946.
279. Juang J, Gabriel RA, Dutton RP, Palanisamy A, Urman RD. Choice of Anesthesia for Cesarean Delivery: An Analysis of the National Anesthesia Clinical Outcomes Registry. *Anesth Analg.* 2017;124(6):1914-1917.
280. Guasch E, Brogly N, Mercier FJ, et al. European minimum standards for obstetric analgesia and anaesthesia departments: An experts' consensus. *Eur J Anaesthesiol.* 2020;37(12):1115-1125.
281. Brogly N., Guasch E., Gilsanz F. Anestesia regional para la cesárea. En: Brogly N, Manrique S, Guasch E. *Protocolos asistenciales de la sección de anestesia obstétrica de la SEDAR.* 3th.ed. Madrid: Sedar; 2021. p. 165.
282. Gredilla E, Pérez Ferrer A, Martínez B, Alonso E, Díez J, Gilsanz F. Satisfacción materna con la calidad de la analgesia epidural para control del dolor del trabajo de parto. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2008;55(3):160-164.
283. Ng K, Parsons J, Cyna AM, Middleton P. Spinal versus epidural anaesthesia for caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD003765.
284. Alonso E, Gilsanz F, Gredilla E, Martínez B, Canser E, Alsina E. Observational study of continuous spinal anesthesia with the catheter-over-needle technique for cesarean delivery. *Int J Obstet Anesth.* 2009;18(2):137-141.
285. Brogly N, Guasch E, Alsina E, García C, Puertas L, Dominguez A, Díez J, Gómez J, Gilsanz F. Epidural Space Identification With Loss of Resistance Technique for Epidural Analgesia During Labor: A Randomized Controlled Study Using Air or Saline-New Arguments for an Old Controversy. *Anesth Analg.* 2018;126(2):532-536.

286. Simmons SW, Cyna AM, Dennis AT, Hughes D. Combined spinal-epidural versus epidural analgesia in labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3): CD003401.
287. Cortes CA, Sanchez CA, Oliveira AS, Sanchez FM. Labor analgesia: a comparative study between combined spinal-epidural anesthesia versus continuous epidural anesthesia. *Rev Bras Anesthesiol.* 2007; 57: 39–51.
288. Goodman SR, Smiley RM, Negron MA, Freedman PA, Landau R. A randomized trial of breakthrough pain during combined spinal-epidural versus epidural labor analgesia in parous women. *Anesth Analg.* 2009; 108(1): 246–51.
289. Miro M, Guasch E, Gilsanz F. Comparison of epidural analgesia with combined spinal-epidural analgesia for labor: a retrospective study of 6497 cases. *Int J Obstet Anesth.* 2008;17(1):15-9.
290. Groden J, Gonzalez-Fiol A, Aaronson J, Sachs A, Smiley, R. Catheter failure rates and time course with epidural versus combined spinal-epidural analgesia in labor. *Int J Obstet Anesth.* 2016;26:4-7.
291. Brogly N., Guasch E., Gilsanz F. Anestesia regional para la cesárea. En: Brogly N, Manrique S, Guasch E. *Protocolos asistenciales de la sección de anestesia obstétrica de la SEDAR.* 3th.ed. Madrid: Sedar; 2021. p.169-170.
292. Chau A, Bibbo C, Huang CC, et al. Dural Puncture Epidural Technique Improves Labor Analgesia Quality With Fewer Side Effects Compared With Epidural and Combined Spinal Epidural Techniques: A Randomized Clinical Trial. *Anesth Analg.* 2017;124(2):560-569.
293. Guasch E, Brogly N, Gilsanz F. Combined spinal epidural for labour analgesia and caesarean section: indications and recommendations. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2020;33(3):284-290
294. Hughes D, Simmons SW, Brown J, Cyna AM. Combined spinal-epidural versus epidural analgesia in labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD003401.
295. Singh SK, Yahya N, Misiran K, Masdar A, Nor NM, Yee LC. Combined spinal-epidural analgesia in labour: its effects on delivery outcome. *Braz J Anesthesiol.* 2016;66(3):259-264.
296. Guasch E, Iannuccelli F, Brogly N, Gilsanz F. Failed epidural for labor: what now?. *Minerva Anesthesiol.* 2017;83(11):1207-1213.
297. Cappiello E, O'Rourke N, Segal S, Tsen LC. A randomized trial of dural puncture epidural technique compared with the standard epidural technique for labor analgesia. *Anesthesia and Analgesia* 2008; 107: 1646-51.
298. Gautier P, De Kock M, Huberty L, Demir T, Izydorczic M, Vanderick B. Comparison of the effects of intrathecal ropivacaine, levobupivacaine and bupivacaine for cesarean section. *Br J. Anaesth* 2003; 91 (5): 684-9.
299. Branda A, Alan C. Anestésicos locales y opioides. En: Chestnut DH, Wong CA, Tsen LC, et al. *Chestnut's obstetric anesthesia: principles and practice.* 6th. ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2019. p. 283-284.
300. Milligan KR. Recent advances in local anaesthetics for spinal anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol.* 2004;21(11):837-47.
301. Vercauteren MP, Coppejans HC, Hoffmann VL, Saldien V, Adriaensen HA. Small- dose hyperbaric versus plain bupivacaine during anesthesia for cesarean section. *Anesth Analg.* 1999; 89 (5):1257-1262.
302. Sia AT, Tan KH, Sng BL, Lim Y, Chan ES, Siddiqui FJ. Use of hyperbaric versus isobaric bupivacaine for spinal anaesthesia for caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(5):CD005143.
303. Beilin Y, Halpern S. Focused review: ropivacaine versus bupivacaine for epidural labor analgesia. *Anesth Analg.* 2010;111(2):482-487.

304. Sethi D. Randomised Control Trial Comparing Plain Levobupivacaine and Ropivacaine with Hyperbaric Bupivacaine in Caesarean Deliveries. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2019;47(6):471-479.
305. Sanansilp V, Trivate T, Chompubai P, et al. Clinical characteristics of spinal levobupivacaine: hyperbaric compared with isobaric solution. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:169076.
306. Salazar F, Bogdanovich A, Adalia R, Chabás E, Gomar C. Transient neurologic symptoms after spinal anaesthesia using isobaric 2% mepivacaine and isobaric 2% lidocaine. *Acta Anaesthesia Scand.* 2001; 45(2): 240-5.
307. Forget P, Borovac JA, Thackeray EM, Pace NL. Transient neurological symptoms (TNS) following spinal anaesthesia with lidocaine versus other local anaesthetics in adult surgical patients: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;12(12):CD003006.
308. Boublik J, Gupta R, Bhar S, Atchabahian A. Prilocaine spinal anesthesia for ambulatory surgery: A review of the available studies. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2016;35(6):417-421.
309. Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. *Clinical Anesthesiology.* 5th. Ed. United States:McGraw-Hill Education. 2013.
310. Emelife PI, Eng MR, Menard BL, et al. Adjunct medications for peripheral and neuraxial anesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2018;32(2):83-99.
311. Anesthesia ASoATFoO. 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.
312. McQuay HJ, Sullivan AF, Smallman K, Dickenson AH. Intrathecal opioids, potency and lipophilicity. *Pain.* 1989;36(1):111-115. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care&Pain.* 2008; 8(3):81-85.
313. Swain A., Nag D.S., Sahu S., et. al.: Adjuvants to local anesthetics: current understanding and future trends. *World J Clin Cases.* 2017; 5:307-323.
314. Hamber E.A., Viscomi C.M. Intrathecal lipophilic opioids as adjuncts to surgical spinal anesthesia. *Reg Anesth Pain Med.* 1999; 24:255-263.
315. George MJ. The site of action of epidurally administered opioids and its relevance to postoperative pain management. *Anaesthesia.* 2006; 61: 659-664.
316. Leysen JE, Gommeren W, Niemegeers CJ. Sufentanil, a superior ligand for mu-opiate receptors: binding properties and regional distribution in rat brain and spinal cord. *Eur J Pharmacol.* 1983; 87: 209–25.
317. Wang LZ, Zhang YF, Tang BL, Yao KZ. Effects of intrathecal and i.v. small-dose sufentanil on the median effective dose of intrathecal bupivacaine for Caesarean section. *Br J Anaesth* 2007; 98: 792–6.
318. Demiraran Y, Ozdemir I, Kocaman B, Yucel O. Intrathecal sufentanil (1.5 microg) added to hyperbaric bupivacaine (0.5%) for elective cesarean section provides adequate analgesia without need for pruritus therapy. *J Anesth.* 2006; 20:274-278.
319. Becker DE, Reed KL. Local anesthetics: review of pharmacological considerations. *Anesth Prog.* 2012;59(2):90-103.
320. Abboud T.K., David S., Nagappala S., et. al.: Maternal, fetal, and neonatal effects of lidocaine with and without epinephrine for epidural anesthesia in obstetrics. *Anesth Analg.* 1984; 63:973-979.
321. Katz D., Hamburger J., Gutman D., et. al.: The effect of adding subarachnoid epinephrine to hyperbaric bupivacaine and morphine for repeat cesarean delivery: a double-blind prospective randomized control trial. *Anesth Analg.* 2018; 127:171-178.

