



## Náusea y vómito en anestesia general

Dr. José Alfonso Ramírez-Guerrero\*

\* Anestesiólogo, Hospital Médica Sur.

La náusea y vómito postoperatorio (NVPO) es definida como la náusea, vómito o arqueo que ocurre en las siguientes 24-48 horas después de una cirugía. Es una de las causas más comunes de insatisfacción de los pacientes después de haber sido expuestos a anestesia. Su frecuencia global es de aproximadamente un 30%, pero puede presentarse hasta en un 80% de los pacientes de riesgo alto. Aunque las complicaciones derivadas de la NVPO son raras (broncoaspiración, dehiscencias de suturas, hematomas de heridas, ruptura esofágica), puede provocar retrasos en el egreso u hospitalizaciones no programadas en pacientes que fueron operados en forma ambulatoria.

Existen factores de riesgo bien identificados relacionados con el paciente y que serán tratados en otro capítulo. En éste se abordarán los factores de riesgo asociados a la anestesia general y cómo su manipulación puede lograr reducir el riesgo.

**1. Anestésicos inhalados:** el uso de anestésicos inhalados es un factor de riesgo importante para el desarrollo de NVPO<sup>(1)</sup>. Es el factor de mayor peso durante las primeras dos horas del período postoperatorio, guarda relación con el grado de exposición (concentración y tiempo) y no importa el tipo de halogenado empleado. Por lo tanto, el efecto pro-emetogénico de los anestésicos inhalados debe ser considerado como el principal factor de NVPO en el período postoperatorio inmediato. El efecto emetogénico parece ser debido a una disminución en los niveles de amandamida, un neurotransmisor cannabinoides endógeno que actúa sobre los receptores cannabinoides tipo 1 y en los receptores vaniloideos tipo 1 para suprimir las náuseas y/o vómitos (NV)<sup>(2)</sup>.

**2. Óxido nitroso:** el N<sub>2</sub>O ha recibido considerable atención y es sujeto de resultados contradictorios. Los mecanismos emetogénicos del N<sub>2</sub>O son varios: activa el sistema dopaminérgico medular, el sistema nervioso y activa los receptores opioides a nivel cerebral. Pueden también contribuir a la NV la distensión de asas de intestino y los cambios de presión generados en el oído medio<sup>(3)</sup>. El primero que demostró un incremento en el riesgo con el uso de N<sub>2</sub>O fue Buffington<sup>(4)</sup>. En 1996, DiVatia<sup>(3)</sup>

en un metaanálisis demostró que el no usar el N<sub>2</sub>O reducía el riesgo en un 28%, y en el análisis de subgrupos el beneficio mayor era para los pacientes con un riesgo basal elevado, como son las mujeres. Tramer<sup>(5)</sup> demostró que la omisión del N<sub>2</sub>O reducía el riesgo de vómito temprano (6 horas) y tardío (48 horas) con un efecto combinado global de número necesario a tratar (NNT) de 13, sin tener efecto sobre la náusea. Cuando se analizaron los grupos de alto o bajo riesgo basal, se encontró que aquellos pacientes de alto riesgo eran los que obtenían un mayor beneficio con la omisión de N<sub>2</sub>O, con un NNT de 5 y 6 para la reducción del riesgo del vómito temprano y tardío. El estudio multifactorial<sup>(6)</sup> de Apfel muestra que el uso de aire en lugar de N<sub>2</sub>O reduce el riesgo en un 12%. Más recientemente, Fernández<sup>(7)</sup> demostró que la disminución del riesgo por la omisión del N<sub>2</sub>O era de menor impacto (una reducción del 33% con N<sub>2</sub>O al 27% sin su uso en presencia de anestésicos inhalados), y el efecto emetogénico desaparecía en los casos manejados con propofol. De nuevo, el grupo más beneficiado por su omisión eran las mujeres.

