

Universidad de Costa Rica

Sistema de Estudios de Posgrado

Programa de Posgrado en Especialidades Médicas

ANALGESIA PARA HEPATECTOMÍA ABIERTA EN ADULTOS

Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración del Comité de la Especialidad en
Anestesiología y Recuperación para optar por el grado y título de Especialista en
Anestesiología y Recuperación

PAOLA AGÜERO ZAMORA

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2023



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Paola Agüero Zamora, con cédula de identidad 207070790, en mi condición de autor del TFG titulado Análisis para hepatitis - Tomo abierta

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Paola Agüero Zamora
 Número de Carné: B70089 Número de cédula: 207070790
 Correo Electrónico: paagza@gmail.com
 Fecha: 09/10/2023 Número de teléfono: 8338 6783
 Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Oscar Ledezma Acuña


 FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

Dedicatoria

A mi compañera de vida, quien tanto admiro, por ser mi guía y apoyo.

A mis padres y mis hermanos, que soy el resultado de su amor y adoro ser parte de ellos.

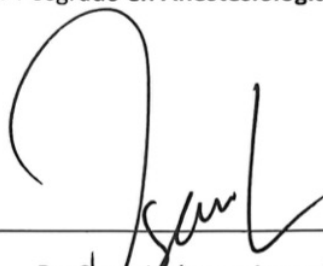
Agradecimiento

A mis profesores, particularmente al Dr. Kwok Ho Sánchez, al Dr. Armando Méndez y al Dr. Óscar Ledezma, por su genuino interés en la enseñanza; así como a los compañeros de residencia que mejoraron mi experiencia en este proceso.

Al Grupo Integrado de Trabajo de Cirugía Hepatobiliar y Trasplante del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, por facilitarme su récord quirúrgico, permitiéndome recolectar datos epidemiológicos del hospital, así como el apoyo que siempre conceden para trabajar en equipo por un mejor resultado en nuestros pacientes.

Al personal general del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia que, de alguna u otra manera contribuyó a mi formación.

“Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado **en Anestesiología y Recuperación** de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en el Programa de Posgrado **en Anestesiología y Recuperación**”



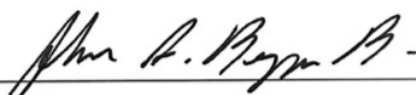
Dr. Oscar Ledezma Acevedo

Tutor/Profesor Guía



Dr. Armando Méndez Villalobos

Lector 1



Dr. Alan Borges Bolaños

Coordinador Programa de Posgrado en la Especialidad en Anestesiología y Recuperación



Paola Agüero Zamora

Sustentante

Carta de aprobación filólogo

A QUIEN INTERESE

Yo, Mario José Chaves Sánchez, máster en Docencia Universitaria de la Universidad Continental de las Ciencias y las Artes, y bachiller en Filología de la Universidad Autónoma de Centroamérica; con cédula de identidad 6-0172-0317; inscrito en el Colegio de Licenciados y Profesores, con el carné N.º 97989, hago constar que he revisado el documento desde el punto de vista filológico. Se han corregido en él los errores encontrados en ortografía, redacción, gramática y sintaxis. El cual se intitula:

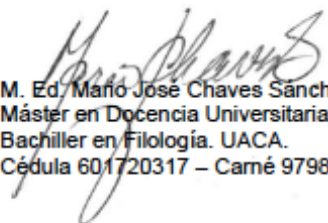
Analgesia para Hepatectomía Abierta en Adultos

Especialista en Anestesiología y Recuperación

Universidad de Costa Rica
Sistema de Estudios de Posgrado
Programa de Posgrado en Especialidades Médicas

De: Paola Agüero Zamora

Se extiende la presente certificación a solicitud del interesado en la ciudad de San José a los veintisiete días del mes de julio de dos mil veintitrés. El filólogo no se hace responsable por los cambios que se le introduzcan al trabajo posteriormente a su revisión.


M. Ed. Mario José Chaves Sánchez
Máster en Docencia Universitaria. UCCART.
Bachiller en Filología. UACA.
Cédula 601720317 – Carné 97989

MARIO JOSE
CHAVES
SANCHEZ
(FIRMA)

Firmado
digitalmente por
MARIO JOSE CHAVES
SANCHEZ (FIRMA)
Fecha: 2023.07.27
11:48:05 -06'00'

Tabla de contenidos

<i>Dedicatoria</i>	<i>III</i>
<i>Agradecimiento</i>	<i>IV</i>
<i>Carta de aprobación filólogo</i>	<i>VI</i>
<i>Tabla de contenidos</i>	<i>VII</i>
<i>Resumen</i>	<i>IX</i>
<i>Lista de cuadros</i>	<i>X</i>
<i>Lista de figuras</i>	<i>XI</i>
<i>Lista de abreviaturas</i>	<i>XII</i>
<i>Justificación</i>	<i>1</i>
<i>Objetivo general</i>	<i>3</i>
<i>Objetivos específicos</i>	<i>3</i>
<i>Metodología</i>	<i>4</i>
<i>Marco Teórico</i>	<i>5</i>
Capítulo I: Epidemiología	<i>5</i>
Epidemiología de la hepatectomía a nivel mundial.....	<i>5</i>
Epidemiología en Costa Rica: datos del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia	<i>6</i>
Capítulo II: Principios básicos de anatomía, abordajes quirúrgicos y del paciente	<i>7</i>
Anatomía de pared abdominal superior e hígado	<i>7</i>
Abordajes quirúrgicos y tipos de resecciones hepáticas	<i>8</i>
Inervación de pared abdominal, hígado y vía biliar	<i>10</i>
Fisiología hepática e implicaciones para el paciente.....	<i>11</i>
Capítulo III	<i>15</i>
Nocicepción y dolor	<i>15</i>
Dolor visceral	<i>18</i>
Analgésia preventiva	<i>20</i>
Analgésia multimodal.....	<i>21</i>
Estrategias analgésicas	<i>22</i>
Analgésia controlada por el paciente.....	<i>22</i>
Opioides.....	<i>23</i>
Antiinflamatorios no esteroideos.....	<i>25</i>
Acetaminofén	<i>26</i>
Ketamina	<i>27</i>
Sulfato de magnesio	<i>28</i>
Dexmedetomidina	<i>29</i>
Lidocaína intravenosa.....	<i>30</i>
Analgésia intratecal	<i>33</i>
Analgésia torácica epidural	<i>34</i>
Catéter de herida quirúrgica	<i>36</i>

Bloqueo del plano transversal abdominal	37
Bloqueo cuadrado lumbar	39
Bloqueo del plano erector espinal	40
Bloqueo paravertebral torácico	41
Bloqueo del plano fascial oblicuo externo	42
<i>Ficha técnica</i>	44
<i>Discusión</i>	45
<i>Conclusiones</i>	47
<i>Bibliografía</i>	48

Resumen

Las resecciones hepáticas corresponden a un punto fundamental en el tratamiento de patologías benignas y malignas del hígado; la gran mayoría es realizada como parte del manejo de tumores primarios y secundarios.

Los resultados perioperatorios de las hepatectomías han mejorado gracias a los avances en el desarrollo de equipos e insumos que facilitan y brindan mayor seguridad a la cirugía, así como al perfeccionamiento en el cuidado perioperatorio del paciente. Todo esto ha permitido el aumento en el número de indicaciones y, por ende, en el incremento del número de procedimientos.

Como es de esperar, la hepatectomía es un procedimiento realizado con frecuencia en nuestro entorno, de ahí el interés por el control adecuado del dolor postoperatorio, siendo este de origen multifactorial que sigue representando un desafío clínico importante. Además, es imprescindible entender al paciente y el procedimiento en cuestión para la elección correcta de la técnica analgésica.

Para este procedimiento se han evaluado diferentes estrategias analgésicas, sin existir aún un consenso acerca de la mejor práctica. Comúnmente se utilizan para el control del dolor postoperatorio: los analgésicos intravenosos, la analgesia epidural y los bloqueos de los nervios periféricos. La administración intravenosa sistémica es eficaz, pero se asocia con importantes efectos secundarios. La analgesia epidural podría proporcionar un mejor control del dolor, pero en el entorno específico de la cirugía hepática puede ser un desafío potencial, y su uso puede estar limitado debido a la posible coagulopatía perioperatoria. Un bloqueo de nervio periférico, realizado bajo guía ecográfica, es una gran alternativa que podría proporcionar una analgesia efectiva con un perfil de riesgo potencialmente bajo después de la cirugía hepática abierta.

Lista de cuadros

Cuadro 1: Cantidad de hepatectomías realizadas en el Grupo Integral de Trabajo de Hepatobiliar y Trasplante del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia en el periodo 2018-2021	6
--	---

Lista de figuras

Figura 1: Anatomía segmentaria del hígado. (Curley et al., 2021)	7
Figura 2: Incisiones tradicionales (Newhook T, 2022)	8
Figura 3: Tipos de resección hepática. (Curley et al., 2021).....	9
Figura 4: Arterias y nervios de la pared anterolateral del abdomen. (Turnage, 2018).....	11
Figura 5: Complicaciones de la enfermedad hepática avanzada. (Spring et al., 2020).....	13
Figura 6: Vías nociceptivas ascendentes (A) y descendentes (B). (Brown et al., 2018).....	16
Figura 7: Mecanismo de acción de los opiáceos. (Brown et al., 2018).....	24
Figura 8: Mecanismo de acción de la ketamina y del magnesio. (Brown et al., 2018).....	27
Figura 9: Mecanismo de acción de la dexmedetomidina. (Brown et al., 2018).....	29
Figura 10: Mecanismo de acción del anestésico local IV y de los AINES. (Brown et al., 2018).....	31
Figura 11: Ilustración esquemática de la ubicación de los catéteres de herida quirúrgica en caso de incisión subcostal (a) y de incisión en la línea media (b). (Mungroop et al., 2015)	37
Figura 12: Anatomía y trayectos de los nervios espinales torácicos y de sus ramas. (Forero et al., 2020).....	38
Figura 13: Anatomía sonográfica TAPB subcostal. (NYSORA, 2023).....	39
Figura 14: Ilustración de los abordajes del QLB. (Hadzic, 2017).....	40
Figura 15: Ilustración de la distribución del anestésico local en el ESPB. (Forero et al., 2020).....	41
Figura 16: Anatomía del espacio paravertebral torácico y de su relación con los ligamentos. (Karmakar, 2019)	42
Figura 17: Imágen sonográfica del bloqueo del plano fascial oblicuo externo. (Hamilton et al., 2019).....	43
Figura 18: Ficha técnica de la estrategia analgésica recomendada para la hepatectomía abierta.	44

Lista de abreviaturas

AINE Antiinflamatorios no esteroideos
ASIC Acid Sensing Ion Channel
ASRA American Society of Regional Anesthesia
COX Ciclooxygenasa
CTP Child-Turcotte-Pugh
CWI Continuous Wound Infiltration
DCPP Dolor Crónico Posquirúrgico Persistente
EOFPB External Oblique Fascial Plane Block
ERAS Enhace Recovery After Surgery
ESPB Erector Spinae Plane Block
GABA Ácido γ -aminobutírico
GRD Ganglio de la raíz dorsal
HRACG Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia
INR International Normalized Ratio
IT Intratecal
IV Intravenoso
MELD Model for End Stage Liver Disease
MRV Médula rostroventromedial
NAPQI N-acetil-p-benzoquinona imina
NMDA N-metil-d-aspartato
NVPO Náuseas y Vómitos Postoperatorios
OSTAPB Oblique Subcostal Transversus Abdominis Plane Block
PCA Patient Control Analgesia
PVC Presión venosa central
QLB Quadratus Lumborum Block
ROTEM Tromboelastometría rotacional
SGPA Sustancia Gris Periacueductal
SNC Sistema Nervioso Central
TAPB Transversus Abdominis Plane Block
TEA Thoracic Epidural Analgesia

TEG Tromboelastografia

TPVB Thoracic Paravertebral Block

TRP Transient Receptor Potential

Justificación

La hepatectomía parcial es un procedimiento quirúrgico, en el cual se reseca una porción del hígado, siendo las lesiones metastásicas la principal indicación para esta cirugía. En nuestro medio, la mayor parte de estos procedimientos se realizan a través de una laparotomía e independientemente del abordaje, la resección hepática se asocia con dolor postoperatorio significativo. La mortalidad global en centros especializados es muy baja; sin embargo, la morbilidad y las complicaciones siguen siendo altas.

Recientemente se ha hecho énfasis en el control del dolor durante la recuperación postoperatoria, puesto que un adecuado control del dolor se asocia a una mejor rehabilitación, facilitada por una movilización temprana que reduce la incidencia de complicaciones postoperatorias.

La respuesta neuroendocrina a la nocicepción genera un balance de nitrógeno negativo y un catabolismo proteico, su atenuación facilita y acelera la recuperación postoperatoria. Esta activación simpática puede incluso comprometer el suministro de oxígeno al miocardio y consecuentemente un infarto. También, retrasa el retorno de la motilidad gastrointestinal postoperatoria y altera marcadamente la función respiratoria. La hiperglucemia en respuesta al estrés puede contribuir a una cicatrización deficiente de las heridas y a la depresión de la función inmunitaria. Y la hipercoagulabilidad en el postoperatorio es probablemente también generada por esta respuesta.

Los pacientes a los que se les realiza este procedimiento pueden presentar comorbilidades usualmente relacionadas con el mismo compromiso hepático, las cuales pueden limitar o aumentar la complejidad de la práctica analgésica. Por esto se hace necesario la práctica individualizada y personalizada en el manejo de estos pacientes. Por ejemplo, de manera comparativa con otros procedimientos abdominales, los pacientes que se someten a una cirugía hepática presentan con mucho mayor frecuencia coagulopatía postoperatoria.

Son muchas las estrategias analgésicas descritas durante el perioperatorio, por lo que es necesario evaluar la efectividad clínica de cada una de ellas, logrando establecer un balance entre su eficacia, reproducibilidad, perfil de efectos adversos y otros riesgos asociados a las mismas. Resulta imprescindible considerar siempre las complicaciones postoperatorias y el control del dolor efectivo para lograr una modalidad analgésica óptima en términos del resultado postoperatorio general.

En el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia se realiza con frecuencia la cirugía de resección hepática. El anestesiólogo tiene un rol importante en el manejo de la analgesia perioperatoria de estos pacientes. El propósito de este trabajo es evaluar la evidencia científica actual y brindar recomendaciones sobre el control óptimo del dolor en los pacientes a los que se les realiza una hepatectomía abierta, para así poder brindar la mejor atención posible, generando un impacto positivo en los resultados de estos pacientes.

Objetivo general

Evaluar las recomendaciones analgésicas en la hepatectomía abierta y establecer el abordaje perioperatorio óptimo.

Objetivos específicos

1- Identificar las características epidemiológicas de la hepatectomía abierta y documentar su prevalencia en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia en los últimos cinco años.

2- Determinar los factores anatómicos, fisiopatológicos y quirúrgicos asociados al dolor de la resección hepática abierta que deben ser considerados en la elección del manejo analgésico óptimo de los pacientes.

3- Establecer las diferentes estrategias de manejo analgésico descritas para la cirugía de resección hepática abierta que generan un control efectivo del dolor y permiten una recuperación adecuada.

4- Elaborar una ficha técnica con recomendaciones específicas sobre el manejo analgésico para la cirugía de resección hepática abierta de acuerdo con la literatura revisada y los recursos presentes en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia.

Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica descriptiva, utilizando artículos de revistas médicas, guías de manejo internacionales y consensos de expertos publicados durante los últimos diez años (desde junio de 2013 hasta junio de 2023) en idiomas inglés y español. Para ello se utilizaron las bases de datos de información biomédica, entre ellas PubMed, Embase, Science Direct, UpToDate y Cochrane.

Además, los datos epidemiológicos del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia fueron extraídos del récord quirúrgico del Grupo Integrado de Trabajo de Hepatobiliar y Trasplante de dicho centro, respaldado por el sistema ARCA de la Caja Costarricense de Seguro Social.

Con los datos recopilados, se elaboró una guía de manejo analgésico para pacientes a los que se les realizan resecciones hepáticas abiertas, aplicable y reproducible en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia (HRACG) y potencialmente extrapolable al resto de los hospitales de la Caja Costarricense de Seguro Social donde se realice este procedimiento.

Marco Teórico

Capítulo I: Epidemiología

Epidemiología de la hepatectomía a nivel mundial

Las resecciones hepáticas corresponden a un procedimiento quirúrgico necesario para tratar una amplia gama de patologías tanto benignas como malignas. Las patologías benignas pueden clasificarse, a su vez, en lesiones infecciosas o no infecciosas. Las infecciosas raramente requieren de alguna intervención quirúrgica como parte de su tratamiento, entre ellas se incluyen los abscesos, las lesiones secundarias a parásitos u hongos y las enfermedades granulomatosas. Las lesiones benignas no infecciosas ameritan más frecuentemente de estrategias quirúrgicas, entre las más frecuentes se incluyen los quistes hepáticos simples, los hemangiomas hepáticos, las hiperplasias nodulares focales y los adenomas hepáticos. Las tumoraciones hepáticas malignas que más frecuentemente requieren de manejo quirúrgico son las metástasis de tumores no hepáticos, seguidas por los carcinomas hepatocelulares, los colangiocarcinomas intrahepáticos y menos frecuentemente los angiosarcomas hepáticos (Acher, 2022).

A nivel mundial, el número de resecciones hepáticas han ido incrementado con el pasar de los años, aumentando concomitantemente las indicaciones médicas y la complejidad de las resecciones. Además, los avances tecnológicos han permitido que, a pesar del aumento en el número de procedimientos, la morbilidad se mantenga estable y la mortalidad de los pacientes implicados haya disminuido (Egger et al., 2015).

