

REVISIÓN

NUEVAS ALTERNATIVAS FARMACOLÓGICAS PARA ANALGESIA POSOPERATORIA MULTIMODAL

DRS. RODRIGO LÓPEZ BARREDA¹,
JUAN CARLOS DE LA CUADRA FONTAINE².

RESUMEN

El control del dolor en el período postoperatorio es una labor fundamental del anesthesiólogo. Sin embargo, a pesar de nuestros progresos, el manejo de este síntoma sigue sin ser el óptimo: un número significativo de pacientes presenta dolor moderado a severo; por otra parte, del tratamiento del mismo se derivan síntomas secundarios considerables. Además, se ha reconocido al dolor crónico postoperatorio como un fenómeno mucho más frecuente de lo que se pensaba.

Los nuevos conocimientos sobre la fisiología del dolor han permitido aumentar los recursos farmacológicos con drogas que actúan en sitios específicos de las vías nociceptivas. El tratamiento del dolor a distintos niveles debiera disminuir la frecuencia y severidad del dolor agudo postoperatorio y/o evitar el establecimiento de un dolor crónico post operatorio, con menos efectos adversos. Estos elementos constituyen la base del desarrollo de la analgesia multimodal.

Entre las drogas que podrían tener alguna acción en la modulación del procesamiento del

estímulo nociceptivo, tenemos a la ketamina, a la lidocaína y a la gabapentina.

La ketamina ha demostrado ser una droga efectiva en disminuir el consumo de opioides y el dolor agudo postoperatorio con un bajo nivel de efectos adversos secundarios, pero se necesita caracterizar mejor las dosis y la vía de administración más adecuada. La administración de infusiones de lidocaína podría tener alguna utilidad en pacientes sometidos a cirugías con un gran componente de sensibilización central. Los estudios con gabapentina sugieren un rol en el manejo del dolor agudo postoperatorio; está pendiente definir qué pacientes son los que más se benefician con esta droga. Estas drogas (debido al mecanismo de acción de cada una de ellas) tendrían un rol en la prevención del establecimiento de dolor crónico postoperatorio, pero son escasos aun los trabajos en esta línea.

SUMMARY

Pain management in the postoperative period is a key labor for the anesthesiologist. However, despite our progress, control of this symptom is far from optimal: a significant number of patients present moderate to severe pain; moreover, substantial adverse effects derive from its management. Besides, postoperative chronic pain has been recognized as a much more frequent phenomena than previously thought.

¹ Residente Departamento de Anestesiología.

² Profesor Auxiliar, Departamento de Anestesiología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

Recent advances on pain physiology have permitted to enhance the pharmacological resources with drugs that work on specific sites in the nociceptive pathway. This way, management of pain at many levels should reduce the incidence and severity of postoperative acute pain and/or prevent the installment of postoperative chronic pain, with much less adverse effects.

Among the drugs that could have some action in the modulation of the nociceptive stimulus there's ketamine, lidocaine and gabapentin.

Ketamine has proved to be a drug effective in lowering the need for opioids and postoperative acute pain with few adverse effects, but the optimal dose and route of administration are yet to be characterized. The administration of lidocaine in infusion could have some utility in patients undergoing surgeries which comprise great central sensitization. Studies with gabapentin suggest a certain role for it in acute postoperative pain; however, it's necessary to define which patients benefit most from this drug.

These drugs (due to each one's mechanism of action) could have a role in the prevention of postoperative chronic pain, but there are still few papers on this subject.

INTRODUCCIÓN

El interés por un mejor manejo del dolor postoperatorio ha mostrado un aumento en el último tiempo. Por un lado, existen trabajos que dejan en evidencia el regular control de esta complicación, ya que se estima que entre el 40% y el 80%^{1,2} de los pacientes experimentan dolor agudo post quirúrgico moderado a severo, y que el 24% no obtienen un alivio adecuado del mismo². Esto genera una respuesta de estrés, la que a su vez determina complicaciones en relación a alteraciones metabólicas, inmunitarias, dificultades en la movilización de los pacientes, estadías hospitalarias prolongadas. Por otro lado, debido al manejo habitual que determina un mayor uso de analgésicos, se deriva un aumento de los efectos secundarios que estos tengan. Así, un 34% de los pacientes presenta náuseas y vómitos en el período post operatorio, aumentando la frecuencia hasta un 80% en aquellos que presentan los factores de riesgo

usualmente descritos³. Esto sin contar con otros efectos adversos frecuentes de la administración de opioides como son el prurito, la retención urinaria, la constipación y la temida depresión respiratoria, hacen de cualquier droga que permita disminuir los requerimientos de opioides, una alternativa atractiva.

