



REVISIÓN

Estrategias de tratamiento analgésico tras cesárea. Estado actual y nuevas alternativas



F.J. Arroyo-Fernández*, J.E. Calderón Seoane y L.M. Torres Morera

Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

Recibido el 26 de febrero de 2019; aceptado el 11 de noviembre de 2019

Disponible en Internet el 19 de febrero de 2020

PALABRAS CLAVE

Cesárea;
Dolor;
Analgésia;
Opioides intratecales;
Analgésia multimodal

Resumen El número de cesáreas que se realizan en todo el mundo es cada vez más frecuente. Por tanto, para estas pacientes resulta crucial ofrecer las medidas analgésicas más óptimas. Una deficiente analgesia durante el periodo postoperatorio está asociada con altas necesidades de opioides, la recuperación más tardía, el dolor crónico y la depresión posparto. Es fundamental encontrar estrategias que faciliten un buen control del dolor postoperatorio para facilitar la movilidad, la recuperación de la parturienta y el alta más precoz, ocasionando mínimos efectos secundarios sobre la madre y el recién nacido.

La analgesia multimodal basada en anestesia neuroaxial con morfina, junto a fármacos no opioides como los antiinflamatorios no esteroideos y el paracetamol, forman la mejor combinación analgésica tras la cesárea. Esto permite limitar el uso de opioides, corticoides, gabapentina, magnesio o ketamina para los casos donde la anestesia neuroaxial no sea posible, se incrementen los riesgos, o también cuando la mujer padezca un dolor de difícil control. Además, existe la posibilidad de añadir bloqueos periféricos, como por ejemplo el bloqueo transversal de la pared del abdomen, el bloqueo del plano erector del espinal o infiltraciones de la herida quirúrgica.

© 2019 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Caesarean section;
Pain;
Analgésia;
Intrathecal opioids;
Multimodal analgesia

Strategies of analgesic treatment after cesarean delivery. Current state and new alternatives

Abstract The number of caesarean sections performed worldwide is increasing, and with it, the need for the optimal analgesia strategies. Deficient postoperative analgesia increases the need for opioids, delays recovery, and is associated with chronic pain and postpartum depression. It is essential to find good postoperative pain control strategies that facilitate early mobility, early recovery, and early hospital discharge with minimal side effects on the mother and infant.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: fcoarronimo@hotmail.com, fcoarronimo@icloud.com (F.J. Arroyo-Fernández).

Multimodal analgesia based on neuroaxial anaesthesia with morphine in combination with non-opioids such as non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol, gives the best post-caesarean analgesia outcome, and allows anaesthesiologists to reserve opioids, corticoids, gabapentin, magnesium or ketamine for situations where neuroaxial anaesthesia cannot be performed, for high-risk patients, or when pain is difficult to control. Peripheral nerve block techniques can also be added, such as transverse abdominis plane block, erector spinae block, or continuous wound infiltration.

© 2019 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La cesárea es una de las cirugías más frecuentes realizadas a nivel mundial, aunque en países menos desarrollados su práctica es menos habitual. Su número se ha incrementado progresivamente en los últimos años a consecuencia de múltiples causas todavía no del todo bien establecidas, como por ejemplo las nuevas prácticas obstétricas, la elección materna del tipo de parto tras una cesárea anterior o la alta presión asistencial, económica, social y cultural^{1,2}.

En un estudio publicado en 2016 que incluyó a 121 países de todo el mundo, la evolución de la tasa de cesáreas en los años comprendidos entre 1990 y 2014 es claramente ascendente. Latinoamérica y el Caribe son las regiones con mayores cifras de aumento, pasando del 19,4 al 42,2%, seguido de Norteamérica, del 10 al 32%. En Europa se incrementó del 13,8 al 25%³.

La cirugía de la cesárea origina un dolor de moderada a severa intensidad durante el periodo postoperatorio, consecuencia de la suma del dolor visceral uterino y del somático en la pared abdominal. Un correcto control de este dolor resulta fundamental, ya que el dolor agudo postoperatorio mal controlado provoca una experiencia desagradable en la parturienta, repercutiendo en la lactancia y en los cuidados del recién nacido, con la posibilidad de prolongar la estancia hospitalaria y de fomentar la aparición de dolor crónico hasta entre el 1 y el 18% de las pacientes⁴.

La *American Pain Society of Anesthesiology's Obstetric Anesthesia Practice Guidelines* y *The American Pain Society's Clinical Practice Guidelines* recomiendan la técnica neuroaxial como método anestésico de elección^{5,6} debido a que proporciona una óptima anestesia y analgesia postoperatoria con las siguientes características:

- Reduce el riesgo de eventos adversos maternos relacionados principalmente con la vía aérea, minimiza la sedación materna y facilita la interacción del recién nacido con la madre y los familiares.
- Limita la transferencia uteroplacentaria de ciertos fármacos antes del nacimiento o la necesidad mayor de fármacos que pueden pasar a la leche materna durante el control del dolor postoperatorio.
- Facilita la movilidad precoz de la madre y con ello la atención del neonato, reduciendo el tiempo de ingreso

hospitalario⁷ y proporcionando una mejor analgesia postoperatoria con menor riesgo de desarrollar dolor crónico en pacientes de riesgo⁸.

La tendencia actual para el abordaje anestésico de la cesárea es llevar a cabo una terapia multimodal, teniendo como eje principal la anestesia neuroaxial y añadiendo además otros fármacos adyuvantes. Sin embargo, en determinadas ocasiones existen embarazadas con condiciones especiales que precisan un abordaje particular, como por ejemplo ante la presencia de dolor crónico de base, el síndrome de apnea obstructiva del sueño o la contraindicación para anestesia neuroaxial, entre otros. Por consiguiente, el objetivo de esta revisión es exponer las alternativas y combinaciones analgésicas más destacadas que se pueden llevar a cabo en mujeres sometidas a cesárea según sus particularidades obstétricas.