Sólo en los Estados Unidos, entre los años 1988 y 2000, 16 582 pacientes se sometieron a una resección hepática. La cantidad de hepatectomías realizadas en 1988 fueron 5067, mientras que en el año 2000 pasaron a 7020. Asimismo, la mortalidad global pasó de 10,4 a 5,3% en estos mismos años (Dimick et al., 2004).

De igual manera, en los Estados Unidos la indicación más frecuente de resección hepática ha sido, desde 1988, la presencia de metástasis hepáticas, las cuales corresponden a más de la mitad de los procedimientos. Además, la proporción de resecciones realizadas por presencia de metástasis aumentó de un 51% (entre los años 1988-1991) a un 56% (entre los años 1996-2000), disminuyendo concomitantemente las resecciones secundarias a laceraciones hepáticas de 13 a 6% entre estos mismos periodos (Dimick et al., 2004).

Epidemiología en Costa Rica: datos del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia

Costa Rica lastimosamente no cuenta con datos a nivel país ni a nivel institucional; no obstante, en la Caja Costarricense de Seguro Social, los hospitales que realizan resecciones complejas de hígado son: el Hospital México, el Hospital San Juan de Dios, el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia y el Hospital Nacional de Niños. Además de los hospitales de población adulta, únicamente el Hospital México y el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia cuentan con un servicio como tal de cirugía hepatobiliar, donde se da seguimiento y se operan lesiones hepáticas tanto benignas como malignas.

Según datos del Grupo Integral de Trabajo de Hepatobiliar y Trasplante del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia se contabilizan al menos 207 hepatectomías en los últimos cinco años.

Cuadro 1: Hepatectomías realizadas en el Grupo Integral de Trabajo de Hepatobiliar y Trasplante del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia en el periodo 2018-2021

	2018	2019	2020	2021	2022
Hepatectomías abiertas	34	34	25	44	41
Hepatectomías laparoscópicas	2	7	9	6	5
Total de hepatectomías	36	41	34	50	46

A pesar de que hubo una disminución en el número de procedimientos realizados en el año 2020 (probablemente en relación con la infección de COVID), vemos como con el pasar de los años, la cantidad de procedimientos tienden a aumentar siendo siempre mayoritarios los abordajes abiertos (en promedio 86%).

Capítulo II: Principios básicos de anatomía, abordajes quirúrgicos y del paciente

Anatomía de pared abdominal superior e hígado

El hígado está localizado en el cuadrante superior derecho del abdomen, representa el órgano interno de mayor tamaño, pesando aproximadamente el 2.5% del peso corporal total (entre 1,2-1,6 kg) y cuenta con una anatomía vascular compleja, conformada por la arteria hepática, la vena porta, los conductos biliares y las venas suprahepáticas, los cuales se van a encargar de definir la anatomía segmentaria del hígado (Curley et al., 2021).

En efecto, este órgano puede dividirse de acuerdo con múltiples clasificaciones. Morfológicamente puede separarse en dos lóbulos hepáticos (izquierdo y derecho) en función del ligamento falciforme. Y funcionalmente, la clasificación más utilizada es la de los segmentos hepáticos (segmentos de Couinaud), la cual cuenta con ocho segmentos hepáticos delimitados según la distribución venosa portal. Empero, el hígado se puede también fraccionar, basándose en la distribución de las venas suprahepáticas, dando lugar a cuatro sectores: el sector posterior derecho (segmento VI, VII), el sector anterior derecho (segmento V, VIII), el sector medial izquierdo (segmento IVa, IVb) y el sector lateral izquierdo (segmento II, III) (Curley et al., 2021).

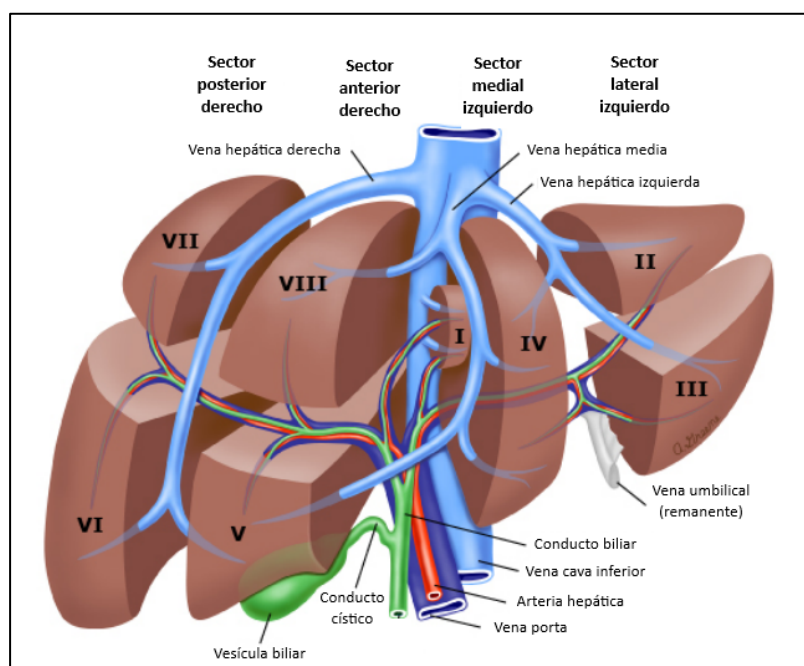


Figura 1: Anatomía segmentaria del hígado. (Curley et al., 2021)

Abordajes quirúrgicos y tipos de resecciones hepáticas

A la hora de realizar una resección hepática, se comienza el procedimiento con una inspección de la cavidad en búsqueda de hallazgos que contraindiquen proseguir con la cirugía (este primer paso se puede realizar por medio de laparoscopia o realizando una incisión más conservadora).

En caso de ser la primera inspección favorable, se completa la incisión en el hemiabdomen superior, siendo las más utilizadas: la incisión subcostal derecha (incisión tipo kocher), la incisión subcostal bilateral (incisión tipo chevron), la incisión en línea media, la L invertida (Makuuchi) o la incisión tipo Mercedes Benz (Newhook T, 2022).

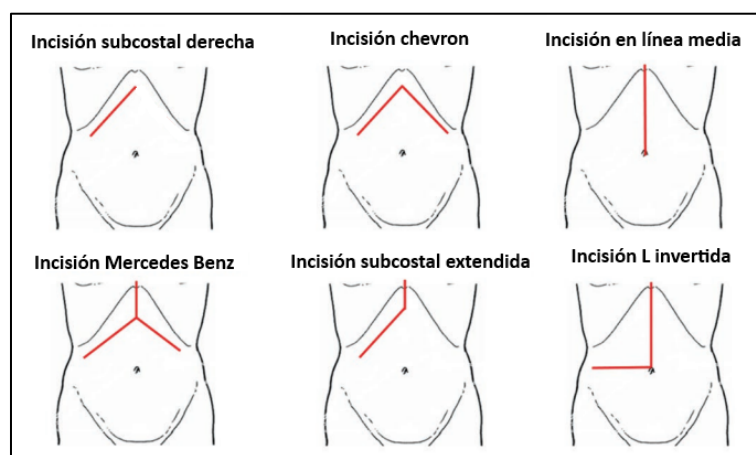


Figura 2: Incisiones tradicionales (Newhook T, 2022)

La selección de la incisión va a estar determinada de acuerdo con el tipo de resección planeada, a la localización de la(s) lesión(es), a la presencia de cicatrices previas y a la textura del paciente, buscando siempre obtener una exposición generosa que permita la visualización del área implicada, la movilización hepática, el clampaje de pedículos vasculares (en caso de sangrado) y el adecuado acceso a los vasos implicados en la resección planeada (Curley et al., 2021).

Las resecciones hepáticas pueden ser anatómicas (respetando uno o varios segmentos o sectores) o no anatómicas (resecciones en cuña o tumorectomías). El tipo de resección es elegido usualmente en el preoperatorio, utilizando los estudios de imagen del paciente y se selecciona dependiendo de la ubicación de la(s) lesión(es), la necesidad de proveer un adecuado remanente hepático y en caso de tratarse de una lesión maligna, la necesidad de obtener un margen negativo (Curley et al., 2021).

Cabe mencionar que las resecciones anatómicas permiten conseguir con mayor probabilidad un margen tumoral negativo. Sin embargo, las resecciones no anatómicas son necesarias en caso de que el volumen esperado del remanente sea insuficiente, empleando una resección anatómica. Igualmente, las lesiones benignas pueden resecarse de manera no anatómica.

Generalmente, las resecciones en cuña son comúnmente utilizadas para remover lesiones benignas superficiales o bien, lesiones malignas pequeñas superficiales (asegurando un adecuado margen de parénquima negativo). Las segmentectomías corresponden a la resección anatómica de uno o más segmentos del hígado y se utilizan usualmente cuando se tiene una lesión en el centro de un segmento. Y las hepatectomías mayores son requeridas en caso de tratarse de tumores grandes; se consideran resecciones mayores: la hepatectomía derecha, la hepatectomía izquierda, la hepatectomía central (resección de sector anterior derecho y medial izquierdo), la hepatectomía derecha extendida y la hepatectomía izquierda extendida. De esta manera, en caso de que las lesiones sean bilobares puede ser necesario realizar una hepatectomía en dos tiempos quirúrgicos (para asegurar una hipertrofia del futuro remanente hepático y evitar así una insuficiencia hepática en el posquirúrgico).

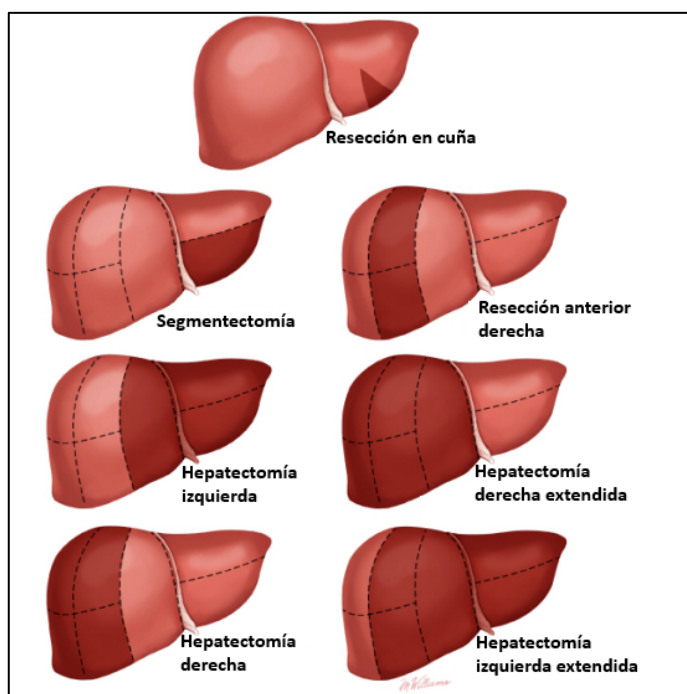


Figura 3: Tipos de resección hepática. (Curley et al., 2021)

Considerar la función postoperatoria del futuro remanente hepático es importante para todos los pacientes que se someten a una hepatectomía mayor. En cirugía hepática agresiva para tumores malignos, los límites de lo que es posible, se han ampliado considerablemente gracias a una comprensión más profunda de los volúmenes hepáticos mínimos necesarios para una función fisiológica adecuada. En los pacientes con fibrosis y cirrosis, generalmente se ha aceptado un límite de futuro remanente hepático del 40 % como valor mínimo. Inervación de pared abdominal, hígado y vía biliar (Dixon et al., 2020).

Al revisar el control del dolor en los procedimientos realizados en abdomen, particularmente en cirugía abierta, resulta imprescindible repasar la inervación de la pared abdominal, puesto que tanto la incisión en piel como la tracción transoperatoria son las principales causantes de dolor. En efecto, la pared abdominal recibe su inervación de las ramas anteriores de los nervios torácicos que siguen un trayecto anterógrado curvilíneo por los espacios intercostales en dirección hacia la línea media. Los seis nervios torácicos superiores terminan cerca del esternón en forma de ramas sensoriales cutáneas anteriores. Los nervios torácicos del 7° al 12° viajan detrás de los cartílagos costales y llegan a un plano situado entre el músculo oblicuo interno y el músculo transverso abdominal. Los nervios 7° y 8° siguen su trayecto hasta el epigastrio y los inferiores siguen direccionándose hacia caudal. En su trayectoria hacia línea media, estos nervios también emiten ramas motoras que inervan los músculos de la pared abdominal. El ramo anterior del 10° nervio torácico alcanza la piel a la altura de la cicatriz umbilical y el 12° nervio torácico inerva la piel del hipogastrio (Turnage, 2018; Chin et al., 2017).

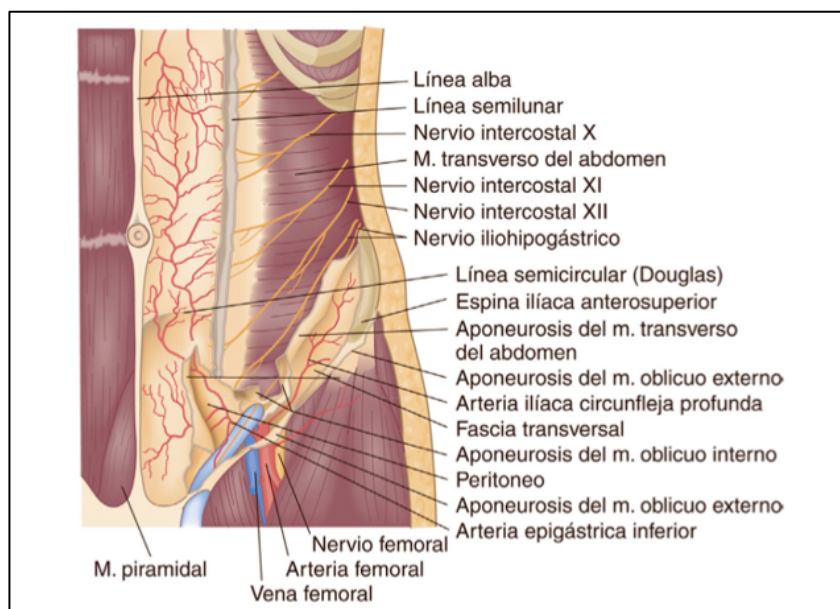


Figura 4: Arterias y nervios de la pared anterolateral del abdomen. (Turnage, 2018)

Por otra parte, la inervación del hígado y de la vía biliar se originan a partir de fibras producidas desde las raíces dorsal D7 a D10, así como de fibras de los dos nervios vagos. La distensión hepática aguda y, en consecuencia, de la cápsula del hígado, pueden dar lugar a un dolor en el cuadrante superior derecho, que en ocasiones deriva al hombro derecho a través de la inervación por parte del nervio frénico del peritoneo diafragmático (Dudeja, 2018).

Fisiología hepática e implicaciones para el paciente

El hígado tiene muchas funciones esenciales, incluidas: la producción de bilis, la síntesis de proteínas plasmáticas (entre ellas factores de coagulación), el metabolismo de fármacos y el almacenamiento de vitaminas, minerales y glucosa.

Existen varias etiologías de la enfermedad hepática, entre las cuales se encuentran: las infecciosas, las toxinas, las anormalidades metabólicas, ciertas condiciones autoinmunes y anormalidades vasculares. La fisiopatología de la cirrosis (estadio final de una hepatopatía crónica) es compleja e involucra: inflamación, fibrogénesis y angiogénesis. Estos procesos generan cambios microvasculares en el parénquima hepático, remodelación de sinusoides hepáticos y formación de cortocircuitos intrahepáticos, aumentando de esta manera la resistencia al flujo de la vena porta, provocando así la hipertensión portal característica de la cirrosis (Spring et al., 2020).

Los pacientes con una hepatopatía crónica evolucionada están más propensos a desarrollar lesiones que ameritan una resolución quirúrgica, pero también, a descompensar

su hepatopatía posteriormente a un procedimiento. En efecto, los pacientes con lesiones hepáticas que ameriten resección pueden tener previamente a la injuria quirúrgica, una insuficiencia hepática crónica (si el tiempo de inicio de síntomas es mayor a 26 semanas) o pueden desarrollar una insuficiencia hepática aguda a raíz del procedimiento. Estos pacientes se presentan para cirugía como parte del tratamiento de su enfermedad hepática o para control de sus complicaciones (Spring et al., 2020).

La evaluación del riesgo perioperatorio en los pacientes con enfermedad hepática no es sencilla y se debe considerar de manera individualizada la urgencia y la naturaleza de la cirugía, así como las comorbilidades del paciente para cada procedimiento. De hecho, el desafío de esta evaluación radica en saber determinar si es factible continuar con el procedimiento propuesto, si es necesario posponerlo hasta la optimización del paciente o hasta el trasplante hepático o si es más conveniente diferir indefinidamente dicho procedimiento (Spring et al., 2020)

Se utiliza una variedad de sistemas de puntuación clínica para ayudar a tomar esta determinación. Los dos más utilizados son la escala de Child-Turcotte-Pugh (CTP) y la del Modelo para enfermedad hepática en etapa terminal (MELD por sus siglas en inglés). La puntuación MELD es un fuerte predictor tanto de la mortalidad perioperatoria como de la supervivencia a largo plazo en los pacientes hepatópatas. De hecho, una puntuación MELD inferior a nueve se asocia con mortalidad perioperatoria nula, mientras que los pacientes con una puntuación MELD mayor a nueve cuentan con una mortalidad de hasta 29% (Spring et al., 2020).

A medida que la enfermedad hepática progresa a cirrosis, se manifiestan los efectos sistémicos de la insuficiencia hepática, por lo que se requiere de una evaluación multidisciplinaria antes de realizar una cirugía electiva en estos pacientes, caracterizada por una detallada historia clínica, un adecuado examen físico y una revisión de estudios.