Paralelamente, el dolor crónico postoperatorio ha surgido como una entidad de interés para el anestesiólogo, ya que se reconoce que es un fenómeno muy frecuente, con una prevalencia de hasta el 50% de los pacientes sometidos a una amputación, toracotomía o cirugía de revascularización miocárdica. Este síntoma sería lo suficientemente severo como para interferir con la vida diaria de un 10% las personas sometidas a las intervenciones antes descritas, y hasta del 4% de los pacientes luego de cirugías tan comunes como son la reparación de hernia inguinal o una cesárea⁴.

Con el fin de disminuir la frecuencia y severidad del dolor agudo postoperatorio y/o para evitar el establecimiento de un dolor crónico post operatorio, se ha recurrido al uso de múltiples drogas. En este artículo revisaremos la utilización y efectividad de algunas de ellas. Sin embargo, primero debemos hacer referencia a los mecanismos involucrados en la nocicepción y el dolor, de tal manera de comprender la racionalidad y los objetivos a alcanzar con su uso.

CONCEPTOS RELEVANTES

El estímulo doloroso mantenido, consecuencia del daño tisular y del posible daño a estructuras nerviosas propio de cualquier acto quirúrgico, determina una alteración en el procesamiento posterior de dicho estímulo, que generalmente se manifiestan como un aumento en la respuesta del sistema sensorial ante un evento similar⁵. Este fenómeno, establecido gracias a la plasticidad neuronal, se conoce con el nombre de *sensibilización*⁶. La sensibilización puede implicar cambios a nivel periférico, espinal y central, los que dependiendo de la duración del estímulo pueden alcanzar magnitudes variables: *activación*, *modulación* y *modificación* (Figura 1). Se entiende por activación a cambios agudos, dependientes del uso, rápidamente reversibles. Por modulación a cambios subagudos,