Metodología

Para llevar a cabo este trabajo se ha planteado una revisión no sistemática o narrativa de la literatura. Se realizó una búsqueda sin límites en Medline/Pubmed. Los términos empleados fueron los siguientes descriptores MESH: «*cesarean delivery*» AND «*pain management*» AND «*intrathecal opioids*» AND «*multimodal analgesia*». Tras la búsqueda se obtuvieron 7 referencias. Se realizó revisión de títulos y resúmenes, seleccionando los relacionados con el manejo de dolor postoperatorio tras cesárea. Además, se extendió la búsqueda a través de la consulta de las referencias de los artículos identificados en la búsqueda inicial y a través de la opción «artículos similares» presente en Pubmed. Todos los artículos seleccionados fueron revisados de manera independiente por cada autor, tras lo cual se estimularon los aspectos tratados en la presente revisión, con su posterior redacción y edición.

Desarrollo

Medicación neuroaxial

La anestesia neuroaxial (epidural o intratecal), frente a la anestesia general, se ha consolidado como una técnica más

Tabla 1 Recomendaciones de dosis única intratecal de opioides

Medicación	Dosis	Tiempo de acción
Morfina ⁶²	100-200 µg	24 h
Fentanilo ⁶³	10-25 µg	2-3 h
Sufentanilo ⁶⁴	5 µg	6 h
Hidromorfina ⁶⁵	40-60 µg	24 h

segura debido tanto a la reducción del riesgo materno-fetal como a que ofrece una analgesia postoperatoria superior a la administración intravenosa⁹. Habitualmente, para la anestesia del neuroeje se combina un anestésico local más un opioide en dosis única. El objetivo es doble: primero, reducir la dosis de anestésico local minimizando el bloqueo simpático con la repercusión hemodinámica asociada; segundo, mejorar la calidad anestésica-analgésica extendida al postoperatorio.

Opioides

Opioides intratecales. Los opioides más populares utilizados para la cesárea en anestesia neuroaxial son los lipofílicos, con un destacado mejor control del dolor agudo postoperatorio en las fases iniciales de 2 a 3 h con el fentanilo y de 6 h con el sufentanilo¹⁰, en comparación con los opioides hidrofílicos como la morfina, que presentan un tiempo de comienzo de acción más tardío y una analgesia postoperatoria más duradera. La morfina intratecal en punción única es considerada el método *gold standard* para el control del dolor tras cesárea, llegando a ofrecer una analgesia de hasta 14 a 36 h de duración. Sin embargo, todavía existen dudas sobre cuál es su dosis óptima, según queda reflejado en un reciente metaanálisis¹¹ donde se hace distinción entre altas dosis (> 100 µg), o bajas dosis (< 100 µg). Altas dosis ofrecen una analgesia más duradera; una media de diferencia de 4,5 h para solicitar analgesia adicional (tiempo para primera demanda analgésica entre 9,7-26,6 h en dosis bajas y entre 13,8-39,5 h en dosis altas), pero con mayor aparición de efectos secundarios, tales como náuseas, vómitos o prurito. En cuanto a las escalas de dolor y de consumo total de morfina de las primeras 24 h, no existen diferencias significativas, y los casos de depresión respiratoria son muy excepcionales en ambos grupos¹¹. Existe un subtipo de morfina, la hidromorfina intratecal, cuya particularidad farmacológica radica en que precisa menos dosis que la morfina, en una relación 2:1, para producir el mismo efecto analgésico. Tanto la morfina como la hidromorfina intratecal proporcionan una alta satisfacción en las escalas analgésicas, y el número de efectos secundarios de náuseas y de prurito no difiere entre en los grupos de ambos fármacos¹² (tabla 1).

Opioides epidurales. En la mayoría de las ocasiones las cesáreas se practican con anestesia subaracnoidea, porque la dosis requerida es menor y con ello el potencial riesgo de paso al neonato. Sin embargo, el mismo catéter epidural que se utiliza para la analgesia durante el trabajo del parto también puede ser utilizado como técnica anestésica¹³. Es común usar opioides lipofílicos, como el fentanilo y el sufentanilo, o hidrofílicos, como la morfina, que presentan tiempos de duración analgésica parecidos

Tabla 2 Recomendaciones de dosis única epidural de opioides

Medicación	Dosis	Tiempo de acción
Morfina ¹⁴	1,5 mg	12-24 h
Hidromorfina ⁶⁶	0,6-1,0 mg	12-24 h
Fentanilo ⁶⁷	25-50 µg	2-3 h
Sufentanilo ⁶⁸	15-20 µg	2-3 h

a los administrados a nivel intratecal pero con la necesidad de dosis mayores y, por tanto, produciendo más efectos secundarios (tabla 2). Para conseguir una analgesia epidural en dosis única se suele utilizar la morfina. Tradicionalmente la dosis de morfina epidural utilizada para analgesia tras cesárea oscilaba entre 2-3 mg, pero estudios recientes, como el de Singh et al.¹⁴ en 2013, han demostrado que una dosis de 1,5 mg de morfina epidural junto a un modelo de analgesia multimodal ofrece una eficacia analgésica similar, con menores efectos secundarios de náuseas y de prurito. La modalidad analgésica con infusión epidural (*continuous and patient-controlled epidural infusions*) ha demostrado ser efectiva para controlar el dolor tras cesárea. No obstante, su uso es cada vez menor porque retrasa la movilidad de la madre, complica las pautas de anticoagulación profiláctica, incrementa la carga laboral de enfermería y aumenta los costes¹⁵. Su uso puede ser interesante en circunstancias especiales, como en mujeres que padecen dolor crónico, en quienes el abordaje de la analgesia postoperatoria puede ser difícil.