322. Cynthia A. Analgesia epidural e intradural: anestesia para el parto vaginal. En: Chestnut DH, Wong CA, Tsen LC, et al. Chestnut's obstetric anesthesia: principles and practice. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2019.p 485-486.
323. Alahuhta S, Rasanen J, Jouppila P, et. al.: Uteroplacental and fetal circulation during extradural bupivacaine-adrenaline and bupivacaine for caesarean section in hypertensive pregnancies with chronic fetal asphyxia. *Br J Anaesth* 1993; 71:348-353.
324. 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).
325. 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.
326. Bi YH, Wu JM, Zhang YZ, Zhang RQ. Effect of Different Doses of Intrathecal Dexmedetomidine as an Adjuvant Combined With Hyperbaric Ropivacaine in Patients Undergoing Cesarean Section. *Front Pharmacol*. 2020;11:342.
327. Yang Y, Song C, Song C, Li C. Addition of dexmedetomidine to epidural morphine to improve anesthesia and analgesia for cesarean section. *Exp Ther Med*. 2020;19(3):1747-1754.
328. Cossu AP, De Giudici LM, Piras D, et al. 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):237-246.
329. Owen MD, Ozsaraç O, Sahin S, Uçkunkaya N, Kaplan N, Magunaci I. Low-dose clonidine and neostigmine prolong the duration of intrathecal bupivacaine-fentanyl for labor analgesia. *Anesthesiology*. 2000;92(2):361-6.
330. Liu SS, Hodgson PS, Moore JM, Trautman WJ, Burkhead DL, Mandema JW. Dose-response effects of spinal neostigmine added to bupivacaine spinal anesthesia in volunteers. *Anesthesiology*. 1999; 90(3): 710-7.
331. Wong K, Strichartz GR, Raymond SA. On the mechanisms of potentiation of local anesthetics by bicarbonate buffer: drug structure-activity studies on isolated peripheral nerve. *Anesth Analg* 1993; 76:131-143.
332. Parnass SM, Curran MJ, Becker G.L. Incidence of hypotension associated with epidural anesthesia using alkalinized and nonalkalinized lidocaine for cesarean section. *Anesth Analg* 1987; 66:1148-1150.
333. Peterfreund RA, Datta S, Ostheimer GW. PH adjustment of local anesthetic solutions with sodium bicarbonate: laboratory evaluation of alkalinization and precipitation. *Reg Anesth*. 1989;14(6):265-270.
334. Milner QJ, Guard BC, Allen JG. Alkalinization of amide local anaesthetics by addition of 1% sodium bicarbonate solution. *Eur J Anaesthesiol*. 2000;17(1):38-42.
335. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 209: Obstetric Analgesia and Anesthesia. *Obstet Gynecol*. 2019;133(3):e208-e225.
336. 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.
337. Soltanifar S, Russell R. The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) guidelines for caesarean section, 2011 update: implications for the anaesthetist. *Int J Obstet Anesth*. 2012;21(3):264-272.

338. Kinsella SM, Winton AL, Mushambi MC, Ramaswamy K, Swales H, Quinn AC, Popat M. Failed tracheal intubation during obstetric general anaesthesia: A literature review. *Int J Obstet Anesth.* 2015; 24:356-74
339. Hawkins JL, Chang J, Palmer SK, Gibbs CP, Callaghan WM. Anesthesia-related maternal mortality in the United States, 1979-2002. *Obstet Gynecol.* 2011; 117: 69-74
340. Algert CS, Bowen JR, Giles WB, Knoblanche GE, Lain SJ, Roberts CL. Regional block versus general anaesthesia for cesarean section and neonatal outcomes: a population-based study. *BMC Med.* 2009; 7-20
341. Afolabi BB, Lesi FE, Merah NA. Regional versus general anaesthesia for caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4):CD004350.
342. McGlennan A, Mustafa A. General anaesthesia for Caesarean section. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain.* 2009;9(5):148–151.
343. Ikeda T, Kato A, Bougaki M, et al. A retrospective review of 10-year trends in general anesthesia for cesarean delivery at a university hospital: the impact of a newly launched team on obstetric anesthesia practice. *BMC Health Serv Res.* 2020;20(1):421.
344. Abe H, Sumitani M, Uchida K, et al. Association between mode of anaesthesia and severe maternal morbidity during admission for scheduled Caesarean delivery: a nationwide population-based study in Japan, 2010-2013. *Br J Anaesth.* 2018;120(4):779-789.
345. Hawkins JL, Koonin LM, Palmer SK, Gibbs CP. Anesthesia-related deaths during obstetric delivery in the United States, 1979-1990. *Anesthesiology.* 1997;86(2):277-284.
346. Purva M, Russell I, Kinsella M. *Raising the Standards: A Compendium of Audit Recipes.* 3th.ed. UK. Royal College of Anaesthetists. 2012.p .220-221.
347. Ismail S, Huda A. An observational study of anaesthesia and surgical time in elective caesarean section: spinal compared with general anaesthesia. *Int J Obstet Anesth.* 2009;18(4):352-355.
348. Ring L, Landau R, Delgado C. The Current Role of General Anesthesia for Cesarean Delivery. *Curr Anesthesiol Rep.* 2021;1-10.
349. Kinsella SM, Girgirah K, Scrutton MJ. Rapid sequence spinal anaesthesia for category-1 urgency caesarean section: a case series. *Anaesthesia.* 2010;65(7):664–669.
350. Lawrence C, Bateman MD. Anesthesia para la cesárea. En: Chestnut DH, Wong CA, Tsen LC, et al. *Chestnut's obstetric anesthesia: principles and practice.* 6th. ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2019. p. 580.
351. Nixon H, Leffert L. Anesthesia for cesarean delivery. Uptodate; 2021 [Internet]. [Consultado 02 Feb 2021]. Disponible en: [https://www.uptodate-com.m-hulp.a17.csinet.es/contents/anesthesia-for-cesarean-delivery?search=Anesthesia%20for%20cesarean%20delivery.%20&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=](https://www.uptodate-com.m-hulp.a17.csinet.es/contents/anesthesia-for-cesarean-delivery?search=Anesthesia%20for%20cesarean%20delivery.%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=)
352. Isono S. Mallampati classification, an estimate of upper airway anatomical balance, can change rapidly during labor. *Anesthesiology.* 2008;108:347–9.
353. Tao W, Edwards JT, Tu F, Xie Y, Sharma SK. Incidence of unanticipated difficult airway in obstetric patients in a teaching hospital. *J Anesth.* 2012;26:339–45.
354. Asai T. Airway management in patients undergoing emergency Cesarean section. *J Anesth.* 2015;29(6):927-933.
355. Haskins SC, Kruisselbrink R, Boublik J, Wu CL, Perlas A. Gastric Ultrasound for the Regional Anesthesiologist and Pain Specialist. *Reg Anesth Pain Med.* 2018;43(7):689-698.
356. Hakak S, McCaul CL, Crowley L. Ultrasonographic evaluation of gastric contents in term pregnant women fasted for six hours. *Int J Obstet Anesth.* 2018;34:15-20.