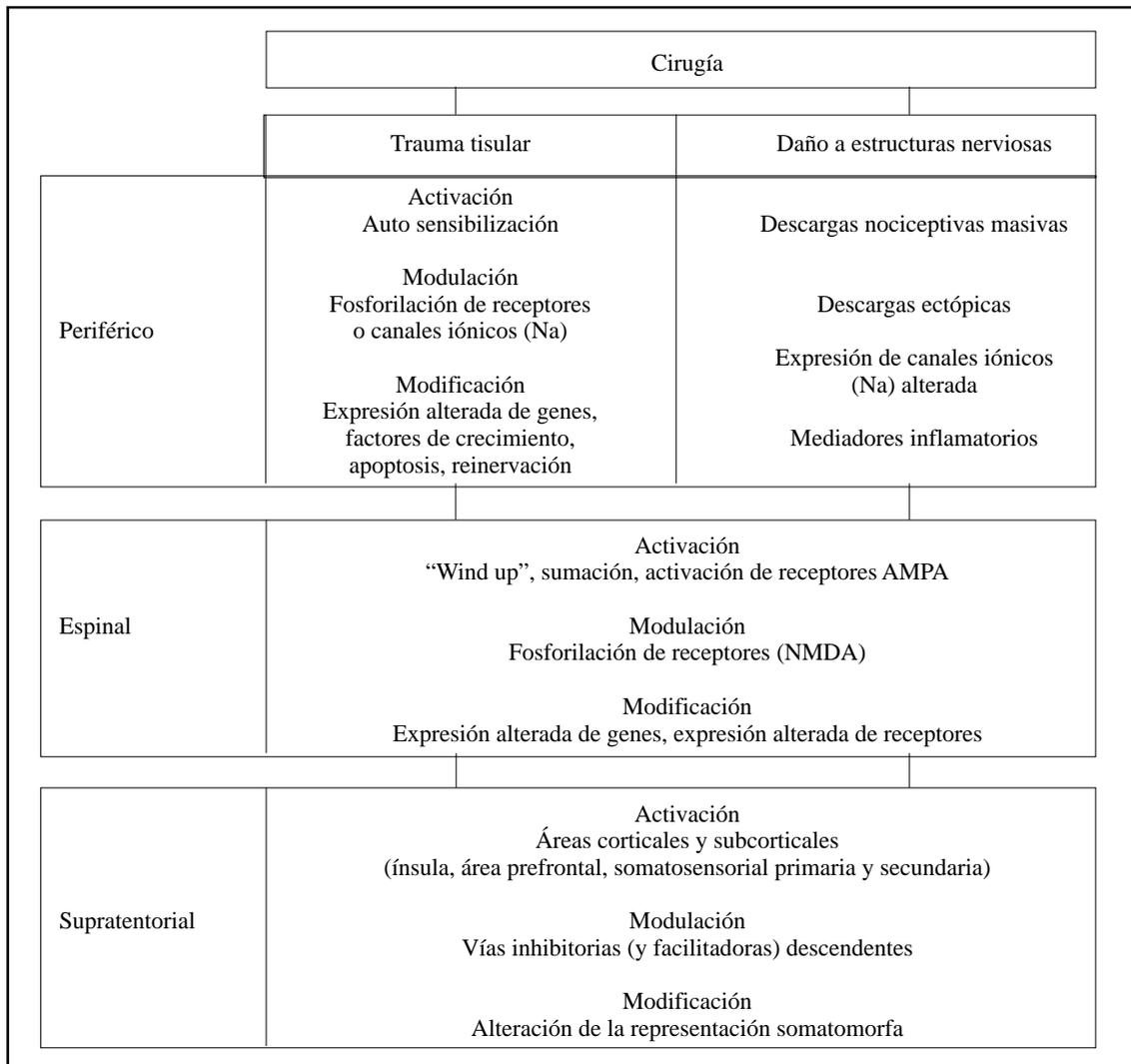


Figura 1. Esquema representativo de los fenómenos de sensibilización, los que pueden ocurrir a diferentes niveles: periférico, espinal y central. Los cambios agudos, dependientes del uso y rápidamente reversibles, como la activación e receptores, son llamados *activación*. Por *modulación* se entiende a los cambios subagudos, reversibles y que involucran procesos metabólicos transitorios, como la fosforilación de diversos receptores. La modificación implica cambios estructurales irreversibles, que van desde la expresión de nuevos genes a fenómenos de apoptosis, estos cambios constituyen la base del dolor crónico⁶.

reversibles, que involucran procesos metabólicos transitorios. La modificación implica cambios estructurales irreversibles, los que constituyen la base del dolor crónico⁶.

Clínicamente la sensibilización de las vías nociceptivas se manifiesta por el aumento de la sensibilidad al dolor, lo que se denomina *hiperalgesia*. Cuando este fenómeno se explica por una sensibilización de los receptores periféricos, limitada por lo tanto al área dañada, se denomina hiperalgesia pri-

maria. Si el aumento de sensibilidad está determinado por una alteración a nivel espinal que puede comprometer a zonas más alejadas de la injuria, se denomina *hiperalgesia secundaria*⁵.

El dolor es definido por la IASP como “una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada con una lesión tisular real o potencial o descritos en términos de tal lesión” y el tratamiento de este síntoma en el período postoperatorio constituye una de las preocupaciones

centrales de cualquier anestesiólogo. La gran mayoría de estudios clínicos que evalúan el impacto de una nueva medida analgésica, cuantifican únicamente la percepción subjetiva del dolor, ya sea por su intensidad (EVA) o indirectamente por el consumo de analgésicos asociado.

Como dijimos anteriormente, la hiperalgesia no es un síntoma referido espontáneamente por los pacientes, sino que se trata de un signo que nos habla de la presencia de sensibilización del sistema nociceptivo. En consecuencia, para evaluar la ocurrencia y magnitud de la misma se deben realizar pruebas sensoriales cuantitativas debidamente estandarizadas. Pese a las dificultades en objetivar la hiperalgesia como fenómeno presente en el período postoperatorio sería razonable enfrentar dirigidamente el tratamiento de la sensibilización del sistema nociceptivo por dos razones fundamentales. En primer lugar, la presencia de hiperalgesia es un factor que aumenta la cantidad de dolor dinámico experimentado por el paciente, por lo que la correcta identificación del fenómeno junto a la implementación de medidas terapéuticas apropiadas podría mejorar la analgesia del paciente. En segundo lugar, cada vez existe más evidencia de que la hiperalgesia secundaria constituye uno factor pronóstico importante para la aparición de dolor crónico postoperatorio, y que las medidas que logran una reducción del área de sensibilidad aumentada disminuyen la posibilidad de presentar dolor crónico posterior⁷.

DROGAS

Existen múltiples drogas que podrían tener alguna acción en la modulación del procesamiento del estímulo nociceptivo. Dentro de las que han mostrado algún grado de efectividad, nos referiremos a los usos endovenosos de la ketamina, a la lidocaína y a la gabapentina.

Ketamina

La Ketamina es una fenciclidina introducida en la práctica clínica en la década de 1960. Inicialmente usada como inductor de anestesia general, debido a sus propiedades antagonistas del receptor NMDA y de receptores de glutamato no-NMDA, posee un efecto analgésico directo muy potente, por lo que se extendió su uso a

dolores oncológicos refractarios a uso de opioides y dolor neuropático¹⁷.

