

CIRUGÍA

DOLOR CRÓNICO POSTOPERATORIO: FACTORES PREDICTIVOS Y PREVENCIÓN

Clementine Cochau Nonet*
Roberto Rodríguez Miranda**

SUMMARY

Chronic postsurgical pain is a highly prevalent, highly incapacitating, frequent motive for seeking medical attention. Chronic postsurgical pain is associated with poorly controlled acute postsurgical pain, and certain specific types of surgery. Adequate perioperative pain relief, involving regional anesthesia techniques and multimodal modalities are key to prevent this feared complication of surgery.

INTRODUCCIÓN

La aparición de dolor crónico

tras una intervención quirúrgica es muy común y presenta una elevada incidencia y prevalencia, en especial tras ciertas cirugías específicas, como la cirugía de hernia inguinal, cirugía de mama, cirugía torácica, amputación de miembros, cirugía dental, y cirugía cardíaca. El dolor agudo postoperatorio se sigue de dolor persistente en entre un 10 a 50 % de los pacientes de estos tipos de intervenciones, y de este grupo de pacientes afectados, entre el 2 y el 10 % presentan dolor crónico severo (17). Este último representa un amplio y muchas veces poco

reconocido grupo de pacientes con dolor crónico.

DEFINICIÓN

En la actualidad, el diagnóstico de dolor crónico postoperatorio (DCPO) según la Asociación Internacional de Estudio sobre el Dolor (IASP, por sus siglas en inglés), y retomada por diversos autores como Macrea, De Kock y Akkaya, se basa en una serie de criterios (22):

1. Dolor desarrollado tras un procedimiento quirúrgico
2. El dolor tiene una duración de al menos dos meses

* Médico General, Código 12553

** Médico Anestesiólogo, Hospital San Rafael de Alajuela, Costa Rica

3. Deben ser descartadas otras causas de dolor
4. La posibilidad de que el dolor sea una continuación de un problema preexistente debe ser excluida y descartada previamente.

El DCPO se presenta en aproximadamente el 30 % de los pacientes sometidos a cirugías mayores y en cerca del 5 % de aquellos llevados a cirugías menores (del 5 al 50 % después de cirugías comunes (17). Es motivo frecuente de consulta y puede llegar a alterar la calidad de vida de las personas, pues afecta tanto su parte funcional como la emocional. Este proceso de transición de dolor agudo a dolor crónico postoperatorio está mediado por una serie de factores pronósticos o predictivos. La identificación preoperatoria de alguno de ellos permitiría predecir cuáles pacientes serán más susceptibles de sufrir dichos cuadros dolorosos crónicos, con lo cual se podrían establecer estrategias preventivas.

EPIDEMIOLOGÍA

Desde el punto de vista epidemiológico, uno de los factores de riesgo más importante es el tipo de cirugía. Aquellos procedimientos en los que se produce una importante lesión tisular y, sobre todo,

de estructuras nerviosas, presentan una alta incidencia de DCPO. Por lo tanto, la amputación quirúrgica de miembros, la esternotomía, la toracotomía y la mastectomía son los procedimientos que se asocian más a dolor crónico postoperatorio (1,17). La incidencia de dolor severo asociada a dichas cirugías oscila entre un 5-10%.

la cirugía, el acceso abierto frente al laparoscópico, los puntos pericostales frente a los intracostales, la reparación herniaria convencional y la lesión nerviosa intraoperatoria (8, 21, 29).