Adyuvantes no opioides neuroaxiales

- La *clonidina* (50-150 µg) a nivel intratecal o epidural puede mejorar la analgesia poscesárea cuando se asocia a los anestésicos locales y a los opioides. Tiene el inconveniente de producir hipotensión y sedación materna¹⁶. Es importante considerar el riesgo que supone administrar este fármaco en mujeres en riesgo de inestabilidad hemodinámica durante el periodo perioperatorio de la cesárea, y por tanto su uso rutinario no está aconsejado por la *US Food and Drug Administration (FDA)*¹⁶. Esta opción solo debe considerarse en pacientes con alto riesgo de presentar dolor postoperatorio agudo de difícil de control o por padecer dolor crónico¹⁷.
- La *neostigmina intratecal* (12,5 µg) puede mejorar la analgesia poscesárea al asociarse con opioides como la morfina, pero presenta el inconveniente de una corta duración de acción y una alta incidencia de náuseas¹⁶. *The 2016 American Society Guidelines for postoperative pain management* no recomienda el uso de neostigmina como medicación neuroaxial adyuvante, ya que no ha demostrado un claro beneficio, ni tampoco suficiente evidencia de seguridad⁷.
- La *epinefrina* no ha demostrado de forma consistente mejorar la analgesia y reducir los efectos secundarios cuando está asociada a los opioides, tanto en punción epidural como intratecal.
- El uso de *antagonistas de la N-methyl-D-aspartate (NMDA)* a nivel neuroaxial, como la ketamina o el magnesio,

parece seguro y efectivo, pero el número de estudios es aún limitado.

Medicación no neuroaxial (oral, intravenosa, sublingual y transdérmica)

Los opioides neuroaxiales ofrecen el mejor control de la analgesia tras cesárea; no obstante, la mayoría de las pacientes necesitan además analgesia complementaria. Las estrategias de analgesia multimodal, es decir, uso simultáneo de opioides junto a fármacos analgésicos no opioides, ofrecen un control del dolor más óptimo al actuar sobre diferentes receptores, permitiendo reducir las dosis de opioides orales o intravenosos y mitigando sus efectos secundarios¹⁸. El paracetamol y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son los fármacos que más se asocian a los opioides, e incluso se sugiere que podría ser igual de ventajosa la administración oral que la intravenosa¹⁹.

Paracetamol

Su uso está muy extendido para el control del dolor postoperatorio, con mínimos efectos secundarios y con un ahorro aproximado de opioides de hasta un 20%. La ventaja que aporta en la analgesia multimodal es que presenta mínimos efectos secundarios en la transferencia de la lactancia y nulo efecto en la hemostasia²⁰.

Antiinflamatorios no esteroideos

Los AINE presentan un papel fundamental de la analgesia multimodal, particularmente ejerciendo sus acciones sobre el dolor visceral. Permiten ahorrar hasta un 30-50% de opioides²¹ y reducen el efecto secundario de estos últimos¹⁸. No obstante, están asociados con un aumento significativo del sangrado perioperatorio y deben ser usados con precaución en pacientes de riesgo²². En pacientes sanas, la evidencia actual no ha mostrado efectos nocivos de los AINE a nivel cardiovascular, gastrointestinal o renal. Sin embargo, se debería tener precaución cuando existan riesgos de desarrollar complicaciones, como por ejemplo en pacientes con preclampsia o insuficiencia renal²⁰. Los fármacos inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) fueron diseñados para reducir los riesgos hematológicos y gastrointestinales asociados al resto de AINE. No tienen un beneficio analgésico superior y, por consiguiente, su administración debería reservarse para pacientes con intolerancia o contraindicación del resto de AINE²³.

Ketamina

El uso de la ketamina intravenosa en dosis bajas (10-15 mg) durante la anestesia espinal o general solo ha demostrado mejorar el dolor postoperatorio tras cesárea de forma escasa o nula²⁴.

Dexametasona

En las mujeres sometidas a cesárea mediante anestesia espinal con morfina los glucocorticoides han demostrado tener efecto analgésico, antiinflamatorio y antiemético durante las primeras 24 h. No aumentan el riesgo de infecciones, ni de mala cicatrización de las heridas tras una dosis única perioperatoria²⁵, pero pueden incrementar los valores de glucemia durante las primeras 24 h tras su administración²⁵.

Tabla 3 Ejemplo de recomendación de dosis intravenosa de opioides bajo la modalidad *Patient Controlled Analgesia* (PCA)

Medicación	Dosis de carga	Dosis a demanda	Intervalo de cierre
Morfina	2-5 mg	1-2 mg	6-10 min
Hidromorfona	0,2 mg	0,2 mg	6-10 min
Fentanilo	25-50 µg	25 µg	6-10 min
Oximorfona	0,2 mg	0,3 mg	6-10 min

Las dosis recomendadas son en torno a 1,25-20 mg, aunque la dosis óptima no está determinada²⁵.

Gabapentina

El uso de gabapentina oral (600 mg) en el periodo preoperatorio ha demostrado reducir el dolor agudo postoperatorio con menores necesidades de opioides durante el postoperatorio. Esto no ha sido demostrado en el postoperatorio de la cesárea, pudiendo incluso presentar efectos como sedación y mareos²⁶. Además, presenta el riesgo potencial de paso útero-placentario-fetal y a la leche materna²⁷. Por tanto, no está recomendado su uso de forma rutinaria.

Magnesio

Administrado por vía intravenosa ha demostrado una escasa reducción de dolor y del consumo de opioides tras la cirugía. No ha sido evaluado en mujeres sometidas a cesárea²⁸.

