

Artículo de Revisión

Manejo del dolor agudo postoperatorio en operación cesárea.

Robert Domke P.¹, Víctor Contreras-Domínguez^{2,3}, Felipe Contreras Chassin-Trubert⁴, Paulina Carbonell-Belloio⁵

¹ Médico residente de anestesiología, Universidad de Concepción, Chile.

² Médico anestesiólogo, MSc, PhD, MBA. Servicio de Urgencia y Anestesia Hospital Clínico Regional de Concepción, Chile.

³ Profesor asociado, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción, Chile.

⁴ Interno de medicina, Universidad San Sebastián, Concepción, Chile.

⁵ Médico anestesiólogo, MBA. Servicio de Urgencia Hospital Clínico Regional de Concepción, Chile.

RESUMEN

La operación cesárea tiene una alta incidencia en nuestro país. La analgesia post operatoria que recibe la madre es un factor importante y debe ser de calidad con enfoque multimodal. Se han utilizado diversas estrategias terapéuticas para disminuir el dolor post quirúrgico. Los opioides intratecales han sido útiles junto con algunos fármacos coadyuvantes. La analgesia endovenosa con antiinflamatorios no esteroideos y acetaminofeno o en combinación es parte del uso actual y reduce los requerimientos de morfina de rescate endovenosa.

Realizamos una revisión de cada una de las técnicas mencionadas con anterioridad con relación a la calidad de la analgesia posterior a operación cesárea haciendo énfasis en el uso de drogas intratecales y medicamentos endovenosos. Discutimos además el verdadero rol del uso de anestésicos locales tanto en infusión continua como en infiltración de herida operatoria, así como en bloqueos de pared abdominal; para al término concluir en una estrategia de manejo adecuada para la operación cesárea.

Finalmente, el dolor crónico post operación cesárea presenta una alta incidencia en pacientes que recibieron una analgesia deficiente post cirugía, constituyendo a menudo, un problema importante para la paciente y el equipo quirúrgico tratante.

ABSTRACT

Cesarean section has a high incidence in our country. Postoperative analgesia has always been done with a multimodal approach trying to achieve quality and diminishing secondary effects. The strategies that have been used to reduce post-surgical pain include intrathecal opioids and intravenous analgesia with non-steroidal anti-inflammatory drugs and acetaminophen, which finally reduces the requirements of rescue morphine.

We carried out a review of the drugs mentioned before, and we discussed the use of local anesthetics used in continuous infusion, surgical wound infiltration as well as in abdominal wall nerve block. We emphasized in the use of intrathecal drugs such as opioids and intravenous drugs as supplementary, trying to define an appropriate management strategy for post-surgical pain after cesarean section.

Finally, when patients receive an inadequate analgesia scheme after surgery, including cesarean section, they may develop chronic pain, establishing an important problem for the patient herself, as well as, for the surgical team.

INTRODUCCIÓN

En tiempos actuales, la OMS estimó como nivel aceptable de parto por vía operación cesárea un 15% del total de los nacimientos¹. Chile presenta una alta tasa de esta cirugía, que en el año 2013 alcanza en promedio hasta un 76% en de los partos en el sistema privado y un 40% en el sistema público².

Los avances en el área de la anestesiología han generado técnicas más seguras en el campo de la obstetricia y el manejo del dolor no debe ser la excepción. Se ha demostrado que el dolor agudo posterior a la operación cesárea puede desarrollar dolor crónico, retrasa la recuperación funcional y la deambulación, aumenta el riesgo de depresión postparto³ y su manejo adecuado optimiza la relación materno-neonatal y la lactancia tras el parto. El dolor es, además, el efecto colateral más frecuente en las pacientes que se someten a operación cesárea⁴. Dada la alta incidencia de esta cirugía en nuestro país y la importancia del manejo analgésico, describiremos en este artículo las mejores alternativas analgésicas para disminuir el dolor post operatorio en pacientes que se someten a operación cesárea.

Opioides Neuroaxiales y Adyuvantes

La anestesia neuroaxial es recomendada como la modalidad anestésica preferida para la operación cesárea por la Sociedad Americana de Anestesia (ASA)⁵. En la actualidad, el riesgo asociado de mortalidad materna dependiente de la técnica anestésica para operación cesárea es similar entre la anestesia regional y la anestesia general⁶.