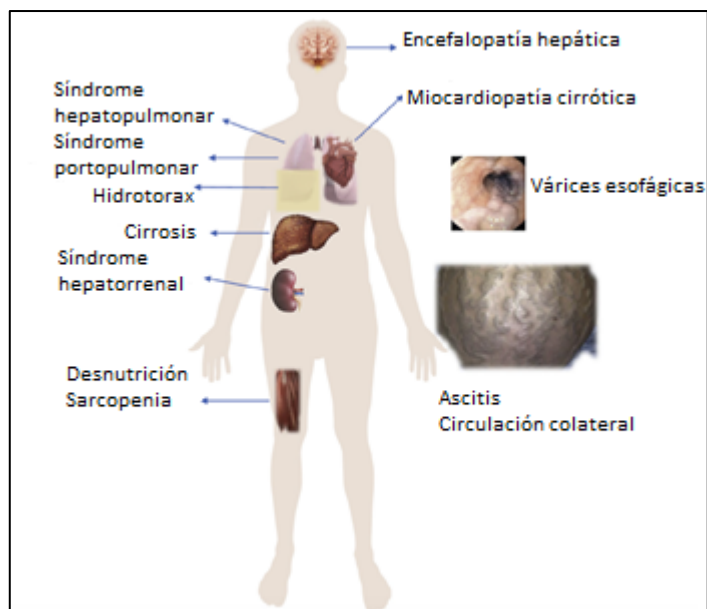


Figura 5: Complicaciones de la enfermedad hepática avanzada. (Spring et al., 2020)

Se debe sospechar siempre la presencia de otras comorbilidades médicas, debido a que el simple hecho de ser hepatópata representa un estado de relativa inmunosupresión y se ha visto una predisposición a la aterosclerosis (principalmente coronaria) y la diabetes. Además, se debe hacer todo lo posible para optimizar la llegada de los pacientes con enfermedad hepática avanzada al quirófano, buscando las causas reversibles del deterioro del estado de conciencia, de la función pulmonar, cardíaca y renal (Spring et al., 2020).

El examen físico puede dejar en evidencia la presencia de una enfermedad avanzada por medio del reconocimiento de la sarcopenia (la cual tiene importantes implicaciones pronósticas) o bien, de una enfermedad descompensada, documentándose una encefalopatía hepática o la presencia de ascitis. Comúnmente en estos pacientes también se encuentra: coagulopatía, alteraciones electrolíticas y disfunción renal, las cuales tienen implicaciones perioperatorias obvias. A todo esto se puede añadir que la ascitis no controlada es una contraindicación para la cirugía abdominal electiva, ya que puede comprometer la cicatrización de la herida, predisponiendo a fugas postoperatorias y a hernias incisionales (Spring et al., 2020).

Por otra parte, en la valoración de los estudios de estos pacientes se ve con frecuencia una alteración tanto en los componentes procoagulantes como en los anticoagulantes de la hemostasia, lo que conduce a un nuevo estado de “equilibrio”. Además, las pruebas convencionales de coagulación, incluidos el índice internacional normalizado (INR por sus

siglas en inglés), el tiempo de protrombina y el tiempo de tromboplastina parcial activada, no reflejan los riesgos de hemorragia ni de trombosis, por lo que no se recomienda su correlación para indagar acerca del riesgo de sangrado en los pacientes cirróticos. Del mismo modo, se ha visto que las pruebas viscoelásticas, como la tromboelastometría rotacional (ROTEM) o la tromboelastografía (TEG), reflejan cambios dinámicos en la formación y en la lisis de los coágulos, por lo que estas pruebas son superiores y potencialmente brindan un estado clínico más real en los pacientes con enfermedad hepática (Ramsay, 2016).

Por otro lado, es importante mencionar que la enfermedad hepática altera la farmacocinética, alterando la unión a proteínas, el metabolismo del fármaco y el volumen de distribución. Para los fármacos que se metabolizan en el hígado, el índice de extracción hepática determina la importancia relativa de la perfusión hepática frente a la actividad enzimática intrínseca en el aclaramiento global del fármaco. De hecho, la gran mayoría de los analgésicos se metaboliza en el hígado, con eliminación renal, por lo que se debe ser precavido a la hora de su utilización en los pacientes cirróticos (Spring et al., 2020).

A manera de ejemplo, los anestésicos locales amídicos se metabolizan en el hígado mediante el sistema del citocromo P450, por lo que una disminución en la función de los microsomas puede dar lugar a una reducción de la biotransformación y en la eliminación de estos fármacos, con el consiguiente riesgo de toxicidad para el paciente. Del mismo modo, la bupivacaína tiene un cociente de extracción bajo (es decir, su eliminación es más sensible a las alteraciones de la actividad enzimática hepática). Por otro lado, dado que el volumen de distribución de los anestésicos locales (y de muchos otros fármacos) aumenta en la enfermedad hepática, los niveles plasmáticos reales pueden no diferir significativamente de los de pacientes sanos con una dosis única (Hadzic, 2017). Proporcionar una analgesia perioperatoria eficaz a los pacientes con enfermedad hepática avanzada es un desafío, considerando los riesgos propios de estos pacientes.

Capítulo III

Nocicepción y dolor

La nocicepción es el mecanismo sensorial que permite a los animales percibir y evitar estímulos potencialmente dañinos para los tejidos, por lo que es fundamental para la supervivencia. Este proceso depende de los nociceptores, que son neuronas especializadas que detectan y responden a formas de energía potencialmente dañinas (térmica, mecánica y química) en el medio ambiente (Sneddon, 2018).

A diferencia de los receptores del tacto y la presión, los nociceptores tienen terminaciones nerviosas libres y suelen ser de dos tipos de fibras, fibras A-delta mielinizadas pequeñas y fibras C amielínicas más pequeñas. Los mecanonociceptores A se adaptan lentamente y responden durante la duración del estímulo, por lo que se cree que son responsables del “primer dolor” debido a su rápida velocidad de conducción. Por el contrario, se cree que las fibras C están involucradas en la sensación de dolor a largo plazo en función de que la velocidad de conducción es más lenta. Además, el dolor descrito por la estimulación de las fibras A es como “pinchazo” y la sensación mediada por C como dolor “presionante” y “sordo”. En los mamíferos el 30% de las fibras C son polimodales; es decir, responden a sustancias químicas nocivas, así como a estímulos mecánicos y térmicos, diferenciándolas de la naturaleza mecanotérmica de las fibras A (Tracey, 2017).

Para que las neuronas nociceptivas transmitan el estímulo al sistema nervioso central, cuentan con receptores de membrana (por ej. canales TRP y ASIC) en las terminaciones nerviosas con la capacidad de percibir la modalidad nociva. El proceso por el cual la energía nociva se convierte en corrientes iónicas se conoce como transducción sensorial. Posteriormente se produce la conducción en forma de potenciales de acción transportados por las fibras nerviosas que da como resultado la liberación de neurotransmisores en el asta dorsal (Sneddon, 2018).

Se ha identificado una gran variedad de nociceptores somatosensoriales tanto en la periferia como en las vísceras y tejidos profundos. Estudios anatómicos han mostrado que la mayoría de las fibras sensoriales cutáneas de los mamíferos son nociceptivas (~68%), dejando solamente un 32% para percibir el tacto y la presión. Esta proporción sugiere que los mamíferos requieren de la capacidad para diferenciar entre tipos de estímulos nocivos,

dado que han desarrollado una variedad de receptores específicos para estos estímulos (Sneddon, 2018).

La información nociceptiva del ganglio de la raíz dorsal (GRD) se transmite al cerebro a través de los tractos espinotalámicos o del ganglio del trigémino en el caso de la cabeza. Cada tracto asciende a varias áreas del cerebro, incluida la formación reticular, la sustancia gris periacuaductal (SGPA), el sistema límbico, el hipotálamo, los ganglios basales y las cortezas cingulada y somatosensorial de la ínsula.

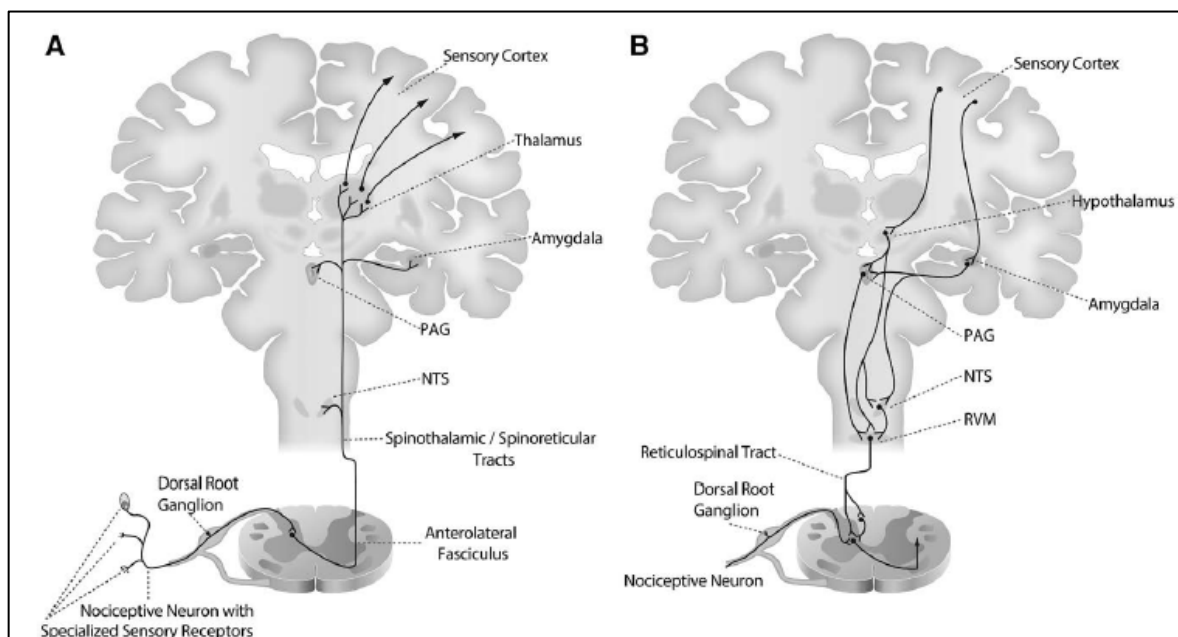


Figura 6: Vías nociceptivas ascendentes (A) y descendentes (B). (Brown et al., 2018)

Además, el cerebro puede ejercer un control descendente sobre el dolor; específicamente, la activación del mesencéfalo y de las áreas medulares pueden reducir la nocicepción. En particular, la SGPA recibe información de otras regiones del cerebro y puede ejercer un profundo efecto analgésico. Además, la médula rostroventromedial (MRV) puede inhibir la información nociceptiva, jugando un papel en el control de los procesos de dolor descendente (Sneddon, 2018).

Algunos impulsos pasan a las astas ventral y ventrolateral para iniciar respuestas reflejas espinales que pueden estar asociadas con un aumento del tono del músculo esquelético, inhibición de la función del nervio frénico o incluso, una disminución de la motilidad gastrointestinal (Hurley et al., 2020).

Los nociceptores no sólo llevan información aferente al sistema nervioso central, sino que también, transmiten información local en la periferia. Las terminaciones de las fibras C en la piel tienen vesículas que contienen neuropéptidos como la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina que se liberan tras la estimulación y causan efectos en el tejido circundante conocidos como “neuroinflamación” (Tracey, 2017).

Después de una lesión, los nociceptores pueden sensibilizarse por la liberación de mediadores proinflamatorios como prostaglandinas, bradicinina, sustancia P, ATP extracelular y protones. Con la sensibilización, los nociceptores pueden activarse por estímulos normalmente inocuos (un proceso conocido como alodinia) y activarse aún más fuertemente por estímulos dolorosos (un proceso conocido como hiperalgesia) (Sneddon, 2018).

Además, la transmisión de las fibras no nociceptivas que responden a estímulos inocuos puede percibirse como dolorosa. Esto último probablemente se deba a cambios neuromoduladores en el circuito de la médula espinal que se producen después de la lesión, permitiendo que las entradas de fibras normalmente inocuas obtengan acceso a las vías ascendentes que regularmente transportan estímulos desde los nociceptores hasta el cerebro (Tracey, 2017).

Hay una gran variedad de respuestas fisiopatológicas que pueden ser iniciadas o mantenidas por estímulos nociceptivos. En cierto momento, estas respuestas pueden haber tenido un propósito teleológico beneficioso; no obstante, la misma respuesta a la naturaleza iatrogénica de la cirugía moderna puede ser dañina. La atenuación del dolor postoperatorio, especialmente con ciertos tipos de regímenes analgésicos, puede disminuir la morbilidad y mortalidad perioperatorias (Sneddon, 2018).

Las respuestas neuroendocrinas al dolor involucran interacciones hipotálamo-pituitaria-suprarrenal y simpático-suprarrenal. Las respuestas reflejas suprasedgmentarias al dolor dan como resultado un aumento del tono simpático, aumento de la secreción de catecolaminas y hormonas catabólicas (p. ej., cortisol, hormona adrenocorticotrópica, hormona antidiurética, glucagón, aldosterona, renina, angiotensina II) y disminución de la secreción de hormonas anabólicas. El balance de nitrógeno negativo y el catabolismo proteico pueden impedir la convalecencia; empero, la atenuación de la respuesta al estrés y

el dolor postoperatorio pueden facilitar y acelerar la recuperación del paciente (Hurley et al., 2020).

Esta respuesta es probablemente también un factor en el desarrollo postoperatorio de hipercoagulabilidad. La disminución de los niveles de anticoagulantes naturales y el aumento de los niveles de procoagulantes, la inhibición de la fibrinólisis y el aumento de la reactividad plaquetaria y la viscosidad del plasma aumentan la incidencia de eventos postoperatorios relacionados con la hipercoagulabilidad, como la trombosis venosa profunda, la falla del injerto vascular y la isquemia miocárdica (Hurley et al., 2020).

La hiperglucemia en respuesta al estrés puede contribuir a una cicatrización deficiente de las heridas y a la depresión de la función inmunitaria. La activación simpática puede aumentar el consumo de oxígeno del miocardio y disminuir el suministro de oxígeno al mismo a través de la vasoconstricción coronaria y la atenuación de la vasodilatación coronaria metabólica local, lo que puede ser importante en el desarrollo de isquemia e infarto de miocardio (Hurley et al., 2020).

La activación del sistema nervioso simpático también puede retrasar el retorno de la motilidad gastrointestinal postoperatoria que puede convertirse en íleo paralítico, el cuál es el resultado de una combinación de estímulos inhibitorios centrales y locales. Como se mencionó anteriormente, los nociceptores pueden iniciar varios arcos reflejos espinales perjudiciales. La función respiratoria postoperatoria está marcadamente disminuida, especialmente después de cirugía abdominal superior y torácica. La inhibición de la actividad del nervio frénico es un componente; sin embargo, los pacientes con control inadecuado del dolor postoperatorio pueden respirar con menos profundidad y toser inadecuadamente (Hurley et al., 2020).

El dolor, también llamado “quinto signo vital”, es ampliamente reconocido como una métrica para el éxito de la cirugía y la recuperación, así como de la calidad de la atención médica.

Dolor visceral

El dolor que surge de los órganos internos es producido por estímulos que incluyen estiramiento/distensión de órganos huecos, tracción sobre el mesenterio, hipoxia/isquemia de órganos y “estímulos químicos”; es decir, mediadores endógenos de procesos inflamatorios.

Las vísceras reciben una innervación compleja de dos conjuntos de nervios, nervios vagales y espinales o dos conjuntos anatómicamente distintos de nervios espinales. Además, la mayoría de las vísceras derivan de estructuras de la línea media y, por lo tanto, tienen innervación sensorial bilateral. Durante mucho tiempo se ha denominado erróneamente simpática a la innervación espinal de las vísceras, porque estas fibras aferentes están anatómicamente asociadas con los axones eferentes de la división simpática del sistema nervioso autónomo (Gebhart, 2016).

Las vías aferentes viscerales se diferencian comúnmente en función de la terminación central de sus componentes en craneales (vagales) y espinales. El nervio vago es el nervio sensorial de mayor alcance en el cuerpo, inerva esencialmente todos los órganos internos en el tórax y el abdomen, y se extiende incluso a algunas estructuras pélvicas. En particular, al menos el 80% de los axones del nervio vago son aferentes, cuyos cuerpos celulares están contenidos en el ganglio inferior y el ganglio yugular. Las terminaciones centrales de las aferencias vagales se proyectan principalmente al núcleo del tracto solitario en el bulbo raquídeo dorsal. Alrededor del 5% de estas terminan en la médula espinal cervical superior (C1-2) y probablemente contribuyen a las sensaciones referidas, así como a los mecanismos propioespinales de la modulación nociceptiva. Aunque la innervación sensitiva visceral es compleja y extensa, con entradas bilaterales de varios nervios raquídeos y vagales, el número de aferencias que se proyectan desde las estructuras viscerales es relativamente bajo en comparación con la innervación somática no visceral. Las estimaciones actuales sugieren que solo del 5 al 15% del total de las aferencias en la médula espinal surge de las vísceras (Gebhart, 2016).

A nivel de la médula espinal, prácticamente todas las neuronas del asta dorsal de segundo orden que reciben una entrada visceral y también, una entrada somática convergente de la piel o el músculo. Esta convergencia viscerosomática en las neuronas espinales de segundo orden se ha considerado durante mucho tiempo la base estructural subyacente para lo que se conoce como dolor referido. Comúnmente, las neuronas espinales de segundo orden también reciben información convergente de otros órganos viscerales, lo que contribuye a la sensibilización entre órganos a través de la convergencia víscero-visceral. Las sensaciones referidas también podrían ser el resultado de lo que se denomina axones dicotómicos (o

bifurcados) que surgen de un sólo cuerpo celular de neurona sensorial en un ganglio de la raíz dorsal e inervan dos tejidos (o dos órganos) (Gebhart, 2016).

