

Analgesia postoperatoria con infiltración de anestésico local en la herida quirúrgica

S. López Álvarez, M. Zaballos García¹, P. Diéguez García² y B. García Iglesias

Hospital Abente y Lago. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña. ¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. ²Grupo Hospitalario Modelo. A Coruña

López Álvarez S, Zaballos García M, Diéguez García P, García Iglesias B. Analgesia postoperatoria con infiltración de anestésico local en la herida quirúrgica. *Cir May Amb* 2008; 13: 60-66.

INTRODUCCIÓN

Un adecuado control del dolor agudo postoperatorio (DAP) constituye un buen indicador de calidad asistencial. Para los pacientes es fundamental una buena analgesia postquirúrgica, de hecho en las encuestas de satisfacción lo sitúan como prioritario, por delante de las molestias de garganta o de las náuseas y vómitos postoperatorios (1). El tratamiento insuficiente del DAP es un problema bien documentado, que persiste a pesar de los avances en los conocimientos científicos sobre fisiopatología del dolor, la introducción de nuevos fármacos o el empleo de técnicas multimodales.

Cuantificar la incidencia del DAP resulta difícil debido a la gran cantidad de procedimientos quirúrgicos existentes, la diversidad metodológica entre los estudios y las técnicas anestésico-analgésicas empleadas en los diferentes hospitales. No obstante, la mayoría de los autores coincide en señalar incidencias elevadas, oscilando desde un 30 a un 86%, de los pacientes que presentan dolor de moderado a severo en el periodo postoperatorio (2). En procedimientos ambulatorios los diferentes estudios cifran la incidencia de dolor mode-

rado-severo, en la primeras 24 horas tras el alta, entre un 25-30% (3,4).

Un insuficiente control del dolor afecta al estado físico (repercusiones hemodinámicas, ventilatorias, hormonales, inmunológicas) y emocional (ansiedad, depresión) del paciente y tiene importantes repercusiones en la calidad asistencial y en los costes hospitalarios.

Las evidencias científicas apoyan la utilización de técnicas analgésicas multimodales o balanceadas (5), pero no es suficiente, es necesario establecer pautas según el tipo de procedimiento, técnica anestésica, técnica quirúrgica y las opciones de seguimiento postoperatorio (6).

La utilización de anestésicos locales (AL) a nivel incisional, perineural o intraarticular son técnicas que se están empleando de forma creciente en los últimos años para el manejo del dolor en pacientes hospitalizados y en aquellos intervenidos de forma ambulatoria (7). Desde un punto de vista teórico, la administración de AL en la herida quirúrgica es una de las terapias más racionales para producir una barrera entre las aferencias nociceptivas. Así pues, facilita un control del dolor y la respuesta al estrés quirúrgico, limitando así el riesgo secundario de disfunción de órganos y morbilidad.

La administración de un bolo único de AL en la herida quirúrgica es un componente importante de las técnicas multimodales, aunque no suficiente, como se demostró en una revisión sistemática realizada en cirugía abdominal y en laparoscopia (8). Tiene un efecto limitado en el tiempo y, con el fin de prolongar la analgesia, se han desarrollado otras técnicas. La inserción de un catéter multiperforado al finalizar la cirugía, tanto para administración continua o intermitente de AL en los primeros días del postoperatorio, resulta una estrategia especialmente atractiva. El empleo de catéteres multiperforados por su simplicidad, bajo coste, seguridad y efectividad clínica es beneficioso en todos los pacientes que no presenten contraindicación para su utilización (7).

Correspondencia: S. López Álvarez. Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Unidad de Cirugía Sin Ingreso. Hospital Abente y Lago. Complejo Hospitalario Juan Canalejo. Rúa General Sir Jonh Moore, 6. 15002 A Coruña. e-mail: slopezal@mundo-r.com

HISTORIA

La infiltración de la herida quirúrgica por parte del cirujano ha sido previamente evaluada como un buen método para el alivio del dolor (7-9). Diferentes estudios muestran una reducción del dolor y un ahorro del consumo de opioides tras cirugía de vesícula (10), hernia inguinal (11), mama (12), anorrectal (13), ortopédica (14) y ginecológica (15). Sin embargo, una revisión sistemática en la que se incluyeron 90 estudios, publicada en 1998 por Moiniche, confirmó la eficacia analgésica en algunos procedimientos quirúrgicos, pero no en su totalidad (8).

Hace 10 años Rawal utilizó un sistema de infusión con AL para analgesia postoperatoria después de cirugía ambulatoria. Publicó dos series de 70 y 149 pacientes donde, a través de un catéter colocado en diferentes localizaciones (herida quirúrgica, vaina del plexo braquial e incluso intraarticular), los pacientes se autoadministraron bolos utilizando sistemas de infusión elastoméricos. En ambas series, la analgesia obtenida en más del 85% de los pacientes fue buena o excelente (16).