- Factores psicosociales: la ansiedad preoperatoria incrementada, la personalidad introvertida, el menor

Incidencia por procedimiento quirúrgico

Tipo de cirugía	Incidencia de DCPO (%)	Dolor severo % (valoración >5/10)
Amputación	50-80	5-10
Toracotomía	30-50	10
Cirugía BP coronario	30-50	5-10
Mastectomía	20-50	5-10
Herniorrafía	5-35	2-4
Cesárea	6-10	4
Vasectomía	5-18	Desconocido

FACTORES PRONÓSTICOS O PREDICTIVOS

Los factores que se han identificado como predictivos del DCPO, encontrados tanto en el paciente como en la intervención quirúrgica, se describen a continuación en función de dos tipos de criterios (12,16):

1. Según el periodo operatorio
 2. Según el origen
- Factores quirúrgicos: el aumento de la duración de

soporte social, valoraciones elevadas concurrentes de hipersensibilidad emocional a los 6 y 12 meses, el miedo a la cirugía, la vulnerabilidad psíquica, la construcción mental cercana al neuroticismo y la catastrofización (el factor psicológico más importante asociado al dolor) (15,16).

- Factores relacionados con el paciente: dolor preoperatorio concurrente o pasado, la intensidad del dolor agudo postoperatorio (DAP) en

Factores Pronósticos según el Período Operatorio

Periodo operatorio	Factores pronosticos
Preoperatorio	Predisposición genética Presencia de dolor preoperatorio Reintervenciones sobre la misma zona Sexo femenino Edad <55 años Ansiedad preoperatoria Catastrofismo Conflictos jurídicos y/o laborales
Intraoperatorio	Cirugías mayores Carácter invasivo Mayor duración Complicaciones postoperatorias Técnica anestésica
Postoperatorio	Dolor agudo postoperatorio Características neuropáticas Vulnerabilidad psicológica Ansiedad/Depresión Insomnio

los días y semanas después de la cirugía. El estudio de la valoración dinámica de la calidad del sistema inhibitorio endógeno mediante el “control difuso inhibitorio nocivo” o DNIC ha obtenido resultados muy prometedores sobre la susceptibilidad de desarrollar dolor futuro (8). El sexo femenino y las edades más jóvenes han sido factores predictores según estudios (12).

- Factores anestésicos: se ha demostrado en múltiples estudios que el DAP es el factor predictivo más relevante, en el cual la técnica anestésica utilizada puede resultar determinante

en su evolución, y es directamente proporcional a la intensidad y la duración del DAP. La severidad del DAP durante los primeros 7 días después de la cirugía parece mejor predictor que la valoración máxima de dolor obtenida (23,32). No existe ningún estudio prospectivo que haya confirmado que alguna técnica anestésica específica reduzca el riesgo de padecer DCPO. Existen datos retrospectivos para la histerectomía y la cesárea, que demuestran un efecto protector de la anestesia espinal respecto a la anestesia general (4,25).

- Factores genéticos: actualmente están identificados unos 240

genes de ratones con algún papel en modelos de dolor agudo y crónico, algunos relevantes en DCPO. A continuación se menciona los polimorfismos en genes humanos asociados a dolor crónico (33):

- 5-HTLPR, el cual codifica el transportador de serotonina y se asocia a migraña, síndrome boca quemante, colon irritable, y fibromialgia.
- IL1B, codifica la interleukina-1B y se asocia a síndrome de boca quemante.
- IL1RN, codifica el antagonista R IL-1 y se asocia a vulvodinia.
- IL23R, codifica la subunidad R IL-23 y se asocia a la enfermedad de Crohn.
- GCH1, codifica la GTP ciclohidrolasa y se asocia a dolor radicular tras discectomía.

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología del DCPO inicia con el desarrollo del dolor agudo o hiperalgesia primaria que se da después de una intervención quirúrgica por lesión directa de los tejidos implicados (estímulo a nociceptores) (27). La lesión tisular, causa la liberación de

mediadores inflamatorios como citocinas y prostaglandinas; posteriormente puede presentarse dolor en una zona mucho más amplia o alodinia, debido a cambios en el sistema nervioso central (neuroplastía por lesión nerviosa que lleva a su sensibilización). Esto se conoce como hiperalgesia secundaria (dolor neuropático) y es la base para el desarrollo del dolor crónico (24). La intensidad del dolor agudo postoperatorio es el factor que más se ha asociado a la aparición de DCPO, y la plasticidad neuronal a su sensación y duración (3). Existen dos tipos de Dolor Agudo Postoperatorio (DAP): el dolor inflamatorio y el neuropático. La implicación de cada uno de ellos va a resultar determinante en las características y severidad del cuadro doloroso cuando se produce la transición de DAP a DCP (36). El dolor inflamatorio se produce en respuesta a la liberación de mediadores inflamatorios locales ante un estímulo doloroso. Dichas sustancias disminuirán el umbral de excitación de los nociceptores periféricos (sensibilización periférica) y generarán una despolarización neuronal que se transmitirá a través de las vías periféricas hasta el asta dorsal, magnificando la señal dolorosa (sensibilización central) hacia estructuras

