

Eficacia analgésica de la infiltración incisional de ropivacaína vs ropivacaína con dexametasona en la colecistectomía laparoscópica electiva

Gerardo Evaristo-Méndez,¹ Javier Eduardo García de Alba-García,² José Ernesto Sahagún-Flores,³ Félix Antonio Ventura-Sauceda,¹ Jorge Uriel Méndez-Ibarra,¹ Rogelio Ricardo Sepúlveda-Castro¹

Resumen

Antecedentes: el dolor incisional es el principal obstáculo para la colecistectomía laparoscópica electiva ambulatoria.

Objetivo: evaluar la eficacia analgésica de la infiltración local de ropivacaína con dexametasona (Rop/Dx) en comparación con ropivacaína (Rop) sola, durante las primeras 24 horas del postoperatorio de esta cirugía.

Material y métodos: ensayo clínico aleatorizado, controlado y doble ciego, efectuado en 80 pacientes que para fines de estudio se dividieron en dos grupos. El grupo Rop (n= 40) recibió infiltración pre y post-incisional con 150 mg de ropivacaína en 8 mL de solución salina 0.9%, mientras que el grupo Rop/Dx (n= 40) recibió 150 mg de ropivacaína con 8 mg de dexametasona en 6 mL de solución salina 0.9%. La intensidad del dolor durante el reposo y el movimiento se evaluó a las 2, 4, 8, 12 y 24 horas del postoperatorio con una escala de clasificación numérica de 11 puntos. La hipótesis es que la intensidad del dolor incisional será menor en los pacientes del grupo Rop/Dx.

Resultados: las puntuaciones del dolor incisional en el grupo Rop/Dx fueron significativamente menores, comparadas con el grupo Rop, a las 12 horas ($p= 0.05$) y 24 horas ($p= 0.01$) durante el reposo y a las 12 horas ($p= 0.04$) y 24 horas ($p= 0.01$) durante el movimiento postoperatorio.

Conclusiones: la evidencia inicial es que la ropivacaína con dexametasona, por infiltración local, disminuye la intensidad del dolor incisional a partir de las 12 horas post-colecistectomía laparoscópica electiva con un buen perfil de seguridad.

Palabras claves: colecistectomía laparoscópica, dolor incisional, dexametasona.

Abstract

Background: Incisional pain is the main obstacle for elective laparoscopic cholecystectomy as an outpatient. We evaluated the analgesic efficacy of local infiltration of ropivacaine with dexamethasone (Rop/Dx), compared with ropivacaine (Rop) alone, during the first 24 hours postoperative of this surgery. Our hypothesis is that incisional pain intensity will be lower in patients of the group Rop/Dx.

Methods: In a randomized, controlled, double-blind trial clinical, 80 patients were divided into two groups. Group Rop (n= 40) received pre and post-incisional infiltration with 150 mg of ropivacaine in 8 mL of 0.9% saline, while group Rop/Dx (n= 40) received 150 mg of ropivacaine with 8 mg of dexamethasone in 6 mL of 0.9% saline. The intensity of pain at rest and movement was assessed at 2, 4, 8, 12 and 24 hours postoperatively by a numerical rating scale of 11 points.

Results: Incisional pain scores in group Rop/Dx were significantly lower, compared to the group Rop, at 12 hours ($p= 0.05$) and 24 hours ($p= 0.01$) at rest and at 12 hours ($p= 0.04$) and 24 hours ($p= 0.01$) during movement postoperatively.

Conclusions: We found initial evidence that ropivacaine with dexamethasone for local infiltration decreased incisional pain intensity after 12 hours post-elective laparoscopic cholecystectomy with a good safety profile.

Key words: Laparoscopic cholecystectomy, incisional pain, dexamethasone.

¹ Departamento de Cirugía General, Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías, ISSSTE. Zapopan, Jalisco, México.

² Unidad de Investigación Social, Epidemiológica y en Servicios de Salud, IMSS-Jalisco, México.

³ Departamento de Investigación, Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías, ISSSTE. Zapopan, Jalisco, México.

Correspondencia:

Dr. Gerardo Evaristo Méndez

Departamento de Cirugía General, Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías

Séptimo piso. Av. Soledad Orozco 203

45150 Zapopan, Jalisco, México.

Tel.: (33) 3836 0650, ext.: 146.

gevaristo5@yahoo.com.mx

Recibido: 23 de abril 2013

Aceptado: 28 de junio 2013

Introducción

En la colecistectomía laparoscópica electiva la duración de la convalecencia postoperatoria de los pacientes depende de varios factores, entre los cuales el dolor es uno de los más importantes. Sin considerar el esquema de analgésicos administrados, incluso 40% de los pacientes manifiesta dolor de moderada a severa intensidad en las primeras 24 horas posteriores a esta intervención quirúrgica, con predominio del dolor incisional, en incidencia e intensidad, en comparación con el visceral y el referido al hombro.¹

La analgesia multimodal es una de las técnicas utilizadas para tratar el dolor postoperatorio que al combinar medicamentos con efectos aditivos o sinérgicos y diferentes mecanismos de acción, no sólo mejora la eficacia de las

drogas individuales sino que también disminuye sus efectos secundarios.² Este método se ha recomendado durante la colecistectomía laparoscópica por su efectividad, aunque la bibliografía médica no permite establecer conclusiones definitivas acerca del tipo y dosis de las drogas, el momento adecuado para su administración ni su combinación ideal.³ Un componente decisivo de la analgesia multimodal en la colecistectomía laparoscópica, con el fin de disminuir la intensidad del dolor agudo en las heridas quirúrgicas, es la infiltración incisional con anestésicos locales. Sin embargo, su efecto suele estar limitado, como en el caso de la ropivacaína, a 3 ó 4 horas después de una dosis única.⁴ Puesto que la inflamación producida por la lesión tisular juega un importante papel en la generación del dolor incisional, los glucocorticoides se indican para su alivio en varios procedimientos quirúrgicos.⁵ La vía habitual de administración para aumentar la duración de la analgesia y disminuir la intensidad del dolor es intravenosa, en especial de la dexametasona, sola o como adyuvante. Sin embargo, otra ruta de aplicación, como la local, permite alcanzar acciones terapéuticas con máxima concentración en el sitio de la lesión y menor toxicidad sistémica.⁶ Puesto que aún existe la necesidad de protocolos analgésicos multimodales específicos para cada procedimiento laparoscópico,⁷ el objetivo de este estudio es evaluar si la intensidad del dolor incisional es menor posterior a la infiltración de las heridas quirúrgicas con ropivacaína más dexametasona, comparada con la obtenida con la de ropivacaína sola, durante las primeras 24 horas del postoperatorio de la colecistectomía laparoscópica electiva.