357. Weinberger SE. Maternal adaptations to pregnancy: Dyspnea and other physiologic respiratory changes. Uptodate; 2021. [Internet]. [Consultado 02 Feb 2021]. Disponible en: [https://www.uptodate-com.m-hulp.a17.csinet.es/contents/maternal-adaptations-to-pregnancy-dyspnea-and-other-physiologic-respiratory-changes?search=maternal%20adaptations%20to%20pregnancy%20dyspnea%20and%20othe%20r%20physiologic%20respiratory%20changes&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate-com.m-hulp.a17.csinet.es/contents/maternal-adaptations-to-pregnancy-dyspnea-and-other-physiologic-respiratory-changes?search=maternal%20adaptations%20to%20pregnancy%20dyspnea%20and%20othe%20r%20physiologic%20respiratory%20changes&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
358. Stewart JC, Bhananker S, Ramaiah R. Rapid-sequence intubation and cricoid pressure. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2014;4(1):42-49. Gautier N, Danklou J, Brichant JF, et al. The effect of force applied to the left paratracheal oesophagus on air entry into the gastric antrum during positive-pressure ventilation using a facemask. *Anaesthesia.* 2019;74(1):22-28.
359. Lawrence C., Bateman MD. Anestesia para la cesárea. En: Chestnut DH, Wong CA, Tsen LC, et al. *Chestnut's obstetric anesthesia: principles and practice.* 6th. ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2019.p.591.
360. Heesen M, Carvalho B, Carvalho JCA, et al. International consensus statement on the use of uterotonic agents during caesarean section. *Anaesthesia.* 2019;74(10):1305-1319.
361. Lawrence C, Bateman MD. Anestesia para la cesárea. Chestnut DH, Wong CA, Tsen LC, et al. *Chestnut's obstetric anesthesia: principles and practice.* 6th. ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2019.p.596.
362. Ngan Kee W.D., Khaw K.S., Ma K.C., et. al. Maternal and neonatal effects of remifentanyl at induction of general anesthesia for cesarean delivery: a randomized, double-blind, controlled trial. *Anesthesiology* 2006; 104:14-20.
363. Bloom SL, Spong CY, Weiner SJ, et al. Complications of anesthesia for cesarean delivery. *Obstet Gynecol.* 2005;106(2):281-287.
364. Stourac P, Adamus M, Seidlova D, et al. Low-Dose or High-Dose Rocuronium Reversed with Neostigmine or Sugammadex for Cesarean Delivery Anesthesia: A Randomized Controlled Noninferiority Trial of Time to Tracheal Intubation and Extubation. *Anesth Analg.* 2016;122(5):1536-1545.
365. Park BY, Jeong CW, Jang EA, et al. Dose-related attenuation of cardiovascular responses to tracheal intubation by intravenous remifentanyl bolus in severe preeclamptic patients undergoing Caesarean delivery. *Br J Anaesth.* 2011; 106:82–87
366. Sangkum L, Thamjamrassri T, Arnuntasapakul V, Chalacheewa T. The Current Consideration, Approach, and Management in Postcesarean Delivery Pain Control: A Narrative Review. *Anesthesiol Res Pract.* 2021;2021:2156918.
367. Singh NP, Makkar JK, Yadav N, Goudra BG, Singh PM. The analgesic efficacy of intravenous dexamethasone for postcaesarean pain. A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Eur J Anaesthesiol.* 2021; 38:1–13
368. 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.
369. 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.
370. Reed SE, Tan HS, Fuller ME, et al. Analgesia After Cesarean Delivery in the United States 2008-2018: A Retrospective Cohort Study. *Anesth Analg.* 2021;133(6):1550-1558.
371. Yefet E, Taha H, Salim R, et al. Fixed time interval compared with on-demand oral analgesia protocols for post-caesarean pain: a randomised controlled trial. *BJOG.* 2017;124(7):1063-1070.

372. Ecker J, Abuhamad A, Hill W, et al. Substance use disorders in pregnancy: clinical, ethical, and research imperatives of the opioid epidemic: a report of a joint workshop of the Society for Maternal-Fetal Medicine, American College of Obstetricians and Gynecologists, and American Society of Addiction Medicine. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(1):B5-B28.
373. Mitchell KD, Smith CT, Mechling C, Wessel CB, Orebaugh S, Lim G. A review of peripheral nerve blocks for cesarean delivery analgesia [published online ahead of print, 2019 Oct 25]. *Reg Anesth Pain Med.* 2019.
374. Pace MM, Sharma B, Anderson-Dam J, Fleischmann K, Warren L, Stefanovich P. Ultrasound-Guided Thoracic Paravertebral Blockade: A Retrospective Study of the Incidence of Complications. *Anesth Analg.* 2016;122(4):1186-1191.
375. Labor S, Maguire S. The pain of labour. *Rev Pain* 2008;2:15–19.
376. 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(2):CD009121. Suelto MD, Shaw BD. Labor analgesia with paravertebral lumbar sympathetic block. *Reg Anesth Pain Med* 1999;24:179–81.
377. Mukhtar K. Transversus Abdominis Plane (TAP) block. *Journal of Nysora.* 2009;12: 28-33.
378. Petersen PL, Mathiesen O, Torup H, Dahl JB. The transversus abdominis plane block: a valuable option for postoperative analgesia? A topical review. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010;54(5):529-35.
379. Fusco P, Scimia P, Paladini G, et al. Transversus abdominis plane block for analgesia after Cesarean delivery. A systematic review. *Minerva Anesthesiol.* 2015;81(2):195-204.
380. Belavy D, Cowlshaw PJ, Howes M, et al. Ultrasound-Guided transversus abdominis plane block for analgesia after caesarean delivery. *Br J Anaesth.* 2009;103:726–30.
381. Costello JF, Moore AR, Wieczorek PM, Macarthur AJ, Balki M, Carvalho JC. The transversus abdominis plane block, when used as part of a multimodal regimen inclusive of intrathecal morphine, does not improve analgesia after cesarean delivery. *Reg Anesth Pain Med.* 2009;34(6):586-589. Guay J. Is transversus abdominis plane block adding anything to intrathecal morphine for postoperative analgesia after cesarean section?. *Reg Anesth Pain Med.* 2021;46(6):551-552.
382. Ng SC, Habib AS, Sodha S, Carvalho B, Sultan P. High-dose versus low-dose local anaesthetic for transversus abdominis plane block post-Caesarean delivery analgesia: a meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2018;120(2):252-263.
383. Abdallah FW, Chan VW, Brull R. Transversus abdominis plane block: a systematic review. *Reg Anesth Pain Med.* 2012;37(2):193-209.
384. Balocco AL, López AM, Kesteloot C, et al. Quadratus lumborum block: an imaging study of three approaches. *Reg Anesth Pain Med.* 2021;46(1):35-40.
385. Ueshima H, Otake H, Lin J-A. Ultrasound-Guided quadratus lumborum block: an updated review of anatomy and techniques. *Biomed Res Int.* 2017;2017:1–7.
386. Mieszkowski MM, Mayzner-Zawadzka E, Tuyakov B, et al. Evaluation of the effectiveness of the Quadratus Lumborum Block type I using ropivacaine in postoperative analgesia after a cesarean section - a controlled clinical study. *Ginekol Pol.* 2018;89(2):89-96.
387. Tamura T, Yokota S, Ando M, Kubo Y, Nishiwaki K. A triple-blinded randomized trial comparing spinal morphine with posterior quadratus lumborum block after cesarean section. *Int J Obstet Anesth.* 2019;40:32-8.
388. Irwin R, Stanescu S, Buzaianu C, Rademan M, Roddy J, Gormley C, et al. Quadratus lumborum block for analgesia after caesarean section: a randomised controlled trial. *Anaesthesia.* 2020;75(1):89-95.