Analgesia preventiva

La dicotomía tradicional entre dolor agudo y crónico es arbitraria, porque el dolor agudo puede convertirse rápidamente en crónico. El control del dolor perioperatorio y la forma en que se implementa puede ser importante para facilitar la convalecencia del paciente a corto y largo plazo después de la cirugía (Hurley et al., 2020).

El dolor crónico posquirúrgico persistente (DCPP) es un problema poco reconocido que puede ocurrir del 10 al 65% en los pacientes postoperados (dependiendo del tipo de cirugía) y del 2 al 10% de estos pacientes experimentan un dolor realmente intenso (Hurley et al., 2020).

El dolor postoperatorio agudo mal controlado es un factor predictivo importante en el desarrollo de DCPP. Además, los pacientes cuyo dolor se controla adecuadamente en el período postoperatorio temprano pueden participar activamente en su rehabilitación, lo que puede mejorar la recuperación a corto y largo plazo después de la cirugía (Hurley et al., 2020).

Como se indicó anteriormente, el estímulo nocivo intenso puede alterar el sistema nervioso central (SNC), induciendo hipersensibilidad e hiperexcitabilidad. La analgesia preventiva tiene como objetivo inhibir el desarrollo de este fenómeno. Es importante tener claro que esta definición incluye cualquier régimen administrado en cualquier momento del período perioperatorio. Confinar la definición de analgesia preventiva sólo al período intraoperatorio no es relevante ni apropiado, porque la respuesta inflamatoria persiste durante el período postoperatorio y continúa generando sensibilización central (Vadivelu, 2014).

La activación de los nociceptores por sustancias químicas que se liberan en respuesta al daño celular o tisular (por ej., las células lesionadas liberan leucotrienos y potasio, las plaquetas liberan serotonina y la lesión vascular provoca la liberación de bradicinina) conlleva a la liberación de neurotransmisores y sustancias (por ej., la sustancia P, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina y los aminoácidos excitatorios glutamato y aspartato) que amplifican la respuesta de las neuronas del asta dorsal, lo que conduce a la sensibilización central (Vadivelu, 2014).

La sensibilización central y la hiperexcitabilidad pueden desarrollarse después de la incisión quirúrgica en un paciente que no tenga antecedentes de dolor preoperatorio. Así como algunos pacientes pueden tener ya dolor agudo o crónico y desarrollar sensibilización central antes de la incisión quirúrgica. Estos pacientes con dolor preexistente pueden tener un dolor aún más intenso en el postoperatorio (Vadivelu, 2014).

Existen factores que predicen mayor dolor postoperatorio como la edad y el uso previo de analgésicos, los cuales podrían ser considerados al elegir tempranamente una estrategia analgésica (Behman et al., 2019).

Analgesia multimodal

Como se explicó anteriormente, existen múltiples vías y mediadores involucrados en la nocicepción, los cuales deben ser considerados en su control tanto durante como después de la cirugía, considerando que se pueden utilizar combinaciones sistémicas y regionales.

La analgesia multimodal implica el uso simultáneo de varias estrategias analgésicas que actúan sinérgicamente en diferentes puntos de las vías de nocicepción, mejorando su efecto general y reduciendo las dosis de cualquier agente único, minimizando así los efectos secundarios. Uno de los principales objetivos de esta modalidad es la reducción del uso de opioides, debido a que a pesar de ser agentes tan eficaces, presentan frecuentemente efectos secundarios no deseados (Hurley et al., 2020).

El significativo papel de la analgesia multimodal se enfatiza en todos los protocolos de recuperación acelerada posterior a la cirugía (ERAS por sus siglas en inglés), siendo sus principales objetivos el control del dolor, reducción de la respuesta al estrés quirúrgico, la movilización temprana, la respiración normal y la nutrición oral. Todo esto mejora la recuperación, reduce las complicaciones y acorta las estancias hospitalarias de los pacientes (Hurley et al., 2020).

La implementación de la analgesia multimodal para el control del dolor perioperatorio en el donador de hígado vivo ha demostrado reducir en un 50% el consumo de opiáceos postoperatorios (Hardman et al., 2021). Así como ha evidenciado disminuir las puntuaciones de dolor postoperatorio, acortar la estancia hospitalaria y promover el retorno más temprano de la función intestinal postoperatoria (Hogan et al., 2022).

Es asertivo pensar que si la nocicepción inducida por la cirugía es la principal razón para poner a un paciente en estado de anestesia general, cualquier estrategia racional debe centrarse en el control de la nocicepción intraoperatoria y el control del dolor postoperatorio (Brown et al., 2018).

En muchas ocasiones no se logra evidenciar el beneficio en los resultados de una técnica analgésica en el tratamiento del dolor postoperatorio, porque es poco probable que una intervención unimodal pueda ser eficaz para abordar un problema tan complejo como la nocicepción y los resultados perioperatorios.

Los anestesiólogos, por su conocimiento y familiaridad con la farmacología, las técnicas analgésicas regionales y la neurobiología de la nocicepción, están involucrados de manera importante con los avances en el manejo del dolor postoperatorio agudo. Han desarrollaron los conceptos de servicios de dolor agudo, la aplicación de la práctica basada en la evidencia al dolor postoperatorio agudo y la creación de enfoques innovadores para la medicina del dolor agudo, todos los cuales son una extensión natural del papel del anestesiólogo como “médico perioperatorio” (Hurley et al., 2020).

Estrategias analgésicas

Analgesia controlada por el paciente

La gran variabilidad de las necesidades analgésicas entre pacientes y dentro de un mismo paciente, la variabilidad de los niveles séricos del fármaco y los retrasos administrativos, son algunos de los factores que pueden contribuir con una analgesia postoperatoria inadecuada. La analgesia controlada por el paciente (PCA, por sus siglas en inglés) evita algunos de estos problemas y optimiza la administración de analgésicos. Esta se basa en la premisa de la retroalimentación negativa: cuando se experimenta dolor, se autoadministra medicamento y cuando se reduce el dolor, no hay más peticiones. Se puede programar diversas variables en el dispositivo, como la dosis de demanda, el intervalo de bloqueo y una infusión de base. La mayoría de los problemas relacionados con la bomba de PCA surgen del usuario, siendo el mayor riesgo potencial la depresión respiratoria por sobredosificación de opiáceos (Hurley et al., 2020).

La ventaja teórica de que los opiáceos no tiene un techo analgésico, los hace por excelencia el fármaco más adecuado para esta modalidad. Se puede utilizar tanto bolos de

fentanilo de 10 a 20 microgramos como de morfina de 0.5 a 2.5 miligramos con intervalos de 5 -10 minutos, entre otros. En comparación con los regímenes analgésicos tradicionales, la PCA intravenosa (IV) proporciona una analgesia postoperatoria superior y mejora la satisfacción del paciente.

Hausken y colegas hallaron que la PCA IV no era inferior a la analgesia torácica epidural (TEA por sus siglas en inglés) en lo que respecta al dolor postoperatorio durante los primeros seis días después de la cirugía, considerando que la PCA es un método que requiere menos tiempo, es más barato, y más fácil de manejar tanto por los pacientes como por el personal sanitario. No obstante, se debe considerar que en este estudio a los pacientes que recibieron PCA IV se les infiltró la herida quirúrgica con anestésico local (bupivacaína) antes de cerrar la laparotomía, dato relevante al compararlo con los resultados del estudio realizado por Aloia y colegas. Así como el hecho de que el uso de AINE también se evitó en el grupo de TEA (Hausken et al., 2019).

Por otra parte, los resultados del metaanálisis realizado por Li et al. sugieren que la TEA es superior a la PCA con respecto al control del dolor de la resección hepática abierta a las 12 y 24 horas después de la cirugía en reposo y en movimiento (Li et al., 2019).

Opioides

Los opioides se consideran la principal clase de agentes antinociceptivos, tienen múltiples clases de receptores en la sustancia gris periacueductal, la médula espinal, la amígdala, la médula ventral rostral y la corteza. La unión a receptores opiáceos interrumpe la transmisión de información en los circuitos nociceptivos al disminuir la conductancia de los canales de calcio regulados por voltaje y abrir los canales de potasio rectificadores de entrada. La activación de los receptores opioides bloquea las entradas nociceptivas aferentes en la médula espinal y potencia la inhibición descendente de las entradas nociceptivas que comienzan en la sustancia gris periacueductal. En la amígdala los opioides disminuyen la percepción nociceptiva y el componente emocional de la estimulación nociceptiva y dolorosa (Brown et al., 2018).

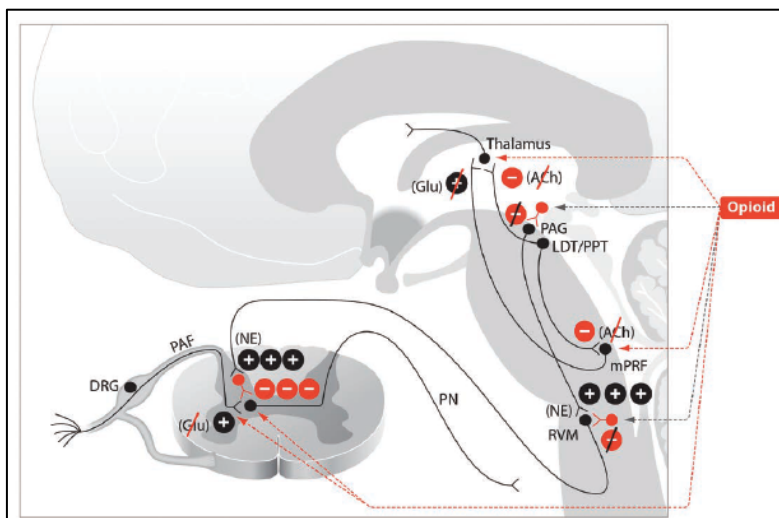


Figura 7: Mecanismo de acción de los opiáceos. (Brown et al., 2018)

La susceptibilidad a los efectos secundarios también varía entre los individuos, que incluyen prurito, náuseas, íleo intestinal, estreñimiento, retención urinaria, hipotensión, depresión respiratoria, confusión y alucinaciones, por lo que su eficacia analgésica suele estar limitada por su aparición. Por esto, a pesar de ser el modelo con el que prácticamente se comparan todas las estrategias analgésicas, cada vez se busca más el uso de otras alternativas que disminuyan su necesidad (Beverly, 2017). Si los opiáceos no tuvieran estos importantes efectos secundarios no deseados, es probable que la práctica de medicina del dolor y especialmente del dolor agudo no existiría.

En los pacientes con cirrosis e insuficiencia renal concomitante, se debe adecuar la dosis de morfina, porque la acumulación de metabolitos hidrofílicos puede provocar convulsiones, depresión respiratoria y encefalopatía. Además, se debe considerar en su uso oral que, la biodisponibilidad de la morfina en ellos se encuentra aumentada, debido a la reducción del metabolismo hepático de primer paso. Por otra parte, el fentanilo parece ser seguro en estos pacientes (Chandock y Watt, 2010).

Aparte de los efectos adversos comunes, la tolerancia, la dependencia y la hiperalgesia inducida por opiáceos, son otra razón por la cual se busca utilizar la mínima dosis necesaria y siempre que sea posible emplear un régimen multimodal para el dolor. Además, se debe tener en consideración que el metabolismo de los opiáceos está disminuido

en los pacientes con enfermedad hepática, por lo que se debe prolongar los intervalos de administración y evitar las infusiones con el fin de prevenir la acumulación del fármaco.

Se cree que la hiperalgesia inducida por opioides está relacionada con el efecto de los sus metabolitos, como la morfina-3-glucurónido, que induce la apoptosis de las neuronas GABA, provocando cambios en la respuesta neurológica y actúa como agonistas de los receptores NMDA. Mientras que la tolerancia puede ser un fenómeno idiosincrático o adquirido y no está relacionada con la eliminación del fármaco; empero, el mecanismo por el cual se da no está claro (Scantling & Martin, 2021).

Antiinflamatorios no esteroideos

Los efectos antinociceptivos y antiinflamatorios de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se deben a su capacidad para inhibir la actividad de las isoformas 1 y 2 de la ciclooxigenasa (COX), impidiendo la transformación del ácido araquidónico en prostaglandinas, principal mediador inflamatorio que potencia la respuesta nociceptiva a la lesión (Brown et al., 2018).

Los inhibidores selectivos de la COX-2 permiten la síntesis continua de prostaglandinas en el estómago a través de la COX-1, manteniendo la producción de moco gástrico y reduciendo así el riesgo de ulceración péptica asociado a los AINE. Sin embargo, algunos inhibidores selectivos de la COX-2 conllevan un mayor riesgo cardiovascular con el uso prolongado, lo cual no se ha demostrado aún con el uso a corto plazo (Beverly, 2017). Lo que si se ha logrado demostrar con el uso de AINE es la disminución significativa en el consumo de opioide y sus efectos secundarios (Hurley, 2020).

Se ha evidenciado que la administración preoperatoria y postoperatoria de parecoxib, asociado a una analgesia de rescate con opiáceos PCA IV genera un alivio significativo del dolor y un ahorro de opiáceos (Wang et al., 2020). Parecoxib también alivia significativamente la intensidad del DCPD (Ge et al., 2021).

De igual forma, el ketorolaco intravenoso iniciado en el postoperatorio durante 48 horas produce puntuaciones de dolor más bajas y un ahorro de opiáceos hasta 36 horas después de la cirugía (Yasssen et al., 2012).

Los efectos secundarios de los AINE, como alteración de la hemostasia, disfunción renal y hemorragia gastrointestinal se deben tener presentes al utilizar estos fármacos (Hurley, 2020).

En general, los antiinflamatorios no esteroideos deben evitarse en los pacientes con enfermedad hepática avanzada, debido a que se asocian con un mayor riesgo de sangrado, deterioro de la función renal y ascitis resistente a los diuréticos (Chaddock y Watt, 2010).

Acetaminofén

El acetaminofén, a pesar de que su mecanismo de acción aún no se conoce por completo, provee sus propiedades antipiréticas y antiinflamatorias a través de diferentes mecanismos centrales como la activación de las vías descendentes serotoninérgicas, el sistema endógeno cannabinoide y sus efectos en la síntesis de prostaglandinas (Hurley, 2020).

Existe la idea errónea de que el acetaminofén se debe evitar en los pacientes con enfermedad hepática, la cual probablemente surja de la asociación entre su sobredosis con la hepatotoxicidad, combinado con la falta de comprensión del metabolismo del fármaco en los pacientes con enfermedad hepática.

El metabolismo del paracetamol se produce en el hígado mediante glucuronidación y sulfatación, produciendo productos finales no tóxicos. Un 5% de este metabolismo se produce a través de la vía enzimática hepática CYP450, produciendo el producto tóxico NAPQI (N-acetil-p-benzoquinona imina), el cual es metabolizado por el glutatión (Murphy et al., 2021).

Los factores de riesgo de hepatotoxicidad como la enfermedad hepática, la edad, la desnutrición y la isquemia hepática intraoperatoria se deben tener en cuenta antes de utilizar este fármaco. La farmacocinética alterada en estos pacientes influye en la dosis seleccionada (Dieu et al., 2020).

El uso de acetaminofén en los pacientes adultos sometidos a cirugía de resección hepática como analgesia postoperatoria a una dosis estándar ha demostrado ser seguro. No se alcanza la toxicidad y proporciona un efecto ahorrador de morfina, evitando los efectos adversos. Como se mencionó anteriormente, debe considerarse la reducción de la dosis en los pacientes con factores de riesgo adicionales como la enfermedad hepática activa, especialmente a aquellos con insuficiencia hepatocelular, desnutrición crónica (por la baja

reserva de glutatión hepático) y la deshidratación, en quienes la dosis no debe superar los tres gramos por día (Murphy et al., 2021).

Se sugiere limitar la dosis a dos gramos por día para la mayoría de los pacientes y evitarlo por completo en los pacientes con lesión hepática aguda o enfermedad hepática avanzada que consuman alcohol activamente. El consumo excesivo de alcohol induce el sistema P450, por lo tanto, se genera más NAPQI, asociado a una baja reserva de glutatión como consecuencia de una producción y un estado nutricional deficientes (Chandok y Watt, 2010).

Ketamina

Los principales efectos antinociceptivos de la ketamina se deben a su acción sobre los receptores de glutamato N-metil-d-aspartato (NMDA) localizados en las neuronas aferentes nociceptivas periféricas que hacen sinapsis en el asta dorsal de la médula espinal. El glutamato es el principal neurotransmisor excitador del sistema nervioso. El bloqueo de las entradas nociceptivas en esta unión impide la entrada de estas señales en la médula espinal. La acción de la ketamina sobre los receptores NMDA en la corteza y otras partes del sistema de excitación contribuye tanto a sus efectos antinociceptivos como a su capacidad para disminuir el estado de alerta. En dosis bajas, la ketamina se une preferentemente a los receptores NMDA de las interneuronas inhibitoras del ácido γ -aminobutírico (GABA), lo que provoca una desinhibición general de las neuronas piramidales y una actividad cortical excitatoria difusa (Brown et al., 2018).