El primero en publicar la administración de una solución de AL a través de una sonda de irrigación en la herida quirúrgica fue Capelle (17) en 1936. Años más tarde, Blades (18) describe la administración de AL como método de control del DAP, pero no será hasta la década de los 80 cuando surge un renovado interés por esta práctica analgésica (19,20).

SEGURIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN DE ANESTÉSICOS LOCALES

La toxicidad sistémica está en relación con altas concentraciones de fármaco en el torrente sanguíneo. La concentración plasmática es dosis-dependiente y para la mayoría de los AL existe una relación lineal entre dosis y concentración. Los órganos diana de la toxicidad sistémica son fundamentalmente el SNC y el sistema cardiovascular. La toxicidad clínicamente se suele manifestar mediante síntomas neurológicos que preceden a los cardiovasculares, siendo menores los niveles plasmáticos de anestésico que producen toxicidad neurológica que los implicados en la toxicidad cardiovascular (21,22).

La cardiotoxicidad de los AL de acción prolongada es universalmente conocida. Está documentado que la bupivacaína produce toxicidad cardiovascular por varios mecanismos tanto neurales (desequilibrio en la inervación autonómica e inhibición de los reflejos simpáticos), miocárdicos directos, destacando sus efectos inotrópicos negativos, como en electrofisiología, donde son especialmente intensos, produciendo un bloqueo del sistema de conducción y el potencial desarrollo de arritmias malignas (22,23).

Determinadas condiciones favorecen la cardiotoxicidad: niveles tóxicos sanguíneos por sobredosificación o inyección intravascular inadvertida, edades extremas,

eventos de hipercapnia, hipoxia, acidosis e hipotermia entre otras. Además existen situaciones en las cuales el anestésico puede ser absorbido con demasiada rapidez y esto puede suceder cuando administramos el anestésico en bolo o en infusión continua en la herida quirúrgica. La absorción depende fundamentalmente de la vascularización del lugar de inyección, de las características fisicoquímicas (liposolubilidad, pKa), de la distribución del coeficiente de solubilidad y de la capacidad de unión a las proteínas plasmáticas. El metabolismo y la eliminación del fármaco están íntimamente relacionados con el tipo de AL: éster o amida.

Todos los preparados comerciales disponibles actualmente son mezclas racémicas, salvo la levobupivacaína y la ropivacaína. Una mezcla racémica es aquella que contiene la misma cantidad de ambos enantiómeros (24). La estereoisomería la presentan todos los compuestos que poseen un átomo de carbono asimétrico. Los enantiómeros son estereoisómeros que son imágenes especulares y tienen las mismas características químicas pero distintas propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas. Debido a las propiedades que poseen los enantiómeros para desviar la luz polarizada en un plano, también se les denomina isómeros ópticos. Basándose en la dirección de esta rotación se les nombra D, "+", o dextrógiro si es en sentido horario y L, "-", o levógiro cuando es en sentido antihorario.

Los isómeros ópticos poseen las mismas propiedades físicas y liposolubilidad, de ahí que la diferencia de potencia observada parezca estar ligada a la capacidad de abrir el canal de K⁺ actuando sobre una proteína. Como norma general la forma L es menos tóxica y posee mayor duración de acción (25-27). Alberg fue el primero en observar que el estereoisómero L de la mezcla racémica bupivacaína (levobupivacaína) es menos tóxico que el estereoisómero D (27). La ropivacaína y la levobupivacaína están compuestas únicamente por isómeros L, intentado aprovechar la mayor potencia y menor toxicidad. Los estudios de toxicidad avalan esta afirmación, sin embargo referente a la potencia, los estudios demuestran que la levobupivacaína (isómero L) tiene una potencia levemente inferior que la mezcla racémica (D y L bupivacaína).

Conocer las curvas dosis-respuesta para mantener el equilibrio entre seguridad y potencia es importante, porque podemos saber la eficacia, la potencia y la seguridad de los AL.

Bardsley y cols. comprobaron que la administración endovenosa, en voluntarios sanos, de levobupivacaína se asoció con menos efectos en la función cardiovascular (en especial en el inotropismo) que la bupivacaína racémica (28). Actualmente la mayoría de los casos clínicos reportados en relación a la toxicidad de la levobupivacaína han observado alteraciones neurológicas tras la inyección accidental endovenosa (29-31).

Algo parecido sucede con la ropivacaína, los estudios realizados con dosis intravenosas de este AL en voluntarios sanos, para comparar la toxicidad aguda de ropiva-

caína frente a bupivacaína, demostraron que la ropivacaína es bien tolerada y presenta un potencial tóxico sobre el SNC y cardiovascular menor (32-35).

En resumen, mientras la bupivacaína ha dado lugar a paradas cardíacas irreversibles (23), los casos comunicados con levobupivacaína y ropivacaína pudieron ser reanimados satisfactoriamente (35). Así se desprende de los informes de Ruetsch del uso de ropivacaína en bloqueo ciático (36) y de Pirotta de levobupivacaína en bloqueo del plexo braquial (30).