389. Hussain N, Brull R, Weaver T, Zhou M, Essandoh M, Abdallah FW. Postoperative Analgesic Effectiveness of Quadratus Lumborum Block for Cesarean Delivery under Spinal Anesthesia. *Anesthesiology*. 2021;134(1):72-87.
390. Abrahams M, Derby R, Horn JL. Update on ultrasound for truncal blocks: a review of the evidence. *Reg Anesth Pain Med*. 2016;41:275–88.
391. Klaassen Z, Marshall E, Tubbs RS, Louis RG Jr, Wartmann CT, Loukas M. Anatomy of the ilioinguinal and iliohypogastric nerves with observations of their spinal nerve contributions. *Clin Anat*. 2011;24(4):454-461.
392. Forero M, Adhikary SD, Lopez H, Tsui C, Chin KJ. The Erector Spinae Plane Block. *Reg Anesth Pain Med*. 2016;41(5):621-7.
393. 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;13:1073-80.
394. 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.
395. Khooshideh M, Rostami SSL, Sheikh M, Yekta BG, Shahriari A. Pulsed electromagnetic fields for postsurgical pain management in women undergoing cesarean section. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Journal of Pain* 2017; 33: 142– 7.
396. Stopar-Pintaric T, Blajic I, Visic U, et al. Posteromedial quadratus lumborum block versus wound infiltration after caesarean section: A randomised, double-blind, controlled study [published online ahead of print, 2021 May 14]. *Eur J Anaesthesiol*. 2021;10.1097/EJA.0000000000001531.
397. 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 [published online ahead of print, 2021 Jun 4]. *Eur J Anaesthesiol*. 2021;10.1097/EJA.0000000000001552.
398. World Health Organization. OMS. Opioid overdose. Ago 2020. [Internet] [Consultado 3 Jun 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/opioid-overdose>.
399. Lyden J, Binswanger IA. The United States opioid epidemic. *Semin Perinatol*. 2019;43(3):123-131.
400. Raymond BL, Kook BT, Richardson MG. The opioid epidemic and pregnancy: implications for anesthetic care. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2018;31(3):243-250.
401. Desai RJ, Hernandez-Diaz S, Bateman BT, Huybrechts KF. Increase in prescription opioid use during pregnancy among Medicaid-enrolled women. *Obstet Gynecol* 2014; 123:997-1002.
402. Badreldin N, Grobman WA, Chang KT, Yee LM. Opioid prescribing patterns among postpartum women. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219(1):103.e1-103.e8.
403. Badreldin N, Grobman WA, Chang KT, Yee LM. Patient and Health Care Provider Factors Associated With Prescription of Opioids After Delivery. *Obstet Gynecol*. 2018;132(4):929-936.
404. Kozhimannil KB, Graves AJ, Levy R, Patrick SW. Nonmedical use of prescription opioids among pregnant U.S. women. *Womens Health Issues*. 2017; 27:308-315.
405. Azuine RE, Ji Y, Chang HY, et al. Prenatal Risk Factors and Perinatal and Postnatal Outcomes Associated With Maternal Opioid Exposure in an Urban, Low-Income, Multiethnic US Population. *JAMA Netw Open*. 2019;2(6):e196405.

406. Gizzo S, Andrisani A, Noventa M, et al. Caesarean section: could different transverse abdominal incision techniques influence postpartum pain and subsequent quality of life? A systematic review. *PLoS One* 2015; 10: e0114190.
407. Eken MK, Ozkaya E, Tarhan T, et al. Effects of closure versus non-closure of the visceral and parietalperitoneum at cesarean section: does it have any effect on postoperative vital signs? A prospective randomized study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017; 30: 922– 926.
408. Ghana S, Hakimi S, Mirghafourvand M, Abbasalizadeh F, Behnampour N. Randomized controlled trial of abdominal binders for postoperative pain, distress and blood loss after cesarean delivery. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017; 137: 271– 6.
409. Holland E, Sudhof LS, Zera C. Optimal pain management for cesarean delivery. *Int Anesthesiol Clin.* 2020;58(2):42-49.
410. Nikolajsen L, Sorensen HC, Jensen TS, Kehlet H. Chronic pain following caesarean section. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004; 48:111 – 116
411. Vermelis J, Wassen M, Fiddelers A, Nijhuis J, Marcus M. Prevalence and predictors of chronic pain after labor and delivery. *Current Opinion Anaesthesiol.* 2010; 23: 295-99.
412. Fassoulaki A, Staikou C, Melemeni A, Kottis G, Petropoulos G. Anaesthesia preference, neuroaxial vs general, and outcome after caesarean section. *J Obstet Gynaecol* 2010; 30(8): 818-821.
413. 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.
414. Liu TT, Rajau A, Boesel T, Cyna AM, Tan SG. Chronic pain after caesarean delivery: an Australian cohort. *Anaesth Intensive Care.* 2013; 41: 496-500
415. Niklasson B, Georgsson Öhman S, Segerdahl M, Blanck A. Risk factors for persistent pain and its influence on maternal wellbeing after cesarean section. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015;94(6):622-628.
416. Lavand'homme P. The progression from acute to chronic pain. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2011;24:545–50
417. Weibel S, Neubert K, Jelting Y, Meissner W, Wöckel A, Roewer N, Kranke P. Incidence and severity of chronic pain after caesarean section: A systematic review with meta-analysis. *Eur J Anaesthesiol.* 2016; 33(11):853-865).
418. Jin J, Peng L, Chen Q, Zhang D, Ren L, Qin P, et al. Prevalence and risk factors for chronic pain following cesarean section: a prospective study. *BMC Anesthesiol.* 2016; 16(1):99.
419. Almeida ECS, Nogueira FJ, Candido dos Reis FJ, Rosa e Silva JC. Cesarean section as a cause of chronic pelvic pain. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002; 79:101 – 104
420. Lavand'homme P. Chronic pain after childbirth. *Curr Opin Anesthesiol.* 2013; 26(3): 273-277
421. Li WY, Liabsuetrakul T, Stray-Pedersen B, Li YJ, Guo LJ, Qin WZ. The effects of mode of delivery and time since birth on chronic pelvic pain and health-related quality of life. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014;124(2):139-142.
422. Loos MJ, Scheltinga MR, Mulders LG, Roumen RM. The Pfannenstiel incision as a source of chronic pain. *Obstet Gynecol.* 2008;111(4):839-846.
423. Schug SA, Pogatzki-Zahn E. Chronic pain after surgery or Injury. *IASP Pain Clin Updates.* 2011; 19(1):1–5.)
424. Edwards RR. Individual differences in endogenous pain modulation as a risk factor for chronic pain. *Neurology.* 2005; 65:437 – 443