El receptor NMDA juega un papel central en la sensibilización del sistema nociceptivo, tanto a nivel central como a nivel periférico⁸ (Figura 2),

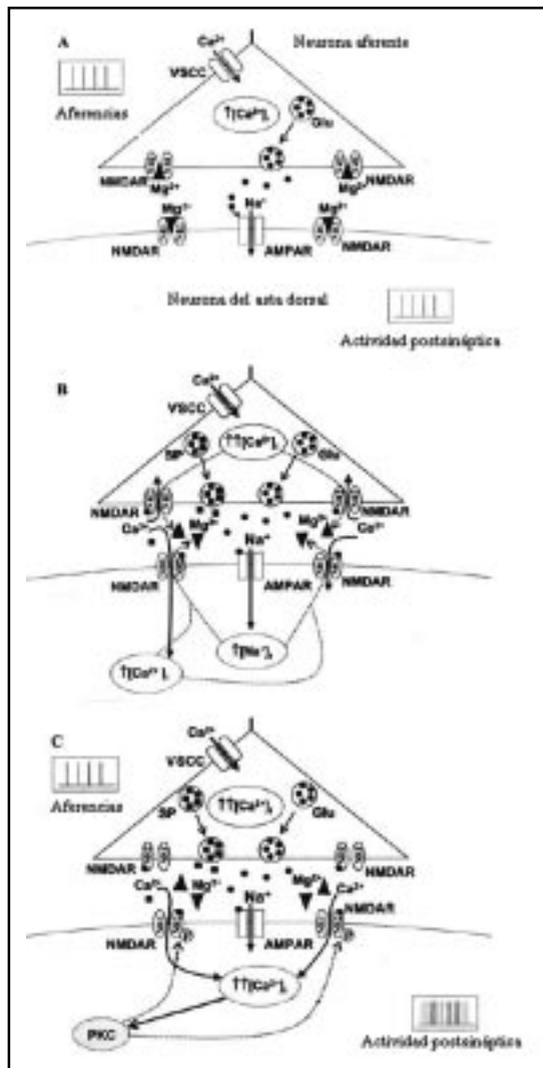


Figura 2. Rol de los receptores NMDA (NMDAR) en la sensibilización central A: Transmisión sináptica normal, los receptores NMDA no participan en el flujo de información al estar bloqueado por el ion Mg. B: Debido a un estímulo nociceptivo sostenido, los receptores NMDA son reclutados. Debido a la retroalimentación positiva por los receptores NMDA presinápticos, aumenta la cantidad de Glutamato liberado al espacio sináptico. C: El aumento de Ca intracelular en la neurona postsináptica determina la activación de kinasas (PKC) que fosforilan el receptor NMDA, con lo que disminuye el bloqueo por Mg y aumenta el tiempo de apertura del canal. Modificado de Petrenko A, Yamakura T, Baba H, Shimoji K. The role of N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) receptors in pain: A review. Anesth Analg 2003; 97: 1108-16.

por lo que al utilizarlos se interfiere en la modulación a nivel periférico, y en la activación y modulación a nivel central (Figura 1). Además, se ha descrito recientemente que los opioides no sólo tienen un efecto analgésico, sino también un efecto pro-hiperalgesia, el que sería mediado, entre otros mecanismo propuestos, por el mismo receptor. Es por esto que la utilidad teórica de los bloqueadores de receptor NMDA en el período postoperatorio se debe, además de sus efectos analgésicos, a tres potenciales acciones: inhibición de la sensibilización central, prevención de la tolerancia aguda a los opioides y disminución de la hiperalgesia asociada a opioides^{9,10}. Todos estos efectos han sido demostrados en modelos animales¹¹⁻¹³, y existe bastante evidencia que apoya los mismos mecanismos de acción en modelos experimentales en humanos^{9,10,15,16}.

Existen numerosos trabajos clínicos que evalúan el impacto de la Ketamina en el tratamiento del dolor postoperatorio agudo. Un meta análisis realizado en 2005 encontró que el uso de Ketamina resulta efectivo en el tratamiento del dolor perioperatorio¹⁷. Si bien la heterogeneidad de regímenes de administración (bolo v/s infusión, administrados antes, durante o después de la cirugía, endovenosos v/s peridural) impiden obtener un resultado acumulado, se describe una disminución del dolor postoperatorio o del consumo de analgésicos opioides en 27 de los 37 trabajos incluidos. Otro meta análisis estima que del uso de Ketamina se deriva una reducción promedio del consumo de morfina de 14,96 mg. [11,0-18,93 mg.] durante el primer día, lo que equivale al 30-50% de los requerimientos basales¹⁷.

Ninguna de las vías de administración demostró superioridad sobre otras, si bien el uso endovenoso es más habitual que el uso peridural. Entre los trabajos que evalúan la administración sistémica de ketamina, tanto la utilización de bolos, previos o posteriores a la cirugía, como de infusiones continuas resultan en una disminución del consumo de opioides (8/13 bolo pre incisión; 3/7 bolo post incisión; 9/13 infusión) y en una disminución del dolor medido por disminución del EVA (7/13 bolo pre incisión; 4/7 bolo post incisión; 7/13 infusión).

Debido a la heterogeneidad de los regímenes usados en los trabajos, no es posible establecer la dosis óptima, las que varían desde los 10 mg.

hasta 250 mg. en 24 horas. Es necesario destacar que el efecto de ahorro de opioides alcanza su máximo con la administración de 0,5 mg./kg./hr en 24 horas, por lo que parece razonable considerar ésta como la dosis tope.