La búsqueda de nuevos fármacos con mayor perfil de seguridad (formas quirales) favorece la introducción en la práctica clínica de sustancias con las mismas propiedades químicas, pero diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas (25,26,37). Los estudios clínicos que comparan efectos cardiovasculares y neurológicos inducidos por infusión endovenosa de levobupivacaína y ropivacaína en voluntarios sanos no encontraron diferencias (31,32). Ambos fármacos presentan una eficacia clínica semejante, sin embargo la levobupivacaína es más potente y el perfil de seguridad de un fármaco debe valorarse comparando índices terapéuticos (margen entre dosis tóxica y terapéutica), por tanto, los resultados de los estudios de toxicidad deben considerarse junto a la potencia (26). Ambos anestésicos muestran perfiles de seguridad superponibles, sin embargo, debido a que la levobupivacaína es más potente que la ropivacaína, su margen de seguridad es mayor.

ESTUDIOS CLÍNICOS RECIENTES MÁS RELEVANTES

El auge de esta modalidad analgésica es indiscutible, como se demuestra en diferentes estudios publicados en los últimos años (38-46). Las ventajas derivadas de su simplicidad, seguridad y bajo coste se suman a los efectos beneficiosos en la calidad de la analgesia y disminución de consumo de opiáceos, facilitando la movilización y la rehabilitación del paciente. El éxito ha sido debido al desarrollo de AL de larga duración, a las mejoras tecnológicas en el diseño de los catéteres, la comercialización de bombas elastoméricas con mayor seguridad y al progreso en las técnicas de analgesia regional controlada por el paciente.

Los estudios realizados muestran una gran heterogeneidad, siendo escasos los ensayos clínicos controlados. Los estudios realizan comparaciones de innumerables cuestiones, como: dosis únicas de anestésico frente a placebo, eficacia de catéteres insertados en diversas localizaciones anatómicas (subcutáneo, subfascial, suprafascial, submuscular, supraperiosticos, intraarticulares), utilización de diversas pautas de analgesia, distintos anestésicos locales entre sí, utilización de infusión continua del AL vs. "a demanda", asociación o no de otros fármacos (opioides, AINE), entre otros. La cantidad de estudios sobre este tema hace que los resultados en cuanto a

la eficacia analgésica de los catéteres en la infiltración de la herida quirúrgica sean contradictorios. En muchos de ellos, además, no se evalúa la relación riesgo-beneficio de esta modalidad analgésica.

En el año 2006 Liu y cols. realizaron una revisión sistemática de los estudios clínicos controlados y randomizados realizados hasta esa fecha, valorando la eficacia de la administración de AL a través de catéteres colocados en la herida quirúrgica (47). Utilizando criterios de inclusión y exclusión muy estrictos, englobaron 44 estudios (2.141 pacientes) para el análisis cuantitativo (metaanálisis) y 51 (2.407 pacientes) para la revisión cualitativa.

El metaanálisis incluyó 14 estudios de cirugía cardiotorácica, 12 de cirugía ortopédica, 11 de cirugía general y 7 de cirugía urológica-ginecológica; y en todos ellos se demuestra un descenso del dolor evaluado mediante la escala visual analógica tanto en reposo como en movimiento. La revisión cualitativa engloba 14 estudios en procedimientos de cirugía cardiotorácica (565 pacientes), 12 de cirugía general (654 pacientes), 9 de cirugía urológica-ginecológica (505 pacientes) y 16 de cirugía ortopédica (683 pacientes).

En ambas revisiones se demuestra una disminución en el consumo de opioides y en la incidencia de náuseas y/o vómitos postoperatorios, especialmente en la cirugía general y ginecológico-urinaria, junto al aumento de la satisfacción de los pacientes en todos los subgrupos. Se observa también la reducción en un día de la estancia hospitalaria, lo que avala la eficacia analgésica de la técnica, en una gran variedad de procedimientos quirúrgicos, independientemente del AL utilizado y de la localización del catéter. Asimismo llama la atención, en el citado metaanálisis, que el subgrupo de cirugía ortopédica es el que presenta un grado de satisfacción de los pacientes más elevado (92% en el grupo catéter continuo frente al 27% en el grupo placebo) y en la revisión cualitativa en el subgrupo de cirugía general existe una gran variabilidad en los resultados de los parámetros medidos para la cirugía de hernia inguinal realizada en cirugía ambulatoria.

La incidencia de fallo técnico global en el conjunto de los estudios analizados fue del 1% y en ningún estudio se reflejaron complicaciones de toxicidad y tampoco fue diferente la tasa de infecciones entre el grupo activo y el grupo control. Estos hallazgos probablemente guardan relación con las propiedades bacteriostáticas y antimicrobianas descritas de los anestésicos locales (48-50).

Con posterioridad a este metaanálisis, se han publicado estudios en procedimientos quirúrgicos que abarcan tanto la cirugía con ingreso como la ambulatoria, utilizando diferentes fármacos y objetivos (51-55). El análisis de los mismos no permite establecer recomendaciones con elevado nivel de evidencia científica, siendo necesarios más estudios para tal finalidad.