425. Sun KW, Pan PH. Persistent pain after cesarean delivery. *Int J Obstet Anesth.* 2019;40:78-90.
426. Richez B, Ouchchane L, Guttmann A, et al. The Role of Psychological Factors in Persistent Pain After Cesarean Delivery. *J Pain.* 2015;16(11):1136-1146.
427. Gutierrez S, Liu B, Hayashida K, Houle TT, Eisenach JC. Reversal of peripheral nerve injury-induced hypersensitivity in the postpartum period: role of spinal oxytocin. *Anesthesiology.* 2013;118(1):152-159.
428. Breton JD, Veinante P, Uhl-Bronner S, et al. Oxitocin-induced antinociception in the spinal cord is mediated by subpopulation of glutamatergic neurons in lamina I- II which amplify GABAergic inhibition. *Mol Pain* 2008; 4:19.
429. Frigerio LG, Candotti G, et al. Can Joel-Cohen incision and single layer reconstruction reduce cesarean section morbidity? *Int J Gynaecol Obstet* 2001;72:135–43
430. Brotons M., Echevarria M., Turmo M., et. al.: Chronic pain and predictive factors in the C-section surgery. *J Anesth Clin Care* 2016; 3:15.
431. Landau R, Bollag L, Ortner C. Chronic pain after childbirth. *Int J Obstet Anesth.* 2013;22(2):133-145.
432. Ferrari AG, Frigerio LG, Candotti G, et al. Can Joel-Cohen incision and single layer reconstruction reduce cesarean section morbidity?. *Int J Gynaecol Obstet.* 2001;72(2):135-143.
433. Di Spiezio Sardo A, Saccone G, McCurdy R, Bujold E, Bifulco G, Berghella V. Risk of Cesarean scar defect following single- vs double-layer uterine closure: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(5):578-583.
434. Blumenfeld YJ, Caughey AB, El-Sayed YY, Daniels K, Lyell DJ. Single- versus double-layer hysterotomy closure at primary caesarean delivery and bladder adhesions. *BJOG.* 2010;117(6):690-694.
435. Wilkinson C, Enkin MW. Uterine exteriorization versus intraperitoneal repair at caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004: CD004732.
436. Coutinho IC1, Ramos de Amorim MM, Katz L, Bandeira de Ferraz AA. Uterine exteriorization compared with in situ repair at cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2008;111:639-47.
437. Siddiqui M, Goldszmidt E, Fallah S, Kingdom J, Windrim R, Carvalho JC. Complications of exteriorized compared with in situ uterine repair at cesarean delivery under spinal anesthesia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2007;110:570–5
438. Rafique Z, Shibli KU, Russell IF, Lindow SW. A randomised controlled trial of the closure or non-closure of peritoneum at caesarean section: effect on post-operative pain. *BJOG.* 2002;109:694-8
439. Shahin AY, Osman AM. Parietal peritoneal closure and persistent postcesarean pain. *Int J Gynecol Obstet.* 2009; 104:135-139.
440. Daly B, Young S, Marla R, et al. Persistent pain after caesarean section and its association with maternal anxiety and socioeconomic background. *Int J Obstet Anesth.* 2017;29:57-63.
441. De Brito Cañado TO, Omais M, Ashmawi HA, Torres ML. Chronic pain after cesarean section. Influence of anesthetic/surgical technique and postoperative analgesia. *Rev Bras Anesthesiol.* 2012;62(6):762-774.
442. Lavand'homme P. Postcesarean analgesia: effective strategies and association with chronic pain. *Current Opinion in Anesthesiology* 2006; 19:22-248.
443. Gamez BH, Habib AS. Predicting Severity of Acute Pain After Cesarean Delivery: A Narrative Review. *Anesth Analg.* 2018;126(5):1606-1614.

444. 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):748-752
445. 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.
446. Silver RM, Landon MB RD et al. Maternal morbidity associated with multiple ceasarean deliveries. *Obs Gynecol*. 2006; 107: 1226–32.
447. 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;17:111-23
448. Wang LZ, Wei CN, Xiao F, Chang XY, Zhang YF. Incidence and risk factors for chronic pain after elective caesarean delivery under spinal anaesthesia in a Chinese cohort: a prospective study. *Int J Obstet Anesth*. 2018;34:21-27.
449. Qiu A, Tuan TA, Ong ML, et. al.: COMT haplotypes modulate associations of antenatal maternal anxiety and neonatal cortical morphology. *Am J Psychiatry*. 2015; 172:163-172.
450. Gorkem U, Togrul C, Sahiner Y, et. al. Preoperative anxiety may increase postcesarean delivery pain and analgesic consumption. *Minerva Anesthesiol*. 2016; 82:974-980.
451. Borges NC, Pereira LV, de Moura LA, Silva TC, Pedroso CF. Predictors for Moderate to Severe Acute Postoperative Pain after Cesarean Section. *Pain Res Manag*. 2016;2016:5783817.
452. Carvalho B, Riley E, Cohen SE, et al. Single-dose, sustained-release epidural morphine in the management of postoperative pain after elective cesarean delivery: results of a multicenter randomized controlled study. *Anesth Analg*. 2005;100(4):1150-1158.
453. Bateman BT, Franklin JM, Bykov K, et al. Persistent opioid use following cesarean delivery: patterns and predictors among opioid-naïve women. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(3):353.e1-353.e18.
454. Moriyama K, Ohashi Y, Motoyasu A, Ando T, Moriyama K, Yorozu T. Intrathecal administration of morphine decreases persistent pain after cesarean section: a prospective observational study. *PLoS* 2016; 11(5): 1-13.
455. Bonnet MP, Mignon A, Mazout JX, et al. Analgesic efficacy and adverse effects of epidural morphine compared to parenteral opioids after elective caesarean section: a systematic review. *Eur J Pain*. 2010; 14:894.
456. Lavand'homme PM, Roelants F, Waterloos H, DeKock MF. Postoperative analgesic effects of continuous wound infiltration with diclofenac after elective cesarean delivery. *Anesthesiology*. 2007;106(6):1220–5
457. Patel R, Carvalho JC, Downey K, Kanczuk M, Bernstein P, Siddiqui N. Intraperitoneal Instillation of Lidocaine Improves Postoperative Analgesia at Cesarean Delivery: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Anesth Analg*. 2017;124(2):554-559.
458. Borys M, Potręć-Studzińska B, Wiech M, et al. 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.
459. Duncan LG, Cohn MA, Chao MT, Cook JG, Riccobono J, Bardacke N. Benefits of preparing for childbirth with mindfulness training: a randomized controlled trial with active comparison. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;17(1):140.
460. Liu ZH, He ST, Deng CM, et al. Neuraxial labour analgesia is associated with a reduced risk of maternal depression at 2 years after childbirth: A multicentre, prospective, longitudinal study. *Eur J Anaesthesiol*. 2019;36(10):745-754.