Material y métodos

Pacientes y grupos. Ensayo clínico controlado, aleatorizado y doble ciego aprobado por el Departamento de Ética de nuestro hospital. Se realizó de conformidad con los principios para la investigación en seres humanos de la Declaración de Helsinki (revisión 2008) y de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de los Estados Unidos Mexicanos. Todos los pacientes firmaron una carta de consentimiento después de ser informados de los diferentes componentes de dolor que experimentarían al finalizar la cirugía. Los criterios de inclusión comprendieron: pacientes intervenidos de colecistectomía laparoscópica electiva por colelitiasis sintomática mediante anestesia general (clase I-II de la American Society of Anesthesiologists), género masculino y femenino, ≥ 18 y < 80 años de edad y con dolor postquirúrgico incisional. Entre los principales criterios de exclusión estuvieron los pacientes que recibieron esteroides, analgésicos o que se les efectuó papilotomía endoscópica en menos de una semana antes de

la operación, con insuficiencia cardíaca, renal o hepática y planear la colecistectomía laparoscópica electiva con otro procedimiento intra-abdominal. Por protocolo institucional, la admisión hospitalaria de los pacientes se realizó la noche previa a la cirugía, los que se asignaron, poco después de la inducción de la anestesia, a uno de dos grupos mediante una lista generada por computadora de números aleatorios y un método de sobre opaco y cerrado entregado en la sala de operaciones. Entre el 8 de noviembre de 2011 y el 29 de junio de 2012, 40 pacientes recibieron, por infiltración local incisional, 150 mg de ropivacaína (7.5 mg/mL, es decir 20 mL) más 8 mL de solución salina 0.9% (grupo Rop), mientras que 40 pacientes recibieron 150 mg de ropivacaína con 8 mg de dexametasona (2 mL) más 6 mL de solución salina 0.9% (grupo Rop/Dx). En ambos grupos el volumen total de infiltración fue de 28 mL (14 mL antes de las incisiones y 14 mL al final de la cirugía en los mismos sitios).

Anestesia. No se administró pre-medicación oral previa a la colecistectomía laparoscópica y la técnica de anestesia general balanceada fue similar en todos los casos. Los pacientes fueron pre-medicados con midazolam (0.05 mg/kg) 30 minutos antes de la cirugía y posterior a la colocación de un acceso venoso periférico, que se mantuvo permeable con solución cristaloide de Ringer lactato (10-15 mL/kg). Después de colocar los instrumentos para monitoreo estándar (electrocardiografía, presión arterial no invasiva, oximetría de pulso y capnografía), se indujo anestesia intravenosa con propofol (2-2.5 mg/kg) y fentanilo (2-4 mg/kg). La intubación traqueal se facilitó con rocuronio (600 µg/kg). La anestesia se mantuvo con sevoflurano (2-3.5%) y 2-3 L/min de oxígeno al 100%. Para mantener la analgesia y la relajación muscular se administraron dosis adicionales de fentanilo (2 µg/kg/h) y rocuronio (0.2 mg/kg). Se ajustó la ventilación minuto para controlarla y mantener una P_{CO_2} al final de la espiración en 35 a 40 mmHg. Para revertir la parálisis neuromuscular al término del procedimiento quirúrgico se administraron, cuando se requirió, neostigmina (0.04 mg/kg) y atropina (100 µg/kg). Los pacientes recibieron profilaxis antibiótica con ceftriaxona (1 g) 30 minutos antes de iniciar la operación, ondansetrón (4 mg) y pantoprazol (40 mg) durante el transcurso de la misma, así como ketorolaco (30 mg) 30 minutos antes de su finalización, todos por vía intravenosa. Luego de discontinuar la anestesia y efectuar la extubación traqueal, los pacientes se transfirieron a una unidad de cuidados post-anestésicos.

Cirugía. La colecistectomía laparoscópica se efectuó con los cirujanos en posición americana y con una técnica de cuatro trocares. De acuerdo con el grupo de asignación en investigación se inyectó la mitad de la solución (14 mL en el grupo Rop y 14 mL en el grupo Rop/Dx) con la mezcla de medicamentos y solución salina contenidos en una jeringa, repartida en volúmenes iguales (3.5 mL) y antes de

realizar las incisiones en la piel y tejido subcutáneo de cada una de las cuatro zonas elegidas para la colocación de los trocares. El neumoperitoneo se produjo con CO₂ mediante aguja de Veress, con la presión intra-abdominal mantenida en 12 mmHg durante la operación. Con el paciente en posición de Trendelenburg invertida a 30° y rotado hacia su lado izquierdo, la disección de la vesícula biliar se efectuó con pinza de Maryland, tijeras o gancho laparoscópicos. Si estuvo indicado se realizó un colangiograma. Los remanentes del conducto cístico y de la arteria cística se cerraron con grapas de titanio. La vesícula biliar se exteriorizó por el puerto epigástrico. Cuando se consideró necesario se efectuó una incisión fascial de 0.5-1 cm a través de este puerto para facilitar la exteriorización de la vesícula, que no se registró sistemáticamente. En la superficie inferior del hígado se dejó un drenaje tipo Penrose a través del puerto lateral derecho de 5 mm. El drenaje se retiró, de estar indicado, a las 12-24 horas del postoperatorio. Al finalizar la cirugía se evacuó el CO₂ (para disminuir la posibilidad del dolor referido al hombro) por compresión manual del abdomen con los puertos abiertos. Antes del cierre de las heridas quirúrgicas se infiltró, con volúmenes iguales para cada una de ellas (3.5 mL), el espacio preperitoneal, músculo, fascia, tejido subcutáneo y piel con la mitad restante de la mezcla que contenía la solución salina y los medicamentos asignados (14 mL en el grupo Rop y 14 mL en el grupo Rop/Dx). Sólo las fascias en los puertos de 10 mm se cerraron con material absorbible del 0. La piel de todos los puertos se cerró con suturas simples absorbibles 3-0. La lista y claves de la aleatorización, así como las puntuaciones de la intensidad del dolor obtenidas en el postoperatorio, se entregaron al investigador principal que realizó el análisis estadístico cuando finalizó el estudio.

Curso postoperatorio. Para cada paciente se recolectaron los siguientes datos: localización del dolor abdominal antes de valorar su intensidad incisional, sexo, edad, índice de masa corporal, número de operaciones abdominales previas, tiempo quirúrgico, anestésico, de estancia hospitalaria posterior a la cirugía y cantidad de opiáceos requeridos. Las complicaciones detectadas se registraron en los 30 días del postoperatorio. La intensidad del dolor se evaluó con la Escala de Clasificación Numérica de 11 puntos (0= sin dolor y 10= el peor dolor) durante el reposo y el movimiento (pacientes de la posición supina a la de sentado), en un marco de tiempo establecido a las 2, 4, 8, 12 y 24 horas del postoperatorio (excepto durante el sueño). Como parte de un protocolo analgésico multimodal se administró ketorolaco por vía intravenosa (30 mg) cada 8 horas. Los pacientes que experimentaron dolor severo ($> 7/10$) recibieron 10 mg de nalbupina (5 mg intravenosa y 5 mg por vía subcutánea) como analgesia de rescate. En caso de náuseas o vómito se administró ondansetrón por vía intravenosa (4 mg) cada

8 horas. El alta hospitalaria de los pacientes, que nunca fue menor de 24 horas por protocolo institucional, la decidió el cirujano tratante de acuerdo con los criterios de un control satisfactorio del dolor, movilidad completa y signos vitales normales y estables. El esquema de medicamentos extra-hospitalario fue estandarizado en todos los casos, y consistió en paracetamol (500 mg vía oral) cada 6 horas y celecoxib (200 mg vía oral) cada 12 horas, ambos durante cuatro días.