En un estudio randomizado y doble ciego, realizado en cirugía de colon (56), la administración en el espacio preperitoneal de una infusión continua de AL a una concen-

tracción al 0,2% durante 48 h mejoró la calidad de la analgesia, disminuyó el consumo de opioides y la satisfacción del paciente, y sobre todo favoreció la recuperación de la función gastrointestinal y redujo la duración de la hospitalización (115 frente a 147 h en el grupo placebo).

Otro estudio en cirugía de colon (57), que incluía a un total de 326 pacientes randomizados en dos grupos con y sin catéter en la herida quirúrgica, no encontró diferencias significativas en el consumo de morfina y grado de dolor en reposo, encontrando diferencias en el dolor al movimiento, pero que fueron significativas sólo en las primeras 24 h postcirugía. Tampoco la utilización de catéter acortó la estancia hospitalaria, el íleo postoperatorio, la incidencia de náuseas, ni la movilidad del paciente. La principal diferencia entre ambos estudios radica en la localización del catéter, en el primero se insertó a nivel preperitoneal y en el segundo a nivel subcutáneo (entre la fascia y la piel). El componente de dolor somático en este tipo de intervención deriva del músculo, la piel, la fascia y los tejidos subcutáneos. Con el catéter preperitoneal el agente anestésico se distribuye en planos más profundos de la pared abdominal, incluyendo el peritoneo, con el posible efecto beneficioso en el íleo postoperatorio, mientras que en la ubicación del catéter a nivel subcutáneo, el anestésico se distribuye en planos más superficiales, limitando sus efectos analgésicos.

La localización ideal del catéter es un tema no resuelto. En otro estudio randomizado en un número limitado de pacientes sometidos a cirugía abdominal (58), no se objetivaron diferencias en la calidad analgésica, consumo de morfina ni en el pico máximo espiratorio, cuando el catéter se insertaba en la vaina posterior del recto. Sin embargo, en cirugía de apendicetomía (59) la administración de AL a través de un catéter insertado preperitoneal redujo el nivel de dolor en relación al grupo control, con disminución de consumo de fármacos de rescate y sin diferencias en los efectos adversos.

Los resultados favorables en otras cirugías con mayor o menor complejidad, como en la reconstrucción con injerto musculocutáneo del recto abdominal, como alternativa al bloqueo paravertebral en cirugía de mastectomía radical, en artroplastia de rodilla y de cadera como alternativa a las técnicas epidurales, y los ya conocidos en cirugías como la de hernia inguinal y colecistectomía siguen probando la efectividad de esta modalidad analgésica (39,40,55,60-65).

No sólo se está investigando a través de estos catéteres la eficacia de soluciones de AL, sino también otros agentes como los AINE. En un interesante estudio realizado en 92 pacientes intervenidos de cesárea (66), se administró diclofenaco (300 mg en 240 ml durante 48 h) a través de un catéter insertado a nivel suprafascial, comparándose con la administración de AL y con un grupo control al que se administró salino. Tanto en el grupo control como el grupo ropivacaína se administró diclofenaco intravenoso cada 12 h. Los resultados mostraron un ahorro en el consumo de morfina a las 12, 24 y 48 h para el grupo de

perfusión de diclofenaco y ropivacaína en la herida en comparación con el grupo control, así como el grado de dolor en reposo y movimiento. No hubo diferencias entre los grupos en la duración del íleo postoperatorio, tolerancia oral, estancia hospitalaria ni en la incidencia de efectos adversos. Este estudio ha sido considerado como uno de los más relevantes publicados en la revista *Anesthesiology* durante el año 2007, por la innovación que representa en el tratamiento del DAP (67).

SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN DE ANALGESIA CONTINUA Y RITMOS DE INFUSIÓN MÁS ADECUADOS

Los beneficios de la administración de analgesia continua tanto en el ámbito hospitalario como domiciliario son bien conocidos (mejor control del dolor dinámico, menor número de efectos adversos y mayor grado de satisfacción de los pacientes). Sin embargo, la administración domiciliar requiere una indicación clara sobre cuáles son los procedimientos quirúrgicos que se pueden beneficiar de ella y una cuidadosa selección del paciente con unos criterios adecuados (68).

Conseguir una analgesia prolongada después de la agresión quirúrgica es un reto importante para los profesionales sanitarios. No sólo es necesario seleccionar el catéter más adecuado, el que mejor se adapta al procedimiento quirúrgico, sino también es crucial un sistema de infusión eficaz, seguro y cómodo para el paciente (Tabla I).