espinales y supraespinales. Por este motivo, el paciente presentará dolor en la zona de la cicatriz quirúrgica (hiperalgesia primaria) y alrededor de la misma (hiperalgesia secundaria). Dichos cambios son reversibles habitualmente y posteriormente se restaurará la sensibilidad normal del sistema nociceptivo. Este tipo de dolor se asocia normalmente a DAP, tiene un inicio conocido y un final en relación directa con la reparación tisular. Además, responde eficazmente a los antiinflamatorios no esteroideos, paracetamol y opioides. El dolor neuropático se desarrolla tras una lesión del sistema somatosensorial, ya sea en los nervios o los sistemas transmisores sensitivos de la médula espinal y cerebro. Un factor clave en este tipo de dolor es la coexistencia de pérdida de sensibilidad con hipersensibilidad paradójica, que se traduce en la aparición de fenómenos sensitivos negativos (pérdida de sensaciones de tacto, temperatura o presión) y positivos (dolor espontáneo, disestesia, alodinia, hiperalgesia e hiperpatía). El diagnóstico definitivo de dolor neuropático se establecerá si se cumplen los siguientes requisitos: localización en una zona neuroanatómica definida, existencia de una historia previa

de lesión nerviosa, evidencia de pérdida sensitiva completa o parcial del área dolorosa y la confirmación de la lesión a través de una prueba específica. Este dolor, una vez establecido, probablemente será resistente a los mismos analgésicos mencionados anteriormente. El dolor crónico postoperatorio se ha asociado más frecuentemente a la percepción de dolor de características neuropáticas. Ello es debido probablemente a la lesión de alguna estructura nerviosa durante el acto quirúrgico generada por un corte, avulsión, contusión, retracción o estiramiento de la misma (3).

TRATAMIENTO

- El tratamiento analgésico en la fase preoperatoria
- Inicio del tratamiento postoperatorio durante la intervención
- Uso de una analgesia multimodal
- La selección del tratamiento va a depender en función al tipo de intervención quirúrgica y de las características del paciente. Así, en los “*European Minimum Standards for the Management of Postoperative Pain*” (2) se recomienda la aplicación de una escalera analgésica similar a la

recomendada por la O.M.S. en el tratamiento del dolor crónico:

esta hipótesis de la analgesia preventiva comparando las intervenciones antinociceptivas

efectos secundarios adversos, lo que permite una recuperación más rápida y un alta hospitalaria más temprana (7,10).

Modalidades de tratamiento según procedimiento quirúrgico

Cirugía menor	Cirugía moderada	Cirugía mayor
<ul style="list-style-type: none"> • Herniorrafia • Cirugía de varices • Laparotomía ginecológica 	<ul style="list-style-type: none"> • Sustitución de cadera • Histerectomía • Cirugía maxilofacial 	<ul style="list-style-type: none"> • Toracotomía • Cirugía abdominal mayor • Cirugía de rodilla
<ul style="list-style-type: none"> • Paracetamol/AINE/ Opioide débil • Infiltración de la herida con anestésicos locales y/o • Bloqueo nervioso periférico 	<ul style="list-style-type: none"> • Paracetamol/AINE + Infiltración de la herida con anestésicos locales y/o • Bloqueo nervioso periférico + • Opioides sistémicos (analgesia controlada por el paciente) 	<ul style="list-style-type: none"> • Paracetamol/AINE + Anestesia local epidural + • Opioide o combinación o opioides sistémicos (analgesia controlada por el paciente)