Opioides

Los opioides orales o intravenosos deben ser reservados cuando persiste un dolor de alta intensidad a pesar de utilizar una aproximación inicial multimodal de opioides neuroaxiales junto con analgésicos tipo AINE o paracetamol. La administración intravenosa no ha demostrado proporcionar una analgesia superior a la oral, asociando además mayores efectos secundarios y una menor movilidad tras la cesárea²⁹. La oxycodona, la hidrocodona y el tramadol son los opioides orales más frecuentemente utilizados. Los opioides intravenosos deben reservarse para pacientes con dolor muy intenso de difícil control o en aquellos con intolerancia oral. Si se opta por la vía intravenosa, la mejor modalidad es la analgesia controlada por el paciente (*patient-controlled analgesia* [PCA]) sin perfusión basal, es decir, solo con bolos a demanda según la paciente los necesite³⁰ (tabla 3). En la actualidad se han contemplado nuevas estrategias analgésicas para el control del dolor postoperatorio de moderada a severa intensidad. El sufentanilo sublingual es el más efectivo, más rápido, mejor tolerado y con menos efectos secundarios que la modalidad PCA intravenosa con morfina y que la PCA transdérmica con fentanilo³¹. No obstante, actualmente todavía no existen estudios que valoren su utilización en parturientas tras cesárea y se desconoce la posible repercusión sobre la lactancia³².

Efectos secundarios de los opioides

Los opioides neuroaxiales ocasionan menos efectos secundarios de sedación, depresión respiratoria, náuseas, vómitos y retención urinaria que cuando se administran

de forma intravenosa. Sin embargo, el prurito parece ser más frecuente en la administración neuroaxial. La mejor forma de disminuir el riesgo de aparición de estos efectos secundarios es elegir la mínima dosis suficientemente eficaz en cada caso y llevar a cabo las medidas de prevención y tratamiento más oportunas.

Depresión respiratoria

La depresión respiratoria con el riesgo de apnea, hipoxemia y muerte es el efecto secundario más grave tras la toma de opioides. Aunque su aparición es muy infrecuente (< 1%), tal y como queda reflejado en un estudio retrospectivo publicado por Crowge et al.³³ en 2013 que incluía a más de 5.000 mujeres. La *American Society of Anesthesiologists*, en su guía de práctica clínica, destaca las siguientes recomendaciones para prevenir este evento⁶:

1. Realizar una historia clínica exhaustiva en busca de enfermedades con riesgo de depresión respiratoria (obesidad, apnea obstructiva del sueño, enfermedades respiratorias concomitantes).
2. La administración simultánea de opioides neuroaxiales y parenterales es posible, pero las pacientes deben ser vigiladas mediante monitorización de la ventilación, la oxigenación y el nivel de conciencia.
3. Tras la dosis de opioides lipofílicos, la monitorización debe ser continuada por un mínimo de 2 h y con opioides hidrofílicos hasta 24 h.
4. En caso de aparecer depresión respiratoria o hipoxemia, se debe suministrar oxígeno suplementario y naloxona intravenosa.

Prurito

Es el efecto secundario más frecuente tras la administración neuroaxial de opioides, y aparece con mayor frecuencia tras su administración vía intratecal comparada con la epidural³⁴. Su elevada frecuencia (60-100%) en mujeres embarazadas³⁵ podría venir determinada por interacción de los estrógenos con los receptores opioides³⁶. Existen múltiples fármacos para prevenir y paliar este síntoma:

1. Los antagonistas opioides, como la naloxona, son los mejores fármacos para paliar el picor, pero con el inconveniente de poder dejar descubierta la analgesia³⁷.
2. La difenhidramina puede ayudar para el tratamiento del prurito, aunque el mecanismo de acción en estos casos es desconocido, ya que la producción de picor por parte de los opioides no es por liberación de histamina³⁸.
3. Los antagonistas de los receptores 5-HT₃ también son usados con este propósito. Se sabe que los opioides estimulan los receptores de 5-HT₃ induciendo prurito. Por tanto, en teoría el uso de fármacos como el ondansetrón y el dolasetrón puede revertir este efecto secundario, aunque los resultados son variables³⁹.

Náuseas y vómitos

La causa desencadenante puede ser multifactorial, incluyendo la hipotensión, la hiperactividad vagal, el dolor visceral, los suplementos analgésicos de opioides y los agentes uterotónicos⁴⁰. Existen estudios que muestran que la combinación intratecal de AL y opioides disminuye la

incidencia de náuseas y de vómitos relacionados con la manipulación uterina durante la cirugía, especialmente con el uso de opioides lipofílicos como el sufentanilo o el fentanilo. Sin embargo, un metaanálisis⁴¹ concluye que el sufentanilo no presenta este papel protector. Diferentes estudios muestran que la morfina intratecal a dosis altas (> 100 µg) podría incrementar las náuseas y los vómitos de una forma dosis dependiente⁴², llegando a aparecer hasta en un 60-80% de las pacientes.⁴³ Podría estar relacionado con la migración rostral por el LCR hasta alcanzar los receptores opioides del área postrema⁴⁴. Los fármacos más frecuentemente utilizados su prevención y tratamiento son el ondansetrón³⁰, la metoclopramida⁴⁵ y la dexametasona⁴⁶.

Retención urinaria

La incidencia de retención de orina puede llegar a alcanzar hasta el 35% de los casos tras la administración de morfina, teniendo un mayor riesgo con la administración intratecal comparado con la intravenosa o con la intramuscular⁴⁷. Su duración depende del tipo de opioide: para los liposolubles como el sufentanilo (5 a 8 h tras 10-30 µg de sufentanilo) o para los hidrofílicos como la morfina (14 a 20 h tras 0,1-0,3 mg de morfina). No obstante, el sondaje vesical durante la cesárea suele ser una práctica habitual, minimizando el riesgo de retención urinaria tras la retirada del sondaje de 12 a 24 h tras la cirugía.