TABLA I

CARACTERÍSTICAS DE UNA BOMBA DE PERFUSIÓN

Ligera y cómoda de llevar
Facilidad de manejo por parte del paciente o de su cuidador
Posibilidad de administrar bolos de PCRA (<i>Patient Control Regional Analgesia</i>)
Adecuación a las necesidades analgésicas
Tiempo de perfusión ajustado a las necesidades del paciente
Capacidad suficiente para el anestésico local requerido
Posibilidad de reprogramación para ajustarse a los requerimientos de analgesia
Adecuación entre la dosis programada y la administrada
Constancia en la perfusión
Menor coste posible

Varias publicaciones comparan la eficacia, la seguridad y el grado de satisfacción de los pacientes con bombas elastoméricas frente a los dispositivos de infusión electrónicos. Las bombas elastoméricas son mecanismos seguros para la perfusión de fármacos analgésicos en el

paciente y son fáciles de utilizar, ya que no requieren de ningún cuidado. Sawaki en 1992 en un estudio concluyó que los sistemas de infusión no electrónicos (elastoméricos) están asociados a menores errores de programación y producen mayor satisfacción a pacientes y enfermeras (69). Posteriormente Capdevila y cols. realizaron un estudio randomizado comparando la eficacia de tres modelos diferentes de bombas elastoméricas frente a las electrónicas (70). Estos autores evaluaron las características de puesta en marcha, ajustes, ergonomía y disponibilidad para la analgesia postoperatoria y registraron el grado de satisfacción del paciente con el dispositivo y los problemas técnicos que se producían. Los resultados obtenidos demostraron que la bomba elastomérica era tan efectiva como las electrónicas en cuanto al alivio del dolor postoperatorio y se objetivaron menos problemas técnicos y un mayor grado de satisfacción por parte del paciente.

En la actualidad existen diferentes tipos de dispositivos no electrónicos, con capacidad de reprogramar la velocidad de perfusión de una manera sencilla y de administrar bolos de PCRA, características importantes a la hora de elegir un mecanismo de perfusión más adecuado para el paciente.

En cuanto a cuál es el *ritmo de infusión más adecuado*, las evidencias según los estudios disponibles y la opinión de expertos sugieren que la opción más adecuada parece ser la perfusión continua a dosis bajas con posibilidad de bolos de PCRA (71,72). Este régimen disminuye el consumo de fármacos hasta en un 32% cuando se compara con la perfusión continua, sin disminuir la calidad de la analgesia ni el grado de satisfacción del paciente.

FUTURO DE LOS CATÉTERES INCISIONALES PARA ANALGESIA POSTOPERATORIA

En la actualidad, existe ya una confirmación de que los catéteres situados en la herida quirúrgica aportan beneficios y seguridad como técnica analgésica en el postoperatorio de múltiples intervenciones quirúrgicas (42,47,59, 66,68).

Indudablemente seguimos teniendo preguntas que aún permanecen sin resolver en los estudios publicados: ¿cuál es la concentración y el volumen óptimo de fármaco a administrar?, ¿cuál es la localización más recomendable del catéter para cada procedimiento quirúrgico?, ¿cuál es la duración de la infusión más apropiada tras la cirugía?, ¿qué AL ofrece el mejor perfil de seguridad para administrar durante periodos prolongados en la herida quirúrgica?, ¿existen fármacos alternativos a los AL?

Es preciso, pues, en los próximos años el estudio comparativo de las técnicas analgésicas de referencia con respecto a este tipo de catéteres para demostrar su papel en cada tipo de cirugía. Se deberán establecer, por tanto, unas indicaciones claras para su empleo. Creemos que supondrán una alternativa eficaz, en cirugías mayores, a técnicas analgésicas postoperatorias como son la analge-

sia epidural y los bloqueos nerviosos periféricos, sobre todo en aquellos casos en los que, debido a la complejidad del empleo de las técnicas analgésicas citadas, no sea posible, por ejemplo, en ancianos en los que su columna vertebral dificulte la realización de una técnica epidural.

Los catéteres incisionales muestran una tasa baja de complicaciones. De hecho, su principal problema radica en la toxicidad directa de los AL en el tejido circundante. En la experiencia clínica se sabe que la miotoxicidad es rara. En este punto, quizá tenga importancia el tipo de anestésico y su concentración. Los autores creemos que son necesarios estudios comparativos de nuevos AL como la levobupivacaína con respecto a los ya estudiados como la bupivacaína y la ropivacaína.

Hemos de aceptar que hasta ahora ninguna técnica analgésica resuelve completamente todos los objetivos de eficacia óptima: ausencia de efectos secundarios, bajo coste, aceptación por el paciente y mejoría de la recuperación de paciente. Estos catéteres representan un arma terapéutica dentro del arsenal a emplear para el control del DAP. Su bajo coste, su seguridad y eficacia corroboran su utilización. Consideramos que en el futuro serán ampliamente empleados como alternativa a otras medidas terapéuticas de primer nivel, en un ámbito de analgesia multidisciplinar.