LA PREVENCIÓN DEL DOLOR POSTQUIRÚRGICO MEDIANTE ANALGESIA PREVENTIVA

Woolf, Chong y Wall (37) plantearon la hipótesis de que una intervención preventiva antinociceptiva antes del inicio de la cirugía, disminuiría la intensidad del dolor postoperatorio y la hiperalgesia, y con ello prevendría la sensibilización central en comparación con la misma intervención dada después del inicio de la cirugía. Sin embargo, estudios clínicos que aparecieron posteriormente sobre

dadas antes de la incisión frente a las posteriores de la incisión, arrojaron resultados contradictorios. La analgesia preventiva que abarca intervenciones antinociceptivas multimodales, comenzando desde antes de la operación y continuándose durante un tiempo prolongado durante el postoperatorio, ha resultado ser más eficaz en términos de la disminución del dolor postoperatorio y reducción del consumo de analgésicos. La analgesia preventiva multimodal emplea el manejo del dolor durante más tiempo y la combinación de múltiples tratamientos analgésicos en dosis submáximas reduce los

ESTUDIOS CLÍNICOS SOBRE LAS SUSTANCIAS E INTERVENCIONES UTILIZADAS PARA LA ANALGESIA PREVENTIVA

La sensibilización central e hiperalgesia inducida por la cirugía pueden ser atenuadas mediante varios agentes en el periodo perioperatorio, incluyendo los antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), tales como dextrometorfano y la ketamina. Estos fármacos han demostrado efectos analgésicos preventivos, como la disminución del dolor postoperatorio agudo y crónico. Otras sustancias e intervenciones incluyen la analgesia epidural combinada con ketamina sistémica. Lavand'homme et al (20) fueron los primeros en demostrar que la ketamina sistémica postoperatoria junto con analgesia epidural intraoperatoria proporciona una analgesia preventiva después de la cirugía gastrointestinal importante y reduce el riesgo de desarrollar DCPO. Otra interesante intervención de analgesia preventiva fue

el tratamiento multimodal en pacientes sometidos a toracotomía, en los que se inició la administración epidural de neostigmina en el preoperatorio y continuada en el postoperatorio en combinación con morfina o bupivacaína, lo cual redujo significativamente el consumo de analgésicos orales y sistémicos (9). Aunque son necesarios más estudios para demostrar la significancia clínica, ha habido informes sobre la gabapentina sistémica que atenúa la hiperalgesia después de la cirugía, la disminución del consumo de opioides, y la reducción en las puntuaciones de dolor (34). La analgesia preventiva también ha sido demostrado por *Koppert et al*, quienes demostraron que la lidocaína sistémica administrada desde el perioperatorio disminuyó las puntuaciones de dolor postoperatorio y redujo el consumo total de morfina en las primeras 72 horas después de la cirugía (18). Hay que destacar que algunos tratamientos pueden reducir la intensidad del DCPO, pero no la del dolor agudo postoperatorio. Se ha demostrado que los moduladores de la sensibilización central, como la clonidina y la ketamina espinal, pueden reducir la incidencia de DCPO, pero no parecen reducir significativamente el dolor

postquirúrgico agudo (20). La cirugía induce la sensibilización central, y tiene una fase de incisión e inflamatoria. Por lo tanto, se ha sugerido que la protección antinociceptiva proporcionada por el tratamiento preventivo debe extenderse adecuadamente al período postoperatorio para cubrir la fase inflamatoria con el fin de ser eficaz. Varios regímenes analgésicos preventivos se han probado en los seres humanos. Estos opioides intravenosos (31), bloqueos de nerviosos periféricos (5), infiltración local de sitio quirúrgico (11, 38), la administración epidural de opioides y anestésicos locales (13,19), así como combinaciones multimodales (17). El tratamiento con fármacos anti-inflamatorios no esteroidales dados sistémicamente y antagonistas de receptores NMDA también ha sido probada de forma preventiva. En seres humanos, múltiples ensayos y meta análisis demuestran la necesidad de intervenciones analgésicas perioperatorias y no sólo preoperatorias. *Ong et al* (28) combinaron 66 estudios y los estratificaron según el tipo de intervención y los resultados analgésicos. Los autores encontraron que el efecto analgésico más robusto para el control del dolor de