Bloqueos periféricos con anestésicos locales

Se han descrito múltiples bloqueos periféricos para el control analgésico poscesárea (bloqueo del plano transversal del abdomen, bloqueo ilioinguinal e iliohipogástrico, bloqueo cuadrado lumbar, bloqueo del plano del erector del espinal e infiltración de la herida quirúrgica). De forma general, se puede afirmar que todos ellos son técnicas eficaces para el control del dolor poscesárea, con un bajo riesgo de complicaciones asociadas. Pero, comparativamente, la morfina intratecal continúa siendo el mejor método analgésico¹¹. Además, en mujeres que han recibido morfina intratecal no resulta rentable llevar a cabo estos bloqueos, ya que existen estudios que muestran no proporcionar una mejor analgesia o un menor consumo de opioides durante el postoperatorio⁴⁸⁻⁵¹. Esto podría justificarse en que estos bloqueos son solo efectivos sobre el dolor somático de la incisión y no sobre el visceral, mientras que la morfina intratecal cubre ambos tipos de dolor¹⁰. Por otro lado, también podría deberse a que la ejecución de los bloqueos periféricos no siempre se lleva a cabo de la forma más precisa, ya que se requiere cierta experiencia en la práctica de los mismos⁵². Por tanto, los bloqueos periféricos tendrían indicación bajo un modelo de analgesia multimodal donde la anestesia neuroaxial no se pueda llevar a cabo o cuando el uso de opioides pudiera estar limitado^{53,54}.

Técnicas no farmacológicas

Medidas terapéuticas como la hipnosis, la musicoterapia y la visualización de imágenes pueden ayudar en el control de dolor y reducir la ansiedad⁵⁵. La estimulación nerviosa transcutánea eléctrica (TENS) ha demostrado reducir el dolor postoperatorio producido por los movimientos, aunque la

evidencia es insuficiente como para recomendarla de forma rutinaria⁵⁶.

Consideraciones para la lactancia

La farmacocinética y el paso a la leche materna de los fármacos es difícil de demostrar. Durante la primera semana la leche materna tiene una transición en su composición, pasando de calostro a leche definitiva. Este factor hace difícil predecir si los fármacos aparecen en la leche y si es a concentraciones clínicamente significativas con efecto sobre el lactante. Es recomendable consultar guías profesionales cuando se usan fármacos durante el periodo de lactancia. No obstante, el uso de opioides y de AINE es compatible con la lactancia, a excepción de la meperidina, la codeína y la oxicodona⁵⁷. De forma general se deberían tener en cuenta las siguientes consideraciones para minimizar el paso de fármacos a la leche materna:

- Adoptar un modelo de analgesia multimodal para reducir la dosis de opioides que podrían causar sedación en el neonato.
- La administración neuroaxial es preferible a la intravenosa, a la intramuscular y a la oral.
- Administrar la menor dosis efectiva de analgésicos posible.
- Usar fármacos con una corta vida media y metabolitos inactivos.
- Los fármacos lipofílicos es más fácil que pasen a la leche materna, mientras que aquellos con alta unión a proteínas (AINE, anestésicos locales) presentan un paso limitado.
- Los fármacos con baja biodisponibilidad oral presentan limitado paso a la lactancia materna.
- Es más difícil el paso de fármacos en el calostro formado de los primeros días.
- Las mujeres deberían ser informadas del paso de fármacos durante la lactancia.

Recomendaciones para la analgesia poscesárea

De forma rutinaria, para cubrir la analgesia poscesárea en la mayoría de las pacientes se suelen confeccionar protocolos estandarizados con la anestesia neuroaxial como técnica principal, bajo un modelo de analgesia multimodal junto a otros fármacos. En base a los apartados anteriormente señalados, un ejemplo de protocolo analgésico sería realizar la anestesia neuroaxial con anestésico local más morfina intratecal (100 µg) o epidural (1,5 mg) en dosis única combinados durante el postoperatorio con analgésicos orales durante las siguientes 48-72 h, AINE como paracetamol (650 mg cada 6-8 h), dexketoprofeno (25 mg cada 8 h) o metamizol (575 mg cada 6 h), dejando como analgesia de rescate la oxicodona oral (5-10 mg).

Sin embargo, es importante diseñar estrategias alternativas individualizadas para pacientes de riesgo como aquellas con antecedentes de dolor crónico y tolerancia a opioides. En estos casos se debe continuar la administración de su medicación opioide de base y valorar como eje principal para el control de dolor un modelo de analgesia neuroaxial intratecal en dosis única junto al AL (morfina 150-300 µg)

Tabla 4 Recomendaciones para analgesia poscesárea

Analgesia de rutina: anestesia neuroaxial ⁵⁹	<ul style="list-style-type: none"> Si anestesia subaracnoidea: AL + morfina (100 µg). Dosis única Si anestesia epidural: AL + morfina (1,5 mg). Dosis única Añadir además durante 48-72 h del postoperatorio: AINE orales (p.ej., paracetamol, dexketoprofeno, metamizol. . .)
Anestesia general ⁵⁹	<ul style="list-style-type: none"> Si bloqueos regionales periféricos. Preferiblemente con catéteres en perfusión continua: Bloqueo del plano transversal del abdomen Bloqueo ilioinguinal e iliohipogástrico Bloqueo cuadrado lumbar Bloqueo del plano del erector del espinal Infiltración de la herida quirúrgica Si modelos de analgesia PCA intravenosos con opioides: <ul style="list-style-type: none"> - Morfina - Fentanilo - Hidromorfina Añadir además durante 48-72 h del postoperatorio: AINE orales Continuar medicación opioide de base (p.ej., metadona, buprenorfina) Si anestesia subaracnoidea:
Antecedentes de dolor crónico y tolerancia a opioides ⁵⁸	<ul style="list-style-type: none"> AL + opioide en dosis única (morfina 150-300 µg) Si anestesia epidural: <ul style="list-style-type: none"> AL + opioide en dosis única (morfina 2-3 mg) Mediante PCA: AL + opioide (p.ej., fentanilo 2 µg/ml) Añadir además durante 48-72 h del postoperatorio: AINE orales
Coadyuvantes para dolor más severo	AINE intravenosos Analgesia de rescate: oxicodona Adyuvantes: gabapentina, ketamina, dexametasona. . .

o epidural en dosis única (morfina 2-3 mg), o PCA con una mezcla de anestésico local más opioide (p.ej., fentanilo 2 µg/ml⁵⁸). Ante situaciones donde no se realice la anestesia neuroaxial se puede optar por bloqueos regionales periféricos o modelos de analgesia PCA intravenosos con opioides como la morfina. Ante casos de dolor más severo están indicados adyuvantes como gabapentina oral (300 mg oral cada 8 h), ketamina intravenosa (10-15 mg) o dexametasona intravenosa (4-8 mg) (tabla 4).