BIBLIOGRAFÍA

- Jenkins K, Grady D, Wong J, Correa R, Armanious S, Chung F. Post-operative recovery: Day surgery patients' preferences. *Br J Anaesth* 2001; 86 (2): 272-4.
- 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.
- McGrath B, Elgendy H, Chung F, Kamming D, Curti B. Thirty percent of patients have moderate to severe pain 24 hr after ambulatory surgery: A survey of 5,703 patients. *Can J Anaesth* 2004; 51 (4): 886-91.
- Mattila K, Toivonen J, Janhunen L, Rosenberg PH, Hynynen M. Postdischarge symptoms after ambulatory surgery: First-week incidence, intensity, and risk factors. *Anesth Analg* 2005; 101 (6): 1643-50.
- Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg* 2002; 183 (6): 630-41.
- Kehlet H. Procedure-specific postoperative pain management. *Anesthesiol Clin North America* 2005; 23 (1): 203-10.
- Rawal N. Ambulatory wound and intra-articular infusions. In: Steele S, Nielsen KC, Klein SM, editors. *Ambulatory anaesthesia: Perioperative analgesia*. McGraw Hill; 2005. p. 503-18.
- Moiniche S, Mikkelsen S, Wetterslev J, Dahl JB. A qualitative systematic review of incisional local anaesthesia for postoperative pain relief after abdominal operations. *Br J Anaesth* 1998; 81 (3): 377-83.
- Rowlingson JC. How can local anesthetic in the wound not help? *Anesth Analg* 2001; 92 (1): 3-4.
- Moss G. Discharge within 24 hours of elective cholecystectomy. The first 100 patients. *Arch Surg* 1986; 121 (10): 1159-61.
- McLoughlin J, Kelley CJ. Study of the effectiveness of bupivacaine infiltration of the ilioinguinal nerve at the time of hernia repair for post-operative pain relief. *Br J Clin Pract* 1989; 43 (8): 281-3.
- Owen H, Galloway DJ, Mitchell KG. Analgesia by wound infiltration after surgical excision of benign breast lumps. *Ann R Coll Surg Engl* 1985; 67 (2): 114-5.
- Pryn SJ, Crosse MM, Murison MS, McGinn FP. Postoperative analgesia for haemorrhoidectomy. A comparison between caudal and lo-