manera preventiva fue para la analgesia epidural, seguido de los AINES y la infiltración de la herida quirúrgica con anestésico local. No se demostró eficacia para opioides de suscripción preferente ni antagonistas NMDA. Hay estudios meta-analíticos adicionales de intervenciones analgésicas perioperatorias para proporcionar analgesia preventiva. *Møiniche et al* analizaron 80 ensayos controlados aleatorizados y concluyen que no hubo superioridad de la analgesia preventiva dada antes de la incisión en comparación con el tratamiento analgésico administrado después de la incisión. Además, *Dahl et al* compararon las puntuaciones de dolor y necesidad de analgésicos, y no reportaron disminución significativa en las puntuaciones de dolor o la necesidad de analgésicos si la intervención analgésica fue dada antes de la cirugía en comparación con el postoperatorio. La razón de las diferencias en los resultados del meta-análisis realizado por *Ong et al* y la de *Dahl et al* y *Møiniche et al* posiblemente se deba a los diferentes métodos utilizados para calcular las puntuaciones de dolor y en los diferentes criterios de inclusión en los pacientes utilizados (10, 28).

MÉTODOS DE PREVENCIÓN

- Técnica quirúrgica: considerar ante determinados escenarios la utilización del abordaje quirúrgico más adecuado y con menor asociación teórica con DCPO. El uso de la técnica laparoscópica frente a la abierta (1) y la utilización de malla en la herniorrafia inguinal (26), la toracoscopia mínimamente invasiva frente a la cirugía abierta, o la toracotomía con preservación de músculo con respecto al abordaje posterolateral para la preservación de los nervios intercostales en cirugía torácica (15).
- Técnica anestésica-analgésica: es recomendable la utilización de forma precoz de técnicas analgésicas locoregionales para la analgesia postoperatoria con el objetivo de disminuir la intensidad del dolor agudo posoperatorio y, por lo tanto, minimizar la probabilidad de desarrollar un síndrome doloroso crónico. Las técnicas analgésicas basadas en el ahorro de opioides (“opioide-sparing”, “opioid-free”) intentan evitar o minimizar el desarrollo de la hiperalgesia inducida por opioides, a la vez que

bloquean la entrada de los estímulos nociceptivos a través del bloqueo regional con anestésicos locales. Además, el uso simultáneo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tiene como objetivo disminuir la concentración de prostaglandina E2, mediador clave en la sensibilización central y periférica desencadenada por la inflamación (13). Otro campo de acción analgésica lo constituyen los fármacos antihiperalgésicos (previene la neuroplasticidad y del dolor neuropático): ketamina, o los ligandos alpha-2-delta gabapentina y pregabalina. Respecto a la ketamina endovenosa, recientemente se han publicado dos ensayos clínicos: *Remerand y cols.* (30) seleccionaron a 154 pacientes intervenidos de artroplastia de cadera e hicieron un seguimiento durante 6 meses de los pacientes del grupo tratado con ketamina endovenosa frente a suero fisiológico, hallando una incidencia menor en dicho grupo de DCPO en el primero y sexto mes. *Sen y cols.* (35) aleatorizaron en tres grupos a 60 pacientes sometidas a histerectomía para recibir gabapentina, ketamina o

placebo. La incidencia de DCPO en el primer, tercer y sexto mes fue menor en el grupo gabapentina que con ketamina o placebo. En cuanto a gabapentina y pregabalina, se ha demostrado su eficacia en el control del DAP en la cirugía de artroplastía de rodilla, mastectomía, laminectomía, histerectomía y colectomía. En cuanto a la prevención del DCPO, la pregabalina a dosis única preoperatoria no demuestra eficacia en la mayoría de los estudios. Sin embargo, en un reciente ensayo clínico, la pregabalina administrada 15 días antes de la cirugía de prótesis total de rodilla redujo la incidencia de dolor neuropático a los 3 y 6 meses (8 y 15% respectivamente) y mejoró la flexión activa de la rodilla a los 30 días (6).