Los opioides neuroaxiales proveen una analgesia post operación cesárea de alta calidad⁷. Actúan en los receptores opioides que están distribuidos en el sistema nervioso central, fundamentalmente en el cerebro y la médula espinal. Sus receptores se dividen en 3 clases: μ (mu), κ (kappa) y δ (delta); siendo los receptores μ los que están más asociados con la analgesia.

Los opioides se pueden clasificar según su lipofiliidad. Los opioides más lipofílicos como el sufentanil y el fentanil, optimizan en gran medida la calidad de la anestesia intraoperatoria, ya que tienen un inicio de acción más rápido pero una duración más corta, que los que tienen menor lipofiliidad, siendo el tiempo medio de efecto del fentanil neuroaxial aproximadamente 4 horas⁸. En cambio, los opioides hidrofílicos como la morfina tienen una duración mayor, entre 14 y 36 horas, pero con un inicio de acción más tardío, en comparación con los opioides

que tienen mayor lipofiliidad^{9, 10}. La dosificación óptima de la morfina intratecal es aún incierta. La dosis de la morfina intratecal está relacionada con la duración del efecto más que con la eficacia analgésica. Dosis mayores de 100 mcg prolongan el tiempo requerido para una analgésica de rescate en promedio 4,5 horas en comparación a dosis menores de 100 mcg¹⁰.

Si bien el uso de morfina intratecal se ha considerado como el patrón de referencia entre los opioides neuroaxiales, no está exento de efectos adversos. Uno de los efectos adversos más graves asociado con el uso de opioides neuroaxiales es la depresión respiratoria. Las pacientes obstétricas con índices de masa corporal altos, antecedentes de apnea obstructiva del sueño o patologías pulmonares previas tienen un riesgo mayor de presentar depresión respiratoria inducida por opioides¹¹. Es por eso por lo que la ASA en su guía para la prevención, detección y manejo de la depresión respiratoria inducida por la administración de opioides neuroaxiales del año 2016, recomienda la monitorización de la ventilación, oxigenación y estado de alerta, durante al menos las 24 horas post administración de morfina intratecal¹². Si bien el principal problema potencial es la depresión respiratoria, su incidencia es tan baja que la Sociedad Americana de Obstetricia y Perinatología ha publicado un consenso sobre su uso en operación cesárea, en las que han desestimado la monitorización de frecuencia respiratoria horaria en pacientes de bajo riesgo¹³. En relación con otros efectos adversos típicos de la administración de opioides intratecales, tales como las náuseas, vómitos y prurito, su incidencia está en correlación directa con la dosis de morfina administrada. La incidencia de los efectos adversos es significativamente menor con dosis menores a 100 mcg de morfina intratecal¹⁰.

El uso de adyuvantes no opioides neuroaxiales, ha sido un tópico de gran interés para poder reducir la dosis de opioides y, en consecuencia, sus efectos adversos. La clonidina neuroaxial ha sido estudiada como adyuvante, pero se ha asociado a sedación e hipotensión, instaurando la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos de América (FDA) una alerta en contra del uso de la clonidina neuroaxial por el riesgo de inestabilidad hemodinámica¹⁴. La neostigmina, también ha sido usada como adyuvante neuroaxial, pero no ha demostrado ser un buen coadyuvante por sus efectos colaterales importantes, como su alta incidencia de náuseas y vómitos¹⁴.

Tres estudios en relación con la administración intratecal de dexmedetomidina demuestran que su uso extiende la duración del bloqueo motor y sensitivo, reduciendo los requerimientos analgésicos¹⁵. La dexmedetomidina usada de forma apropiada proporciona una buena analgesia postoperatoria sin efectos adversos maternos o neonatales¹⁶. Las dosis estudiadas fluctuaron entre 5 y 10 mcg, Dosis superiores a 15 mcg se asocian a hipotensión y bradicardia¹⁷. No obstante lo antes mencionado, no existen estudios de seguridad del uso de la dexmedetomidina por vía intratecal, por lo que el recomendar su empleo es algo prematuro y que pudiese no estar exento de complicaciones.