**3. Propofol:** este anestésico intravenoso, más que ser considerado un factor de riesgo, es un factor protector. Cuando se utiliza propofol en lugar de un agente inhalado se observa una disminución importante en la NVPO. La interrogante es: ¿el efecto protector es por evitar el uso del agente inhalado o el propofol tiene propiedades antieméticas? Se sabe ahora que el propofol tiene propiedades antieméticas<sup>(8)</sup> y de hecho se ha usado incluso para controlar las náuseas y/o vómitos (NV) asociadas a la quimioterapia<sup>(9,10)</sup>.

Los mecanismos propuestos para el efecto antiemético del propofol son varios: un efecto depresor en la zona gatillo, en el núcleo del vago, disminución de la transmisión sináptica de la corteza olfatoria (que lleva a una disminución en la liberación de neurotransmisores excitatorios como glutamato y aspartato y una disminución en la concentración de serotonina en el área postrema<sup>(8)</sup>.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rma>

Existe una relación entre la concentración plasmática y el efecto antiemético. El 90% de los pacientes que logran una concentración de 590 ng/mL reportan una disminución del 50% en las náuseas (concentración efectiva del 90% para NV) <sup>(8)</sup>. Clínicamente, el efecto benéfico es mayor cuando usamos el propofol en infusión continua como parte de una técnica de anestesia intravenosa total, que cuando usamos el propofol sólo para la inducción. Los estudios farmacocinéticos demuestran que las concentraciones del propofol al final de una cirugía cuando se usó sólo en la inducción alcanzan 178 ng/mL<sup>(8)</sup>, que se encuentran por debajo de la concentración efectiva para NV.

En casos de NV por quimioterapia, las dosis empleadas han sido de 17 µg/kg/min y con esto se obtienen concentraciones plasmáticas de entre 400 y 540 ng/mL<sup>(9)</sup>. Para casos de NVPO de difícil control se recomienda una dosis inicial de 10 mg seguido de una infusión de 10 µg/kg/min<sup>(8)</sup> con lo que se obtienen concentraciones de 340 ng/mL<sup>(8)</sup>, niveles que están por debajo de los necesarios para obtener un efecto sedante (1.5-2 mg/mL)<sup>(11)</sup> o anestésico (3-10 mg/mL)<sup>(12,13)</sup>.

**4. Opioides transoperatorios:** los opioides tienen un efecto emetogénico bien reconocido y forman parte de la técnica de anestesia general balanceada, por lo que es muy difícil dejar de emplearlos. Estimulan la zona quimiorreceptora gatillo en el área postrema de la médula, posiblemente a través de receptores sigma lo que desencadena la náusea y vómito. Al parecer, el tipo de opioide puede influir la frecuencia con la que se observa NVPO. Aunque el estudio multifactorial de Apfel<sup>(6)</sup> no demuestra diferencias entre el uso de fentanyl o de remifentanil, hay otros estudios en donde el empleo de opioides con rápida eliminación se asocian con menos frecuencia de NVPO. En mujeres jóvenes no fumadoras sometidas a cirugías plásticas se comparó el uso de propofol con fentanyl o remifentanil, y se observó que la frecuencia con que desarrollaban NVPO y el consumo de antieméticos fue significativamente menor con remifentanil<sup>(14)</sup>. La cirugía para la corrección de estrabismo en niños es también muy emetogénica. En estos casos, con el empleo de remifentanil en lugar de fentanyl también logra una menor frecuencia de NVPO<sup>(15)</sup>. Otro opioide de rápida eliminación que ha demostrado menor frecuencia de NVPO es el alfentanil comparado con fentanyl o sufentanil<sup>(16)</sup>.

Cuando no contamos con opioides de rápida eliminación tenemos la alternativa de usar antagonistas de los opioides como la naloxona. Las dosis ultrabajas de este antagonista (0.25 ug/kg/h) logran reducir de manera significativa la incidencia de NVPO sin afectar la calidad de la analgesia<sup>(17-19)</sup>.

Otra alternativa es tratar de disminuir o suprimir el uso de opioides en el transoperatorio y para esto tenemos diferentes alternativas como el uso de anestesia inhalada pura o el empleo de adyuvantes no opioides:

a) Anestesia inhalada pura: en algunas cirugías donde el nivel del trauma quirúrgico no es muy extenso, como la cirugía ambulatoria, omitir el uso de opioides puede ayudar a reducir

la frecuencia de NVPO<sup>(20)</sup>. En este estudio, no emplear fentanyl no tuvo repercusión en el dolor postoperatorio, y en el grupo que recibió sólo sevoflurano, la frecuencia de NVPO antes del alta fue significativamente reducida al 16% contra un 50% en quienes recibieron sevoflurano con fentanyl<sup>(20)</sup>.