CONCLUSIÓN

El correcto manejo del dolor agudo postoperatorio es un factor a tener en cuenta en el desarrollo del DCPO. Asimismo, la optimización de la técnica quirúrgica podría reducir la incidencia de DCPO. Fundamentalmente, evitando las re intervenciones, utilizando abordajes mínimamente

invasivos, una técnica quirúrgica depurada y evitando las lesiones tisulares extensas y las lesiones nerviosas. La elección de una correcta analgesia postoperatoria adecuada al tipo de cirugía y al entorno del paciente será clave para el desarrollo de una buena y efectiva recuperación funcional del paciente postoperatorio. El tratamiento del dolor postoperatorio no es solo una cuestión de ética para el bienestar del paciente, sino que influye enormemente en el curso de la lesión quirúrgica.

RESUMEN

El dolor crónico postoperatorio (DCPO) es motivo frecuente de consulta, tiene alta prevalencia y es incapacitante. El DCPO se asocia a la intensidad del dolor agudo postoperatorio y algunas cirugías específicas. Una adecuada analgesia perioperatoria, con manejo multimodal del dolor agudo que involucre la anestesia regional son pilares para prevenir y disminuir la incidencia.

BIBLIOGRAFÍA

- Akkaya T, Ozkan D. Chronic postsurgical pain. *Agri* 2009;21:1-9.
- Allvin R, Brasseur L, Crul B, Dhal J, Lehmann K, Nicosia F, Puig MM, Rawal N, Richards S, Wheatley R. European Minimum standards for the management of postoperative pain. EuroPain Task Force. *Pegasus Healthcare Intl*, UK, 1998.
- Apkarian AV, Baliki MN, Farmer MA. Predicting transition to chronic pain. *Curr Opin Neurol* 2013; 26: 360-367.
- Brandsborg B, Nikolajsen L, Hansen CT, et al. Risk factors for chronic pain after hysterectomy: a nationwide questionnaire and database study. *Anesthesiology* 2007;106:1003-12.
- Bugedo GJ, Carcamo CR, Mertens RA, Dagnino JA, Munoz HR. Preoperative percutaneous ilioinguinal and iliohypogastric nerve block with 0.5% bupivacaine for post-herniorrhaphy pain management in adults. *Reg Anesth*. 1990;15:130–133.
- Buvanendran A, Kroin JS, Della Valle CJ, et al. Perioperative oral pregabalin reduces chronic pain after total knee arthroplasty: a prospective, randomized, controlled trial. *Anesth Analg* 2010;110:199-207.
- Buvanendran A, Kroin JS. Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009;22:588–593.
- Cerfolio RJ, Price TN, Sale Bass C, Bartolucci AA. Intracostal sutures decrease the pain of thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 2003;76:407-11.
- Chia YY, Chang TH, Lui K, Chang HC, Ko NH, Wang YM. The efficacy of thoracic epidural neostigmine infusion after thoracotomy. *Anesth Analg*. 2006;102:201.
- Dahl JB, Kehlet H. Preventive analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011;24:331–338.
- Dickenson AH, Le Bars D. Supraspinal morphine and descending inhibitions acting on the dorsal horn of the rat. *J Physiol*. 1987;384:81–107.
- Estebe JP. Incidence et facteurs de risque de la douleur chronique postchirurgicale. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009;28, e71-4.
- Gottschalk A, Smith DS, Jobes DR, et al. Pre-emptive epidural analgesia and recovery from radical prostatectomy: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1998;279:1076–1082.
- Grosu I, de Kock M. New concepts in acute pain management: strategies to prevent chronic postsurgical pain, opioid-induced hyperalgesia, and outcome measures. *Anesthesiol Clin* 2011;29:311-27.
- Kahn RS, Ahmed K, Blakeway E, et al. Catastrophizing: a predictive factor for postoperative pain. *Am J Surg* 2010;201:122-31.
- Katz J, Seltzer Z. Transition from acute to chronic postsurgical pain: risk factors and protective factors. *Expert Rev Neurother* 2009;9:723-44.
- Kehlet H, Rathmell JP. Persistent postsurgical pain: the path forward through better design of clinical studies. *Anesthesiology*.2010;112(3):514-5.
- Koppert W, Weigand M, Neumann F, et al. Perioperative intravenous lidocaine has preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major abdominal surgery. *Anesth Analg*. 2004;98: 1050–1055.
- Kundra P, Gurnani A, Bhattacharya A. Pre-emptive epidural morphine for postoperative pain relief after lumbar laminectomy. *Anesth Analg*. 1997;85:135–138.
- Lavand'homme P. Perioperative pain. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2006;19: 556–561.