Análisis estadístico. Para calcular el tamaño de la muestra se fijó un error α en 5% y la potencia ($1 - \beta$) en 80%. Inicialmente se realizó un estudio piloto con 20 pacientes no aleatorizados (10 en cada grupo), con el que se detectó, en 60% de ellos, una diferencia mínima de 1.5 en la comparación entre las medias de respuesta de los dos tratamientos en estudio y una desviación estándar de 1.7. Posteriormente se aplicó la fórmula de Lehr,⁸ con un estimado de 15% de pérdida. Se obtuvieron 30 pacientes por grupo, pero se analizaron 40 en virtud de su disponibilidad antes de terminar el periodo preestablecido para alcanzar el tamaño de la muestra. Los datos se describieron como números, proporciones (%), medianas y medias \pm desviación estándar. Las variables categóricas se analizaron con la prueba de la χ^2 de Pearson y, cuando fue apropiado, con la prueba exacta de Fisher. Para la comparación de medias y datos normalmente distribuidos se aplicó la t-Student para muestras independientes o la prueba de Welch cuando correspondió. En la comparación de medianas y datos normalmente no distribuidos se utilizó la prueba U de Mann-Whitney. Para el análisis de los datos discontinuos generados por la escala de clasificación numérica se obtuvieron gráficas dolor-tiempo de cada paciente a partir de las medidas repetidas de los intervalos establecidos (2, 4, 8, 12 y 24 horas). Posteriormente se aplicó el coeficiente de regresión estimado por mínimos cuadrados como medidas de resumen.⁹ Al final se utilizó la prueba U de Mann Whitney para comparar la significación estadística de esas medidas entre los grupos. En todos los casos se aplicaron pruebas a dos colas con una significación estadística puesta *a priori* en $p \leq 0.05$ e IC 95%. Los análisis estadísticos se realizaron con base en la "intención por tratar" de los ensayos clínicos; se utilizó un paquete estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS® 19.0; SPSS, Chicago, IL, USA) para Windows™, Microsoft Excel 2007 (Microsoft, Redmond, WA, USA) y EPIDAT versión 3.1 (Organización Panamericana para la Salud).

Resultados

Se asignaron al azar para recibir tratamiento 80 de 139 pacientes reclutados para el estudio y todos completaron el protocolo establecido (Figura 1). En ningún caso hubo in-

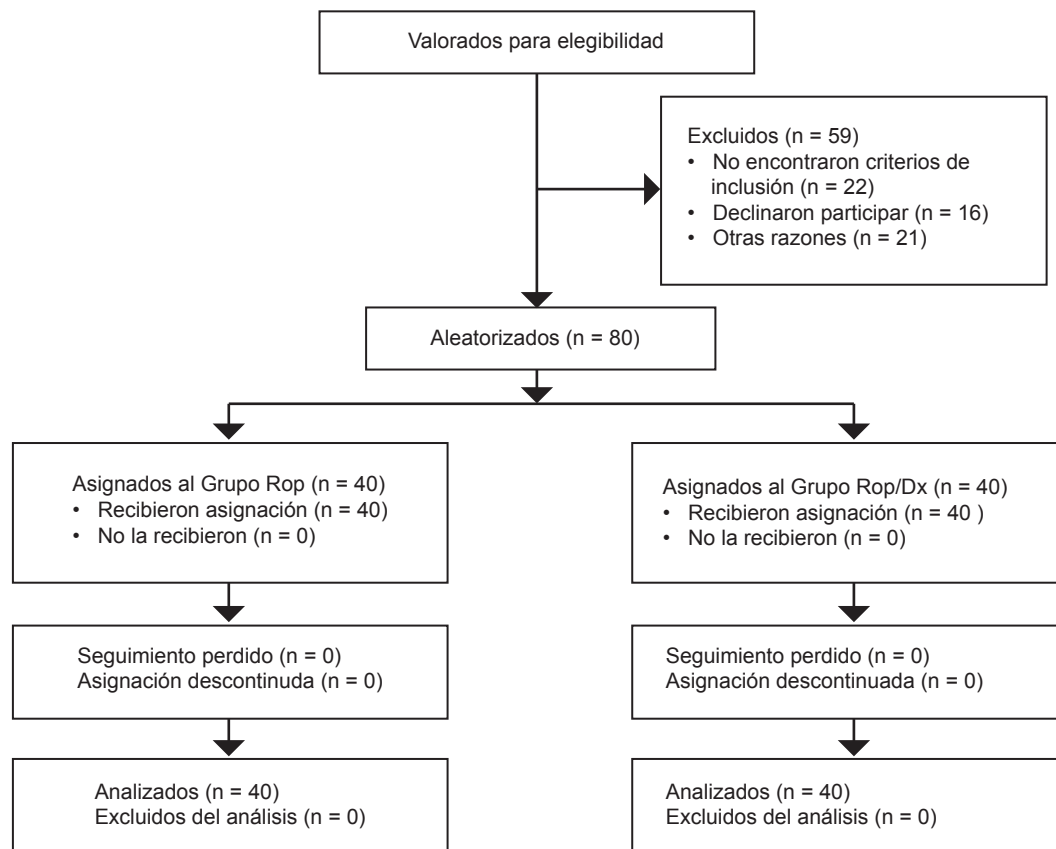


Figura 1. Diagrama CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) que ilustra el flujo de pacientes en grupos paralelos, exclusiones, aleatorización y seguimiento. Rop: ropivacaína. Dx: dexametasona.

dicación de colangiografía transoperatoria y todas las intervenciones concluyeron sin complicaciones. Los datos demográficos y peri-operatorios (Cuadro I) como edad, sexo, índice de masa corporal, número de cirugías abdominales previas, estado físico de la ASA, tiempos quirúrgico y anestésico fueron similares entre los grupos. Sólo el tiempo de estancia hospitalaria poscolecistectomía laparoscópica fue mayor, con significación estadística, en el grupo Rop comparado con el grupo Rop/Dx ($p = 0.013$; IC 95% = 0.244 – 2.006). De los 59 pacientes excluidos (Cuadro 2), las causas más frecuentes fueron: rehusar firmar el consentimiento (27%), dolor “total” (15%) o referir, predominantemente, dolor visceral (12%). La vesícula biliar escleroatrófica (3%) y la lesión de la arteria hepática propia (2%) determinaron la conversión a colecistectomía abierta por dificultades técnicas en su disección y para control adecuado de la hemorragia, respectivamente. En ambas situaciones y en los casos de conversión por tiempo quirúrgico prolongado (3%) se obtuvieron las puntuaciones de la escala de clasificación numérica pero no se incluyeron en el

análisis final del estudio y sus números de aleatorización se reasignaron.