- b) Alfa 2 agonistas: la clonidina y la dexmedetomidina logran reducir la concentración alveolar mínima (MAC, por sus siglas en inglés) de los agentes inhalados y el consumo transoperatorio de opioides. La dexmedetomidina, por su mayor especificidad sobre los receptores alfa 2 agonistas, se ha logrado emplear como parte de una técnica de anestesia intravenosa total en lugar de fentanyl<sup>(21)</sup> con la consecuente reducción significativa de la náusea (de 72% con fentanyl a 32% con dexmedetomidina) y del vómito (de 12 a 48%, respectivamente).
- c) Esmolol: las respuestas hiperdinámicas transoperatorias habitualmente son controladas con incrementos en la concentración del agente hipnótico y con dosis en bolo o incrementos en la velocidad de infusión del opioide. Estos cambios pueden también ser controlados con fármacos simpaticolíticos de rápida acción como el esmolol. Este beta-bloqueador de rápida acción ha demostrado que logra reducir los requerimientos de propofol<sup>(22)</sup> y puede suplir a los opioides en el transanestésico, sobre todo en cirugía laparoscópica<sup>(23-26)</sup> en donde existe una marcada liberación de catecolaminas después de la insuflación con CO<sub>2</sub>. Los mecanismos por los que logran reducir las necesidades de opioides no están completamente claros, pero parecen ser varios: tienen efectos anestésicos locales, muestran propiedades antinociceptivas en animales con alodinia, efectos anticonvulsivos y atenúan la respuesta neuronal en el sistema límbico<sup>(27)</sup>.
- d) Lidocaína: la lidocaína tiene propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antihiperalgésicas, todo esto mediado por diferentes mecanismos que incluye el bloqueo de los canales de sodio, inhibición de los receptores acoplados a la proteína G e inhibición de los receptores de N-metil-D-aspartato<sup>(28)</sup>. Con esto se logra reducir el consumo de agentes inhalados, de opioides transoperatorios<sup>(28)</sup>, de opioides postoperatorios y de la NVPO, con lo que se acelera la recuperación de los pacientes<sup>(29)</sup>.

**5. Antagonismo del bloqueo neuromuscular (BNM):** existe controversia sobre si el antagonismo del BNM al final de la cirugía es factor de riesgo para la náusea y vómito postoperatorio (NVPO). Existen mecanismos que teóricamente pueden explicar esta asociación (disminución del tono del esfínter esofágico inferior, aumento en la motilidad gastrointestinal y aumento en las secreciones gástricas). Tramer<sup>(30)</sup> fue el primero que encontró una relación entre el uso de la neostigmina y la aparición de NVPO, sobre todo cuando se empleaban más de 2.5 mg. Sin embargo, él mismo menciona que «sólo un número limitado de pacientes han sido investigados por lo que los resultados deben ser interpretados con cautela», y que «no es justificable intentar hacer una relación dosis-respuesta con tan pocos casos»<sup>(30)</sup>. Posteriormente, en otra

**Cuadro I.** Fármacos no opioides para analgesia postoperatoria y su impacto en la náusea y vómito postoperatorio.

Fármaco	Morfina Mg/24 h	↓N/V	RR NV	NNT	Ref.
Antiinflamatorios no esteroideos	-19.7	30%	0.74	12	35
Inhibidores COX-2	-7.2	NS	NS	NS	36
Paracetamol	-6.3	NS	NS	NS	37
Lidocaína	---	40%	0.39	5	38
Lidocaína	-8.4	30%	0.71	---	39
Dexmedetomidina	-14	---	0.7	9	40
Clonidina	-4	---	0.5	9	40
Ketamina	-15.7	p = 0.01	---	---	41,42
Magnesio	-10.5	---	---	---	43
Gabapentina	-30	---	---	25 (N) 6 (v)	44
Catéter en herida con infusión de anestésico local	-11	---	0-45	---	45