461. Ding T, Wang DX, Qu Y, Chen Q, Zhu SN. Epidural labor analgesia is associated with a decreased risk of postpartum depression: a prospective cohort study. *Anesth Analg.* 2014;119(2):383-392.
462. 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):508-514.
463. Brogly N, Guasch E. Hypertension control during caesarean section in patients with preeclampsia: is dexmedetomidine an option?. *Minerva Anesthesiol.* 2018;84(12):1329-1331
464. Nie Y, Liu Y, Luo Q, Huang S. Effect of dexmedetomidine combined with sufentanil for post-caesarean section intravenous analgesia: a randomised, placebo-controlled study. *Eur J Anaesthesiol.* 2014;31(4):197-203.
465. Eskandr AM, Metwally AA, Ahmed AA, Elfeky EM, Eldesoky IM, Obada MA, et al. Dexmedetomidine as a part of general anaesthesia for caesarean delivery in patients with preeclampsia: A randomised double-blinded trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2018;35:372–8
466. El-Tahan MR, El Kenany S, Abdelaty EM, Ramzy EA. Comparison of the effects of low doses of dexmedetomidine and remifentanyl on the maternal haemodynamic changes during caesarean delivery in patients with severe preeclampsia: a randomised trial. *Minerva Anesthesiol.* 2018;84:1343–51
467. Mostafa MF, Herdan R, Fathy GM, et al. Intrathecal dexmedetomidine versus magnesium sulphate for postoperative analgesia and stress response after caesarean delivery; randomized controlled double-blind study. *Eur J Pain.* 2020;24(1):182-191.
468. Qi X, Chen D, Li G, et al. Comparison of Intrathecal Dexmedetomidine with Morphine as Adjuvants in Cesarean Sections. *Biol Pharm Bull.* 2016;39(9):1455-1460.
469. Joseph B, Zachariah SK, Abraham SP. The comparison of effects of fentanyl and dexmedetomidine as adjuvants to ropivacaine for ultrasound-guided transversus abdominis plane block for postoperative pain in cesarean section under spinal anesthesia -A randomized controlled trial. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2020;36(3):377-380.
470. Paech MJ, Magann EF, Doherty DA, Verity LJ, Newnham JP. Does magnesium sulfate reduce the short- and long-term requirements for pain relief after caesarean delivery? A double-blind placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(6):1596-1603.
471. Hyo Seok N, Hyun Bin K, Chong Soo K, Sang Hwan D. Analgesia after Cesarean section in preeclampsia parturients receiving magnesium sulfate: a retrospective comparison with non-preeclampsia parturients. *Anesth Pain Med.* 2012;7(2):136-141.
472. McKeown A, Seppi V, Hodgson R. Intravenous Magnesium Sulphate for Analgesia after Caesarean Section: A Systematic Review. *Anesthesiol Res Pract.* 2017;2017:9186374.
473. Malleeswaran S, Panda N, Mathew P, Bagga R. A randomised study of magnesium sulphate as an adjuvant to intrathecal bupivacaine in patients with mild preeclampsia undergoing caesarean section. *Int J Obstet Anesth.* 2010;19(2):161-166.
474. Yousef AA, Amr YM. The effect of adding magnesium sulphate to epidural bupivacaine and fentanyl in elective caesarean section using combined spinal-epidural anaesthesia: a prospective double blind randomised study. *Int J Obstet Anesth.* 2010;19(4):401-404.) 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 Anesthesiol.* 2017;55(3):56-67.
475. 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-UC22.

476. Bauchat JR1, 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;20:3-9.
477. 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.
478. Sutton CD, Carvalho B. Optimal Pain Management After Cesarean Delivery. *Anesthesiol Clin.* 2017;35(1):107-124.
479. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, Toelle T, Rice AS. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(4):CD007938. Tiippana EM, Hamunen K, Kontinen VK, Kalso E. Do surgical patients benefit from perioperative gabapentin/pregabalin? A systematic review of efficacy and safety. *Anesth Analg.* 2007;104(6):1545-56.
480. Short J, Downey K, Bernstein P, Shah V, Carvalho JC. A single preoperative dose of gabapentin does not improve postcesarean delivery pain management: a randomized, double-blind, placebo-controlled dose-finding trial. *Anesth Analg.* 2012;115(6):1336-1342.
481. Moore A, Costello J, Wiczorek P, Shah V, Taddio A, Carvalho JC. Gabapentin improves postcesarean delivery pain management: a randomized, placebo-controlled trial. *Anesth Analg.* 2011;112(1):167-173.
482. Felder L, Saccone G, Scuotto S, et al. 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.
483. Gholipour Baradari A, Firouzian A, Hasanzadeh Kiabi F, et al. Bolus administration of intravenous lidocaine reduces pain after an elective caesarean section: Findings from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *J Obstet Gynaecol.* 2017;37(5):566-570.
484. El-Tahan MR, Warda OM, Diab DG, Ramzy EA, Matter MK. A randomized study of the effects of perioperative i.v. lidocaine on hemodynamic and hormonal responses for cesarean section. *J Anesth.* 2009;23(2):215-221
485. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2007;4(10):e297.
486. Saklad M. Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesiology.* 1941; 2: 281-284.
487. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain.* 2008;136:380-387.
488. Beloeil H, Sion B, Rousseau C, Albaladejo P, Raux M, Aubrun F, Martinez V. Early postoperative neuropathic pain assessed by the DN4 score predicts an increased risk of persistent postsurgical neuropathic pain. *Eur J Anaesthesiol.* 2017;34:652-657.
489. Hebbard PD. Transversalis fascia plane block, a novel ultrasound-guided abdominal wall nerve block. *Can J Anaesth.* 2009; 56:618-620.
490. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Newman TB. Designing clinical research: an epidemiologic approach. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. Appendix 6E, page 81.
491. Beaujouan E. Latest-Late Fertility? Decline and Resurgence of Late Parenthood Across the Low-Fertility Countries. *Popul Dev Rev.* 2020;46(2):219-247.
492. Rodríguez Roca MC, Brogly N, Gredilla Diaz E, et al. Neuropathic component of postoperative pain for predicting post-cesarean chronic pain at three months: a prospective observational study. *Minerva Anesthesiol.* 2021;87(12):1290-1299.



493. Kainu JP, Halmesmaki E, Korttila KT, Sarvela PJ. Persistent Pain After Cesarean Delivery and Vaginal Delivery: A Prospective Cohort Study. *Anesth Analg*. 2016;123(6):1535-1545.
494. Niklasson B, Georgsson Öhman S, Segerdahl M, Blanck A. Risk factors for persistent pain and its influence on maternal wellbeing after cesarean section. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015;94(6):622-628.
495. Woolhouse H, Perlen S, Gartland D, Brown SJ. Physical health and recovery in the first 18 months postpartum: does cesarean section reduce long-term morbidity? *Birth*. 2012 ;39:221-229.
496. (Roset E, Boulvain M, Irion O. Nonclosure of the peritoneum during caesarean section: long term follow-up of a randomised controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003;108:40–4.)
497. Humble SR, Dalton AJ, Li L. A systematic review of therapeutic interventions to reduce acute and chronic post-surgical pain after amputation, thoracotomy or mastectomy. *Eur J Pain* 2015; 19: pp. 451-465.
498. Srikandarajah S, Gilron I. Systematic review of movement evoked pain versus pain at rest in postsurgical clinical trials and meta-analyses: a fundamental distinction requiring standardized measurement pain. *Pain* 2011; 152: 1734-9.
499. Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK, Edmonson JH, Blum RH, Stewart JA, et al. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. *N Engl J Med*. 1994;330(9):592-6.
500. De Andrés Ares J, Cruces Prado L, Canos Verdecho M, Penide Villanueva L, Del Valle Hoyos M, Herdman M, et al. Validation of the Short Form of the Brief Pain Inventory (BPI-SF) in Spanish Patients with Non-Cancer-Related Pain. *Pain Practice*. 2014; 15(7):643-53.
501. Searle RD, Simpson MP, Simpson KH, et al. Can chronic neuropathic pain following thoracic surgery be predicted during the postoperative period? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009; 9:999–1002.
502. Napso T, Yong HEJ, Lopez-Tello J, Sferruzzi-Perri AN. The Role of Placental Hormones in Mediating Maternal Adaptations to Support Pregnancy and Lactation. *Front Physiol*. 2018 Aug 17;9:1091).
503. (Gutierrez S, Baogang L, Hayashida K, Houle TT, Eisenach JC. Reversal of peripheral nerve injury-induced hypersensitivity in the postpartum period. Role of spinal oxytocin. *Anesthesiology* 2013; 118(1): 152-9.)
504. Madrazo I, Franco-Bourland RE, Leon-Meza VM, Mena I. Intraventricular somatostatin-14, arginine vasopressin and oxytocin analgesic effect in a patient with intractable cancer pain. *Appl Neurophysiol* 1987; 50:427-31.
505. Yang J. Intrathecal administration of oxytocin induces analgesia in low back pain involving the endogenous opiate peptide system. *Spine* 1994; 19: 867-71.
506. Gutierrez S, Hayashida K, Eisenach JC. The puerperium alters spinal cord plasticity following peripheral nerve injury. *Neuroscience* 2013; 228: 301-308.
507. Buhaguiar LM, Cassar OA, LM, Cassar OA, Brincat MP, et al. Predictors of postcesarean section pain and analgesic consumption. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2011; 27(2): 185-91.
508. Wang JJ, Ho ST, Liu HS, Tzeng JI, Tze TS, Liaw WJ. The preemptive effect of regional anesthesia on post-cesarean section pain. *Acta anesthesiol Sin* 1995; 33(4):211-216.
509. (McCleane GJ, Suzuki R, Dickenson AH. Does a single intravenous injection of the 5HT3 receptor antagonist ondansetron have an analgesic effect in neuropathic pain? A double-blinded, placebo-controlled cross-over study. *Anesth Analg*. 2003, 97: 1474-1478.)