Conclusiones

El número de cesáreas practicadas es cada vez mayor; por tanto, es prioritario encontrar el óptimo control analgésico postoperatorio, contemplando la rápida recuperación materna, la prevención del desarrollo de dolor crónico y la

baja incidencia de depresión posparto. Idealmente, durante el periodo intraoperatorio se debe optar por la administración de morfina o algún equivalente opioide de larga duración a través del neuroeje. Por otro lado, en los casos en los que se efectúe anestesia general se pueden realizar bloqueos periféricos de la pared abdominal⁶⁰ o de la herida quirúrgica⁶¹. Durante el postoperatorio se deben administrar fármacos para controlar el dolor bajo un modelo de analgesia multimodal, incluyendo AINE y paracetamol durante los 2-3 días siguientes de la cesárea, dejando los opioides para situaciones de dolor mal controlado y priorizando el uso de opioides orales como la oxycodona.

Financiación

Los autores declaran que no han recibido financiación para la realización de este trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses en la realización de este trabajo.

Bibliografía

- Lin HC, Xirasagar S. Institutional factors in cesarean delivery rates: Policy and research implications. *Obstet Gynecol.* 2004;103:128–36, <http://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000102935.91389.53>.
- Mi J, Liu F. Rate of caesarean section is alarming in China. *Lancet.* 2014;383:1463–4, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60716-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60716-9).
- Betran AP, Ye J, Moller A-B, Zhang J, Gulmezoglu AM, Torloni MR. The increasing trend in caesarean section rates: Global regional and national estimates: 1990-2014. *PloS One.* 2016;11:e0148343, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0148343>.
- Landau R, Bollag L, Ortner C. Chronic pain after childbirth. *Int J Obstet Anesth.* 2013;22:133–45, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijoa.2013.01.008>.
- Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, et al. Management of postoperative pain: A clinical practice guideline from the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain.* 2016;17:131–57, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2015.12.008>.
- Practice Guidelines for the Prevention, Detection, and Management of Respiratory Depression Associated with Neuraxial Opioid Administration: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Neuraxial Opioids and the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. *Anesthesiology.* 2016;124:535–52, <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0000000000000975>.
- Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, et al. Management of postoperative pain: A clinical practice guideline from the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain.* 2016;17:131–57, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2015.12.008>.
- Nikolajsen L, Sorensen HC, Jensen TS, Kehlet H. Chronic pain following Caesarean section. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48:111–6.
- Bonnet M-P, Mignon A, Mazoit J-X, Ozier Y, Marret E. Analgesic efficacy and adverse effects of epidural morphine compared to parenteral opioids after elective caesarean section: A systematic review. *Eur J Pain Lond Engl.* 2010;14:894.e1-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpain.2010.03.003>.
- Dahl JB, Jeppesen IS, Jørgensen H, Wetterslev J, Møiniche S. Intraoperative and postoperative analgesic efficacy and adverse effects of intrathecal opioids in patients undergoing cesarean section with spinal anesthesia: A qualitative and quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Anesthesiology.* 1999;91:1919–27.
- Sultan P, Halpern SH, Pushpanathan E, Patel S, Carvalho B. The effect of intrathecal morphine dose on outcomes after elective cesarean delivery: A meta-analysis. *Anesth Analg.* 2016;123:154–64, <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0000000000001255>.
- Sviggum HP, Arendt KW, Jacob AK, Niesen AD, Johnson RL, Schroeder DR, et al. Intrathecal hydromorphone and morphine for postcesarean delivery analgesia: Determination of the ED90 using a sequential allocation biased-coin method. *Anesth Analg.* 2016;123:690–7, <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0000000000001229>.
- Traynor AJ, Aragon M, Ghosh D, Choi RS, Dingmann C, Vu Tran Z, et al. Obstetric anesthesia workforce survey: A 30-year update. *Anesth Analg.* 2016;122:1939–46, <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0000000000001204>.
- Singh SI, Rehou S, Marmai KL, Jones PM. The efficacy of 2 doses of epidural morphine for postcesarean delivery analgesia: A randomized noninferiority trial. *Anesth Analg.* 2013;117:677–85, <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0b013e31829fd21>.
- Vercauteren M, Vereecken K, La Malfa M, Coppejans H, Adriaensen H. Cost-effectiveness of analgesia after Caesarean section. A comparison of intrathecal morphine and epidural PCA. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002;46:85–9.
- Roelants F. The use of neuraxial adjuvant drugs (neostigmine, clonidine) in obstetrics. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2006;19:233–7, <http://dx.doi.org/10.1097/01.aco.0000192812.56161.f8>.
- Lavand'homme PM, Roelants F, Waterloos H, Collet V, de Kock MF. An evaluation of the postoperative antihyperalgesic and analgesic effects of intrathecal clonidine administered during elective cesarean delivery. *Anesth Analg.* 2008;107:948–55, <http://dx.doi.org/10.1213/ane.0b013e318171595>.
- 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;106:292–7, <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aeq406>.
- Tramer MR, Williams JE, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA, McQuay HJ. Comparing analgesic efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs given by different routes in acute and chronic pain: A qualitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1998;42:71–9.
- Mathiesen O, Wetterslev J, Kontinen VK, Pommergaard H-C, Nikolajsen L, Rosenberg J, et al. Adverse effects of perioperative paracetamol NSAIDs, glucocorticoids, gabapentinoids and their combinations: a topical review. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014;58:1182–98, <http://dx.doi.org/10.1111/aas.12380>.
- Elia N, Lysakowski C, Tramer 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;103:1296–304.