revisión sistemática que incluyó a un mayor número de estudios se demostró que no existe relación entre el uso de la neostigmina y la NVPO<sup>(31)</sup>. Además, se observó que el uso de la atropina tiene efecto protector en comparación con el glicopirrolato, ya que la atropina logra cruzar la barrera hematoencefálica (lo que no logra el glicopirrolato) y ejerce su efecto sobre los receptores muscarínicos del centro del vómito<sup>(31)</sup>. Llegan a la conclusión de que el médico no debe temer por incrementar el riesgo de NVPO por usar neostigmina, ya que puede ser más riesgoso no revertir el bloqueo neuromuscular al final de una cirugía, que omitir el uso de la neostigmina por el temor de la NVPO.

**6. Hidratación «liberal» preanestésica:** el ayuno preoperatorio y la preparación intestinal en cierto tipo de cirugías, pueden provocar deshidratación preoperatoria. Aunque administremos líquidos intravenosos para reponer el ayuno, la vasodilatación causada por los agentes anestésicos causa un grado de hipovolemia «relativa» que dispara la liberación de la hormona antidiurética. Estudios experimentales en animales y humanos muestran que la administración de esta hormona desencadena náuseas y/o vómitos (NV)<sup>(32)</sup>, y que la aplicación de opioides y cisplatino al provocar NV liberan al mismo tiempo elevación de la hormona antidiurética. Si no hay contraindicación para una carga hídrica, la adminis-

tración preanestésica de 15-30 mL/kg de soluciones cristaloides han demostrado que reduce significativamente la NVPO<sup>(33)</sup> y esto probablemente sea por evitar el incremento en esta hormona.

**7. Analgesia postoperatoria:** si consideramos que se trata de un caso manejado con anestesia general sin alternativas de haber realizado algún tipo de bloqueo neuroaxial o periférico, en este caso los opioides serán parte fundamental de la analgesia postoperatoria. El uso de estos fármacos es un factor de riesgo para el desarrollo de NVPO y guardan relación directa con las dosis empleadas. Mientras más cruenta o mayor es la intervención, mayores serán las dosis necesarias de morfina<sup>(34)</sup>. Se ha calculado que por cada miligramo de morfina que logremos reducir, el riesgo de náusea y vómito disminuye en 0.9 y 0.3% respectivamente<sup>(35)</sup>. Por tal razón, los esquemas actuales de analgesia multimodal se emplean cada vez más con la intención de lograr una buena analgesia con menos efectos secundarios derivados del uso de opioides. En el cuadro I se muestran las alternativas analgésicas y como son capaces de influir en la reducción del riesgo de la NVPO. Cabe mencionar que el porcentaje de reducción de la NVPO o en el consumo de morfina en 24 horas es por cada fármaco o técnica individual. Es probable que el uso de fármacos con mecanismos de acción diferentes logre que este efecto sea aún mayor.

## REFERENCIAS

- Apfel CC, Kranke P, Katz MH, Goepfert C, Papenfuss T, Rauch S. Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: a randomized controlled trial of factorial design. Br J Anaesth. 2002;88:659-668.
- Pierre S, Whelan R. Nausea and vomiting after surgery. Continuing education in anaesthesia. Critical Care & Pain. 2013;13:28-32.
- Divatia JV, Vaidya JS, Badwe RA, Hawaldar RW. Omission of nitrous oxide during anesthesia reduces the incidence of postoperative nausea and vomiting. A meta-analysis. Anesthesiology. 1996;85:1055-1062.
- Buffington CW. Reflex actions during isoflurane anaesthesia. Can Anaesth Soc J. 1982;29:S35-S43.
- Tramer M, Moore A, McQuay H. Omitting nitrous oxide in general anaesthesia: meta-analysis of intraoperative awareness and postoperative emesis in randomized controlled trial. Br J Anaesth. 1996;76:186-193.

6. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, Kerger H, Turan A, Vedder I, et al. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med.* 2004;350:2441-2451.
7. Fernández-Guisasola J, Gómez-Arnau JI, Cabrera Y, del Valle SG. Association between nitrous oxide and the incidence of postoperative nausea and vomiting in adults: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesia.* 2010;65:379-387.
8. Gan TJ, Glass PS, Howell ST, Canada AT, Grant AP, Ginsberg B. Determination of plasma concentrations of propofol associated with 50% reduction in postoperative nausea. *Anesthesiology.* 1997;87:779-784.
9. Borgeat A, Wilder-Smith OH, Wilder-Smith CH, Forni M, Suter PM. Propofol improves patient comfort during cisplatin chemotherapy. A pilot study. *Oncology.* 1993;50:456-459.
10. Borgeat A, Wilder-Smith OH, Saiah M, Rifat K. Subhypnotic doses of propofol possess direct antiemetic properties. *Anesth Analg.* 1992;74:539-541.
11. Reinsel RA, Veselis RA, Wronski M, Marino P. The P300 event-related potential during propofol sedation: a possible marker for amnesia? *Br J Anaesth.* 1995;74:674-680.
12. Vuyk J, Lim T Engbers FH, Burn AGL, Vletter AA, Bovill JG. The pharmacodynamic interaction of propofol and alfentanil during lower abdominal surgery in women. *Anesthesiology.* 1995;83:8-22.
13. Smith C, McEwan AI, Jhaveri R, Wilkinson M, Goodman D, Smith LR. The interaction of fentanyl on the Cp50 of propofol for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology.* 1994;81:820-828.
14. Rama-Maceiras P, Ferreira TA, Molins N, Sanduende Y, Bautista AP, Rey T. Less postoperative nausea and vomiting after propofol + remifentanil versus propofol + fentanyl anaesthesia during plastic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005;49:305-311.
15. Eltzschig HK, Schroeder TH, Eissler BJ, Felbinger TW, Vonthein R, Ehlers R, Guggenberger H. The effect of remifentanil or fentanyl on postoperative vomiting and pain in children undergoing strabismus surgery. *Anesth Analg.* 2002;94:1173-1177.
16. Langevin S, Lessard MR, Trépanier CA, Baribault JP. Alfentanil causes less postoperative nausea and vomiting than equipotent doses of fentanyl or sufentanil in outpatients. *Anesthesiology.* 1999;91:1666-1673.
17. Gan TJ, Ginsberg B, Glass PS, Fortney J, Jhaveri R, Perno R. Opioid-sparing effects of a low-dose infusion of naloxone in patient-administered morphine sulfate. *Anesthesiology.* 1997;87:1075-1081.
18. Monitto CL, Kost-Byerly S, White E, Lee CK, Rudek MA, Thompson C, Yaster M. The optimal dose of prophylactic intravenous naloxone in ameliorating opioid-induced side effects in children receiving intravenous patient-controlled analgesia morphine for moderate to severe pain: a dose finding study. *Anesth Analg.* 2011;113:834-842.
19. Movafegh A, Shoebi G, Ansari M, Sadeghi M, Azimaraighi O, Aghajani Y. Naloxone infusion and post-hysterectomy morphine consumption: a double-blind, placebo-controlled study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2012;56:1241-1249.
20. Smith I, Walley G, Bridgman S. Omitting fentanyl reduces nausea and vomiting, without increasing pain, after sevoflurane for day surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2008;25:790-799.
21. Turgut N, Turkmen A, Gökkaya S, Altan A, Hatiboglu MA. Dexmedetomidine-based versus fentanyl-based total intravenous anesthesia for lumbar laminectomy. *Minerva Anestesiol.* 2008;74:469-474.
22. Johansen JW, Flaishon R, Sebel PS. Esmolol reduces anesthetic requirement for skin incision during propofol/nitrous oxide/morphine anesthesia. *Anesthesiology.* 1997;86:364-371.
23. White PF, Wang B, Tang J, Wender RH, Naruse R, Sloninsky A. The effect of intraoperative use of esmolol and nicardipine on recovery after ambulatory surgery. *Anesth Analg.* 2003;97:1633-1638.