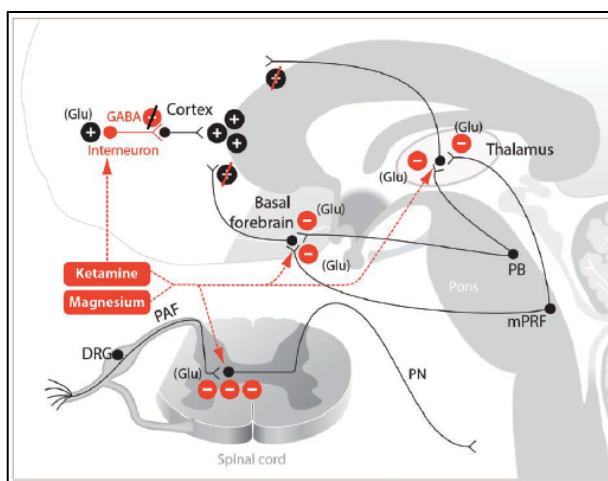


Figura 8: Mecanismo de acción de la ketamina y del magnesio. (Brown et al., 2018)

Los pacientes sometidos a hepatectomía de donación, en quienes la analgesia postoperatoria se manejó con PCA con opiáceos y, además, recibieron infusión de ketamina intraoperatoria continuada en el postoperatorio, consumieron menos equivalentes de morfina y presentaron puntuaciones de dolor más bajas que los sujetos que no recibieron esta infusión o incluso, quienes la recibieron solamente durante el intraoperatorio. El prurito también fue menor en este grupo de pacientes y los sujetos que no recibieron ketamina presentaron más íleo (Halaszynski et al., 2018).

En el estudio en el que se compara la ketamina intravenosa contra la epidural en hepatectomía abierta para incidencia de DCPD, no se observaron diferencias entre ambos grupos en cuanto a la evaluación de dolor en diferentes tiempos y tampoco, en la presencia de alodinia/hiperalgia. No obstante, la incidencia de DCPD en ambos grupos fue inferior a la observada anteriormente en otras cirugías abdominales, por lo que no puede descartarse la influencia de la ketamina en este fenómeno (Masgoret et al., 2017).

La literatura sobre ketamina es en ocasiones limitante, porque procede principalmente de pacientes con inestabilidad cardiovascular (p. ej., sepsis y trauma) sometidos a cirugía, porque a diferencia de muchos agentes anestésicos y analgésicos, no causa hipotensión ni bradicardia (Beverly, 2017).

Una preocupación frecuente del uso de infusiones perioperatorias de ketamina es el posible impacto de su efecto amnésico en el nivel de consciencia de los pacientes. Empero, estos efectos ocurren con poca frecuencia cuando la medicación se administra en dosis analgésicas (Hurley, 2020).

La ketamina en dosis subanestésicas (bolo 0.25-1 mg/kg e infusión de 2-5 mcg/kg/min) es eficaz para reducir los requerimientos de morfina en las primeras 24 horas tras la cirugía. La ketamina también reduce las náuseas y los vómitos postoperatorios, con un perfil de efectos adversos leve. Todavía son necesarios los estudios que definan la dosis óptima, el tiempo y período de dosificación, así como su seguimiento a largo plazo para evaluar su efecto en los fenómenos como el desarrollo de hiperalgia y el dolor posquirúrgico crónico (Brinck et al., 2018).

Sulfato de magnesio

El magnesio, cuarto catión más común en el organismo, desempeña un papel fundamental en numerosos procesos fisiológicos. Debido a sus efectos inhibidores en las

del hipotálamo desinhibe las proyecciones inhibitorias GABAérgicas y galanérgicas a los principales núcleos excitatorios del mesencéfalo y la protuberancia (Brown et al., 2018).

La infusión de dexmedetomidina iniciada en la inducción de la anestesia y continuada durante 48 horas postoperatorias, se ha asociado con un mejor control del dolor que el placebo (Zhang et al., 2018).

Tseng y colegas también obtuvieron resultados prometedores con este fármaco, evidenciando que una infusión transoperatoria de dexmedetomidina de 0.4 mcg/kg/h en hepatectomía abierta de donante vivo resulta en una menor intensidad del dolor durante las primeras 24 horas tras la intervención, así como menor uso de analgesia de rescate con la bomba de PCA y, por ende, un menor consumo total de fentanilo en las 48 horas posteriores. También mostró que durante la intervención se genera una menor necesidad de agentes anestésicos, así como menores fluctuaciones hemodinámicas y hemorragias (Tseng et al., 2021). No obstante, es necesario estudiar más el uso de este fármaco en los pacientes con compromiso en la función hepática, dado que es metabolizado principalmente en el hígado por lo que su aclaramiento y vida media podrían prolongarse.

Lidocaína intravenosa

Los anestésicos locales, en anestesia regional, producen su efecto inhibiendo la excitación de las terminaciones nerviosas o bloqueando la conducción de los potenciales de acción en los nervios periféricos. Los anestésicos locales consiguen estos efectos uniéndose de forma reversible a los canales de sodio y bloqueando así el flujo de sodio necesario para mantener los potenciales de acción.

Es poco probable que el bloqueo de los canales de sodio sea el principal mecanismo por el que las infusiones intravenosas de anestésicos locales contribuyen a la antinocicepción, porque estos efectos se consiguen a concentraciones sanguíneas relativamente bajas. Es más probable que se deba a su capacidad para bloquear la activación y degranulación de los neutrófilos en respuesta a una lesión tisular, evitando la amplificación la respuesta inflamatoria. Otros mecanismos alternativos a través de los cuales la lidocaína podría mejorar la antinocicepción son el bloqueo de los canales de sodio, los receptores NMDA o los receptores de glicina en las neuronas del tronco encefálico y amígdala, disminuyendo así la transmisión nociceptiva (Brown et al., 2018).

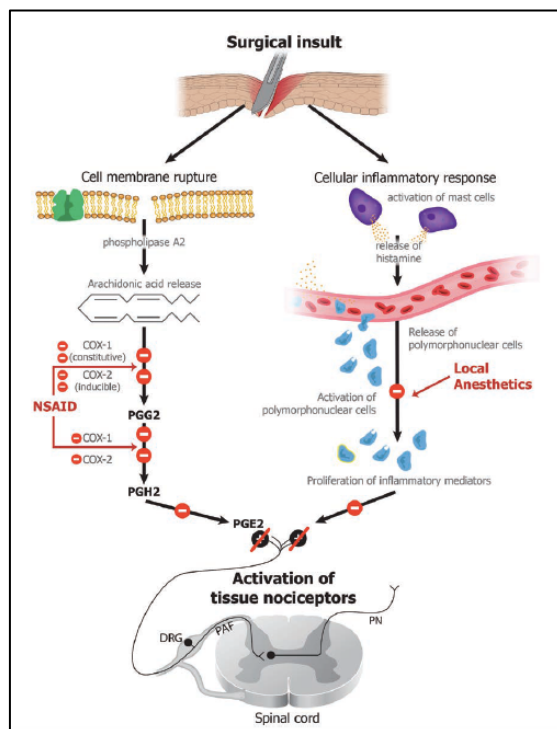


Figura 10: Mecanismo de acción del anestésico local IV y de los AINES. (Brown et al., 2018)

La lidocaína intravenosa ha demostrado ser especialmente útil como adyuvante durante la anestesia general para pacientes que se someten a cirugía abdominal, al disminuir la intensidad del dolor postoperatorio, reducir el consumo de opiáceos, facilitar la función gastrointestinal y acortar la estancia hospitalaria (Crouch et al., 2023).

Con respecto a las infusiones de lidocaína intravenosa, se ha recomendado evitar su extensión por más de 24 h, así como debe estar disponible la emulsión de lípidos al 20% siempre que se utilice. También se recomienda no utilizar dosis mayores de 1.5 mg/kg en bolo y 1.5 mg/kg/h en infusión. No utilizar en los pacientes de menos de 40 kg ni dosis mayores a 120 mg/h en ningún paciente. Cuando se considere su uso fuera del quirófano o de recuperación, el paciente debe permanecer en una unidad donde sea monitorizado. También, se debe ser cauteloso al utilizarlo al mismo tiempo que, o dentro del período de acción de otros anestésicos locales, como con los bloqueos regionales (Foo et al., 2020).

Es relevante destacar que el hígado desempeña un papel crucial en el metabolismo de la lidocaína. Considerando que la resección hepática no sólo reduce el tamaño del hígado, sino que también, genera un estado de isquemia transitoria y, consecuentemente, la disfunción del hígado, especialmente en el metabolismo de los fármacos. Así pues, la

seguridad y los efectos adversos de la lidocaína intravenosa en la cirugía hepática merecen nuestra preocupación (Xu et al., 2021).

Considerando que el aclaramiento de lidocaína disminuye proporcionalmente a la masa hepática remanente, la infusión en el manejo multimodal debe ajustar la dosis en los pacientes que se someten a cirugía de resección hepática. Una opción aceptable en ellos es detener la infusión de lidocaína cuando se completa la resección hepática (Crouch et al., 2023).

Actualmente se encuentra en curso un estudio prospectivo controlado aleatorizado con el fin de investigar la eficacia y la seguridad de la lidocaína intravenosa durante el periodo intraoperatorio y las 72 horas postoperatorias en los pacientes sometidos a hepatectomía (Xu et al., 2021).

Particularmente, para nuestro interés, se hace necesaria la generación de más evidencia sobre el uso seguro y eficaz de todos los coadyuvantes analgésicos en los pacientes a los que se les realiza hepatectomía abierta con compromiso en la función hepática.

Técnicas regionales

Tanto la analgesia neuroaxial como las diversas técnicas periféricas han mostrado eficacia en el tratamiento del dolor postoperatorio. En general, la analgesia proporcionada por estas técnicas ya sea en inyección única o infusión continua, suele ser más específica y superior a la de los opiáceos sistémicos y puede incluso, reducir la morbilidad y la mortalidad. Empero, deben compararse de igual manera los riesgos y los beneficios (Hurley, 2020).

El uso de ultrasonidos para guiar los bloqueos de nervios periféricos es una práctica que incrementa considerablemente la seguridad del procedimiento. Permite una mejor localización de los nervios, así como el seguimiento y control de la trayectoria de la aguja, reduciendo el riesgo de traumatismo de los nervios y otras estructuras críticas. Otro de los riesgos asociados a la realización de bloqueos de nervios periféricos es la punción vascular involuntaria, que podría conllevar a la inyección de anestésico local y provocar toxicidad sistémica por anestésico local, así como hemorragia persistente o molestias por hematomas en el tejido subcutáneo o el músculo. Se debe individualizar la elección en los pacientes que presentan coagulopatía, evitando las localizaciones anatómicas no compresibles. En experimentos con animales, los anestésicos locales son tóxicos para los músculos; sin embargo, la miositis suele ser subclínica en humanos. Más grave aún, podría producirse

trauma en órganos como el hígado, el riñón, el intestino, el retroperitoneo y el mediastino (Karmakar, 2019).

Otra preocupación que ha persistido con estas técnicas analgésicas es el riesgo de infección en el sitio de inyección o de colocación del catéter, por lo que se deben tomar precauciones asépticas estrictas en cualquier técnica (Karmakar, 2019).

Analgesia intratecal

Se ha comparado la morfina intratecal (IT) vs IV para la analgesia tras una hepatectomía abierta; no obstante, la administración preoperatoria de morfina IT no aporta beneficios significativos en términos generales de la analgesia, la recuperación del paciente, la duración de la hospitalización y las complicaciones postoperatorias, cuando se utiliza un régimen analgésico multimodal (Niewinski et al., 2020). Empero, Tang y colegas sí lograron demostrar que en los pacientes sometidos a resección hepática abierta, el uso de morfina intratecal, además de las estrategias analgésicas multimodales convencionales, reduce la necesidad de opiáceos postoperatorios y mejora la analgesia durante las 24 horas posteriores a la cirugía. Por lo que sugieren que una dosis única de morfina IT antes de la cirugía hepática puede ofrecer un mejor control del dolor postoperatorio que la administración intravenosa de opioides durante la cirugía (Tang et al., 2020).

La morfina intratecal puede ser una alternativa adecuada a la analgesia epidural, especialmente para pacientes programados para resecciones hepáticas extensas, en los que la coagulopatía postoperatoria puede complicar la extracción del catéter epidural. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que el uso de morfina intratecal obliga a una adecuada observación en el postoperatorio, porque la depresión respiratoria puede ocurrir dentro del primer día (Ditchwald et al., 2016).

La combinación de opioide con bupivacaína intratecal es una estrategia considerable, debido a que su menor latencia en comparación con la morfina genera un efecto antinociceptivo desde el inicio de la cirugía. La adición de bupivacaína a la morfina intratecal como coadyuvante para control de la nocicepción intraoperatoria ha demostrado ahorro de opioides intraoperatorios, menores tiempos para tolerar vía oral y menor tiempo para el retorno de la función intestinal sin cambios en la estabilidad hemodinámica o función renal (Abdel-Kader et al., 2021).

Siguen siendo el bloqueo simpático generado en la anestesia neuroaxial, con sus consecuentes implicaciones hemodinámicas y el riesgo de coagulopatía, los principales limitantes de esta práctica en este tipo de cirugías.

Analgesia torácica epidural

Tradicionalmente se ha recomendado el catéter epidural de rutina como la modalidad analgésica óptima después de la cirugía hepática. De hecho, muchas de las revisiones de analgesia para cirugía hepática evalúan su intervención, comparándola contra el catéter epidural.

La TEA (analgesia torácica epidural, por sus siglas en inglés) es eficaz para bloquear tanto el dolor somático como el visceral asociado con la cirugía abdominal. Además, bloquea de manera efectiva las fibras simpáticas eferentes, mejorando la función gastrointestinal y su flujo sanguíneo, lo cual optimiza la recuperación postoperatoria (Boezaart et al., 2021).

Sigue siendo evidente que la analgesia epidural proporciona un alivio superior del dolor postoperatorio, tanto en reposo como dinámico, en comparación con los opiáceos sistémicos, así como este, se ha asociado con reducciones en las tasas de complicaciones postoperatorias, particularmente complicaciones pulmonares, cardiovasculares y gastrointestinales en comparación con los opiáceos sistémicos. La analgesia torácica epidural ha demostrado atenuar la respuesta de estrés neuroendocrino, disminuir la inmunosupresión postoperatoria al mantener la actividad citotóxica de las células NK y las células T auxiliares en el período postoperatorio, así como reducir la PVC y con esto la congestión hepática, minimizando las transfusiones y el sangrado intraoperatorio (Hughes et al., 2015).

Por otro lado, sus efectos adversos se han tolerado a favor del excelente alivio del dolor. En los últimos años esto se ha cuestionado cada vez más debido a la percepción de complicaciones asociadas y la prolongación en la recuperación. Algunos de los principales tópicos son la hipotensión, la sobrecarga de líquidos intravenosos postoperatorios y las mayores tasas de transfusión de sangre. Además de las altas tasas de fracaso, los riesgos de retención urinaria, el hematoma epidural y la infección (Hughes et al., 2015).

Otra consideración con la analgesia epidural es que muchos pacientes no reciben un manejo adecuado y efectivo durante el tiempo requerido, ya sea por dificultades técnicas, como salida accidental o más comúnmente, su discontinuación como resultado de la presión

en las instalaciones o la falta de personal capacitado en el horario extraordinario (Tzimas et al., 2013).

Además, se ha asociado en varias ocasiones el catéter epidural con una estancia prolongada en comparación con la infiltración continua de la herida y la morfina intratecal, los cuales podrían potencialmente evitar estos problemas relacionados con el catéter y brindar un alivio efectivo del dolor minimizando las complicaciones (Hughes et al., 2015).

La colocación exitosa de un catéter epidural depende tanto de la experiencia del anestesiólogo como de las características anatómicas del paciente y en ocasiones puede llevar mucho tiempo.

Pueden ocurrir complicaciones tanto durante la colocación del catéter epidural como durante el período de la permanencia o el retiro del catéter. Una de las complicaciones más temidas que surgen debido a la analgesia epidural es el hematoma epidural, a pesar del bajo riesgo (1:150.000 epidurales) que se reporta en la literatura, el temor a una complicación tan catastrófica, junto con la percepción de que puede haber una predisposición al sangrado después de la resección hepática, hace que muchos pacientes no reciban analgesia epidural (Li et al., 2019).

Se considera que los pacientes con cirrosis presentan un mayor riesgo de desarrollar hematoma, dado que con frecuencia también tienen trombocitopenia y, además, tienen venas epidurales más distendidas (Tzimas et al., 2013). La Sociedad Americana de Anestesia Regional y Medicina del Dolor (ASRA por sus siglas en inglés) enumera una serie de directrices basadas en la bibliografía disponible para el uso de técnicas neuraxiales en presencia de diversos anticoagulantes, incluidos anticoagulantes orales, antiagregantes plaquetarios, fibrinolíticos-trombolíticos, heparina no fraccionada y heparina de bajo peso molecular (Hurley, 2020). A pesar de esto, no se ha llegado a ninguna conclusión definitiva sobre la seguridad absoluta del abordaje neuraxial y la anticoagulación ni tampoco existen valores de laboratorio establecidos para la práctica segura de este abordaje, los cuales se deben considerar tanto en la colocación como en el retiro del catéter.

El uso del catéter epidural se ha asociado con una disminución en la recurrencia del cáncer después de operaciones de metástasis hepáticas colorrectales. Una propuesta para explicar esta observación es que la analgesia epidural reduce la inmunosupresión

perioperatoria, secundaria a una reducción del estrés sistémico y de la respuesta inflamatoria, que es consecuencia de un mejor control del dolor durante el postoperatorio inmediato (Zimmitti et al., 2015).

Siguen siendo el bloqueo simpático generado en la anestesia neuroaxial, con sus consecuentes implicaciones hemodinámicas y el riesgo de coagulopatía, los principales limitantes de esta práctica en este tipo de cirugías.