La Figura 2 muestra los valores en medianas, obtenidas mediante medidas de resumen por coeficientes de regresión, para la intensidad de dolor incisional en reposo. No hubo diferencias significativas entre los grupos Rop y Rop/Dx a las 2 horas (escala de clasificación numérica, 4.7 vs 4.5; $p = 0.40$), 4 horas (escala de clasificación numérica, 4.4 vs 4.2; $p = 0.27$) y 8 horas del posoperatorio (escala de clasificación numérica, 3.9 vs 3.5; $p = 0.18$). Los pacientes que recibieron Rop/Dx sí tuvieron menos dolor con significación estadística, comparados con el grupo Rop, a las 12 horas (escala de clasificación numérica, 2.8 vs 3.4; $p = 0.05$) y 24 horas (escala de clasificación numérica, 0.8 vs 1.6; $p = 0.01$). Durante el movimiento (Figura 3) tampoco hubo diferencias entre los grupos Rop y Rop/Dx a las 2 horas (escala de clasificación numérica 5.6 vs 5.6; $p = 0.37$), 4 horas (escala de clasificación numérica 5.4 vs. 5.1; $p = 0.22$) y 8 horas (escala de clasificación numérica 5.0 vs 4.2; $p = 0.11$). A las 12 (escala de clasificación numérica 3.5 vs

Cuadro I. Datos demográficos y variables perioperatorias de los pacientes

Variable	Grupo Rop (n = 40)	Grupo Rop/Dx (n = 40)	Valor p	IC 95%
Edad (años) ^a	46 ± 10	45 ± 10	0.872	-4.225 – 4.975
Sexo (M/F) (n) ^b	7 / 33	4 / 36	0.330	
Peso(kg) ^a	74 ± 14	71 ± 11	0.269	-2.428 – 8.578
Talla (cm) ^a	165 ± 7	164 ± 9	0.412	-2.047 – 4.947
IMC (kg/m ²) ^a	27 ± 4	26 ± 4	0.365	-0.890 – 2.390
Estado físico ASA (I/II) ^b	23 / 17	23 / 17	1.000	
Cirugías previas (n, %) ^b	12 (30%)	12 (30%)	1.000	
Tiempo quirúrgico (min) ^a	59 ± 15	61 ± 13	0.648	-7.608 – 4.758
Tiempo anestésico (min) ^a	78 ± 19	81 ± 14	0.376	-10.845 – 4.145
Tiempo EHPO (horas) ^c	26 ± 2	25 ± 2	0.013	0.244 – 2.006

Los valores son medias ± DE y número o porcentajes de pacientes. ^a Prueba t-Student. ^b Prueba χ^2 de Pearson. ^c Prueba de Welch. Significación estadística $p \leq 0.05$. Rop: ropivacaína. Dx: dexametasona. IMC: índice de masa corporal. ASA: American Society of Anesthesiologist. EHPO: estancia hospitalaria posoperatoria.

Cuadro II. Pacientes excluidos del estudio y análisis

No encontraron criterios de inclusión	n (%)
Menores de 18 años de edad	2 (3)
Pacientes con dolor referido al hombro	4 (7)
Pacientes con dolor visceral	7 (12)
Pacientes con dolor “total”	9 (15)
Declinaron participar	
No firmaron el consentimiento	16 (27)
Otras razones	
Embarazo	1 (2)
Índice de masa corporal ≥ 35.0 kg/m ²	3 (5)
Hipertensión arterial no controlada	3 (5)
Diabetes mellitus no controlada	4 (7)
Enfermedad renal	1 (2)
Enfermedad hepática	1 (2)
Abuso de alcohol	2 (3)
Colecistectomía laparoscópica con otro procedimiento abdominal	1 (2)
Conversión a cirugía abierta por tiempo quirúrgico prolongado (más de 90 minutos)	2 (3)
Vesícula biliar escleroatrófica	2 (3)
Lesión a la arteria hepática propia	1 (2)
Total	59 (100)

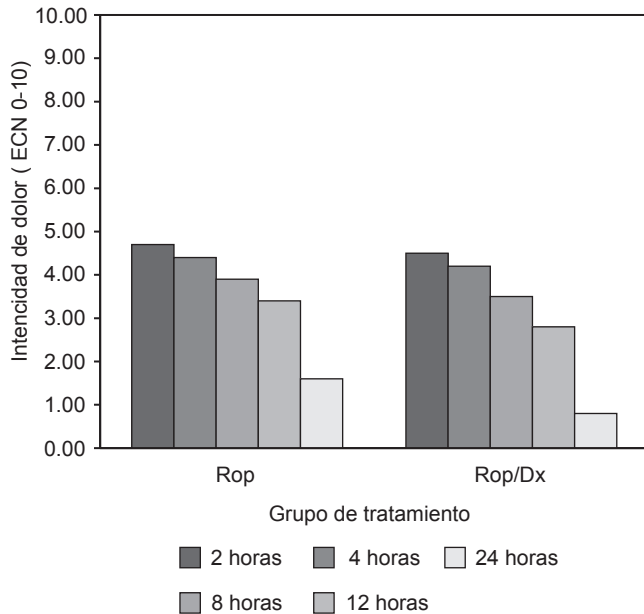


Figura 2. Cambios en reposo del dolor incisional postcolecistectomía laparoscópica. Los valores son en medianas. Los pacientes que recibieron dexametasona tuvieron significativamente menos dolor en los periodos de 12 ($p=0.05$) y 24 horas ($p=0.01$). ECN: escala de clasificación numérica. Rop: ropivacaína. Dx: dexametasona. Significación estadística $p \leq 0.05$.

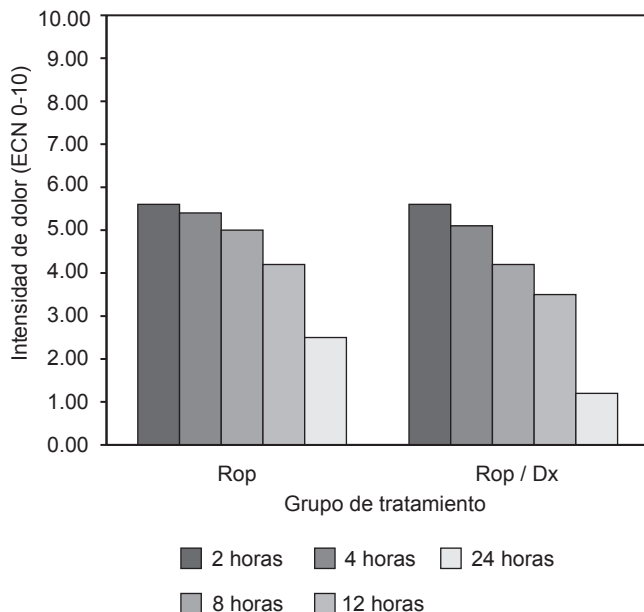


Figura 3. Cambios al movimiento del dolor incisional postcolecistectomía laparoscópica. Los valores son en medianas. Los pacientes con dexametasona tuvieron significativamente menos dolor en los periodos de 12 ($p=0.04$) y 24 horas ($p=0.01$). ECN: escala de clasificación numérica. Rop: ropivacaína. Dx: dexametasona. Significación estadística $p \leq 0.05$.

4.2; $p=0.04$) y 24 horas (escala de clasificación numérica, 1.2 vs 2.5; $p=0.01$) del posoperatorio la intensidad del dolor incisional fue menor en el grupo Rop/Dx con diferencia estadística significativa. El consumo de nalbufina durante las primeras 24 horas postcolecistectomía laparoscópica fue mayor en el grupo Rop (3 ± 5 mg) que en el grupo Rop/Dx (2 ± 4 mg), pero sin significación estadística ($p=0.437$; IC 95% = -1.161 – 2.661) (Cuadro III). Hubo dos casos de infección superficial en el sitio quirúrgico (una en cada grupo de estudio) por la herida de acceso laparoscópico peri-umbilical. Finalmente, no se observó o reportó ningún efecto adverso atribuido a la dexametasona durante los 30 días iniciales del postoperatorio.