- cal infiltration. *Anaesthesia* 1989; 44 (12): 964-6.
14. Bourne MH, Johnson KA. Postoperative pain relief using local anesthetic instillation. *Foot Ankle* 1988; 8 (6): 350-1.
 15. Alessandri F, Lijoi D, Mistrangelo E, Nicoletti A, Ragni N. Effect of presurgical local infiltration of levobupivacaine in the surgical field on postsurgical wound pain in laparoscopic gynecological surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85 (7): 844-9.
 16. Rawal N, Axelsoon K, Hylander J, Allvin R, Amilon A, Lidegran G, et al. Postoperative pain-controlled local anesthetic administration at home. *Anesth Analg* 1998; 86 (1): 86-9.
 17. Capelle W. Die Bedeutung des Wundschmerzes und seiner Ausschaltung für den Ablauf der Atmung bei Laparotomierten. *Dtsch Z Chirurgie* 1936; 246: 466-85.
 18. Blades B, Ford WB. A method for control of postoperative pain. *Surg Gynecol Obstet* 1950; 91 (5): 524-6.
 19. Gibbs P, Purushotham A, Auld C, Cuschieri RJ. Continuous wound perfusion with bupivacaine for postoperative wound pain. *Br J Surg* 1988; 75 (9): 923-4.
 20. Thomas DF, Lambert WG, Williams KL. The direct perfusion of surgical wounds with local anaesthetic solution: An approach to postoperative pain? *Ann R Coll Surg Engl* 1983; 65 (4): 226-9.
 21. Cox B, Durieux ME, Marcus MA. Toxicity of local anaesthetics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003; 17 (1): 111-36.
 22. Groban L. Central nervous system and cardiac effects from long-acting amide local anesthetic toxicity in the intact animal model. *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28 (1): 3-11.
 23. Mulroy MF. Systemic toxicity and cardiotoxicity from local anesthetics: Incidence and preventive measures. *Reg Anesth Pain Med* 2002; 27 (6): 556-61.
 24. Nau C, Strichartz GR. Drug chirality in anesthesia. *Anesthesiology* 2002; 97 (2): 497-502.
 25. Mather LE, Chang DH. Cardiotoxicity with modern local anaesthetics: Is there a safer choice? *Drugs* 2001; 61 (3): 333-42.
 26. Heavner JE. Local anesthetics. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007; 20 (4): 336-42.
 27. Aberg G. Toxicological and local anaesthetic effects of optically active isomers of two local anaesthetic compounds. *Acta Pharmacol Toxicol* 1972; 31 (4): 273-86.
 28. Bardsley H, Gristwood R, Baker H, Watson N, Nimmo W. A comparison of the cardiovascular effects of levobupivacaine and racibupivacaine following intravenous administration to healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46 (3): 245-9.
 29. Crews JC, Rothman TE. Seizure after levobupivacaine for interscalene brachial plexus block. *Anesth Analg* 2003; 96 (4): 1188-90.
 30. Pirotta D, Sprigge J. Convulsions following axillary brachial plexus blockade with levobupivacaine. *Anaesthesia* 2002; 57 (12): 1187-9.
 31. Stewart J, Kellett N, Castro D. The central nervous system and cardiovascular effects of levobupivacaine and ropivacaine in healthy volunteers. *Anesth Analg* 2003; 97 (2): 412-6.
 32. Casati A, Putzu M. Bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine: Are they clinically different? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2005; 19 (2): 247-68.
 33. Corcoran W, Butterworth J, Weller RS, Beck JC, Gerancher JC, Houle TT, et al. Local anesthetic-induced cardiac toxicity: A survey of contemporary practice strategies among academic anesthesiology departments. *Anesth Analg* 2006; 103 (5): 1322-6.
 34. Graf BM. The cardiotoxicity of local anesthetics: The place of ropivacaine. *Curr Top Med Chem* 2001; 1 (3): 207-14.
 35. Ludot H, Tharin JY, Belouadah M, Mazoit JX, Malinovsky JM. Successful resuscitation after ropivacaine and lidocaine-induced ventricular arrhythmia following posterior lumbar plexus block in a child. *Anesth Analg* 2008; 106 (5): 1572-4.
 36. Ruetsch YA, Fattinger KE, Borgeat A. Ropivacaine-induced convulsions and severe cardiac dysrhythmia after sciatic block. *Anesthesiology* 1999; 90 (6): 1784-6.
 37. Mazoit JX, Baujard C. Local anaesthetics: What can the pure S enantiomers contribute? *Ann Fr Anesth Reanim* 2006; 25 (4): 408-12.
 38. Rawal N. Incisional and intra-articular infusions. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2002; 16 (2): 321-43.
 39. Papagiannopoulou P, Argiriadou H, Georgiou M, Papaziogas B, Sfyra E, Kanakoudis F. Preincisional local infiltration of levobupivacaine vs. ropivacaine for pain control after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2003; 17 (12): 1961-4.
 40. Louizos AA, Hadzilia SJ, Leandros E, Kouroukli IK, Georgiou LG, Bramis JP. Postoperative pain relief after laparoscopic cholecystectomy: A placebo-controlled double-blind randomized trial of preincisional infiltration and intraperitoneal instillation of levobupivacaine 0.25%. *Surg Endosc* 2005; 19 (11): 1503-6.
 41. Kakagia D, Fotiadis S, Tripsiannis G. Levobupivacaine versus ropivacaine infiltration analgesia for mastopexy: A comparative study of 2 long-acting anesthetic drugs in infiltrative anesthesia for mastopexy. *Ann Plast Surg* 2005; 55 (3): 258-61.
 42. Rawal N. Postoperative pain treatment for ambulatory surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007; 21 (1): 129-48.
 43. Bay-Nielsen M, Klarskov B, Bech K, Andersen J, Kehlet H. Levobupivacaine vs. bupivacaine as infiltration anaesthesia in inguinal herniorrhaphy. *Br J Anaesth* 1999; 82 (2): 280-2.
 44. Kingsnorth AN, Cummings CG, Bennett DH. Local anaesthesia in elective inguinal hernia repair: A randomised, double-blind study comparing the efficacy of levobupivacaine with racemic bupivacaine. *Eur J Surg* 2002; 168 (7): 391-6.
 45. Chester JF, Ravindranath K, White BD. Wound perfusion with bupivacaine: Objective evidence for efficacy in postoperative pain relief. *Ann R Coll Surg Engl* 1989; 71: 394-6.
 46. White PF, Rawal S, Latham P. Use of a continuous local anesthetic infusion for pain management after median sternotomy. *Anesthesiology* 2003; 99: 918-23.
 47. Liu SS, Richman JM, Thirlby RC, Wu CL. Efficacy of continuous wound catheters delivering local anesthetic for postoperative analgesia: A quantitative and qualitative systematic review of randomized controlled trials. *J Am Coll Surg* 2006; 203 (6): 914-32.
 48. Sakuragi T, Ishino H, Dan K. Bactericidal activity of clinically used local anesthetics on *Staphylococcus aureus*. *Reg Anesth* 1996; 21 (3): 239-42.
 49. Feldman JM, Chapin-Robertson K, Turner J. Do agents used for epidural analgesia have antimicrobial properties? *Reg Anesth* 1994; 19 (1): 43-7.
 50. Johnson SM, Saint John BE, Dine AP. Local anesthetics as antimicrobial agents: A review. *Surg Infect* 2008; 9 (2): 205-13.
 51. Matsota P, Papageorgiou-Brousta M, Kostopanagiotou G. Wound infiltration with levobupivacaine: An alternative method of postoperative pain relief after inguinal hernia repair in children. *Eur J Pediatr Surg* 2007; 17 (4): 270-4.
 52. Ausems ME, Hulsewé KW, Hooymans PM, Hoofwijk AG. Postoperative analgesia requirements at home after inguinal hernia repair: Effects of wound infiltration on postoperative pain. *Anaesthesia* 2007; 62 (4): 325-31.
 53. Kakagia DD, Fotiadis S, Tripsiannis G, Tsoutsos D. Postoperative analgesic effect of locally infiltrated levobupivacaine in fleur-de-Lys abdominoplasty. *Anesthetic Plast Surg* 2007; 31 (2): 128-32.
 54. Singh K, Phillips FM, Kuo E, Campbell M. A prospective, randomized, double-blind study of the efficacy of postoperative continuous local anesthetic infusion at the iliac crest bone graft site after posterior spinal arthrodesis: A minimum of 4-year follow-up. *Spine* 2007; 32 (25): 2790-6.
 55. Sidropoulou T, Buonomo O, Fabbi E, Silvi MB, Kostopanagiotou G, Sabato AF, et al. A prospective comparison of continuous wound infiltration with ropivacaine versus single-injection paravertebral block after modified radical mastectomy. *Anesth Analg* 2008; 106 (3): 997-1001.
 56. Beaussier M, El' Ayoubi H, Schiffer E, Rollin M, Parc Y, Mazoit JX, et al. Continuous preperitoneal infusion of ropivacaine provides effective analgesia and accelerates recovery after colorectal surgery: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesthesiology* 2007; 107 (3): 461-8.
 57. Polglase AL, McMurrick PJ, Simpson PJ, Wale RJ, Carne PW, Johnson W, et al. Continuous wound infusion of local anesthetic for the control of pain after elective abdominal colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 2007; 50 (12): 2158-67.
 58. Padmanabhan J, Rohatgi A, Niaz A, Chojnowska E, Baig K, Woods WG. Does rectus sheath infusion of bupivacaine reduce postoperative opioid requirement? *Ann R Coll Surg Engl* 2007; 89 (3): 229-32.
 59. Ansaloni L, Agnoletti V, Bettini D, Caira A, Calli M, Catena F, et al. The analgesic efficacy of continuous elastomeric pump ropivacaine wound instillation after appendectomy. *J Clin Anesth* 2007; 19 (4): 256-63.