Catéter de herida quirúrgica

La instilación continua de anestésico local intraincisional a través de un catéter de herida quirúrgica (CWI, por sus siglas en inglés) es un procedimiento sencillo y sin potenciales complicaciones graves, por lo que se considera una alternativa eficaz para controlar el dolor postoperatorio, disminuyendo los requerimientos y efectos secundarios de los medicamentos sistémicos. En el metaanálisis realizado por Gavriilidis et al., en el cual se compara la infiltración de anestésico local mediante catéter de herida quirúrgica frente a analgesia epidural en la hepatectomía abierta, se logró asociar a una recuperación más rápida con el uso de catéter de herida quirúrgica. Una posible explicación de este hallazgo es que la deambulación precoz; sin embargo, la recuperación más rápida no se tradujo en mejores resultados clínicos (por ejemplo, menor duración de la estancia hospitalaria o menor morbilidad) en comparación con la analgesia epidural (Gavriilidis et al., 2019).

Esto se correlaciona con el estudio clínico aleatorizado LIVER realizado por Hughes y colegas, en el que compararon la infiltración perioperatoria e infusión continua de anestésico local a través de un catéter de herida versus analgesia torácica epidural en resección hepática abierta y se mostró un tiempo de recuperación más rápido en el grupo del catéter de la herida, pero mejores puntuaciones en las escalas de evaluación de dolor postoperatorio precoz en el grupo de TEA. Luego, en el estudio LIVER 2, demostraron que las puntuaciones de dolor no fueron significativamente diferentes entre ambos grupos sin diferencias en la morbilidad, la respuesta inflamatoria o la presión venosa central (PVC) durante la cirugía (Hughes et al., 2015).

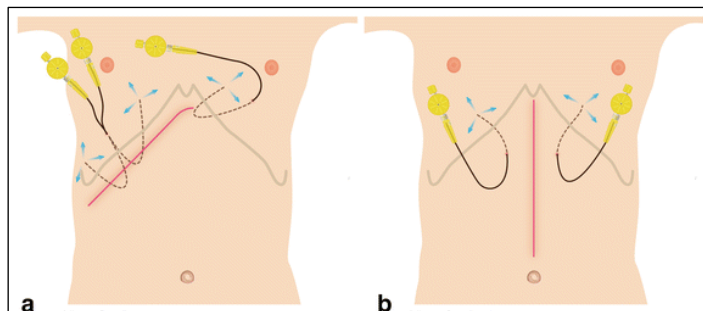


Figura 11: Ilustración esquemática de la ubicación de los catéteres de herida quirúrgica en caso de incisión subcostal (a) y de incisión en la línea media (b). (Mungroop et al., 2015)

Cuando se compara añadiendo PCA IV al grupo de paciente que recibe catéter de herida quirúrgica, se logra asociar a estos un menor fracaso del tratamiento y una menor necesidad de vasopresores; no obstante, no se traduce en una menor estancia postoperatoria. La TEA sigue proporcionando un alivio del dolor superior en los primeros dos días, con diferencias en las puntuaciones de dolor pequeñas pero significativas, aunque sean bajas en ambos grupos (Bell et al., 2018).

En el ensayo realizado por Dalmau et al., en el que compararon una infusión preperitoneal continua de herida durante 48 h de ropivacaína al 0,23 % vs solución salina al 0,9 % a 5 ml/h, no se logra asociar un menor consumo total de morfina parenteral ni una mejoría en la recuperación de los pacientes que reciben el tratamiento, considerando el contexto de analgesia multimodal con AINE y paracetamol. Ambos grupos tuvieron un buen control del dolor y no se encontraron diferencias en la ingesta de alimentos sólidos, la deambulación, la creatinina postoperatoria ni la duración de la estancia hospitalaria (Dalmau et al., 2014).

Bloqueo del plano transversal abdominal

El bloqueo del plano transversal abdominal (TAPB) ha sido ampliamente aceptado en los pacientes intervenidos de cirugía abdominal baja. Hay tres enfoques comunes para realizar un TAPB: subcostal, medioaxilar clásico e ilioinguinal-iliohipogástrico. La distribución del anestésico local y el grado de bloqueo sensorial difieren entre estos tres enfoques. Para la operación del abdomen superior se describió el abordaje subcostal oblicuo (OSTAPB), que se pensó que presentaba una analgesia eficaz que implicaba los dermatomas T6-T10. Recientemente se demostró que el bloqueo OSTAPB produce una mejor analgesia que el TAPB clásico o la analgesia con opiáceos intravenosos durante las primeras 24 horas

del postoperatorio en los pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica (Guo et al., 2018).

Los nervios toracoabdominales se originan en las ramas anteriores de los nervios espinales T7-T11. Hacia la mitad de su recorrido por el espacio intercostal, emiten una rama cutánea lateral que atraviesa el músculo intercostal externo y el músculo oblicuo externo para luego dividirse en ramas anterior y posterior, las cuales inervan la piel de la parte lateral del tórax y la pared abdominal hasta el margen anterior del músculo recto abdominal. La parte terminal de los nervios toracoabdominales pasa por detrás del cartílago costal y continúa anteriormente en el plano entre el músculo oblicuo interno y el músculo transverso abdominal, antes de perforar la vaina del recto abdominal como ramas cutáneas anteriores que inervan la piel del abdomen medio. Son las ramas terminales de los nervios toracoabdominales las que se bloquean mediante el OSTAPB y el bloqueo de la vaina de los rectos, lo que explica la similitud en la distribución del bloqueo sensitivo cutáneo. Es evidente que el TAPB se limita a la anestesia somática de la pared abdominal y depende en gran medida de la distribución interfascial (Hamilton y Manickam, 2018).

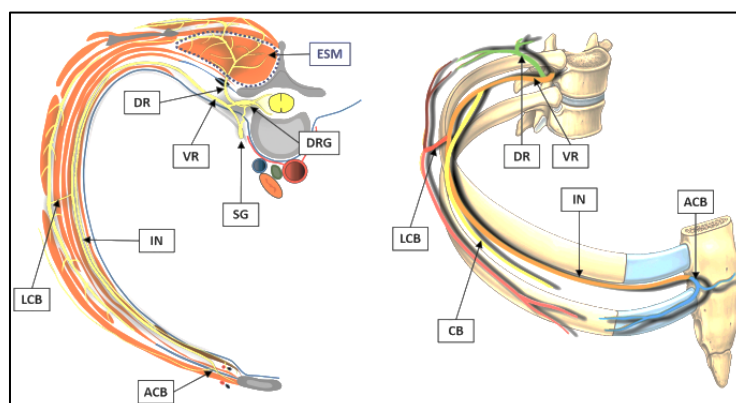


Figura 12: Anatomía y trayectos de los nervios espinales torácicos y de sus ramas. (Forero et al., 2020)

ACB = rama cutánea anterior; CB = rama colateral; DR = rama dorsal; DRG = ganglio de la raíz dorsal; ESM = músculo erector espinal; IN = nervio intercostal; LCB = rama cutánea lateral; SG = ganglio simpático y VR = rama ventral.

Karanicolas y colegas evaluaron la eficacia de la analgesia por catéter en el plano transversal abdominal, colocando dos catéteres tras la resección: uno en el plano entre el músculo oblicuo interno y el transversal abdominal, y el otro en la vaina posterior del recto abdominal. Además, todos los pacientes recibieron PCA IV con hidromorfona como parte de un programa de analgesia multimodal. Las puntuaciones de dolor en reposo y al toser fueron

significativamente inferiores en los pacientes que recibieron ropivacaína por el catéter regional y utilizaron significativamente menos opiáceos (Karanicolas et al., 2018).

En el estudio realizado por Guo et al. del OSTAPB para hepatectomía con incisión de Mercedes se evidenció un efecto analgésico ahorrador de opiáceos sin efectos secundarios evidentes. Empero, se debe considerar que la modesta duración de una sola inyección del OSTAPB es una limitación significativa. (Guo et al., 2018)

Se ha demostrado también que el TAPB bilateral reduce el consumo de morfina en el postoperatorio de 24 horas y disminuye las puntuaciones en las escalas de valoración de dolor en reposo y movimiento en donantes vivos de hígado a quienes se les realizó incisión en la pared abdominal superior (Kitlik et al., 2016).

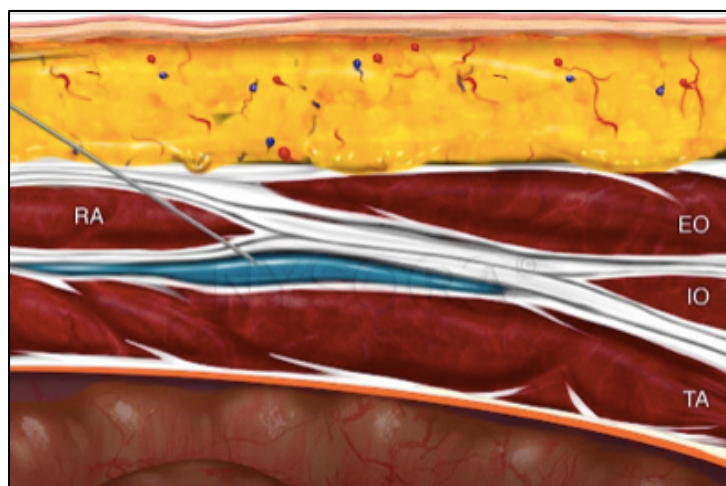


Figura 13: Anatomía sonográfica TAPB subcostal. (NYSORA, 2023)

TA = transversus abdominal; RA = recto abdominal; IO = oblicuo interno; EO = oblicuo externo.

Bloqueo cuadrado lumbar

El bloqueo cuadrado lumbar (QLB) es una técnica que genera un efecto analgésico mediante el bloqueo unilateral de los nervios espinales de T6-T9 a L1-L3. Teniendo en cuenta su amplio rango de bloqueo, se ha utilizado cada vez más para la analgesia postoperatoria en los pacientes sometidos a cirugía abdominal media y baja, y ha mostrado resultados satisfactorios tanto en el modo de inyección única como en el de infusión continua. Sin embargo, la aplicación del QLB continuo para el dolor abdominal superior está menos caracterizada. El alcance del QLB puede verse afectado por diversos factores, como el nivel de punción, el abordaje utilizado y el volumen del fármaco (Hadzic et al., 2017).

Se han propuesto diferentes variantes de los bloqueos del cuadrado lumbar como métodos más adecuados para lograr la analgesia somática y visceral del abdomen. El bloqueo transmuscular del cuadrado lumbar y el denominado QLB2 pueden provocar un bloqueo sensorial más amplio y prolongado que el TAPB (T4-L1 para QLB frente a T6-T12 para el TAPB) (Hadzic et al., 2017).

El uso perioperatorio del QLB anterior continuo en el paciente sometido a cirugía hepática abierta reduce significativamente la dosis intraoperatoria de anestésicos en anestesia general, alivia el dolor postoperatorio durante la tos, acorta el tiempo hasta la primera deposición y el tiempo hasta la primera actividad fuera de la cama después de la cirugía, promoviendo una rápida recuperación del paciente (Zhu et al., 2019).

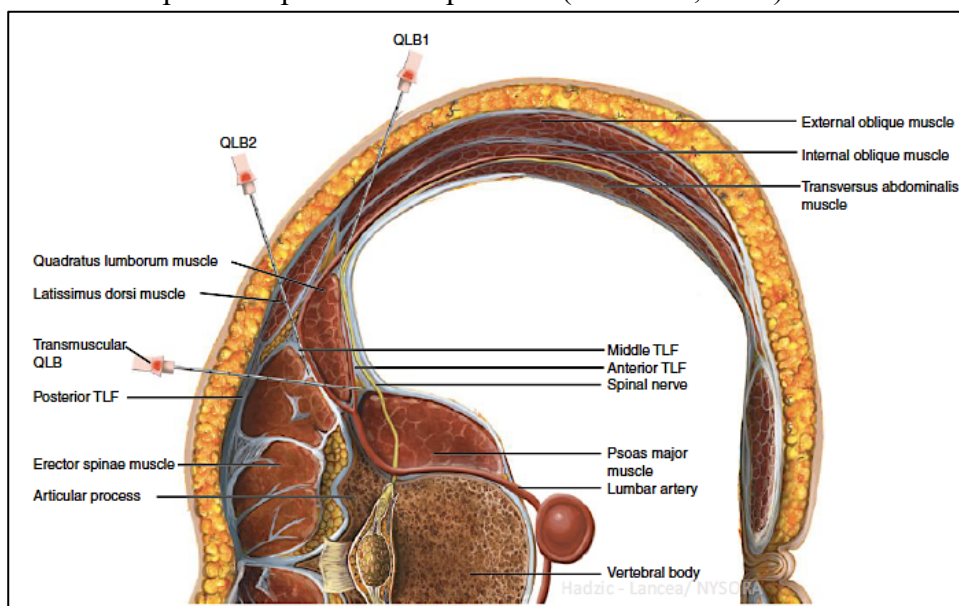


Figura 14: Ilustración de los abordajes del QLB. (Hadzic, 2017)

Bloqueo del plano erector espinal

Aunque el mecanismo del bloqueo del plano erector espinal (ESPB) es controversial, los estudios anatómicos y clínicos han sugerido que el anestésico local inyectado en el plano del erector espinal podría extenderse al espacio paravertebral torácico y a los espacios intercostales proximales, donde actúa sobre las ramas ventrales de los nervios espinales y los nervios intercostales para proporcionar analgesia visceral y somática (Mostafa et al., 2022).

En el estudio realizado por Mostafa y colegas, en el cual compararon el TAPB subcostal con el ESPB en la resección hepática abierta, se asoció este último con un mejor perfil analgésico. Los requerimientos postoperatorios de morfina fueron menores, así como

el tiempo hasta el primer requerimiento de morfina que fue mayor en el grupo ESPB. También tuvo una menor incidencia de sedación y un mayor nivel de satisfacción los pacientes del grupo del ESPB (Mostafa et al., 2022).

Un estudio controlado aleatorizado donde se comparó la eficacia analgésica de pacientes controlados con ESPB continuo T7-T12, usando ropivacaína en un régimen de bolo intermitente programado vs PCA IV con hidromorfona en hepatectomía con incisión subcostal derecha en los pacientes con carcinoma hepatocelular con coagulopatía preoperatoria a quienes no les era adecuado colocar catéter epidural, mostró que la eficacia analgésica no fue inferior. Además, el ESPB continuo redujo significativamente el consumo intraoperatorio de opioides, disminuyó la incidencia de dolor moderado a severo y las NVPO, así como condujo a la reanudación temprana de la ingesta oral en el contexto de analgesia multimodal (Wang et al., 2021).

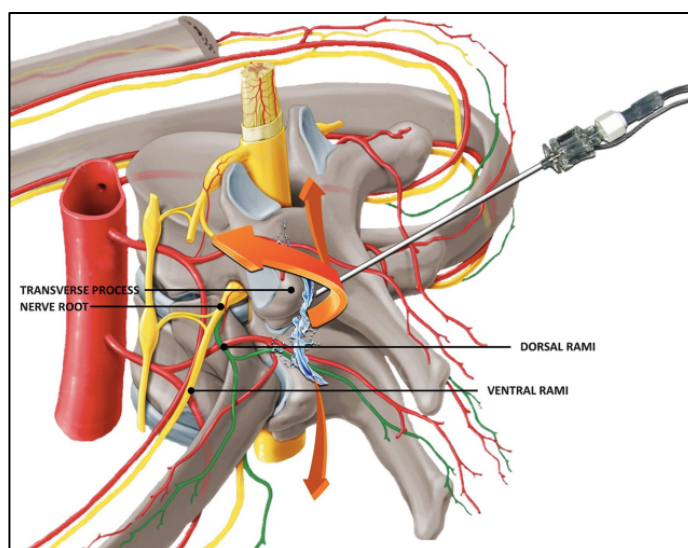


Figura 15: Ilustración de la distribución del anestésico local en el ESPB. (Forero et al., 2020)

Bloqueo paravertebral torácico

Los estudios anatómicos sugieren que el espacio paravertebral es contiguo entre los niveles vertebrales, de forma que el colorante inyectado se extiende craneal y caudalmente a una media de seis niveles de espacios paravertebrales ipsilaterales. Esta extensión permite la cobertura analgésica más allá del nivel de colocación del catéter paravertebral, haciendo factible la colocación en un solo nivel (Hadzic et al., 2017).

La comparación de la TEA con el bloqueo paravertebral torácico (TPVB) bilateral en los pacientes sometidos a resección hepática abierta sugiere que existe una modesta ventaja analgésica de la TEA en términos de dolor en reposo y al realizar espirometría incentiva postoperatoria. Sin embargo, dada la preocupación por la coagulopatía y la estabilidad hemodinámica tras la resección hepática, el TPVB bilateral pueden ser una alternativa viable para el control del dolor (Schreiber et al., 2016; Cui et al., 2021).