Discusión

De acuerdo con Bisgaard y colaboradores,¹ el dolor postcolecistectomía laparoscópica es un complejo de tres componentes clínicamente diferentes que incluyen: dolor visceral intra-abdominal, que es profundo y descrito como sordo; el referido al hombro; y el incisional, que es somático en su origen y fácil de localizar por los pacientes en la superficie de la pared abdominal anterior en las heridas quirúrgicas. El dolor “total” está formado, simultáneamente, por los tres mencionados. Los mismos autores resaltaron la falta de estudios de tratamiento farmacológico analgésico de estos componentes por separado, así como la importancia y prevalencia del dolor incisional durante el primer día luego de esta operación. En México y en el resto del mundo se realizan cada vez más colecistectomías laparoscópicas electivas y ambulatorias, con tasas de éxito de casi 70% con una buena selección de los pacientes, pero aún con el dolor como la principal razón de su permanencia en el hospital la noche del mismo día de la intervención.¹⁰ Por estos motivos, en el ámbito de la analgesia multimodal realizamos este estudio para probar la hipótesis de que la infiltración local de ropivacaína con dexametasona disminuye más la intensidad del dolor incisional, comparada con la de ropivacaína sola, en las primeras 24 horas postcolecistectomía laparoscópica electiva.

El dolor incisional se origina de la interrelación de tres factores: 1) impulsos generados en las fibras nerviosas dañadas; 2) mediadores inflamatorios; y 3) sensibilización de circuitos que transmiten el dolor en la médula espinal y a nivel central.¹¹ La infiltración con ropivacaína de los sitios de acceso laparoscópico para la colecistectomía laparoscópica actúa, básicamente, al bloquear el primero de los mecanismos descritos, pero su efecto se limita a las primeras 3 o 4 horas del postoperatorio,⁴ lo que es claramente insuficiente para tratar a los pacientes de manera ambulatoria con esta operación. Para nuestro estudio, al no haber una clara evi-

Cuadro III. Consumo de analgésicos opioides (nalbupina) durante las 24 horas post-colecistectomía laparoscópica

	Grupo Rop (n = 40)	Grupo Rop/Dx (n = 40)	Valor p	IC 95%
Consumo de nalbupina, n (%)	11 (28)	8 (20)		
Dosis de nalbupina (mg) ^a	3 ± 5	2 ± 4	0.437	-1.161 – 2.661

Los valores son medias ± DE o número de pacientes y porcentaje. ^a Prueba t de Student. Significación estadística $p \leq 0.05$. Rop: ropivacaína. Dx: dexametasona.

dencia de obtener mayor analgesia con anestésicos locales mediante su infiltración preventiva, luego de producido el estímulo nociceptivo o al combinar ambas técnicas, seleccionamos esta última opción porque las tres son igualmente eficaces y su elección es, en la actualidad, una preferencia personal del cirujano.¹² Tampoco existe acuerdo o información específica acerca de la dosis de ropivacaína o el volumen de solución salina para dilución en la analgesia incisional, por lo que administramos las cantidades utilizadas por otros autores durante la colecistectomía laparoscópica electiva.¹³ En relación con los glucocorticoides, Skjelbred y Løkken¹⁴ reportaron por primera vez su efecto analgésico en pacientes a quienes se realizaron extracciones molares. Sin embargo, revisiones sistemáticas recientes de la eficacia de la dexametasona intravenosa para aliviar el dolor post-colecistectomía laparoscópica no son concluyentes.¹⁵ También se ha descrito el uso de este esteroide como analgésico en diferentes procedimientos quirúrgicos mediante infiltración local en tejidos blandos, sola o como adyuvante de anestésicos locales.^{5,6,16} Estos últimos antecedentes, así como los mecanismos de acción de la dexametasona hasta ahora conocidos, proporcionan sustento y credibilidad biológica para utilizarla por vía incisional en este ensayo. En resumen, la disminución de la síntesis de citocinas proinflamatorias y prostaglandinas por la activación de la proteína anexina-1 y de la MAPK-1 (fosfatasa de cinasas proteicas activadas por mitógenos), el antagonismo al NF- κ B (factor nuclear de cadenas ligeras *kappa* de células B), la inhibición de la AP-1 (proteína activadora) y la supresión en la transcripción de la enzima COX-2 (ciclooxigenasa-2) pueden contribuir, por vías independientes dentro de las células, al alivio del dolor por este glucocorticoide.¹⁷

La inhibición de la transmisión de señales en las fibras C y la disminución en la concentración tisular de neuropéptidos pueden participar, además, en el efecto analgésico que se aprecia con su aplicación local.¹⁸ A nivel molecular se han descrito los siguientes mecanismos: 1) unión a elementos de respuesta en el ADN con reducción directa en la expresión; 2) interacción indirecta con factores transcripcionales y 3) a través de receptores asociados con la membrana y

segundos mensajeros (vía no genómica).¹⁹ Este último puede explicar el efecto analgésico relativamente rápido de la dexametasona antes del aumento de la síntesis proteica por vías genómicas.²⁰ La bibliografía médica no es uniforme acerca de cuál esteroide utilizar, su dosis óptima y el momento más adecuado de su aplicación para aliviar el dolor. Seleccionamos 8 mg de fosfato sódico de dexametasona por su efecto “ahorrador” de opioides y alivio del dolor postcolecistectomía laparoscópica demostrado en algunos reportes como la “mínima dosis efectiva”, vida media biológica larga (36 a 54 horas), más rápido inicio de acción que otros preparados y posibilidad de inyectarse en tejidos blandos con escasa absorción sistémica.²¹

En este ensayo clínico con un comparador activo (ropivacaína), la intensidad del dolor incisional en reposo disminuyó más de forma significativa en el grupo Rop/Dx a partir de las 12 horas ($p = 0.05$) y hasta las 24 horas post-colecistectomía laparoscópica electiva ($p = 0.01$). Durante el movimiento, también la intensidad del dolor fue menor con significación estadística en el grupo Rop/Dx a las 12 horas ($p = 0.04$) y 24 horas ($p = 0.01$). Además, con base en la clasificación de Farrar y colaboradores,²² la disminución porcentual en el alivio del dolor incisional en reposo alcanzó un cambio significativamente importante (entre 31 y 50%) desde las 12 horas del postoperatorio en el grupo con dexametasona, así como durante el movimiento en el mismo lapso pero más moderado (21-30%). Por tanto, con los criterios preestablecidos en esta investigación encontramos evidencia inicial de que los pacientes en el grupo Rop/Dx alcanzaron el máximo beneficio y mejor analgesia incisional a partir de las 12 horas, momento en que la mayoría se encontraba en buenas condiciones clínicas para obtener su alta hospitalaria. Estos hallazgos tienen mayor relevancia si consideramos que a partir de las 8 horas postcolecistectomía laparoscópica en reposo o durante el movimiento, hubo tendencia a la significación estadística para tener menos dolor incisional en el grupo Rop/Dx. También fue evidente que los pacientes obtuvieron adecuado alivio del dolor incisional en las primeras horas con la ropivacaína incisional y el ketorolaco intravenoso mientras se hacía manifiesto clínica-

mente el efecto de la dexametasona. En nuestro hospital no es habitual administrar dexametasona en el preoperatorio inmediato de la colecistectomía laparoscópica electiva, ni para controlar el dolor ni para prevenir náuseas y vómitos en el postoperatorio. Al tomar ventaja de esta postura nos fue posible estudiar, con las limitaciones inherentes a todo ensayo farmacológico, su efecto analgésico adyuvante a nivel incisional por infiltración local.