Analgésicos No-Opioides

El uso de analgesia multimodal es importante para optimizar la calidad de la analgesia postoperatoria y disminuir así el requerimiento de opioides en el periodo postparto. El uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) es un componente clave de la analgesia multimodal. Los AINEs disminuyen entre 30% a 50% el requerimiento de opioides¹⁸, lo que reduce la incidencia de efectos adversos asociados a estos últimos¹⁹. En pacientes sin contraindicaciones, los AINEs debiesen ser administrados de forma rutinaria en el periodo postparto. Existen pocos estudios que evalúen la eficacia de los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) para la analgesia post operación cesárea, sugiriendo la evidencia disponible, que tienen eficacia limitada²⁰; por lo que debiesen ser reservados para pacientes intolerantes a los AINEs no selectivos.

En el contexto perioperatorio, el acetaminofeno disminuye el requerimiento de opioides de aproximadamente 20%¹⁹. Como provee una analgesia efectiva con mínimos efectos adversos y escasa excreción a través de la leche materna²¹, el acetaminofeno es un componente importante de la analgesia multimodal. El uso combinado de AINEs y acetaminofeno tienen un efecto sinérgico. Debido a este sinergismo, es altamente aconsejable que ambas drogas sean utilizadas en conjunto. Es así como, por ejemplo, la administración combinada de diclofenaco y acetaminofeno en pacientes intervenidas de una operación cesárea reduce en 38% el uso de morfina, en comparación al uso de acetaminofeno como droga única²².

Los glucocorticoides tienen propiedades analgésicas, antieméticas y antiinflamatorias. Una dosis única de dexametasona preoperatoria reduce el dolor en comparación con el placebo en pacientes con

anestesia general²³, además de disminuir la incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios²⁴. Se han descrito dosis de entre 1,25 hasta 20 mg, sin haberse determinado aún las dosis óptimas²³. La administración de una dosis única de 0,05 mg/Kg endovenoso previo a la operación cesárea bajo anestesia espinal fue útil en reducir el dolor posoperatorio en las primeras 16 horas en comparación con pacientes que recibieron placebo²⁵. Más de la mitad de las pacientes que recibieron dexametasona, presentaron prurito perianal. No existen otros estudios que validen la administración de dexametasona previo a la operación cesárea como útiles en reducir el dolor post quirúrgico.

La gabapentina es una droga anticonvulsivante con propiedades analgésicas significativas. Se une a canales de calcio voltaje-dependientes ubicados en el terminal pre-sináptico de los ganglios de las raíces dorsales y de las neuronas del asta posterior de la medula espinal, previniendo así la liberación de neurotransmisores excitatorios²⁶. Ha sido usado en diversas cirugías, ya sea de forma preventiva o como suplemento analgésico postoperatorio. En pacientes sometidas a operación cesárea existen resultados controversiales. Estudios iniciales han sugerido que una dosis única de 600 mg preoperatorio disminuye el dolor postoperatorio y mejora la satisfacción materna²⁷, pero estudios posteriores no han logrado validar dichos resultados²⁸. La gabapentina presenta además efectos adversos frecuentes como sedación y mareo, presentando además una alta transferencia placentaria y excreción por la leche materna²⁹. Es debido a la poca evidencia científica en relación a su eficacia analgésica, como también, a la preocupación por los efectos adversos maternos y neonatales, que no es aconsejable su uso de forma rutinaria en pacientes sometidas a operación cesárea.

El uso de ketamina con el objetivo de disminuir el dolor postoperatorio en operación cesárea es incierto. Para algunos autores, el uso de la ketamina no provee beneficios en el manejo del dolor post operatorio en pacientes sometidas a una operación cesárea^{30, 31}. Sin embargo, otros estudios han demostrado que el uso de ketamina es útil y logra disminuir el consumo de opioides postoperatorios^{32, 33}. Sin embargo, dado los efectos psico miméticos de la ketamina, los que podrían dificultar el cuidado del recién nacido por la madre en el postoperatorio inmediato, este fármaco no debiera ser considerado en una estrategia de primera línea.