60. Dagtekin O, Hotz A, Kampe S, Auweiler M, Warm M. Postoperative analgesia and flap perfusion after pedicled TRAM flap reconstruction –continuous wound instillation with ropivacaine 0.2%. A pilot study. *J Plast Reconstr Anesthet Surg* 2008; In press.
61. Röstlund T, Kehlet H. High-dose local infiltration analgesia after hip and knee replacement –What is it, why does it work, and what are the future challenges? *Acta Orthop* 2007; 78 (2): 159-61.
62. Andersen LJ, Poulsen T, Krogh B, Nielsen T. Postoperative analgesia in total hip arthroplasty: A randomized double-blinded, placebo-controlled study on peroperative and postoperative ropivacaine, ketorolac, and adrenaline wound infiltration. *Acta Orthop* 2007; 78 (2): 187-92.
63. Peters CL, Shirley B, Erickson J. The effect of a new multimodal perioperative anesthetic regimen on postoperative pain, side effects, rehabilitation, and length of hospital stay after total joint arthroplasty. *J Arthroplasty* 2006; 21(6 Supl. 2): 132-8.
64. Vintar N, Pozlep G, Rawal N, Godec M, Rakovec S. Incisional self-administration of bupivacaine or ropivacaine provides effective analgesia after inguinal hernia repair. *Can J Anaesth* 2002; 49 (5): 481-6.
65. Kazmier FR, Henry SL, Christiansen D, Puckett CL. A prospective, randomized, double-blind, controlled trial of continuous local anesthetic infusion in cosmetic breast augmentation. *Plast Reconstr Surg* 2008; 121 (3): 711-5.
66. Lavand'homme PM, Roelants F, Waterloos H, De Kock MF. Postoperative analgesic effects of continuous wound infiltration with diclofenac after elective cesarean delivery. *Anesthesiology* 2007; 106 (6): 1220-5.
67. Eisenach JC, Borgeat A, Bosnjak ZJ, Brennan TJ, Kersten JR, Kochs EF, et al. 2007 in review: A dozen steps forward in Anesthesiology. *Anesthesiology* 2008; 108 (1): 149-55.
68. López Álvarez S, coordinador. Guía de práctica clínica sobre analgesia invasiva domiciliaria en cirugía ambulatoria. *Cir May Amb* 2006; 11 (4): 173-93.
69. Sawaki Y, Parker RK, White PF. Patient and nurse evaluation of patient-controlled analgesia delivery systems for postoperative pain management. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7(8): 443-53.
70. Capdevila X, Macaire P, Aknin P, Dadure C, Bernard N, López S. Patient-controlled perineural analgesia after ambulatory orthopedic surgery: A comparison of electronic versus elastomeric pumps. *Anesth Analg* 2003; 96 (2): 414-7.
71. Ilfeld BM, Thannikary LJ, Morey TE, Vander RA, Enneking FK. Popliteal sciatic perineural local anesthetic infusion: A comparison of three dosing regimens for postoperative analgesia. *Anesthesiology* 2004; 101 (4): 970-7.
72. Ilfeld BM, Morey TE, Enneking FK. Infraclavicular local anesthetic infusion: A comparison of three dosing regimens for postoperative analgesia. *Anesthesiology* 2004; 100 (2): 395-402.