21. Liem MS, van Duyn EB, van der Graaf Y, von Vroonhoven TJ; Coala Trial Group. Recurrences after conventional anterior and laparoscopic inguinal hernia repair: a randomized comparison. *Ann Surg* 2003;237:136-41.
22. Macrae WA. Chronic post-surgical pain: 10 years on. *Br J Anaesth*. 2008; 101(1): 77-86.
23. McRae WA. Chronic post-surgical pain: 10 years on. *Br J Anaesth* 2008;101:77-86.
24. Milligan E, Watkins L. pathological and protective role of glia in chronic pain. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10:22–36.
25. Nikolajsen L, Sorensen HC, Jensen TS, Kehlet H. Chronic pain following caesarean section. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:111-6.
26. O'Dwyer PJ, Kingsnorth AN, Molloy RG, et al. Randomised clinical trial assessing impact of a lightweight or heavyweight mesh on chronic pain after hernia repair. *Br J Surg* 2005;92:166-70.
27. Omoigui S. The biochemical origin of pain-proposing a new law of pain: the origin of all pain is inflammation and the inflammatory response-a unifying law of pain. *Med Hypotheses* 2007; 69:70–82.
28. Ong CK, Lirk P, Seymour RA, Jenkins BJ. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. *Anesth Analg*. 2005;100:757–773.
29. Peters ML, Sommer M, de Rijke JM, et al. Somatic and psychologic predictors of long-term unfavorable outcome after surgical intervention. *Ann Surg* 2007;245:487-94.
30. Remerand F, Le Tendre C, Baud A, et al. The early and delayed analgesic effects of ketamine after total hip astthroplasty: a prospective, randomized, controlled, double-blinded study. *Anesth Analg* 2009;109:1963-71.
31. Schnabel A, Pogatzky-Zahn E. Predictors of chronic pain following surgery. What do we know? *Schmertz* 2010;24:517-31;quiz 532-3.
32. Seib RK, Paul JE. Preoperative gabapentin for postoperative analgesia: a meta-analysis. *Can J Anaesth*. 2006;53:461–469.
33. Seltzer Z, Mogil JS. Pain and genetics. *Quintessence Publ.*, IL, USA 2008. p. 69-75
34. Sen H, Sizlan A, Yanarates O, et al. A comparison of gabapentin and ketamine in acute and chronic pain after hysterectomy. *Anesth Analg* 2009;109:1645-50.
35. Steyaert A, De Kock M. Chronic postsurgical pain. *Curr Opin Anesthesiol* 2012; 25: 584-588.
36. Tverskoy M, Cozacov C, Ayache M, Bradley EL, Kissin I. Postoperative pain after inguinal herniorrhaphy with different types of anesthesia. *Anesth Analg*. 1990;70:29–35.
37. Woolf CJ, Chong MS. Pre-emptive analgesia – treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg*. 1993;77:362–379.
38. Yarnitsky D, Crispel Y, Eisenberg E, et al. Prediction of chronic post-operative pain: pre-operative DNIC testing identifies patients at risk. *Pain* 2008;138:22-8.