Anestesia Loco-Regional

La infiltración de la herida quirúrgica mediante el uso de anestésicos locales por inyección única al término de la operación cesárea es limitada; especialmente en el contexto de pacientes que han recibido morfina intratecal, AINEs y acetaminofeno. Se ha mostrado más beneficioso el uso de infiltración continua mediante la inserción de un catéter, debido a que la infiltración única provee una duración limitada de la analgesia^{34, 35}. Para esto, los catéteres deben ser instalados subfaciales, para lograr una mejor analgesia, en comparación con catéteres instalados subcutáneos o supra faciales³⁶. Algunos estudios han descrito que con la instilación continua de anestésicos locales en la herida quirúrgica se pueden reducir los índices de dolor, el uso de opioides, y las náuseas y vómitos secundarios al uso de opioides, hasta 48 horas postoperatorias en comparación con el uso de placebo^{34, 35}. Es importante destacar que, si la instilación continua de anestésicos locales es usada, debe ser en el contexto de una analgesia multimodal, ya que la infiltración de la herida tratará sólo el dolor somático y no el dolor visceral.

El uso de Bloqueo del Plano Transverso Abdominal (TAP) en el momento de la operación cesárea puede disminuir de forma significativa el dolor y el uso de opioides en pacientes que han sido operadas bajo anestesia general y en pacientes que han recibido anestesia neuroaxial sin morfina intratecal³⁷. Estudios comparativos en la calidad de la analgesia post operatoria en operación cesárea entre el TAP versus la administración de morfina intratecal, el primero resultó ser inefectivo^{38,39}, incluso cuando se utilizó como complemento de la administración de morfina intratecal⁴⁰. La probable explicación de esto es que la morfina intratecal por sí sola ofrece un adecuado control tanto del dolor somático como visceral, en cambio el TAP, al igual que la infiltración de herida operatoria, es efectivo solo en el dolor somático³⁷. La duración del bloqueo sensorial de esta técnica va entre 6 a 12 horas, con un promedio de 9 horas⁴¹. Cabe destacar que, en cuanto a efectividad analgésica, hay estudios que señalan que no hay diferencias entre el TAP y la infiltración de la herida operatoria⁴².

Implicancias de una analgesia postoperatoria deficiente o inadecuada

Una potencial y poco agradable complicación que puede ser originada por una inadecuada o deficiente analgesia post cirugía es el dolor crónico post quirúrgico (DCPQ), el que es reconocido como un

problema clínico mayor. Este es definido por la asociación internacional para el estudio del dolor (IASP) como todo dolor continuo persistente o intermitente que perdura por más de 3 meses después de una cirugía⁴³. El DCPQ tiene negativas implicancias en la vida cotidiana de los pacientes y afecta su salud y calidad de vida. Tiene una incidencia global que oscila entre 10 y hasta 50% de los pacientes de acuerdo con las diferentes intervenciones⁴⁴. La evidencia actual, sitúa la incidencia del DCPQ para la operación cesárea en rangos bajos, que oscilan entre el 1 y el 18% de las pacientes^{45, 46, 47}. En un reciente metaanálisis de Weibel et al.⁴⁸, sitúa la incidencia del DCPQ en pacientes post operación cesárea entre los rangos de 15% a los 3 meses y de 11% a los 12 o más meses post cirugía, el que se ha mantenido estable en los últimos años. En relación con la intensidad del dolor, hasta los 12 meses este es moderado a severo en 34,1 % de las pacientes; cifra que disminuye a 30,1% después de los 12 meses.

Dentro de los factores identificables para que una paciente presente un mayor riesgo de desarrollar DCPQ post operación cesárea están: pacientes con cirugías abdominales previas, operación cesárea anterior, pacientes en tratamiento por dolor crónico, depresión u otros trastornos psicológicos en tratamiento o diagnosticados post parto y la utilización de anestesia general. En relación con la calidad de la analgesia post cirugía de operación cesárea, existe una directa relación entre el dolor agudo experimentado y la posibilidad de desarrollar DCPQ. Así entonces, las pacientes que presentan altos índices de dolor en el periodo postoperatorio tienen alta incidencia del dolor crónico post operación cesárea⁴⁹. No existe relación a desarrollar dolor crónico según el tipo de indicación de la operación cesárea (electiva o urgencia); como tampoco en relación si en la técnica quirúrgica de esta se efectúa o no peritonización⁴⁸. Dentro de las estrategias de tratamiento recomendados para prevenir el DCPQ se encuentran la implementación de analgesia preventiva; es decir la administración de fármacos previo al inicio de la operación. En esta fase, la gabapentina y el celecoxib son los fármacos más útiles. Cabe señalar, que existe un número muy reducido de estudios que hayan abordado este tópico en pacientes beneficiarias de una operación cesárea y en particular, la gabapentina no está recomendado su uso en pacientes cesarizadas^{28, 29}