Si bien no encontramos en la bibliografía médica estudios similares con los cuales sustentar y comparar de forma directa nuestros resultados (por ejemplo, infiltración incisional de ropivacaína con dexametasona en cirugía laparoscópica), sí existen reportes de la disminución del dolor en heridas quirúrgicas al combinar anestésicos locales y glucocorticoides inyectados en tejidos blandos.¹⁶ Los hallazgos en estos estudios son relevantes porque evaluaron directamente la eficacia local del esteroide en un dolor que no es tan complejo como en la colecistectomía laparoscópica, además de que no se utilizó analgesia multimodal en su manejo. En particular, la dexametasona demostró ser útil en el tratamiento del dolor agudo en una mezcla con bupivacaína, clonidina y epinefrina posterior a su administración mediante bloqueo del plexo braquial interescaleno en pacientes a quienes se realizó artroscopia del hombro,²³ así como para prolongar la duración de la analgesia, combinada con bupivacaína, después de su infiltración subcutánea.²⁴

En otro estudio que utilizó una sola inyección de ropivacaína 0.5% ó de bupivacaína 0.5% mezclada con 8 mg de dexametasona para bloqueo interescaleno, ésta prolongó más la analgesia con ropivacaína que con bupivacaína ($p = 0.0029$).²⁵ Montazeri y colaboradores,⁶ en un ensayo clínico doble ciego, asignaron al azar a 62 niños programados para amigdalectomía a recibir infiltración periamigdalina con dexametasona (0.5 mg/kg, $n = 31$) o un volumen equivalente con solución salina 0.9% ($n = 31$). Todas las infiltraciones fueron posteriores a la inducción de la anestesia general pero antes de ser operados. La intensidad del dolor se valoró mediante la escala visual análoga a las 2, 4 y 8 horas del postoperatorio sin encontrar diferencia estadísticamente significativa entre los grupos. Los autores concluyeron que la inyección preincisional de dexametasona proporcionó una analgesia limitada y que el tamaño insuficiente de la muestra en su estudio podría explicar estos hallazgos. Ikeuchi y colaboradores,²⁶ en un ensayo clínico controlado, evaluaron la eficacia de agregar un esteroide a un anestésico local en la analgesia incisional durante la artroplastia total de rodilla. Los investigadores asignaron aleatoriamente 40 pacientes a un grupo experimental ($n = 20$) a los que se les inyectó, en la zona peri-articular, una solución de dexametasona con ropivacaína e isepamicina, mientras que en el grupo control ($n = 20$) el glucocorticoide se omitió de la mezcla analgésica. Los autores encontraron que la severi-

dad del dolor con dexametasona fue menor que en el grupo control, con diferencias significativas que se prolongaron hasta el tercer día del postoperatorio. Por último, Shantiaee y colaboradores²⁷ evaluaron la eficacia de la inyección por infiltración periapical de dexametasona en la disminución del dolor endodóntico postoperatorio. Noventa pacientes se dividieron en tres grupos y asignaron al azar a recibir morfina, solución salina normal o el glucocorticoide. La disminución en la intensidad del dolor a las 4, 8 y 24 horas del postoperatorio fue estadísticamente significativa con dexametasona y morfina, pero no a las 48 horas. También se observó que el esteroide fue más efectivo (56.7% sin dolor) que la morfina (43.3% sin dolor).

Es probable que la estricta profilaxis analgésica que utilizamos pueda haber disminuido la oportunidad de revelar un efecto significativo de los medicamentos en investigación, principalmente al interferir directamente con la percepción del dolor por parte de los pacientes. Sin embargo, no es recomendable, por motivos éticos, administrar sólo analgesia incisional en la colecistectomía laparoscópica, por lo que cualquier estudio clínico deberá considerar un adecuado protocolo de medicamentos que cubra todos los componentes del dolor en esta operación. Así, utilizamos un esquema que ha demostrado ser efectivo, tener bajo costo y un buen perfil de seguridad.²⁸ De igual manera, tampoco fue una opción incluir un placebo para evidenciar sólo el efecto de la dexametasona, ya que la ropivacaína ha demostrado ser eficaz como analgesia incisional en la fase postquirúrgica de intervenciones laparoscópicas.⁴ Además, consideramos que los opioides no disminuyeron en nuestro ensayo la sensibilidad para revelar diferencias en el periodo de 0 a 24 horas del postoperatorio, porque su uso fue poco frecuente y en dosis bajas en ambos grupos de estudio. Por último, la intensidad del dolor a las 2 horas de terminar la cirugía mayor de 4 en reposo y mayor de 5 en movimiento en 90% de nuestros pacientes proporcionó el potencial de mostrar el efecto aditivo de la dexametasona, con suficiente poder estadístico, durante el periodo de investigación. Esto porque la adecuada sensibilidad de los ensayos que valoran el dolor agudo sólo puede alcanzarse cuando los pacientes lo experimentan, cuando menos, en moderada intensidad (4-6 / 10 en la escala de clasificación numérica).²⁹

En la mayor parte de los reportes la administración de dexametasona suele hacerse 1-2 horas antes de iniciar la cirugía porque, en teoría, este es el tiempo necesario para comenzar su acción biológica mediante la modulación de la síntesis y transcripción proteica.³⁰ Esto puede explicar su falta de analgesia adyuvante clínicamente detectable en nuestro estudio durante las primeras horas postcolecistectomía laparoscópica. Sin embargo, lo cierto es que el momento óptimo para su aplicación permanece sin ser aclarado, con autores que la administran ≥ 90 minutos antes de la in-

ducción de la anestesia y los que lo hacen en o al término de la operación, en ambas situaciones con alivio del dolor en horas tempranas del postoperatorio.³¹ Estas últimas acciones farmacológicas pueden explicarse por los mecanismos rápidos no genómicos de los glucocorticoides.²⁰ En nuestro estudio es probable que la falta de analgesia adicional significativa con dexametasona en las primeras horas del postoperatorio se haya debido, más que al momento inadecuado de su aplicación, a que administramos dosis relativamente bajas del medicamento. Esto es porque, aunque Bisgaard y colaboradores⁷ demostraron que una dosis única de 8 mg disminuyó el dolor total e incisional (incluso más allá de las primeras 24 horas postcolecistectomía laparoscópica), Hval y colaboradores³² sólo alcanzaron efectos analgésicos con 16 mg de dexametasona en cirugía de mama, mientras que otros investigadores han recomendado, incluso, dosis de hasta 0.2-0.4 mg/kg de este glucocorticoide para obtener analgesia aceptable.³³ Además, el tiempo necesario para realizar la intervención quirúrgica y para la recuperación de los pacientes en la unidad de cuidados post-anestésicos, en nuestra opinión, hubiera sido suficiente para alcanzar un efecto clínicamente evidente en el postoperatorio temprano de ser decisiva su administración 1-2 horas previas al procedimiento.