24. Coloma M, Chiu JW, White PF, Armbruster SC. The use of esmolol as an alternative to remifentanil during desflurane anesthesia for fast-track outpatient gynecologic laparoscopic surgery. *Anesth Analg.* 2001;92:352-357.
25. Lee SJ, Lee JN. The effect of perioperative esmolol infusion on the postoperative nausea, vomiting and pain after laparoscopic appendectomy. *Korean J Anesthesiol.* 2010;59:179-184.
26. Collard V, Mistraletti G, Taqi A, Asenjo JF, Feldman LS, Fried GM, Carli F. Intraoperative esmolol infusion in the absence of opioids spares postoperative fentanyl in patients undergoing ambulatory laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg.* 2007;105:1255-1262.
27. Yang H, Fayad A. Are beta-blockers anesthetics? *Can J Anaesth.* 2003;50:627-630.
28. Kaba A, Laurent SR, Detroz BJ, Sessler DI, Durieux ME, Lamy ML. Intravenous lidocaine infusion facilitates acute rehabilitation after laparoscopic colectomy. *Anesthesiology.* 2007;106:11-81.
29. Marret E, Rolin M, Beaussier M, Bonnet F. Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. *Br J Surg.* 2008;95:1331-1338.
30. Tramèr MR, Fuchs-Buder T. Omitting antagonism of neuromuscular block: effect on postoperative nausea and vomiting and risk of residual paralysis. A systematic review. *Br J Anaesth.* 1999;82:379-386.
31. Cheng CR, Sessler DI, Apfel CC. Does neostigmine administration produce a clinically important increase in postoperative nausea and vomiting? *Anesth Analg.* 2005;101:1349-1355.
32. Edwards CM. Arginine vasopressin-a mediator of chemotherapy induced emesis? *Br J Cancer.* 1989;59:467-470.
33. Apfel CC, Meyer A, Orhan-Sungur M, Jalota L, Whelan RP, Jukar-Rao S. Supplemental intravenous crystalloids for the prevention of postoperative nausea and vomiting: quantitative review. *Br J Anaesth.* 2012;108:893-902.
34. Cheung CW, Ying CL, Lee LH, Tsang SF, Tsui SL, Irwin MG. An audit of postoperative intravenous patient-controlled analgesia with morphine: evolution over the last decade. *Eur J Pain.* 2009;13:464-471.
35. Marret E, Kurdi O, Zufferey P, Bonnet F. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects: meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology.* 2005;102:1249-1260.
36. Elia N, Lysakowski C, Tramèr MR. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. *Anesthesiology.* 2005;103:1296-1304.
37. Maund E, McDaid C, Rice S, Wright K, Jenkins B, Woolacott N. Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side-effects after major surgery: a systematic review. *Br J Anaesth.* 2011;106:292-297.
38. Marret E, Rolin M, Beaussier M, Bonnet F. Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. *Br J Surg.* 2008;95:1331-1338.
39. Vigneault L, Turgeon AF, Côté D, Lauzier F, Zarychanski R, Moore L. Perioperative intravenous lidocaine infusion for postoperative pain control: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth.* 2011;58:22-37.
40. Blaudszun G, Lysakowski C, Elia N, Tramèr MR. Effect of perioperative systemic  $\alpha_2$  agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology.* 2012;116:1312-1322.
41. Carstensen M, Møller AM. Adding ketamine to morphine for intravenous patient-controlled analgesia for acute postoperative pain: a qualitative review of randomized trials. *Br J Anaesth.* 2010;104:401-406.
42. Laskowski K, Stirling A, McKay WP, Lim HJ. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth.* 2011;58:911-923.
43. De Oliveira GS, Castro-Alves LJ, Khan JH, McCarthy RJ. Perioperative systemic magnesium to minimize postoperative pain. A meta-analysis of randomized controlled trial. *Anesthesiology.* 2013;119:178-190.
44. Tiippana EM, Hamunen K, Kontinen VK, Kalso E. Do surgical patients benefit from perioperative gabapentin/pregabalin? A systematic review of efficacy and safety. *Anesth Analg.* 2007;104:1545-1556.
45. 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;203:914-932.