Los efectos psicomiméticos adversos de la Ketamina, entre los que se encuentran las alucinaciones y pesadillas, junto a otros como mareos, náuseas y vómitos y diplopia, han limitado el uso habitual de esta droga. Sin embargo, 21 de 37 trabajos incluidos en el meta análisis anteriormente comentado especifican la ausencia de efectos psicomiméticos, probablemente porque la anestesia general disminuye el riesgo de manera independiente del uso de benzodiazepinas. Aunque tanto la ketamina como los opioides provocan la aparición de náuseas y vómitos, aparentemente el uso combinado determina una disminución de la aparición de este efecto adverso (Riesgo Relativo (RR) 0,59 [0,37-0,94])¹⁷.

En cuanto al dolor crónicos, existe alguna evidencia de que la administración sistémica de ketamina en infusión (0,5 mg./Kg. en bolo, luego 0,25 mg./Kg./hr.) provoca una disminución significativa del área de hiperalgesia a las 24, 48 y 72 hrs. post operatorias, comparado con placebo, infusiones endovenosas de menor cuantía y con infusiones peridurales. Consecuentemente con este efecto, se describe una disminución de la incidencia de dolor crónico en el mismo grupo, que fue significativa a las 2 semanas, al mes y a los 6 meses del período postoperatorio¹⁸.

En conclusión, la ketamina es una droga efectiva en disminuir el consumo de opioides y el dolor agudo postoperatorio, con un bajo nivel de efectos adversos secundarios. A pesar del gran incremento en su uso, se necesita mayor investigación para caracterizar mejor la vía de administración y las dosis a utilizar. También debiese establecerse el período de tratamiento (preoperatorio v/s intraoperatorio v/s perioperatorio), así como describir los grupos de pacientes que se benefician más con este fármaco.

Lidocaína

La lidocaína es un anestésico local de uso prácticamente universal. Actúa inhibiendo reversiblemente la conductancia al sodio a través

de la membrana, específicamente de los canales de Na voltaje dependiente. Se ha utilizada la administración sistémica de anestésicos locales en el tratamiento del dolor neuropático desde 1948¹⁹, efecto que se debería a la supresión de las descargas ectópicas que se originan en las fibras nerviosas aferentes dañadas.

Sus efectos en dolor no neuropático han sido estudiados tanto en estudios de laboratorio como en ensayos clínicos. Los primeros han mostrado que la lidocaína posee un efecto analgésico débil en dolor inducido por capsaicina¹⁶, pero no tiene ningún efecto analgésico en otros modelos de dolor (estímulos térmicos, mecánicos e isquémicos)^{20,21}. Sin embargo, sí tendría un rol en el tratamiento de las modificaciones del sistema nociceptivo ya que disminuiría el área de hiperalgesia en múltiples modelos de dolor^{16,21-23}. Esta acción antihiperalgésica no se describe en la literatura de manera constante, existiendo trabajos que la ponen en duda.

Probablemente esta variabilidad se debe a la relación temporal entre la administración de la lidocaína y el estímulo doloroso: cuando el estímulo antecede a la infusión, se observa un retardo en la aparición de hiperalgesia primaria y a una disminución del área de hiperalgesia secundaria, efectos que están presentes solo mientras se mantenga la infusión^{24,25}; si la infusión antecede al estímulo, se describe un retardo en la aparición de hiperalgesia primaria junto a una disminución del área de hiperalgesia secundaria de manera permanente^{24,25}. Este efecto no se explica sólo por la acción del anestésico local en las fibras nerviosas del área afectada, sino que traducen una acción en el procesamiento central del estímulo nociceptivo²³, actuando por lo tanto, en modulación tanto a nivel periférico como a nivel espinal, además de en los fenómenos desencadenados por el daño potencial a estructuras nerviosas (Figura 1).

Los estudios clínicos también muestran resultados heterogéneos, probablemente por una relación temporal no apropiada. Una infusión de lidocaína posterior a una histerectomía abdominal no mostró efectos en el dolor postoperatorio ni el consumo de morfina²⁶. Pero cuando la infusión es iniciada antes de la cirugía (colecistectomía abierta, prostatectomía radical y colectomía laparoscópica), es efectiva en disminuir los requerimientos

de anestesia general en un 35%, el dolor postoperatorio (principalmente el EVA dinámico de hasta 10 mm.), lo que determina una reducción en el consumo de opioides (30-60%). Si bien no disminuye en forma significativa las náuseas y vómitos, los pacientes recuperan antes la motilidad intestinal²⁷⁻³⁰. Los esquemas utilizados en estos ensayos clínicos implican un bolo de carga de 1,5 mg/Kg. previo a la incisión quirúrgica, luego una infusión continua de 1,5-2 mg/Kg./hr que abarca el período postoperatorio hasta las 24 hrs. post cirugía en uno de los trabajos^{29,30}.