510. (Barann M, Göthert M, Fink K, Bönisch H. Inhibition by anaesthetics of <sup>14</sup>C-guanidinium flux through the voltage-gated sodium channel and the cation channel of the 5-HT<sub>3</sub> receptor of N1E-115 neuroblastoma cells.
511. Azimaraghi O, Aghajani Y, Molaghadimi M, Khosravi M, Eslami K, Ghadimi F, Movafegh A. Ondansetron reducing pain on injection of etomidate: a controlled randomized study. *Braz J Anesthesiol.* 2014;64:169-72.)
512. Pei S, Zhou C, Zhu Y, Huang B. Efficacy of ondansetron for the prevention of propofol injection pain: a meta-analysis. *J Pain Res.* 2017;10:445-450.)
513. Salinas FV., Sueda LA, Liu SS. Physiology of spinal anaesthesia and practical suggestions for successful spinal anaesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2003;17:289-303.
514. Cavero-Redondo I, Álvarez-Bueno C, Pozuelo-Carrascosa DP, Díez-Fernández A, Notario-Pacheco B. Risk of extrapyramidal side effects comparing continuous vs. bolus intravenous metoclopramide administration: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Clin Nurs.* 2015;24(23-24):3638-3646.
515. Hojberg KE, Aagaard J, Laursen H, Diab L, Secher NJ. Closure versus nonclosure of peritoneum at caesarean section: evaluation of pain. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77:741-5.
516. Chanrachakul B, Hamontri S, Herabutya Y. A randomized comparison of postcesarean pain between closure and nonclosure of peritoneum. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2002; 101:31-35.
517. Caceres Mendez EA, Garcia-Peña AA. Uso de modelos de predicción de eventos cardiovasculares para pronóstico de lesión vascular coronaria significativa. *Rev Col Cardiol.* 2020;27(6):616-620.
518. Mendoza T, Mayne T, Rublee D, Cleeland C. Reliability and validity of a modified Brief Pain Inventory short form in patients with osteoarthritis. *Eur J Pain.* 2006; 10:353-61.

## ANEXO 1: INFORME DE APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA.



### INFORME DEL COMITE ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D<sup>a</sup> Almudena Castro Conde, Presidenta del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz

#### C E R T I F I C A

Que este Comité ha evaluado la propuesta del investigador Nicolas Brogly del Servicio de Anestesia y Reanimación del Hospital Universitario "La Paz" para que se realice el estudio titulado "ESTUDIO OBSERVACIONAL UNICENTRICO: DOLOR POSTOPERATORIO TARDÍO TRAS CESÁREA: INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO", Versión 2; diciembre 2016, Hoja Información Paciente/Consentimiento Informado Versión 19 diciembre 2016, código HULP: PI-2564

y considera que teniendo en cuenta la respuesta a las aclaraciones solicitadas:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios de disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado y no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado por el investigador Nicolas Brogly del Servicio de Anestesia y Reanimación del Hospital Universitario "La Paz" como investigador principal.

Lo que firmo en Madrid a 29 de diciembre de 2016



Firmado:  
D<sup>a</sup> Almudena Castro Conde

## ANEXO 2: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE.

SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN: HOSPITAL LA PAZ

### HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

#### PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:

“Estudio observacional unicéntrico:  
Dolor postoperatorio tardío tras cesárea: Incidencia y factores de riesgo”

MÉDICO RESPONSABLE:

Dr. Nicolas Brogly – Anestesiología y Reanimación  
Hospital Universitario La Paz – Madrid

Estamos realizando un estudio en pacientes sometidas a cesárea y solicitamos su participación en el mismo.

#### Condiciones de participación:

Su participación en este estudio es voluntaria, lo que significa que sólo participará en el estudio si así lo desea.

Esta Hoja de Información a la paciente contiene información acerca del estudio, incluidos los fármacos, procedimientos y posibles riesgos que formarán parte del estudio. Será también informado de cualquier dato relevante que pueda influir en su decisión de participar en el estudio. Además tendrá la oportunidad de conversar con un miembro del equipo acerca del estudio. Es importante que reciba la información necesaria para decidir si desea participar. Puede comentar su decisión con su familia y amigos. Por favor, tómese todo el tiempo que precise para tomar su decisión.

Este es un estudio a posteriori y la no-participación no implica perjuicio alguno para usted.

Asimismo puede retirarse del estudio en el momento que lo desee y retirar el consentimiento sin necesidad de explicaciones y sin ningún perjuicio para usted.

#### Objetivo del protocolo:

Nuestro objetivo es medir la incidencia de dolor crónico (superior a tres meses) en pacientes sometidas a una cesárea en el Hospital Universitario La Paz. Analizaremos los factores de riesgo previos a la intervención y si existe asociación con la persistencia del dolor tras cesárea. Además observaremos la relación entre el tipo de manejo analgésico-anestésico y quirúrgico y la aparición de dolor.

La duración prevista del estudio es de Enero de 2017 a Enero de 2018, tiempo durante el cual esperamos reunir suficiente número de pacientes (592) y se trata de un estudio observacional unicéntrico.

#### Descripción de la técnica y de los fármacos:

Este es un estudio observacional unicéntrico, basado en cuestionarios, por lo que no se afectará su atención médico-quirúrgica. Tan solo se recogerán alguno de los datos de su procedimiento quirúrgico y anestésico por medio de una encuesta que se le realizará personalmente a en el momento previo a la realización de la anestesia neuroaxial en el caso de la cesárea programada o tras la intervención quirúrgica en el caso de la cesárea urgente.

Posteriormente se realizarán 2 evaluaciones postoperatorias a las 24h del parto mediante una entrevista personalizada presencial durante la visita postoperatoria rutinaria en nuestro servicio, así como previa al alta.

A los 90 días del parto, se realizará una encuesta telefónica/por correo electrónico para evaluar la evolución de las parturientas, la persistencia de un dolor, y caracterizarlo.

#### Beneficios:

La participación en este estudio ayudará a comparar la eficacia de las diferentes técnicas analgésicas utilizadas en el Hospital La Paz, para a posteriori poder decantamos por la técnica con mayor eficacia y menores

riesgos para el paciente. Asimismo podremos analizar los datos de desarrollo de dolor crónico post-quirúrgico para poder encontrar factores determinantes y en un futuro tomar medidas preventivas para evitar la aparición del mismo. Pero no obtendrá un beneficio directo por la participación en dicho estudio.

¿Que riesgos tiene?

1.-Riesgos generales

Al ser un estudio observacional no se verá afectada ni condicionada su atención médico-quirúrgica, por lo que no representa riesgos a su salud debido a que no realizaremos ninguna intervención adicional. Así mismo:

- La participación en el estudio es voluntaria
- La no-participación en el estudio no implica perjuicio alguno para usted.
- Puede retirarse del estudio cuando lo considere, así como retirar el consentimiento dado sin necesidad de explicaciones y sin ningún perjuicio para usted.

**Compromiso de confidencialidad:**

Los documentos de la investigación sobre usted son confidenciales, salvo que se exija su revelación por la ley. No se utilizará su nombre ni otra información personal que permita identificarle en ningún informe o publicación resultante del presente estudio.

El promotor, los monitores, los auditores y otras autoridades sanitarias, así como el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del hospital, tendrán derecho a inspeccionar y copiar cualquier documento médico relativo a su participación en el estudio, pero sólo en relación con el cumplimiento de sus obligaciones en lo que respecta a este estudio o según lo exigido por la ley.