CONCLUSIONES

El manejo del dolor postoperatorio en la cirugía de operación cesárea es importante, ya que además de disminuir las complicaciones postquirúrgicas, les permite a las pacientes iniciar la lactancia y el cuidado del recién nacido de forma precoz, roles que se ven dificultados si es que el manejo del dolor es insatisfactorio. La analgesia post operación cesárea ideal debe ser eficaz, sin impedir la habilidad de la madre de cuidar a su recién nacido y con mínimo traspaso de drogas por la lactancia materna. En el periodo intra y postoperatorio inmediato el manejo debe ser con analgesia multimodal, en función de las disponibilidades de cada centro asistencia y/o preferencias de cada equipo médico tratante; siendo el uso de morfina intratecal a dosis que oscilan entre 50 a 100 mcg altamente aconsejable debido a la calidad de la analgesia y la baja incidencia de complicaciones en pacientes de bajo riesgo. En el periodo de egreso a domicilio de la paciente, se recomienda el uso de AINEs asociados a acetaminofeno por vía oral⁵⁰.

BIBLIOGRAFIA

- Organización Mundial de la Salud, Human Reproduction Programme. Declaración de la OMS sobre tasas de cesárea. Suiza: Ginebra; 2015. p. 1-8.2
- Guía Perinatal 2015. Ministerio de Salud Chile. Fecha acceso: 11 de octubre de 2018. http://www.repositoriodigital.minsal.cl/bitstream/handle/2015/436/GUIA-PERINATAL_2015-PARA-PUBLICAR.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Eisenach JC, Pan PH, Smiley R, Lavand'Homme P, Landau R, Houle TT. Severity of acute pain after childbirth, but not type of delivery, predicts persistent pain and postpartum depression. *Pain* 2008; 140: 87-94.
- Carvalho B, Cohen SE, Lipman SS, Fuller A, Mathusamy AD, Macario A. Patient preferences for anesthesia outcomes associated with cesarean delivery. *Anesth Analg* 2005; 101: 1182-7.
- 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.
- Hawkins JL, Chang J, Palmer SK, Gibbs CP, Callaghan WM. Anesthesia-Related Maternal mortality in the United States: 1979-2002. *Obstet Gynecol*. 2011 Jan; 117 (1): 69-74.
- American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric A. Practice guidelines for obstetric anesthesia: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia. *Anesthesiology* 2007; 106: 843-63.
- Mugabure B, Echaniz E, Marín M. Fisiología y farmacología clínica de los opioides epidurales e intratecales. *Rev Soc Esp Dolor* 2005; 12: 33-45.
- Dahl JB, Jeppesen IS, Jorgensen H, Wettersley J, Moiniche S. Intraoperative and postoperative analgesic efficacy and adverse effects of intrathecal opioids in patients undergoing cesarean section with spinal anesthesia: a qualitative and quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 1999; 91: 1919-27.
- Sultan P, Halpern SH, Pushpanathan E, Patel S, Carvalho B. The effect of intrathecal morphine dose on outcomes after elective cesarean delivery: a meta-analysis. *Anesth Analg* 2016; 123: 154-64.
- Herrera-Gómez PJ, Garzón JF. Opiáceos intratecales y depresión respiratoria: ¿un mito en obstetricia? *Rev Colomb Anestesiol*. 2015; 43:101-3.
- Practice guidelines for the prevention, detection, and management of respiratory depression associated with neuraxial opioid administration: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on neuraxial opioids and the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. *Anesthesiology*.2016; 124:535-52.