No existe ningún trabajo que evalúe el efecto de la lidocaína sistémica en el dolor crónico post operatorio, y solo existe experiencia en este aspecto con anestésicos locales tópicos más gabapentina sistémica, con buenos resultados³⁹. Este trabajo será comentado más adelante.

Sobre la base de estos datos es que algunos grupos sugieren la administración de infusiones de lidocaína, comenzando antes de la incisión abarcando hasta el postoperatorio inmediato, en pacientes sometidos a cirugías con un gran componente de sensibilización central, como son las cirugías abdominales complejas.

Gabapentina y pregabalina

La Gabapentina es un anticonvulsivante introducido en la práctica clínica en los 90', que inhibe los canales de calcio voltaje que presentan la subunidad tipo $\gamma 2 \delta^{31}$. Algunos años después comenzaron a aparecer algunos reportes de su efecto analgésico en modelos de dolor neuropático, como la neuropatía diabética y la neuralgia post herpética, lo que se vio confirmado con ensayos clínicos posteriores³¹.

En relación al uso de gabapentina para el tratamiento del dolor agudo, existen algunos ensayos de laboratorio que establecen que efectivamente posee algún efecto analgésico directo débil³²⁻³⁴; éste se debería a una acción a nivel cerebral, ya que no fue posible documentar alteraciones en el procesamiento del estímulo nociceptivo a nivel espinal³⁵. Se podría ubicar su acción en la modulación a nivel supratentorial (Figura 1). Mucho más importantes que sus efectos analgésicos, los efectos antihiperalgésicos de la gabapentina, se ven cuestionados en algunos trabajos; una vez más, en estas experiencias se administra la droga posterior

al estímulo nociceptivo, una vez que ya se constituyó la sensibilización central. Esto sugiere que la gabapentina actúa mediante la prevención de la sensibilización central^{36,37}.

Existen numerosos estudios clínicos que buscan evaluar el impacto de la administración de gabapentina en el período peri operatorio. Estos trabajos han dado paso a un meta análisis publicado en 2006, que en el análisis final incluyó 16 ensayos³⁸. Al igual que en los trabajos sobre ketamina, la heterogeneidad en los esquemas utilizados impiden obtener conclusiones acumulativas. Cuando se administra sólo una dosis de carga menor a 1.200 mg. previo a la cirugía, se describe un efecto positivo en el dolor agudo postoperatorio tanto a las 6 horas (disminución de EVA de 22,43 [17,19-27,66] mm.) como a las 24 horas (disminución de EVA de 13,18 [6,68-19,68] mm.). Esto se refleja en una disminución del consumo de morfina de 15,98 [8,5-23,45] mg. en 24 horas. Aunque existe menos experiencia con dosis únicas de gabapentina de 1.200 mg. antes de la cirugía (130 pacientes), se estima que produce una reducción mayor en los requerimientos de morfina, alcanzando los 27,9 [24,29-31,52] mg. en 24 horas, que se relaciona con una disminución del EVA de 10,87 [0,84-20,9] mm. Los trabajos que utilizan dosis múltiples de gabapentina son altamente heterogéneos (de 2 a 7 dosis; desde 400 mg. hasta 1.200 mg; sólo en el período previo a la cirugía o en el peri operatorio hasta 2 días), y en conjunto fallaron en demostrar algún cambio en el dolor agudo, y una experiencia muestra una reducción en el consumo de opioides del 24%.

Al momento de evaluar los efectos adversos, los pacientes que reciben Gabapentina en el periodo peri operatorio sufren de mayor sedación (OR 3,86 [2,5-5,94]) con una tendencia a presentar más mareos (OR 1,34 [0,86-2,1]). Existe una tendencia a presentar menos retención urinaria (OR 0,51 [0,23-1,14]) y constipación (OR 0,34 [0,11-1,11]), con una disminución significativa del prurito (OR 0,27 [0,1-0,74]) y de los vómitos (OR 0,58 [0,39-0,86]), asociado a una marcada tendencia a la disminución de las náuseas (OR 0,72 [0,51-1,01]). No se describe ninguna diferencia en el desarrollo de depresión respiratorio (OR 1,07

[0,21-5,49]) como complicación del tratamiento del dolor³⁸.

En la literatura existe sólo un trabajo que informa de los efectos de la gabapentina en el dolor crónico postoperatorio. Utilizando una dosis de 400 mg cada 6 horas, comenzando antes de la cirugía hasta completar 8 días, en conjunto con la aplicación de anestésicos locales tópicos a pacientes sometidas a mastectomía radical, se produjo una reducción en la incidencia de dolor crónico de 82 a 45% a los tres meses post cirugía. A los seis meses se presenta una tendencia a menor dolor, pero sin significación estadística³⁹.