22. Pavy TJ, Paech MJ, Evans SF. The effect of intravenous ketorolac on opioid requirement and pain after cesarean delivery. *Anesth Analg*. 2001;92:1010–4.
23. Paech MJ, McDonnell NJ, Sinha A, Baber C, Nathan EA. A randomised controlled trial of parecoxib, celecoxib and paracetamol as adjuncts to patient-controlled epidural analgesia after caesarean delivery. *Anaesth Intensive Care*. 2014;42:15–22.
24. Menkiti ID, Desalu I, Kushimo OT. Low-dose intravenous ketamine improves postoperative analgesia after caesarean delivery with spinal bupivacaine in African parturients. *Int J Obstet Anesth*. 2012;21:217–21, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijoa.2012.04.004>.
25. Waldron NH, Jones CA, Gan TJ, Allen TK, Habib AS. Impact of perioperative dexamethasone on postoperative analgesia and side-effects: Systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2013;110:191–200, <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aes431>.
26. Monks DT, Hoppe DW, Downey K, Shah V, Bernstein P, Carvalho JCA. A perioperative course of gabapentin does not produce a clinically meaningful improvement in analgesia after cesarean delivery: A randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 2015;123:320–6, <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0000000000000722>.
27. Kristensen JH, Ilett KF, Hackett LP, Kohan R. Gabapentin breastfeeding: A case report. *J Hum Lact*. 2006;22:426–8, <http://dx.doi.org/10.1177/0890334406293421>.
28. De Oliveira GSJ, Castro-Alves LJ, Khan JH, McCarthy RJ. Perioperative systemic magnesium to minimize postoperative pain: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2013;119:178–90, <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e318297630d>.
29. Snell P, Hicks C. An exploratory study in the UK of the effectiveness of three different pain management regimens for post-caesarean section women. *Midwifery*. 2006;22:249–61, <http://dx.doi.org/10.1016/j.midw.2005.08.005>.
30. George RB, Allen TK, Habib AS. Serotonin receptor antagonists for the prevention and treatment of pruritus, nausea, and vomiting in women undergoing cesarean delivery with intrathecal morphine: A systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*. 2009;109:174–82, <http://dx.doi.org/10.1213/ane.0b013e3181a45a6b>.
31. Katz P, Takyar S, Palmer P, Liedgens H. Sublingual, transdermal and intravenous patient-controlled analgesia for acute post-operative pain: Systematic literature review and mixed treatment comparison. *Curr Med Res Opin*. 2017;33:899–910, <http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2017.1294559>.
32. Van de Donk T, Ward S, Langford R, Dahan A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sublingual sufentanil for postoperative pain management. *Anaesthesia*. 2018;73:231–7, <http://dx.doi.org/10.1111/anae.14132>.
33. Crowgey TR, Dominguez JE, Peterson-Layne C, Allen TK, Muir HA, Habib AS. A retrospective assessment of the incidence of respiratory depression after neuraxial morphine administration for postcesarean delivery analgesia. *Anesth Analg*. 2013;117:1368–70, <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0b013e3182a9b042>.
34. Kjellberg F, Tramer MR. Pharmacological control of opioid-induced pruritus: A quantitative systematic review of randomized trials. *Eur J Anaesthesiol*. 2001;18:346–57.
35. Szarvas S, Harmon D, Murphy D. Neuraxial opioid-induced pruritus: A review. *J Clin Anesth*. 2003;15:234–9.
36. Kumar K, Singh SI. Neuraxial opioid-induced pruritus: An update. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2013;29:303–7, <http://dx.doi.org/10.4103/0970-9185.117045>.
37. Luthman JA, Kay NH, White JB. Intrathecal morphine for post caesarean section analgesia: Does naloxone reduce the incidence of pruritus? *Int J Obstet Anesth*. 1992;1:191–4.
38. Ko M-C. Neuraxial opioid-induced itch and its pharmacological antagonism. *Handb Exp Pharmacol*. 2015;226:315–35, http://dx.doi.org/10.1007/978-3-662-44605-8_17.
39. Siddik-Sayyid SM, Aouad MT, Taha SK, Azar MS, Hakki MA, Kaddoum RN, et al. Does ondansetron or granisetron prevent subarachnoid morphine-induced pruritus after cesarean delivery? *Anesth Analg*. 2007;104:421–4, <http://dx.doi.org/10.1213/01.ane.0000253668.10453.de>.
40. Balki M, Carvalho JCA. Intraoperative nausea and vomiting during cesarean section under regional anesthesia. *Int J Obstet Anesth*. 2005;14:230–41, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijoa.2004.12.004>.
41. Hu J, Zhang C, Yan J, Wang R, Wang Y, Xu M. Sufentanil and bupivacaine combination versus bupivacaine alone for spinal anesthesia during cesarean delivery: A meta-analysis of randomized trials. *PLoS One*. 2016;11:e0152605, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0152605>.
42. Abboud TK, Dror A, Mosaad P, Zhu J, Mantilla M, Swart F, et al. Mini-dose intrathecal morphine for the relief of post-caesarean section pain: Safety, efficacy, and ventilatory responses to carbon dioxide. *Anesth Analg*. 1988;67:137–43.
43. Balki M, Carvalho JCA. Intraoperative nausea and vomiting during cesarean section under regional anesthesia. *Int J Obstet Anesth*. 2005;14:230–41, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijoa.2004.12.004>.
44. Thornton P, Hanumanthaiah D, O'Leary RA, Iohom G. Effects of fentanyl added to a mixture of intrathecal bupivacaine and morphine for spinal anaesthesia in elective caesarean section. *Rom J Anaesth Intensive Care*. 2015;22:97–102.
45. Mishriky BM, Habib AS. Metoclopramide for nausea and vomiting prophylaxis during and after Caesarean delivery: A systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2012;108:374–83, <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aer509>.
46. Allen TK, Jones CA, Habib AS. Dexamethasone for the prophylaxis of postoperative nausea and vomiting associated with neuraxial morphine administration: A systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*. 2012;114:813–22, <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0b013e318247f628>.
47. Zacharoulis D, Fafoulakis F, Baloyiannis I, Sioka E, Georgopoulou S, Pratsas C, et al. Laparoscopic transabdominal preperitoneal repair of inguinal hernia under spinal anesthesia: A pilot study. *Am J Surg*. 2009;198:456–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2008.12.038>.
48. Estamian L, Jalili Z, Jamal A, Marsoosi V, Movafegh A. Transversus abdominis plane block reduces postoperative pain intensity and analgesic consumption in elective cesarean delivery under general anesthesia. *J Anesth*. 2012;26:334–8, <http://dx.doi.org/10.1007/s00540-012-1336-3>.
49. Bell EA, Jones BP, Olufolabi AJ, Dexter F, Phillips-Bute B, Greengrass RA, et al. Iliohypogastric-ilioinguinal peripheral nerve block for post-Cesarean delivery analgesia decreases morphine use but not opioid-related side effects. *Can J Anaesth*. 2002;49:694–700, <http://dx.doi.org/10.1007/BF03017448>.
50. Blanco R, Ansari T, Girgis E. Quadratus lumborum block for postoperative pain after caesarean section: A randomized controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2015;32:812–8, <http://dx.doi.org/10.1097/EJA.0000000000000299>.
51. Yamak Altinpulluk E, Garcia Simon D, Fajardo-Perez M. Erector spinae plane block for analgesia after lower segment caesarean section: Case report. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2018;65:284–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.redar.2017.11.006>.
52. Kessler J, Marhofer P, Hopkins PM, Hollmann MW. Peripheral regional anaesthesia and outcome: Lessons learned from the last 10 years. *Br J Anaesth*. 2015;114:728–45, <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aeu559>.
53. Mirza F, Carvalho B. Transversus abdominis plane blocks for rescue analgesia following Cesarean delivery: A case