También debe considerarse que la dosis de ropivacaína tal vez fue insuficiente en nuestro estudio para proporcionar mayor alivio del dolor, ya que otros autores han utilizado cantidades tan altas como 380 mg para analgesia preventiva en la colecistectomía laparoscópica.³⁴ Finalmente, ya que no está claro si es conveniente mantener el ritmo circadiano (pico a las 6 u 8 horas de la mañana) en la inyección de la dexametasona para obtener mejores resultados o disminuir su frecuencia de reacciones adversas, esta táctica no fue tomada en cuenta durante el análisis final del efecto del medicamento.

Una crítica mayor a nuestro estudio puede ser que empleamos la escala de clasificación numérica en lugar de la visual análoga como instrumento de medición. Esta última suele utilizar la mayor parte de los reportes que valoran la eficacia de medicamentos analgésicos. Sin embargo, la escala de clasificación numérica de 11 puntos (0-10) está validada para medir la intensidad y evaluar la sensación subjetiva del dolor; es fácil y rápida de aplicar por los pacientes, es reproducible y funciona bien para tomar decisiones de tratamiento (o en el efecto de intervenciones farmacológicas) en las primeras horas luego de una intervención quirúrgica.³⁵ Además, la escala visual análoga fue desarrollada para medir dolor crónico, aunque con frecuencia suele ser aplicada en el postoperatorio inmediato sin considerar que cualquiera de sus puntuaciones individuales en este periodo tiene una imprecisión de ± 20 mm.³⁶ Puesto que lo importante en los ensayos que incluyen al dolor como principal variable

de resultado es la tasa a la que ésta cambia, las puntuaciones que obtuvimos se consideraron en una escala ordinal y no en una escala de razón que muchos estudios utilizan para mostrar resultados. Más importante aún, como lo ha demostrado Matthews y colaboradores,⁹ son los serios problemas asociados con el uso común, pero inadecuado, de dos pruebas separadas para cada momento del tiempo cuando se analizan mediciones seriadas al comparar dos grupos de pacientes (por ejemplo, prueba t-Student, prueba de Mann-Whitney o incluso la ANOVA de medidas repetidas). Utilizar estas pruebas aumenta enormemente el número de valores *p* significativos, como en el caso de los resultados reportados por otros autores desde la hora 0 del postoperatorio.⁷ De acuerdo con estos investigadores, utilizamos un abordaje que ofrece más información y que es altamente recomendado. Este consiste, cuando los datos se analizan por primera vez, en producir gráficas de las respuestas contra el tiempo para cada paciente mediante coeficientes de regresión por mínimos cuadrados cuando las curvas siguen una evolución decreciente. Posteriormente se obtienen medidas de resumen que serán contrastadas mediante pruebas de hipótesis simples (U de Mann-Whitney para nuestro estudio). Este método evita todos los problemas mencionados con los análisis más habitualmente realizados, pero incorrectos. De igual manera, no utilizamos barras de error que con frecuencia suelen mostrarse en las gráficas porque no ofrecen datos adicionales importantes pues se relacionan exclusivamente con las variaciones entre sujetos en cada momento del tiempo.

Aunque está demostrado que la administración de glucocorticoides en dosis única es inocua y eficaz para disminuir el dolor postoperatorio,^{5,37} el posible retraso en la curación y el aumento en la frecuencia de infecciones de las heridas quirúrgicas es una preocupación mayor entre los cirujanos. En nuestro estudio no encontramos ninguna alteración en la cicatrización durante el seguimiento de 30 días post-colecistectomía laparoscópica, hubo una infección superficial en el sitio quirúrgico en dos casos durante el mismo periodo de observación (uno en el grupo Rop a los 8 días y otro en el grupo Rop/Dx a los 12 días del postoperatorio). Estos hallazgos son similares a los reportados en la bibliografía médica.³⁸ El prurito genital, perineal o anorrectal, que tienen frecuencia de 50 a 70% luego de la administración intravenosa de dexametasona, no se documentó en ninguno de nuestros casos, ni tampoco la atrofia y despigmentación de la piel (efectos indeseables asociados con su aplicación subcutánea), aunque esta última puede tardar hasta dos meses en aparecer.³⁹ Además, en el caso de la atrofia de la piel, el uso en nuestra investigación de un compuesto altamente soluble como el fosfato sódico de dexametasona pudo haber contribuido, junto con una baja frecuencia de aparición de este evento (0.6%), a disminuir su riesgo cuando se administró dexametasona en las incisiones.⁴⁰

Conclusiones

El dolor es difícil de medir adecuadamente por ser un síntoma subjetivo. Su percepción depende de la experiencia personal y habilidad de quien lo padece para describir su tipo y grado de intensidad, así como de factores emocionales, genéticos, sociales y de género. La compleja naturaleza del dolor agudo postcolecistectomía laparoscópica sugiere que su mejor tratamiento debe ser multimodal. Dentro de este marco de analgesia y bajo las condiciones establecidas en nuestro estudio, obtuvimos evidencia inicial de que la dexametasona, por infiltración local, contribuye a disminuir la intensidad del dolor incisional a partir de las últimas 12 horas del primer día post-colecistectomía laparoscópica electiva con buen perfil de seguridad. La realización de ensayos clínicos con mayor rigor metodológico, mayor tamaño de la muestra y dosis más altas de dexametasona podrá ayudar a sustentar nuestros resultados y obtener significación estadística en horas más tempranas del postoperatorio inmediato. De nuestros hallazgos surge también la necesidad de evaluar la ropivacaína con dexametasona para analgesia incisional en otras cirugías laparoscópicas con el fin de facilitar su manejo en forma ambulatoria.