La pregabalina es una droga recientemente disponible utilizada en el tratamiento de dolores neuropáticos. Posee un mecanismo de acción similar a la gabapentina, con un mejor perfil farmacocinética. Si bien no existe gran evidencia que sustente el uso de este fármaco, parece ser una alternativa interesante que requiere de mayor evaluación antes de su incorporación de manera habitual³¹.

Los datos disponibles sugieren que la gabapentina, y eventualmente la pregabalina, tiene un rol en el manejo del dolor agudo postoperatorio, principalmente al actuar sobre la sensibilización neuronal. Este mecanismo de acción se relaciona con el probable efecto en la prevención del establecimiento de dolor crónico postoperatorio. Sin embargo, está pendiente definir qué pacientes son los que más se benefician con esta droga, así como las posibles interacciones farmacológicas en el contexto del período peri operatorio.

CONCLUSIÓN

El tratamiento del dolor en el período postoperatorio es una de las preocupaciones centrales del anestesiólogo, sin embargo, continúa siendo un problema no del todo resuelto para un número considerable de pacientes. El mayor conocimiento sobre la fisiología del dolor ha permitido agregar más recursos terapéuticos a los actualmente disponibles, actuando con diferentes fármacos en diversos puntos de las vías nociceptivas (Figura 3). Así, hemos podido mejorar el tratamiento del dolor con una disminución en los efectos adversos, lo que constituye la base del desarrollo de la analgesia multimodal⁴⁰.

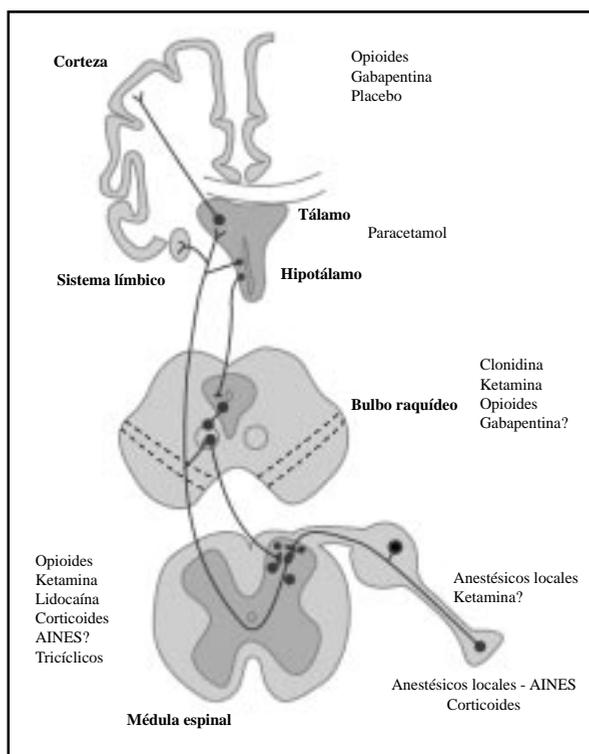


Figura 3. La analgesia multimodal se basa en el uso de diversas drogas que actúan a diferentes niveles a lo largo de las vías del dolor. Una vez identificados los mecanismos más importantes en el dolor de un paciente en particular, se debe planificar un enfrentamiento dirigido a estos factores, en los niveles correspondientes. Modificado de Kehlet H. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 2006; 367: 1618-25.

REFERENCIAS

1. Apfelbaum JL. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg* 2003; 97: 534-40.
2. Dolin SJ. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. *Br J Anaesth* 2002; 89: 409-23.
3. Apfel C, Korttila K, Abdalla M, Kerger H, Turan A. A Factorial Trial of Six Interventions for the Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting. *NEJM* 2004; 350 (24): 2441-51.
4. Macrae WA. Chronic pain after surgery. *Br J Anaesth* 2001; 87: 88-98.
5. Kehlet H. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 2006; 367: 1618-25.
6. Wilder-Smith OHG. Postoperative Hyperalgesia Its Clinical Importance and Relevance. *Anesthesiology* 2006; 104: 601-7.
7. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 2006; 367: 1618-25.
8. Petrenko A, Yamakura T, Baba H, Shimoji K. The Role of N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) Receptors in Pain: A Review. *Anesth Analg* 2003; 97: 1108-16.
9. Luginbühl M. Modulation of Remifentanyl-Induced Analgesia, Hyperalgesia, and Tolerance by Small-Dose Ketamine in Humans. *Anesth Analg* 2003; 96: 726-32.
10. Schulte H. The Synergistic Effect of Combined Treatment with Systemic Ketamine and Morphine on Experimentally Induced Windup-Like Pain in Humans. *Anesth Analg* 2004; 98: 1574-80.
11. Woolf CJ. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-d-aspartic acid receptor activation: implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain* 1991; 44: 293-9.
12. Kissin I. The effect of ketamine on opioid-induced acute tolerance: can it explain reduction of opioid consumption with ketamine-opioid analgesic combinations? *Anesth Analg* 2000; 91: 1483-8.
13. Celerier E. Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats: preventive effect of ketamine. *Anesth* 2000; 92: 465-72.
14. Laulin JP, Maurette P, Corcuff JB et al. The role of ketamine in preventing fentanyl-induced hyperalgesia and subsequent acute morphine tolerance. *Anesth Analg* 2002; 94: 1263-9.
15. Koppert W. A New Model of Electrically Evoked Pain and Hyperalgesia in Human Skin. *Anesth* 2001; 95: 395-402.
16. Gottrup H. Differential effects of systemically administered ketamine and lidocaine on dynamic and static hyperalgesia induced by intradermal capsaicin in humans. *BJA* 2000; 84: 155-62.
17. Bell RF, Dahl JB. Peri-operative ketamine for acute postoperative pain: a quantitative and qualitative systematic review (Cochrane review). *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 1405-28.