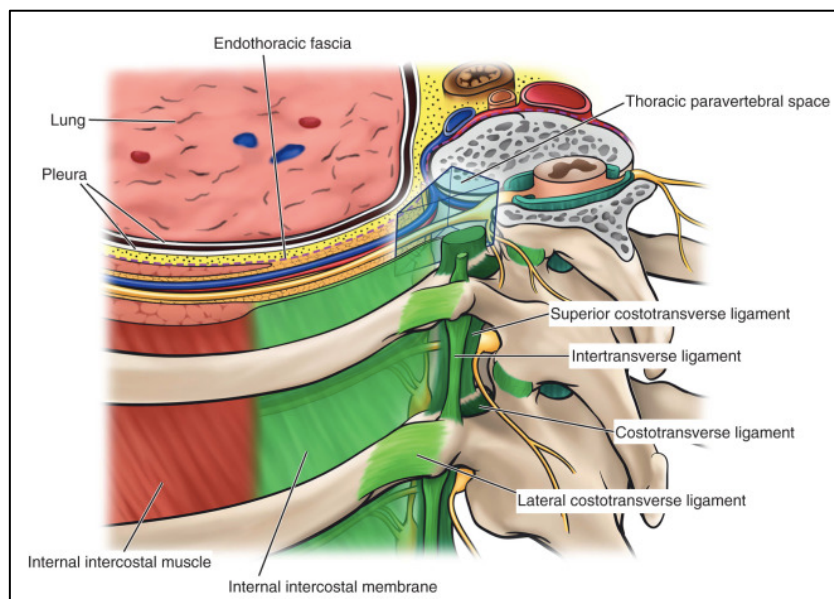


Figura 16: Anatomía del espacio paravertebral torácico y de su relación con los ligamentos. (Karmakar, 2019)

Bloqueo del plano fascial oblicuo externo

Hamilton y colegas estudiaron la propagación del colorante tras la inyección en los planos fasciales torácico profundo y superficial del músculo oblicuo externo, con el fin de aportar pruebas a favor de la posible utilización de un bloqueo del plano fascial torácico para lograr la analgesia de la pared abdominal anterolateral superior, dado que estudios recientes sobre el bloqueo del plano serrato han demostrado un bloqueo inconsistente de las ramas cutáneas laterales de los nervios toracoabdominales por debajo del nivel T7, incluso con el uso de volúmenes elevados (40 ml) de anestésico local. No obstante, el plano fascial del oblicuo externo podría ser un plano de inyección más adecuado para el bloqueo de las divisiones anteriores de las ramas cutáneas laterales de los nervios toracoabdominales de T6 a T10, necesario para la analgesia anterolateral de la pared abdominal superior.

La inyección profunda al músculo oblicuo externo puede tener ventajas técnicas sobre el plano superficial, debido a una mejor delineación del plano fascial entre los músculos

oblicuo externo e intercostal en las imágenes ecográficas. Además, la inyección puede realizarse con el sujeto en decúbito supino y el lugar es apto para la inserción de catéter (Hamilton et al., 2019).

El bloqueo del plano fascial del oblicuo externo parece ser ideal para los procedimientos abdominales superiores y se puede incorporar fácilmente a los protocolos ERAS para la cirugía hepatobiliar. Es una técnica novedosa y prometedora para las cirugías con abordajes en el cuadrante abdominal superior. Es una técnica simple, conveniente y eficaz (Liotiri, 2023).

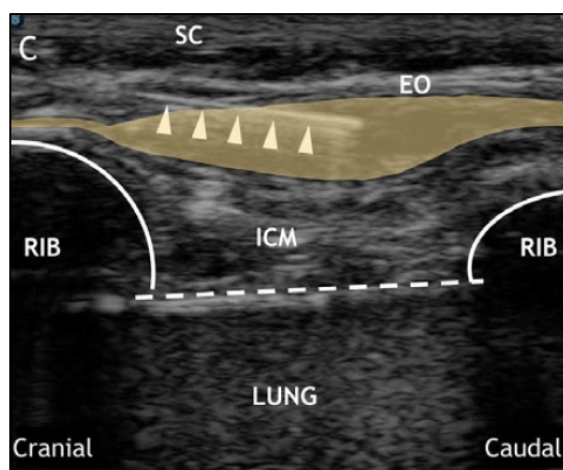


Figura 17: Imagen sonográfica del bloqueo del plano fascial oblicuo externo. (Hamilton et al., 2019)

SC = tejido subcutáneo; EO = músculo oblicuo externo; ICM = músculo intercostal; RIB = costilla; LUNG = pulmón. La posición de la aguja se indica mediante flechas. La pleura se indica mediante una línea blanca discontinua. La zona sombreada en amarillo indica la distribución del anestésico local.

Ficha técnica

Guía de manejo analgésico para hepatectomía abierta

1. Estratifique riesgo considerando:

- Función hepática actual y comorbilidades asociadas
- Futuro remanente hepático y probabilidad de isquemia hepática transoperatoria
- Factores predictores de dolor

2. Seleccione la estrategia adecuada:

PLAN A (paciente de bajo riesgo)

- **Acetaminofén** pre- y posoperatorio
- **AINE** pre- y posoperatorio por 48 - 72 h
- **ATE** (anestésico local ± opioide)
- ± **Bloqueo regional**
- ± **Coadyuvante** intra- y posoperatorio

PLAN B (paciente de alto riesgo)

- **Acetaminofén** pre- y posoperatorio (reducir dosis a 2 g/d máximo)
- **Opioide** en bolo y con mayores intervalos de colocación
- **Bloqueo regional**
- ± **Intratecal** (morfina ± bupivacaína)

Bloqueos Regionales*

Bloqueo plano fascial oblicuo externo

Bloqueo paravertebral torácico**

Bloqueo plano erector espinal

Bloqueo plano transverso abdominal subcostal oblicuo

Bloqueo cuadrado lumbar**

Coadyuvantes Intravenosos

Dexmedetomidina bolo 0.5 mcg/kg en 10 min - infusión 0.3 mcg/kg/h

Ketamina bolo 0.25-1 mg/kg - infusión de 2-5 mcg/kg/min

Sulfato de magnesio bolo 30 mg/kg en 20 min - infusión 10 mg/kg/h

Lidocaína bolo 1-1.5 mg/kg - infusión 1-1.5 mg/kg/h

*Realizar bilateral, bupivacaína 1.5-2 mg/kg en 40-60 ml (20-30 ml cada lado).

**No recomendados en paciente de alto riesgo por ser lugares anatómicos no compresibles. ATE: Analgesia torácica epidural, AINE: Antiinflamatorio no esteroideo

Figura 18: Estrategia analgésica recomendada para la hepatectomía abierta en el HRACG.

Discusión

El control del dolor después de la resección hepática presenta desafíos únicos; la incisión, la retracción de las costillas y la irritación diafragmática provocan un dolor somático y visceral significativo. Esta es una cirugía que se realiza con frecuencia en nuestro medio y el control óptimo del dolor en estos pacientes influye en sus resultados.

Muchos de los pacientes que se someten a una cirugía hepática abierta tienen características clínicas únicas como el riesgo de inestabilidad hemodinámica, las complicaciones pulmonares postoperatorias, la alteración de la coagulación y anomalías metabólicas, así como la alteración del metabolismo de los fármacos que utilizamos con frecuencia. Condiciones que se pueden presentar desde el preoperatorio o posterior a la resección y se deben de considerar al elegir la estrategia analgésica.

Es evidente que el resultado del procedimiento quirúrgico se afecta por la respuesta a la nocicepción, la cual altera los niveles de insulina, cortisol, catecolaminas y otras hormonas, que modifican los procesos propios de la recuperación. La limitación de la movilidad por dolor predispone al paciente a una recuperación más lenta y le aumenta el riesgo de presentar complicaciones como una neumonía o una trombosis, además de provocarle privación del sueño, ansiedad y depresión.

La evidencia actual sugiere que, en estos pacientes, el manejo óptimo del dolor postoperatorio debe basarse en un enfoque multimodal que incluya tanto el uso de agentes sistémicos, como al menos una de las técnicas regionales descritas para el mismo. Este enfoque garantiza una mayor eficacia en términos de control del dolor y una menor incidencia de efectos adversos. Considerar los factores del paciente y del procedimiento, así como los recursos disponibles, permite al anestesiólogo formular un plan de manejo analgésico más apropiado.

Los AINE y el acetaminofén son la base de cualquier régimen multimodal y no se les debe restar su importancia o incluso, como en ocasiones se aprecia, olvidarse de ellos. Estos poseen un evidente efecto sinérgico con los opioides, generando un ahorro de estos y, por ende, de sus efectos adversos, así como que mejoran el control del dolor. No debe limitarse su uso por temores teóricos, si no adecuar la dosis, elegir adecuadamente y vigilar sus posibles efectos no deseados.

En nuestro medio aún no contamos con la PCA y, por lo tanto, carecemos de experiencia con ella. Teóricamente podría ser una estrategia bastante conveniente, considerando el volumen de pacientes que se maneja en nuestro entorno que hace que el cumplimiento de horarios en las indicaciones terapéuticas con frecuencia no sea el óptimo, alterando aún más el efecto en los pacientes. La PCA es una muy buena estrategia analgésica de rescate que podría tener efectos significativos en la satisfacción de los pacientes.

Por otro lado, la falta evidencia beneficiosa con la mayoría fármacos coadyuvantes analgésicos no permite generar aun una recomendación específica para su indicación. Muchas veces es difícil obtener este tipo de resultados que puedan mostrar eficacia al evaluar una única intervención, abordando un problema tan complejo como la nocicepción. También es necesario tener más claridad con respecto a la seguridad de su uso en este tipo de procedimiento. Aun así, el uso de ketamina, dexmedetomidina, sulfato de magnesio y lidocaína en el intra y el postoperatorio se ha descrito con resultados alentadores.

Las técnicas neuroaxiales y los bloqueos regionales tienen un papel preponderante en la analgesia, en la actualidad es incomprensible que se prescindiera de esta herramienta. El uso de ultrasonografía ha permitido que esta práctica sea cada vez más segura, disminuyendo la probabilidad de los riesgos asociados a la misma. La efectividad de la analgesia neuroaxial es incomparable; empero, es una técnica limitada por su invasividad. Por otro lado los bloqueos regionales descritos para la hepatectomía abierta demuestran cada día con mayor eficacia y seguridad un control adecuado del dolor en estos pacientes. A pesar de que sean técnicas operador dependiente, varias de ellas son bastante sencillas y convenientes para esta cirugía. Nuevamente, en nuestro medio, la inexistencia del catéter de herida quirúrgica no nos permite considerarlo en la estrategia analgésica, a pesar de los resultados que respaldan su uso; sin embargo, esta es una técnica analgésica que tiende a pertenecer más al cirujano.

Por lo tanto, ante diversas técnicas eficaces para el control del dolor en la hepatectomía, se debe realizar una selección consciente en cada paciente. Sigue en cuestión si el enfoque de la investigación y la enseñanza debe concentrarse en perfeccionar la TEA y su correcto manejo o reemplazarlo con los bloqueos fasciales y el perfeccionamiento de la analgesia multimodal.

En general, los pacientes con enfermedad hepática leve pueden manejarse muy similar a los pacientes sanos. La susceptibilidad aumenta con el empeoramiento de la función hepática debido a cambios farmacocinéticos y hemodinámicos. Y las modificaciones en los pacientes con enfermedad hepática avanzada se deben considerar particularmente en aquellos que se presentan con hipertensión portal o insuficiencia renal.

Conclusiones

La cirugía hepática es un procedimiento que se realiza cada día con mayor frecuencia y con menor mortalidad, en el HRACG se realizan actualmente alrededor de 50 hepatectomías por año.

Factores como el estado actual del paciente, la presencia de comorbilidades o compromiso de la función hepática, el tipo de resección, con las posibles complicaciones que esta conlleva y su futuro remanente hepático se deben de considerar en la elección de la estrategia analgésica.

Las estrategias analgésicas descritas para la hepatectomía abiertas son el uso de AINE y acetaminofén, los opioides, la ketamina, el sulfato de magnesio, la dexmedetomidina y la lidocaína intravenosa. También se utilizan las técnicas regionales como el catéter de herida quirúrgica, la intratecal, la analgesia torácica epidural y los bloqueos regionales del plano fascial oblicuo externo, el paravertebral torácico, del plano erector espinal, del plano transversal abdominal subcostal oblicuo y el cuadrado lumbar.

Se debe elegir una analgesia multimodal, pensando en la sinergia y considerando, además, la disponibilidad de las estrategias descritas, así como la evidencia de su efectividad y seguridad. Se recomienda el uso de acetaminofén y AINE ajustado a una dosis adecuada para el paciente, así como la asociación de alguna de las técnicas regionales descritas. Además, de evaluar la posibilidad de uso de coadyuvantes intravenosos en el intra y postoperatorio. Sin olvidar los opiáceos, pero intentando siempre reducir su dosis o incluso, limitarlos a una analgesia de rescate.

Bibliografía

- Abdel-Kader, A. K., Romano, D. N., Foote, J., Jr., Lin, H. M. y Glasgow, A. M. (2022). Evaluation of the addition of bupivacaine to intrathecal morphine for intraoperative and postoperative pain management in open liver resections. *HPB: the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, 24(2), 202–208. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2021.06.007>
- Acher, A. W., Rahnemai-Azar, A. A., Weber, S. M. y Pawlik, T. M. (2022). *Surgical approach to pancreas, liver, biliary physiologic impairment*. In The IASGO Textbook of Multi-Disciplinary Management of Hepato-Pancreato-Biliary Diseases (pp. 31–49). doi:10.1007/978-981-19-0063-1_5
- Agarwal, V. y Divatia, J. V. (2019). Enhanced recovery after surgery in liver resection: current concepts and controversies. *Korean journal of anesthesiology*, 72(2), 119–129. <https://doi.org/10.4097/kja.d.19.00010>
- Behman, R., Cleary, S., McHardy, P., Kiss, A., Sawyer, J., Ladak, S. S. J., McCluskey, S. A., Srinivas, C., Katz, J., Coburn, N., Law, C., Wei, A. C., Greig, P., Hallet, J., Clarke, H. y Karanicolas, P. J. (2019). Predictors of Post-operative Pain and Opioid Consumption in Patients Undergoing Liver Surgery. *World journal of surgery*, 43(10), 2579–2586. <https://doi.org/10.1007/s00268-019-05050-7>
- Bell, R., Ward, D., Jeffery, J., Toogood, G. J., Lodge, J. A., Rao, K., Lotia, S. e Hidalgo, E. (2019). A Randomized Controlled Trial Comparing Epidural Analgesia Versus Continuous Local Anesthetic Infiltration Via Abdominal Wound Catheter in Open Liver Resection. *Annals of surgery*, 269(3), 413–419. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002988>
- Beverly, A., Kaye, A. D., Ljungqvist, O. y Urman, R. D. (2017). Essential Elements of Multimodal Analgesia in Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Guidelines. *Anesthesiology clinics*, 35(2), e115–e143. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2017.01.018>

- Boezaart, A. P., Smith, C. R., Chembrovich, S., Zasimovich, Y., Server, A., Morgan, G., Theron, A., Booyesen, K. y Reina, M. A. (2021). Visceral versus somatic pain: an educational review of anatomy and clinical implications. *Regional anesthesia and pain medicine*, 46(7), 629–636. <https://doi.org/10.1136/rapm-2020-102084>
- Brown, E. N., Pavone, K. J. y Naranjo, M. (2018). Multimodal General Anesthesia. In *Anesthesia & Analgesia* (Vol. 127, Issue 5, pp. 1246–1258). Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <https://doi.org/10.1213/ane.00000000000003668>
- Chandok, N. y Watt, K. D. (2010). Pain management in the cirrhotic patient: the clinical challenge. *Mayo Clinic proceedings*, 85(5), 451–458. <https://doi.org/10.4065/mcp.2009.0534>
- Chen, Y. K., Boden, K. A. y Schreiber, K. L. (2021). The role of regional anaesthesia and multimodal analgesia in the prevention of chronic postoperative pain: a narrative review. *Anaesthesia*, 76 Suppl 1(Suppl 1), 8–17. <https://doi.org/10.1111/anae.15256>
- Chin, K. J., McDonnell, J. G., Carvalho, B., Sharkey, A., Pawa, A. y Gadsden, J. (2017). Essentials of Our Current Understanding: Abdominal Wall Blocks. *Regional anesthesia and pain medicine*, 42(2), 133–183. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000545>
- Chitnis, S. S., Tang, R. y Mariano, E. R. (2020). The role of regional analgesia in personalized postoperative pain management. *Korean journal of anesthesiology*, 73(5), 363–371. <https://doi.org/10.4097/kja.20323>
- Crouch, C. E., Wilkey, B. J., Hendrickse, A., Kaizer, A. M., Schniedewind, B., Christians, U., Henthorn, T. K. y Fernández-Bustamante, A. (2023). Lidocaine Intraoperative Infusion Pharmacokinetics during Partial Hepatectomy for Living Liver Donation. *Anesthesiology*, 138(1), 71–81. <https://doi.org/10.1097/ALN.00000000000004422>
- Cui, X. L., Xu, N., Zhang, Z. Y., Zhu, B., Zhang, Y. L., Zheng, Y. C., Du, S. D., Mao, Y. L., Sang, X. T. y Huang, Y. G. (2022). Ultrasound-Guided Continuous Thoracic Paravertebral Block Improves Patient's Quality of Recovery After Open

- Hepatectomy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Chinese medical sciences journal = Chung-kuo i hsueh k'o hsueh tsa chih*, 37(1), 15–22. <https://doi.org/10.24920/003934>
- Curley, S. A. y Glazer, E. S. (2021). *Open hepatic resection techniques*. En Ashley S & Chen W (Ed.), UpToDate.
- Dalmau, A., Frustran, N., Camprubi, I., Sanzol, R., Redondo, S., Ramos, E., Torras, J. y Sabaté, A. (2018). Analgesia with continuous wound infusion of local anesthetic versus saline: Double-blind randomized, controlled trial in hepatectomy. *American journal of surgery*, 215(1), 138–143. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2017.09.007>
- Dewe, G., Steyaert, A., De Kock, M., Lois, F., Reding, R. y Forget, P. (2018). Pain management in living related adult donor hepatectomy: feasibility of an evidence-based protocol in 100 consecutive donors. *BMC Research Notes*, 11(1), 834. <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3941-1>
- Dichtwald, S., Ben-Haim, M., Papismedov, L., Hazan, S., Cattan, A. y Matot, I. (2017). Intrathecal morphine versus intravenous opioid administration to impact postoperative analgesia in hepato-pancreatic surgery: a randomized controlled trial. *Journal of anesthesia*, 31(2), 237–245. <https://doi.org/10.1007/s00540-016-2286-y>
- Dieu, A., Huynen, P., Lavand'homme, P., Beloeil, H., Freys, S. M., Pogatzki-Zahn, E. M., Joshi, G. P., Van de Velde, M. y PROSPECT Working Group of the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy (ESRA) (2021). Pain management after open liver resection: Procedure-Specific Postoperative Pain Management (PROSPECT) recommendations. *Regional anesthesia and pain medicine*, 46(5), 433–445. <https://doi.org/10.1136/rapm-2020-101933>
- Dimick J. B., Wainess R. M., Cowan J. A., Upchurch G. R. Jr, Knol J. A. y Colletti L. M. National trends in the use and outcomes of hepatic resection. *J Am Coll Surg*. 2004 Jul;199(1):31-8. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2004.03.005.