Referencias

1. Bisgaard T, Klarskov B, Rosenberg J, Kehlet H. Characteristics and prediction of early pain after laparoscopic cholecystectomy. *Pain* 2001;90:261-269.
2. Gilron I, Orr E, Tu D, Mercer CD, Bond D. A Randomized, Double-Blind Controlled Trial of Perioperative Administration of Gabapentin, Meloxicam and Their Combination for Spontaneous and Movement-Evoked Pain After Ambulatory Laparoscopic Cholecystectomy. *Anesth Analg* 2009;108:623-630.
3. White PF, Kehlet H. Improving Postoperative Pain Management: What Are the Unresolved Issues? *Anesthesiology* 2010;112:220-225.
4. Papagiannopoulou P, Argiriadou H, Georgiou M, Papaziogas B, Sfyras E, Kanakoudis F. Preincisional local infiltration of levobupivacaine vs ropivacaine for pain control after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2003;17:1961-1964.
5. Salerno A, Hermann R. Efficacy and Safety of Steroid Use for Postoperative Pain Relief: Update and Review of the Medical Literature. *J Bone Joint Surg Am* 2006;88:1361-1372.
6. Montazeri K, Okhovat A, Honarmand A, Safavi MR, Ashrafi L. Preincisional infiltration of tonsils with dexamethasone dose not reduce posttonsillectomy vomiting and pain in children. *Saudi J Anaesth* 2009;3:53-56.
7. Bisgaard T, Klarskov B, Kehlet H, Rosenberg J. Preoperative Dexamethasone Improves Surgical Outcome After Laparoscopic Cholecystectomy. A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Ann Surg* 2003;238:651-660.
8. Lehr R. Sixteen S-squared over D-squared: A relation for crude sample size estimates. *Stat Med* 1992;11:1099-1102.
9. Matthews JN, Altman DG, Campbell MJ, Royston P. Analysis of serial measurements in medical research. *BMJ* 1990;300:230-235.
10. Hernández IRS, Rivero SJL, Quezada AI, Castillo GR, Flores RJF, Ávila RJL. Colecistectomía laparoscópica ambulatoria en un hospital de segundo nivel de atención. *Cir Gen* 2008;30:13-16.
11. Strichartz GR. Novel ideas of local anaesthetic actions on various ion channels to ameliorate postoperative pain. *Br J Anaesth* 2008;101:45-47.
12. Sarac AM, Aktan AO, Baykan N, Yegen C, Yalin R. The Effect and Timing of Local Anesthesia in Laparoscopic Cholecystectomy. *Surg Laparosc Endosc* 1996;6:362-366.
13. Dávila FSA, Chávez CRH. Dolor postoperatorio en colecistectomía laparoscópica. Ropivacaína vs placebo. Ensayo clínico. *Cir Gen* 2010;32:96-99.
14. Skjelbred P, Løkken P. Post-Operative Pain and Inflammatory Reaction Reduced by Injection of a Corticosteroid. A Controlled Trial in Bilateral Oral Surgery. *Eur J Clin Pharmacol* 1982;21:391-396.
15. De Oliveira GS Jr, Almeida MD, Benzon HT, McCarthy RJ. Perioperative Single Dose Systemic Dexamethasone for Postoperative Pain: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesthesiology* 2011;115:575-588.
16. Jacobs J. How to perform local soft-tissue glucocorticoid injections. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:193-219.
17. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory Action of Glucocorticoids - New Mechanisms for Old Drugs. *N Engl J Med* 2005;353:1711-1723.
18. Johansson A, Hao J, Sjölund B. Local corticosteroid application blocks transmission in normal nociceptive C-fibres. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990;34:335-338.
19. De Bosscher K, Vanden Berghe W, Haegeman G. The Interplay between the Glucocorticoid Receptor and Nuclear Factor-κB or Activator Protein-1: Molecular Mechanisms for Gene Repression. *Endocr Rev* 2003;24:488-522.
20. Norman AW, Mizwicki MT, Norman DPG. Steroid-hormone rapid actions, membrane receptors and a conformational ensemble model. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3:27-41.
21. Jakobsson J. Preoperative single-dose intravenous dexamethasone during ambulatory surgery: update around the benefit versus risk. *Curr Opin Anesth* 2010;23:682-686.
22. Farrar JT, Berlin JA, Strom BL. Clinically Important Changes in Acute Pain Outcome Measures: A Validation Study. *J Pain Symptom Manage* 2003;25:406-411.
23. Vieira PA, Pulai I, Tsao GC, Manikantan P, Keller B, Connelly NR. Dexamethasone with bupivacaine increases duration of analgesia in ultrasound-guided interscalene brachial plexus blockade. *Eur J Anaesth* 2010;27:285-288.
24. Holte K, Werner MU, Lacouture PG, Kehlet H. Dexamethasone Prolongs Local Analgesia after Subcutaneous Infiltration of Bupivacaine Microcapsules in Human Volunteers. *Anaesth* 2002;96:1331-1335.
25. Cummings KC 3rd, Napierkowski DE, Parra-Sanchez I, Kurz A, Dalton JE, Brems JJ, et al. Effect of dexamethasone on the duration of interscalene nerve blocks with ropivacaine or bupivacaine. *Br J Anaesth* 2011;107:446-453.
26. Ikeuchi M, Kamimoto Y, Izumi M, Fukunaga K, Aso K, Sugimura N, et al. Effects of dexamethasone on local infiltration analgesia in total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2013 (consultado 2013 jun 1). Disponible en <http://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00167-013-2367-5#>
27. Shantiaee Y, Mahjour F, Dianat O. Efficacy comparison of periapical infiltration injection of dexamethasone, morphine and placebo for postoperative endodontic pain. *Int Dent J* 2012;62:74-78.

28. Tiippana E, Bachmann M, Kalso E, Pere P. Effect of paracetamol and coxib with or without dexamethasone after laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52:673-680.
29. Bjune K, Stubhaug A, Dodgson MS, Breivik H. Additive analgesic effect of codeine and paracetamol can be detected in strong, but not moderate, pain after Caesarean section. Baseline pain-intensity is a determinant of assay-sensitivity in a postoperative analgesic trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40:399-407.
30. Wang JJ, Ho ST, Tzeng JJ, Tang CS. The Effect of Timing of Dexamethasone Administration on Its Efficacy as a Prophylactic Antiemetic for Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesth Analg* 2000;91:136-139.
31. Lim SH, Jang EH, Kim MH, Cho K, Lee JH, Lee KM, et al. Analgesic effect of preoperative versus intraoperative dexamethasone after laparoscopic cholecystectomy with multimodal analgesia. *Korean J Anaesth* 2011;61:315-319.
32. Hval K, Thagaard KS, Schlichting E, Raeder J. The Prolonged Postoperative Analgesic Effect When Dexamethasone Is Added to a Nonsteroidal Antiinflammatory Drug (Rofecoxib) Before Breast Surgery. *Anesth Analg* 2007;105:481-486.
33. Romundstad L, Stubhaug A. Glucocorticoids for Acute and Persistent Postoperative Neuropathic Pain: What Is The Evidence? *Anaesth* 2007;107:371-373.
34. Maestroni U, Sortini D, Devito C, Pour Morad Kohan Brunaldi F, Anania G, Pavanelli L, et al. A new method of preemptive analgesia in laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2002;16:1336-1340.
35. Jensen MP, Turner JA, Romano JM. What is the maximum number of levels needed in pain intensity measurement? *Pain* 1994;58:387-392.
36. DeLoach LJ, Higgins MS, Caplan AB, Stiff JL. The Visual Analogue Scale in the Immediate Postoperative Period: Intrasubject Variability and Correlation with a Numeric Scale. *Anesth Analg* 1998;86:102-106.
37. Karanickolas PJ, Smith SE, Kanbur B, Davies E, Guyatt GH. The Impact of Prophylactic Dexamethasone on Nausea and Vomiting After Laparoscopic Cholecystectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg* 2008;248:751-762.
38. Holte K, Kehlet H. Perioperative single-dose glucocorticoid administration: pathophysiologic effects and clinical implications. *J Am Coll Surg* 2002;195:694-712.
39. Kuczkowski KM. Perineal pruritus and dexamethasone *Anaesth* 2004;59:308.
40. Papadopoulos PJ, Edison JD. Soft tissue atrophy after corticosteroid injection. *Cleve Clin J Med* 2009;76:373-374.