18. De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H. 'Balanced analgesia' in the perioperative period: is there a place for ketamine? *Pain* 2001; 92: 373-80.
19. Graubard DJ. One Year's Experience with Intravenous Procaine. *Anesth Analg* 1948; 27: 222-6.
20. Rowlingson JC. Lidocaine as an analgesic for experimental pain. *Anesthesiology* 1980; 52: 20-2.
21. Wallace MS. Concentration-effect relations for intravenous lidocaine infusions in human volunteers: effects on acute sensory thresholds and capsaicin-evoked hyperpathia. *Anesthesiology* 1997; 86: 1262-72.
22. Dirks J. The Effect of Systemic Lidocaine on Pain and Secondary Hyperalgesia Associated with the Heat/Capsaicin Sensitization Model in Healthy Volunteers *Anesth Analg* 2000; 91: 967-72.
23. Koppert W. Low-dose lidocaine suppresses experimentally induced hyperalgesia in humans. *Anesthesiology* 1998; 89: 1345-53.
24. Kawamata W. Experimental incision-induced pain in human skin: effects of systemic lidocaine on flare formation and hyperalgesia. *Pain* 2002; 100: 877-97.
25. Holthusen H. Effect of pre- or post-traumatically applied i.v. lidocaine on primary and secondary hyperalgesia after experimental heat trauma in humans. *Pain* 2000; 88: 295-302.
26. Birch K. Effect of iv Lignocaine on Pain and the Endocrine Metabolic Responses after Surgery. *Br J Anesth* 1987; 59: 721-4.
27. Cassuto J. Inhibition of Postoperative Pain by Continuous low-dose Intravenous Infusion of Lidocaine. *Anesth Analg* 1985; 64: 971-4.
28. Groudine S. Intravenous Lidocaine Speeds the Return of Bowel Function, Decreases Postoperative Pain, and Shortens Hospital Stay in Patients Undergoing Radical Retropubic Prostatectomy *Anesth Analg* 1998; 86: 235.
29. Koppert W. Perioperative Intravenous Lidocaine Has Preventive Effects on Postoperative Pain and Morphine Consumption After Major Abdominal Surgery *Anesth Analg* 2004; 98: 1050-5.
30. Kaba A. Intravenous Lidocaine Infusion Facilitates Acute Rehabilitation after Laparoscopic Colectomy. *Anesth Analg* 2007; 106: 11-8.
31. Rowbotham DJ. Gabapentin: a new drug for postoperative pain? *Brit J Anaesth* 2006; 96 (2): 152-5.
32. G.D. Iannetti. Pharmacological modulation of pain-related brain activity during normal and central sensitization states in humans. *PNAS* 2005; 102(50): 18195-200.
33. Eckhardt K. Gabapentin Enhances the Analgesic Effect of Morphine in Healthy Volunteers. *Anesth Analg* 2000; 91: 185-91.
34. Werner, M. Effects of gabapentin in acute inflammatory pain in humans. *Reg Anesth Pain Med* 2001; 26: 322-8.
35. Stanfa L. Gabapentin, ineffective in normal rats, markedly reduces C-fibre evoked responses after inflammation. *NeuroReport* 1997; 8: 587-90.
36. Dirks J. Gabapentin Suppresses Cutaneous Hyperalgesia following Heat-Capsaicin Sensitization. *Anesth Analg* 2002; 97: 102-7.
37. Gustorff B. The Effects of Remifentanyl and Gabapentin on Hyperalgesia in a New Extended Inflammatory Skin Pain Model in Healthy Volunteers. *Anesth Analg* 2004; 98: 401-7.
38. Kok-Yuen Ho. Gabapentin and postoperative pain – a systematic review of randomized controlled trials. *Pain* 2006; 126: 91-101.
39. Fassoulaki A., Triga A., Melemini A., Sarantopoulos C. Multimodal Analgesia with Gabapentin and Local Anesthetics Prevents Acute and Chronic Pain After Breast Surgery for Cancer. *Anesth Analg* 2005; 101: 1427-32.
40. Dahl V. Non-opioid postoperative analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 1191-203.