Con la firma de este documento, otorga su consentimiento a dicha revisión.

Todos los datos personales recogidos en el estudio serán tratados de forma confidencial, de acuerdo a la LOPD 15/1999 y los derechos que conlleva de acceso, cancelación rectificación y oposición de los mismos.

Antes de firmar este documento, si desea más información o tiene cualquier duda sobre su proceso, pregúntenos. Le atenderemos con gusto.

## ANEXO 3: HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

### HOJA DE CONSENTIMIENTO

#### PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:

“Estudio observacional unicéntrico:  
Dolor postoperatorio tardío tras cesárea: Incidencia y factores de riesgo”

#### MÉDICO RESPONSABLE:

Dr. Nicolas Brogly– Anestesiología y Reanimación  
Hospital Universitario La Paz – Madrid

### DECLARACIONES Y FIRMAS

#### 1.-Relativo al paciente:

Dª..... con D.N.I.....

He sido informada suficientemente de la intervención que se me va a realizar, explicándome sus riesgos, complicaciones y alternativas; lo he comprendido y he tenido el tiempo suficiente para valorar mi decisión. Por tanto, estoy satisfecha con la información recibida. Por ello doy mi consentimiento para que se me realice dicha intervención por el médico responsable y el personal colaborador que precise. Mi aceptación es voluntaria y puedo retirar este consentimiento cuando lo crea oportuno.

- Mi participación en el estudio es voluntaria
- Puedo retirar este consentimiento cuando quiera sin dar explicaciones y sin perjuicio para mí.
- Puedo retirarme del estudio cuando quiera sin dar explicaciones ni sufrir perjuicio alguno

Firma de la paciente

Fecha...../...../.....

#### 2.-Relativo al estudio científico:

He sido informado de la realización de un estudio científico en el que mi participación es voluntaria. Doy mi consentimiento para la participación en este estudio y acepto que los datos que se deriven de éste puedan ser utilizados con fines científicos o docentes respetando el anonimato.

Firma de la paciente

Fecha...../...../.....

#### 3.-Relativo al médico:

DR/Dra.....he informado al paciente del objeto y naturaleza de la intervención que se va a realizar, explicándole los riesgos, complicaciones y alternativas posibles.

Firma del médico

Fecha...../...../.....

#### 4.-Revocación del consentimiento para la participación en el estudio

Dª.....con D:N:I.....

Retiro mi consentimiento para la participación en estudio alguno con fines científicos sin que ello suponga un perjuicio en la atención que recibiré

Firma de la paciente

Fecha...../...../.....

## ANEXO 4: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS.

### HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

#### I. ANTECEDENTES:

Edad: \_\_\_\_\_ Raza: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ Talla: \_\_\_\_\_

G: \_\_\_\_\_ A: \_\_\_\_\_ P: \_\_\_\_\_ C: \_\_\_\_\_ Semana de Gestación: \_\_\_\_\_

##### Antecedentes médicos:

Dolor neuropático	Diabetes meliitus	VIH
Fibromialgia	Enfermedad Auto-inmune	Proceso tumoral
Sd. Depresivo	Insuficiencia renal	Otro: _____

##### Habitos tóxicos:

Alcohol	Tabaco	Cannabis	Otros
---------	--------	----------	-------

##### Antecedentes quirúrgicos:

Cirugía Abdominal: si/no  
Cuál(es): \_\_\_\_\_

##### Tratamientos habituales:

Analgésicos OMS 1	Antidepresivos
Analgésicos OMS 2/3	Ansiolíticos
Neurolépticos	Otros: _____

#### II. PREOPERATORIO:

Valoración del dolor en escala numérica de 0 a 10: \_\_\_\_\_

##### Nivel de urgencia:

Urgente	Programada	Escala de Lucas: ____
---------	------------	-----------------------

##### Procedencia de la paciente:

Planta	Sala de dilatación
Urgencias	Quirófano

##### Técnica anestésica antes de indicar la cesárea:

Ninguna	Sedación
Epidural para TP	Anestesia general
Epidural-intradural para TP	

Uso de Oxitocina: Si / No

#### III. INTRAOPERATORIO:

##### Técnica anestésica:

Epidural	Intradural	A. General
Epi-Intradural	Epidural fallida	Sedación

##### Datos quirúrgicos:

Tiempo quirúrgico (min): _____	Exteriorización Uterina: si /no
Incisión Pfannenstiel / Vertical	Histerotomía: Manual / Bisturi
Aproximación del Peritoneo: si / no	Cierre cutáneo: Grapas / Seda

**Farmacos utilizados:**

**Sistémicos:**

Fentanilo	Ketamina	Oxitocina
Cloruro mórfico	Paracetamol	Otro: _____
Lidocaina	Dexketoprofeno	
Remifentanilo	Sulfato de Magnesio	

**Epi/intradural:**

Cloruro mórfico Fentanest

**I. POSTOPERATORIO INMEDIATO:**

**Alta de reanimación:**

• **Existencia de Dolor:**

¿Qué tipo de dolor?

Quemazón  
Sensación de frío doloroso  
Sensación de Descargas eléctricas

¿Presenta estos síntomas?

Hormigueos  
Pinchazos  
Endurecimiento  
Escozor

• **Nivel de dolor: Escala numérica de 0 a 10**

Al reposo: \_\_\_\_\_

Al movimiento: \_\_\_\_\_

• **Tratamiento recibido:**

**Sistémicos:**

Cloruro mórfico Paracetamol Dexketoprofeno Otro: \_\_\_\_\_

**Epi/intradural:**

Cloruro mórfico Anestésico local

• **Nauseas y vómitos:** Si/ No

**A las 24 horas de la cesárea:**

• **Existencia de Dolor:**

¿Qué tipo de dolor?

Quemazón  
Sensación de frío doloroso  
Sensación de Descargas eléctricas

¿Presenta estos síntomas?

Hormigueos  
Pinchazos  
Endurecimiento  
Escozor

Nivel de dolor: Escala numérica de 0 a 10

Al reposo: \_\_\_\_\_

Al movimiento: \_\_\_\_\_

Controlado con tratamiento sistémico: Si / No

Rescate analgésico: Si / No ¿Cuál?: \_\_\_\_\_

- Analgesia Epidural: Si / No
- Nauseas y vómitos: Si/ No

**Al alta hospitalario:**

• **Datos de hospitalización:**

Día del alta: \_\_\_\_\_

Complicaciones obstétricas: si / No : Cuáles: \_\_\_\_\_

Complicaciones anestésicas: si / No : Cuáles: \_\_\_\_\_



• **Existencia de Dolor:**

¿Qué tipo de dolor?

Quemazón  
Sensación de frío doloroso  
Sensación de Descargas eléctricas

¿Presenta estos síntomas?

Hormigueos  
Pinchazos  
Endurecimiento  
Escozor

Nivel de dolor: Escala numérica de 0 a 10

Al reposo: \_\_\_\_\_

Al movimiento: \_\_\_\_\_

Necesidad de tratamiento analgésico: Si / No ¿Cuál?: \_\_\_\_\_

**POSTOPERATORIO TARDÍOA 90 DÍAS**

• **Existencia de Dolor:**

¿Qué tipo de dolor?

Quemazón  
Sensación de frío doloroso  
Sensación de Descargas eléctricas

¿Presenta estos síntomas?

Hormigueos  
Pinchazos  
Endurecimiento  
Escozor

Nivel de dolor: Escala numérica de 0 a 10

Al reposo: \_\_\_\_\_

Al movimiento: \_\_\_\_\_

En caso de NRS>0 en reposo o en movimiento rellenar Cuestionario BPI.

Necesidad de un analgésico para dolor en zona quirúrgica en la semana anterior: Si / No