13. Bauchat JR, Weinger CF, Sultan P, Habib AS, Ando K, Kowalczyk JJ et al. Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology Consensus Recommendations for the Prevention and Detection of Respiratory Depression Associated with neuroaxial morphine administration for cesarean delivery analgesia. *SOAP* 2018; Apr: 1-49.
14. Roelants F. The use of neuraxial adjuvant drugs (neostigmine, clonidine) in obstetrics. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006; 19: 233-7.
15. Nasr IA, Elokda SA. Safety and efficacy of intrathecal adjuvants for cesarean section: bupivacaine, sufentanil, or dexmedetomidine. *Ains Shams J Anaesth.* 2015; 8:388-95.
16. Magdy H, Mohsen M, Saleh M. The effect of intrathecal compared with intravenous dexmedetomidine as an adjuvant to spinal bupivacaine anesthesia for cesarean section. *Ain Shams J Anaesth.* 2015; 8:93-9.
17. Naaz S, Bandey J, Ozair E, Asghar A. Optimal dose of intrathecal dexmedetomidine in lower abdominal surgeries in average Indian adult. *J Clin Diagn Res.* 2016; 10: UC09-13.
18. Elia N, Lysakowski C, Tramer MR. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. *Anesthesiology* 2005; 103: 1296-304.
19. Maund E, McDaid C, Rice S, Wright K, Jenkins B, Woolacott N. Paracetamol and selective and non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side-effects after major surgery: a systematic review. *Br J Anaesth* 2011; 106: 292-7.
20. Paech MJ, McDonnell NJ, Sinha A, Baber C, Nathan EA. A randomised controlled trial of parecoxib, celecoxib and paracetamol as adjuncts to patient-controlled epidural analgesia after caesarean delivery. *Anaesth Intensive Care* 2014; 42: 15-22.
21. Mathiesen O, Wetterslev J, Kontinen VK, et al. Adverse effects of perioperative paracetamol, NSAIDs, glucocorticoids, gabapentinoids and their combinations: a topical review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014; 58: 1182-98.
22. Munishankar B, Fettes P, Moore C, McLeod GA. A double-blind randomised controlled trial of paracetamol, diclofenac or the combination for pain relief after caesarean section. *Int J Obstet Anesth.* 2008 (Jan); 17(1): 9-14.
23. Waldron NH, Jones CA, Gan TJ, Allen TK, Habib AS. Impact of perioperative dexamethasone on postoperative analgesia and side-effects: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2013; 110: 191-200.
24. Cardoso MM, Leite AO, Santos EA, Gozzani JL, Mathias LA. Effect of dexamethasone on prevention of postoperative nausea, vomiting and pain after caesarean section: a randomised, placebocontrolled, double-blind trial. *Eur J Anaesthesiol* 2013; 30: 102-5.
25. Sánchez A, Contreras V, Carbonell P, Bejar V, Vergara D, Fuentealba R et al. Dosis mínima preoperatoria de dexametasona endovenosa como coadyuvante de antiinflamatorio no esterooidal en el manejo del dolor postoperatorio de operación cesárea. *El Dolor* 2010; 54: 12-17.
26. Kukkar A., Bali A., Singh N., Jaggi A. S. Implications and mechanism of action of gabapentin in neuropathic pain. *Archives of Pharmacal Research* 2013, 36(3), 237-251.
27. Moore A, Costello J, Wiczorek P, Shah V, Taddio A, Carvalho JC et al. Gabapentin improves postcesarean delivery pain management: a randomized, placebo-controlled trial. *Anesth Analg* 2011; 112: 167-73.
28. 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: 1336-42.