- series. *Can J Anaesth.* 2013;60:299–303, <http://dx.doi.org/10.1007/s12630-012-9866-6>.
54. Ventham NT, Hughes M, O'Neill S, Johns N, Brady RR, Wigmore SJ. Systematic review and meta-analysis of continuous local anaesthetic wound infiltration versus epidural analgesia for postoperative pain following abdominal surgery. *Br J Surg.* 2013;100:1280–9, <http://dx.doi.org/10.1002/bjs.9204>.
55. Li Y, Dong Y. Preoperative music intervention for patients undergoing cesarean delivery. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012;119:81–3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2012.05.017>.
56. Smith CM, Guralnick MS, Gelfand MM, Jeans ME. The effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on post-cesarean pain. *Pain.* 1986;27:181–93.
57. Montgomery A, Hale TW. ABM clinical protocol #15: Analgesia and anesthesia for the breastfeeding mother. *Breastfeed Med.* 2006;1:271–7, <http://dx.doi.org/10.1089/bfm.2006.1.271>.
58. Landau R. Post-cesarean delivery pain. Management of the opioid-dependent patient before, during and after cesarean delivery. *Int J Obstet Anesth.* 2019;39:105–16, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijoa.2019.01.011>.
59. Sutton CD, Carvalho B. Optimal pain management after cesarean delivery. *Anesthesiol Clin.* 2017;35:107–24, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anclin.2016.09.010>.
60. Eslamian L, Jalili Z, Jamal A, Marsoosi V, Movafegh A. Transversus abdominis plane block reduces postoperative pain intensity and analgesic consumption in elective cesarean delivery under general anesthesia. *J Anesth.* 2012;26:334–8, <http://dx.doi.org/10.1007/s00540-012-1336-3>.
61. Lavand'homme PM, Roelants F, Waterloos H, de Kock MF. Postoperative analgesic effects of continuous wound infiltration with diclofenac after elective cesarean delivery. *Anesthesiology.* 2007;106:1220–5, <http://dx.doi.org/10.1097/01.anes.0000267606.17387.1d>.
62. Sultan P, Halpern SH, Pushpanathan E, Patel S, Carvalho B. The effect of intrathecal morphine dose on outcomes after elective cesarean delivery: A meta-analysis. *Anesth Analg.* 2016;123:154–64, <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0000000000001255>.
63. Uppal V, Retter S, Casey M, Sancheti S, Matheson K, McKeen DM. Efficacy of intrathecal fentanyl for cesarean delivery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with trial sequential analysis. *Anesth Analg.* 2019, <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0000000000003975>.
64. Braga AdeF, Frias JA, Braga FS, Pinto DR. Spinal block with 10 mg of hyperbaric bupivacaine associated with 5 microg of sufentanil for cesarean section. Study of different volumes. *Rev Bras Anesthesiol.* 2010;60:121–9, 69–73.
65. Sviggum HP, Arendt KW, Jacob AK, Niesen AD, Johnson RL, Schroeder DR, et al. Intrathecal hydromorphone and morphine for postcesarean delivery analgesia: Determination of the ED90 using a sequential allocation biased-coin method. *Anesth Analg.* 2016;123:690–7, <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0000000000001229>.
66. Marroquin B, Feng C, Balofsky A, Edwards K, Iqbal A, Kanel J, et al. Neuraxial opioids for post-cesarean delivery analgesia: can hydromorphone replace morphine? A retrospective study. *Int J Obstet Anesth.* 2017;30:16–22, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijoa.2016.12.008>.
67. Yee I, Carstoniu J, Halpern S, Pittini R. A comparison of two doses of epidural fentanyl during caesarean section. *Can J Anaesth.* 1993;40:722–5, <http://dx.doi.org/10.1007/BF03009768>.
68. Lu Q, Dong CS, Yu JM, Sun H, Sun P, Ma X, et al. The dose response of sufentanil as an adjuvant to ropivacaine in cesarean section for relief from somato-visceral pain under epidural anesthesia in parturients with scarred uterus. *Medicine (Baltimore).* 2018;97:e12404, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000012404>.