- Dixon, M., Cruz, J., Sarwani, N. y Gusani, N. (2021). The Future Liver Remnant: Definition, Evaluation, and Management. *The American surgeon*, 87(2), 276–286. <https://doi.org/10.1177/0003134820951451>
- Dudeja, V. y Fong, Y. (2018). *Sabiston: Tratado de cirugía*. Capítulo 53: Hígado. Sabiston (17th ed., pp. 1066-1074). Elsevier.
- Dudek, P., Zawadka, M., Andruszkiewicz, P., Gelo, R., Pugliese, F. y Bilotta, F. (2021). Postoperative Analgesia after Open Liver Surgery: Systematic Review of Clinical Evidence. *Journal of clinical medicine*, 10(16), 3662. <https://doi.org/10.3390/jcm10163662>
- Egger, M. E., Ohlendorf, J. M., Scoggins, C. R., McMasters, K. M. y Martin, R. C. G., 2nd. (2015). Assessment of the reporting of quality and outcome measures in hepatic resections: a call for 90-day reporting in all hepatectomy series. *HPB: The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, 17(9), 839–845. doi:10.1111/hpb.12470
- Foo, I., Macfarlane, A. J. R., Srivastava, D., Bhaskar, A., Barker, H., Knaggs, R., Eipe, N. y Smith, A. F. (2021). The use of intravenous lidocaine for postoperative pain and recovery: international consensus statement on efficacy and safety. *Anaesthesia*, 76(2), 238–250. <https://doi.org/10.1111/anae.15270>
- Forero, M., Roqués, V. y Trujillo-Uribe, N. J. (2020). *Erector Spinae Plane Block (ESP Block)*. In: Peng, P., Finlayson, R., Lee, S., Bhatia, A. (eds) *Ultrasound for Interventional Pain Management*. Springer, Cham. https://doi-org.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/10.1007/978-3-030-18371-4_11
- Gan T. J. (2017). Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. *Journal of pain research*, 10, 2287–2298. <https://doi.org/10.2147/JPR.S144066>
- Gavriilidis, P., Roberts, K. J. y Sutcliffe, R. P. (2019). Local anaesthetic infiltration via wound catheter versus epidural analgesia in open hepatectomy: a systematic review

- and meta-analysis of randomised controlled trials. *HPB: the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, 21(8), 945–952. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2019.02.007>
- Ge, X., Pan, Y., Jin, D., Wang, Y. y Ge, S. (2021). Effect of perioperative use of parecoxib on chronic post-surgical pain in elderly patients after hepatectomy: a prospective randomized controlled study. *BMC Pharmacology & Toxicology*, 22(1), 35. <https://doi.org/10.1186/s40360-021-00501-1>
- Gebhart, G. F. y Bielefeldt, K. (2016). Physiology of Visceral Pain. *Comprehensive Physiology*, 6(4), 1609–1633. <https://doi.org/10.1002/cphy.c150049>
- Grant, M. C., Sommer, P. M., He, C., Li, S., Page, A. J., Stone, A. B., Hobson, D., Wick, E. y Wu, C. L. (2017). Preserved Analgesia With Reduction in Opioids Through the Use of an Acute Pain Protocol in Enhanced Recovery After Surgery for Open Hepatectomy. *Regional anesthesia and pain medicine*, 42(4), 451–457. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000615>
- Guo, J., Li, H., Pei, Q. y Feng, Z. (2018). The analgesic efficacy of subcostal transversus abdominis plane block with Mercedes incision. *BMC Anesthesiol.*18:36. <https://doi.org/10.1186/s12871-018-0499-3>
- Hadzic A. y New York School of Regional Anesthesia. (2017). *Hadzic's textbook of regional anesthesia and acute pain management* (Second). McGraw-Hill Education.
- Halaszynski, T. M., Dai, F. y Huang, Y. (2018). Donor Hepatectomy Surgery using Ketamine to Compliment Analgesia and Reduce Morbidity - a Retrospective Chart Review Investigation. *Turkish journal of anaesthesiology and reanimation*, 46(1), 28–37. <https://doi.org/10.5152/TJAR.2017.33239>
- Hamilton, D. L. y Manickam, B. P. (2018). Is a Thoracic Fascial Plane Block the Answer to Upper Abdominal Wall Analgesia? *Regional anesthesia and pain medicine*, 43(8), 891–892. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000083>

- Hamilton, D. L., Manickam, B. P., Wilson, M. A. J. y Abdel Meguid, E. (2019). *External oblique fascial plane block. Regional anesthesia and pain medicine, rapm-2018-100256*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1136/rapm-2018-100256>
- Hardman, M. I., Olsen, D. A. y Amundson, A. W. (2021). Multimodal Analgesia Decreases Postoperative Opioid Consumption in Living Liver Donation. *mayo Clinic proceedings. Innovations, quality & outcomes*, 5(3), 583–589. <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2021.03.001>
- Hausken, J., Fretland, Å. A., Edwin, B., Andersen, M. H., Dagenborg, V. J., Bjørnelv, G., Kristiansen, R., Røysland, K., Kvarstein, G. y Tønnessen, T. I. (2019). Intravenous Patient-controlled Analgesia Versus Thoracic Epidural Analgesia After Open Liver Surgery: A Prospective, Randomized, Controlled, Noninferiority Trial. *Annals of surgery*, 270(2), 193–199. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003209>
- Hockley, J., Smith, E. y Bulmer, D. C. (2018). Human visceral nociception: findings from translational studies in human tissue. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 315(4), G464–G472. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00398.2017>
- Hogan, B. J., Pai, S. L., Planinsic, R., Suh, K. S., Hillingso, J. G., Ghani, S. A., Fan, K. S., Spiro, M., Raptis, D. A., Vohra, V., Auzinger, G. y ERAS4OLT.org Working Group (2022). Does multimodal perioperative pain management enhance immediate and short-term outcomes after living donor partial hepatectomy? A systematic review of the literature and expert panel recommendations. *Clinical transplantation*, 36(10), e14649. <https://doi.org/10.1111/ctr.14649>
- Hughes, M. J., Harrison, E. M., Peel, N. J., Stutchfield, B., McNally, S., Beattie, C. y Wigmore, S. J. (2015). Randomized clinical trial of perioperative nerve block and continuous local anaesthetic infiltration via wound catheter versus epidural analgesia in open liver resection (LIVER 2 trial). *The British journal of surgery*, 102(13), 1619–1628. <https://doi.org/10.1002/bjs.9949>

- Hughes, M., McNally, S., McKeown, D. W. y Wigmore, S. (2015). Effect of analgesic modality on outcome following open liver surgery: a systematic review of postoperative analgesia. *Minerva anesthesiologica - Journals*, 81(5), 541–556.
- Hurley, R. W., Elkassabany, N. M. y Wu, C. L. (2020). *Acute postoperative pain*. Miller's Anesthesia.
- Karanicolas, P. J., Cleary, S., McHardy, P., Kiss, A., Sawyer, J., Behman, R., Ladak, S., McCluskey, S. A., Srinivas, C., Katz, J., Coburn, N., Law, C., Wei, A. C., Greig, P., Hallet, J. y Clarke, H. (2018). Medial Open Transversus Abdominis Plane (MOTAP) Catheters Reduce Opioid Requirements and Improve Pain Control Following Open Liver Resection: A Multicenter, Blinded, Randomized Controlled Trial. *Annals of surgery*, 268(2), 233–240. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002657>
- Karmakar, M. K. (2019). *Thoracic Paravertebral Block*. In Atlas of Ultrasound-Guided Regional Anesthesia (pp. 286–315). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-50951-0.00061-x>
- Kıtlık, A., Erdogan, M. A., Ozgul, U., Aydogan, M. S., Ucar, M., Toprak, H. I. et al. (2017). Ultrasound-guided transversus abdominis plane block for postoperative analgesia in living liver donors: A prospective, randomized, double-blinded clinical trial. *J. Clin Anesth.* 37:103–7. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2016.12.018>.
- Li, J., Pourrahmat, M. M., Vasilyeva, E., Kim, P. T., Osborn, J. y Wiseman, S. M. (2019). Efficacy and Safety of Patient-controlled Analgesia Compared With Epidural Analgesia After Open Hepatic Resection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of surgery*, 270(2), 200–208. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003274>
- Liotiri, D., Diamantis, A., Papapetrou, E., Grapsidi, V., Sioka, E., Stamatiou, G. y Zacharoulis, D. (2023). External oblique intercostal (EOI) block for enhanced recovery after liver surgery: a case series. *Anaesthesia reports*, 11(1), e12225. <https://doi.org/10.1002/anr3.12225>

- Mahmoud, G., Sayed, E., Eskander, A., ElSheikh, M., Lotfy, M. y Yassen, K. (2016). Effect of intraoperative magnesium intravenous infusion on the hemodynamic changes associated with right lobe living donor hepatotomy under transesophageal Doppler monitoring-randomized controlled trial. *Saudi journal of anaesthesia*, 10(2), 132–137. <https://doi.org/10.4103/1658-354X.168799>
- Masgoret, P., Gomar, C., Tena, B., Taurá, P., Ríos, J. y Coca, M. (2017). Incidence of persistent postoperative pain after hepatectomies with 2 regimes of perioperative analgesia containing ketamine. *Medicine*, 96(15), e6624. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006624>
- Mostafa, M., Mousa, M. S., Hasanin, A., Arafa, A. S., Raafat, H. y Ragab, A. S. (2022). *Erector spinae plane block versus subcostal transversus abdominis plane block in patients undergoing open liver resection surgery: a randomized controlled trial*. *Anaesthesia, critical care & pain medicine*, 101161. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2022.101161>
- Mungroop, T. H., Veelo, D. P., Busch, O. R., van Dieren, S., van Gulik, T. M., Karsten, T. M., de Castro, S. M., Godfried, M. B., Thiel, B., Hollmann, M. W., Lirk, P. y Besselink, M. G. (2015). Continuous wound infiltration or epidural analgesia for pain prevention after hepato-pancreato-biliary surgery within an enhanced recovery program (POP-UP trial): study protocol for a randomized controlled trial. *In Trials* (Vol. 16, Issue 1). Springer Science and Business Media LLC. <https://doi.org/10.1186/s13063-015-1075-5>
- Murphy, V., Koea, J. y Srinivasa, S. (2022). The efficacy and safety of acetaminophen use following liver resection: a systematic review. *HPB: the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, 24(1), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2021.08.945>
- Newhook, T. E. y Tzeng, C. W. D. (2022). *Exposure for Hepatectomy*. In: Vauthey, JN., Kawaguchi, Y., Adam, R. (eds) *Colorectal Liver Metastasis*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-031-09323-4_3

- Niewiński, G., Figiel, W., Grąt, M., Dec, M., Morawski, M., Patkowski, W. y Zieniewicz, K. (2020). A Comparison of Intrathecal and Intravenous Morphine for Analgesia After Hepatectomy: A Randomized Controlled Trial. *World journal of surgery*, 44(7), 2340–2349. <https://doi.org/10.1007/s00268-020-05437-x>
- Ramsay, M. A. E. y Trotter, J. F. (2016). The INR is only one side of the coagulation cascade: time to watch the clot. *In Anaesthesia* (Vol. 71, Issue 6, pp. 613–617). Wiley. <https://doi.org/10.1111/anae.13480>
- Scantling, D. y Martin, N. D. (2021). *Side Effects of Opioid Analgesic Therapy*. In: Pascual, J. L., Gaulton, T.G. (eds) *Opioid Use in Critical Care*. Springer, Cham. https://doi-org.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/10.1007/978-3-030-77399-1_5
- Schreiber, K. L., Chelly, J. E., Lang, R. S., Abuelkasem, E., Geller, D. A., Marsh, J. W., Tsung, A. y Sakai, T. (2016). Epidural Versus Paravertebral Nerve Block for Postoperative Analgesia in Patients Undergoing Open Liver Resection: A Randomized Clinical Trial. *Regional anesthesia and pain medicine*, 41(4), 460–468. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000422>
- Sneddon L. U. (2018). Comparative physiology of nociception and pain. *Physiology*. 33(1), 63-73. <https://doi.org/10.1152/physiol.00022.2017>
- Spring, A., Saran, J. S., McCarthy, S. y McCluskey, S. A. (2020). Anesthesia for the Patient with Severe Liver Failure. *Advances in anesthesia*, 38, 251–267. <https://doi.org/10.1016/j.aan.2020.09.002>
- Tang, J., Churilov, L., Tan, C. O., Hu, R., Pearce, B., Cosic, L., Christophi, C. y Weinberg, L. (2020). Intrathecal morphine is associated with reduction in postoperative opioid requirements and improvement in postoperative analgesia in patients undergoing open liver resection. *BMC anesthesia*, 20(1), 207. <https://doi.org/10.1186/s12871-020-01113-8>
- Tracey, W. D. (2017). Nociception. *Curr Biol*. 27(4), 129-133. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.01.037>

- Tseng, W. C., Lin, W. L., Lai, H. C., Chen, T. W., Chiu, Y. C., Chen, P. H. y Wu, Z. F. (2021). Adjunctive dexmedetomidine infusion in open living donor hepatectomy: A way to enhance postoperative analgesia and recovery. *International journal of clinical practice*, 75(5), e14002. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14002>
- Turnage, R., Mizell, J. y Badgwell, B. (2018). *Sabiston: Tratado de cirugía. Capítulo 43: Pared abdominal, ombligo, peritoneo, mesenterios, epiplón y retroperitoneo*. Sabiston (17th ed., pp. 1066-1074). Elsevier.
- Tzimas, P., Prout, J., Papadopoulos, G. y Mallett, S. V. (2013). Epidural anaesthesia and analgesia for liver resection. *Anaesthesia*, 68(6), 628–635. <https://doi.org/10.1111/anae.12191>
- Vadivelu, N., Mitra, S., Schermer, E., Kodumudi, V., Kaye, A. D. y Urman, R. D. (2014). Preventive analgesia for postoperative pain control: a broader concept. *Local and regional anesthesia*, 7, 17–22. <https://doi.org/10.2147/LRA.S62160>
- Wang, J., Du, F., Ma, Y., Shi, Y., Fang, J., Xv, J., Cang, J., Miao, C. y Zhang, X. (2022). Continuous Erector Spinae Plane Block Using Programmed Intermittent Bolus Regimen versus Intravenous Patient-Controlled Opioid Analgesia Within an Enhanced Recovery Program After Open Liver Resection in Patients with Coagulation Disorder: A Randomized, Controlled, Non-Inferiority Trial. *Drug design, development and therapy*, 16, 3401–3412. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S376632>
- Wang, R. D., Zhu, J. Y., Zhu, Y., Ge, Y. S., Xu, G. L. y Jia, W. D. (2020). Perioperative analgesia with parecoxib sodium improves postoperative pain and immune function in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Journal of evaluation in clinical practice*, 26(3), 992–1000. <https://doi.org/10.1111/jep.13256>
- Xu, Y., Ye, M., Hong, Y., Kang, Y., Li, Y., Xiao, X., Zhou, L. y Jiang, C. (2021). Efficacy of Perioperative Continuous Intravenous Lidocaine Infusion for 72 Hours on Postoperative Pain and Recovery in Patients Undergoing Hepatectomy: Study

Protocol for a Prospective Randomized Controlled Trial. *Journal of pain research*, 14, 3665–3674. <https://doi.org/10.2147/JPR.S341550>

- Yassen A. M., Sayed G. E., El S. G. (2012). Low dose ketorolac infusion improves postoperative analgesia combined with patient-controlled fentanyl analgesia after living donor hepatectomy – randomized controlled trial. *Egypt J Anaesth.* 28:199–204 doi: 10.1016/j.egja.2012.02.010
- Zhang, B., Wang, G., Liu, X., Wang, T.L. y Chi, P. (2018). The opioid-sparing effect of perioperative dexmedetomidine combined with oxycodone infusion during open hepatectomy: A randomized controlled trial. *Front. Pharmacol.* 8, 1–9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00940>
- Zhu, Q., Li, L., Yang, Z., Shen, J., Zhu, R., Wen, Y., Cai, W. y Liu, L. (2019). Ultrasound guided continuous Quadratus Lumborum block hastened recovery in patients undergoing open liver resection: a randomized controlled, open-label trial. *BMC anesthesiology*, 19(1), 23. <https://doi.org/10.1186/s12871-019-0692-z>
- Zimmitti, G., Soliz, J., Aloia, T. A., Gottumukkala, V., Cata, J. P., Tzeng, C.-W. D. y Vauthey, J.-N. (2015). Positive Impact of Epidural Analgesia on Oncologic Outcomes in Patients Undergoing Resection of Colorectal Liver Metastases. *Annals of Surgical Oncology* (Vol. 23, Issue 3, pp. 1003–1011). Springer Science and Business Media LLC. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4933-1>