29. Hovinga CA, Pennell PB. Antiepileptic drug therapy in pregnancy II: fetal and neonatal exposure. *Int Rev Neurobiol* 2008; 83: 241-58.
30. Bilgen S, Köner O, Türe H, Menda F, Fişcioglu C, Aykaç B. Effect of three different doses of ketamine prior to general anaesthesia on postoperative pain following Caesarean delivery: A prospective randomized study. *Minerva Anesthesiol.* 2012; 78: 442-9.
31. Bauchat JR, Higgins N, Wojciechowski KG, McCarthy RJ, Toledo P, Wong CA. Low-dose ketamine with multimodal postcesarean delivery analgesia: A randomized controlled trial. *Int J Obstet Anesth.* 2011; 20: 3-9.
32. Han SY, Jin HC, Yang WD, Lee JH, Cho SH, Chae WS, et al. The effect of low-dose ketamine on postcaesarean delivery analgesia after spinal anesthesia. *Korean J Pain.* 2013; 26: 270-6.
33. Reza FM, Zahra F, Esmaeel F, Hossein A. Preemptive analgesic effect of ketamine in patients undergoing elective cesarean section. *Clin J Pain.* 2010; 26: 223-6.
34. Bamigboye AA, Hofmeyr GJ. Local anaesthetic wound infiltration and abdominal nerves block during caesarean section for postoperative pain relief. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD006954.
35. Gupta A, Favaio S, Perniola A, Magnuson A, Berggren L. A meta-analysis of the efficacy of wound catheters for post-operative pain management. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55: 785-96.
36. Rackelboom T, Le Strat S, Silvera S, Schmitz T, Bassot A, Goffinet F et al. Improving continuous wound infusion effectiveness for postoperative analgesia after cesarean delivery. *Obstet Gynaecol* 2010; 116: 893-900.
37. Mishriky BM, George RB, Habib AS. Transversus abdominis plane block for analgesia after Cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth* 2012; 59: 766-78.
38. Kanazi GE, Aouad MT, Abdallah FW, Khatib MI, Adham AM, Harfoush DW, et al. The analgesic efficacy of subarachnoid morphine in comparison with ultrasound-guided transversus abdominis plane block after cesarean delivery: A randomized controlled trial. *Anesth Analg.* 2010; 111: 475-81.
39. McMorrow RC, Ni Mhuircheartaigh RJ, Ahmed KA, Aslani A, Ng SC, Conrick-Martin I, et al. Comparison of transversus abdominis plane block vs. spinal morphine for pain relief after Caesarean section. *Br J Anaesth.* 2011; 106: 706-12.
40. Lee AJ, Palte HD, Chehade JM, Arheart KL, Ranasinghe JS, Penning DH. Ultrasound-guided bilateral transversus abdominis plane blocks in conjunction with intrathecal morphine for postcesarean analgesia. *J Clin Anesth.* 2013; 25: 475-82.
41. Stoving K, Rothe C, Rosenstock CV, Aasvang EK, Lundstrom LH, Lange KH. Cutaneous sensory block area, muscle relaxing effect, and block duration of the transversus abdominis plane block: a randomized, blinded, and placebo-controlled study in healthy volunteers. *Reg Anesth Pain Med* 2015; 40: 355-62.
42. Chandon M, Bonnet A, Burg Y, Barnichon C, DesMesnards-Smaja V, Sitbon B, et al. Ultrasound guided transversus abdominis plane block versus continuous wound infusion for post-caesarean analgesia: A randomized trial. *PLoS One.* 2014 Aug 5; 9 (8): e103971.
43. International Association for the Study of Pain (IASP). Subcommittee on Taxonomy. Classification of Chronic Pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of de pain items. *Pain* 1986; 24 (Suppl): S1-S226.
44. Macrae WA. Chronic post-surgical pain: 10 years on. *Br J Anaesth.* 2008; 101:77-86.
45. Kainu JP, Sarvela J, Tiippana E, Halsmesmäki E, Korttila KT. Persistent pain after cesarean section and vaginal birth: a cohort study. *Int J Obstet Anesth.* 2010; 19:4-9.
46. Eisenach JC, Pan P, Smiley RM, Lavand`Homme P, Landau R, Houle TT. Resolution of pain after childbirth. *Anesthesiology* 2013; 118: 143-51.

-
47. Liu TT, Raju A, Boesel T, Cyna AM, Tang SG. Chronic pain after caesarean section delivery: an Australian cohort. *Anaesth Intensive Care*. 2013; 41: 496-500.
48. 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 Anesthesiol*. 2016; 33(11): 853-865.
49. de Brito Conçado TO, Omais M, Ashmawi HA, Abramides Torres ML. Chronic pain after cesarean section. Influence of Anesthetic/Surgical technique and postoperative analgesia. *Rev Bras Anesthesiol*. 2012; 62(6): 762-774.
50. Ramos-Alanis A, Guajardo-Rosas J, Chejne-Gomez F, Juárez-Lemus AM, Ayón-Villanueva H. Mecanismos para prevenir dolor agudo a crónico. *Rev Mex Anest*. 2018; 41, Supl 1: 44-47.
-