



Revista Colombiana de Anestesiología

Colombian Journal of Anesthesiology

www.revcolanest.com.co



Revisión

Manejo analgésico durante el postoperatorio de cesárea: estrategias farmacológicas



Germán E. Ramos-Rangel, Leopoldo E. Ferrer-Zaccaro*, Viviana L. Mojica-Manrique y Mariana González La Rotta

Departamento de Anestesia, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de mayo de 2017

Aceptado el 9 de agosto de 2017

On-line el 14 de octubre de 2017

Palabras clave:

Cesárea

Dolor postoperatorio

Analgesia

Tratamiento farmacológico

Farmacología

RESUMEN

Introducción: Durante el postoperatorio de cesárea se pueden utilizar diversas modalidades analgésicas, tanto farmacológicas como no farmacológicas. Este documento se centra en las diferentes estrategias farmacológicas disponibles.

Objetivos: Establecer las ventajas y desventajas de las diferentes opciones farmacológicas usadas después de la cesárea para el control del dolor, mejorando la seguridad y la satisfacción de las pacientes.

Métodos: Se realizó una búsqueda en Medline, Embase, Lilacs y The Cochrane Library con los términos «Cesarean section», «Cesarean pain», «Maternal risk» y «Analgesia for cesarean». Se revisaron artículos publicados en inglés y español en los últimos 20 años. Se excluyeron artículos duplicados, con contenido redundante o no pertinente, y aquellos con defectos metodológicos.

Resultados: Los opioides neuroaxiales son ampliamente utilizados para la analgesia postoperatoria en cesárea; sin embargo, deben usarse a dosis bajas para obtener el mejor perfil riesgo-beneficio. El uso de opioides sistémicos también es válido en estos pacientes, reduciendo la ocurrencia de algunos efectos adversos asociados a la administración intratecal. La analgesia multimodal ha demostrado ser efectiva para el control del dolor postoperatorio de cesárea, disminuyendo significativamente el consumo de opioides y los efectos adversos asociados.

Conclusiones: El pilar terapéutico analgésico en el postoperatorio de cesárea son los opioides, tanto en su administración neuroaxial como por vía parenteral, a pesar de los efectos adversos descritos en la literatura. El manejo multimodal con AINE o acetaminofén mejora el perfil de seguridad y la calidad de la analgesia, disminuyendo el requerimiento de opioides.

© 2017 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia. Fundación Santa Fe de Bogotá. Carrera 7, N.º 117-15. Bogotá, Colombia.

Correo electrónico: lfanesthesia@gmail.com (L.E. Ferrer-Zaccaro).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rca.2017.08.001>

0120-3347/© 2017 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Management of post-cesarean delivery analgesia: Pharmacologic strategies

A B S T R A C T

Keywords:

Cesarean section
Pain postoperative
Analgesia
Drug therapy
Pharmacology

Introduction: Several analgesic modalities –pharmacological and non-pharmacological– may be used during the cesarean section postoperative period. This document focuses on the different pharmacological strategies available.

Objectives: To establish the advantages and disadvantages of the various pharmacological options used to control pain following a C-section, improving safety and patient satisfaction.

Methods: A search was done in Medline, Embase, Lilacs, and The Cochrane Library using the terms “Cesarean section”, “Cesarean pain”, “Maternal risk”, and “Analgesia for cesarean”, reviewing articles published in both English and Spanish during the last 20 years. Duplicated articles, redundant or irrelevant content, and articles with methodological flaws were excluded.

Results: Neuraxial opioids are widely used in postoperative cesarean section analgesia. However, they have to be administered at low doses to ensure the best risk-benefit profile. The use of systemic opioids is also appropriate in these patients, reducing the occurrence of some adverse events associated with intrathecal administration. Multimodal analgesia has proven its effectiveness in postoperative pain control after cesarean delivery, significantly reducing the use of opioids and their associated adverse effects.

Conclusions: Notwithstanding the adverse effects described in the literature, the cornerstone of analgesia therapy after cesarean section are opioids, both neuraxial or parenteral administration. Multimodal management using NSAIDs or paracetamol, improves the safety profile and the quality of analgesia, reducing the opioid requirements.

© 2017 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La Organización Mundial de la Salud propone una tasa ideal de cesáreas menor del 15%¹; sin embargo, recientemente el número de cesáreas ha aumentado, convirtiéndose en la cirugía abdominal más realizada en Estados Unidos^{2,3}. En el 2008 la tasa de cesáreas en este país superó el 32% y en Colombia pasó del 24,9% en 1988 al 45,7% en 2013^{4,5}. En América Latina y el Caribe las tasas se incrementaron notoriamente del año 1990 al 2014 y permanecieron por encima de las de cualquier otra región⁶. En Brasil, en los sectores privados, pueden alcanzar hasta un 80-90%⁷.

El alivio del dolor en el postoperatorio de cesárea es sumamente importante, con el fin de optimizar el bienestar materno y neonatal⁸. La siguiente revisión expone la evidencia actual con respecto a las herramientas disponibles para el abordaje analgésico farmacológico durante el postoperatorio de cesárea.

Métodos

Para esta revisión no sistemática se consultaron las bases de datos Medline vía PubMed, The Cochrane Library, Embase y Lilacs con los términos «Cesarean section», «Cesarean pain», «Maternal risk» y «Analgesia for cesarean». Se revisaron ensayos clínicos, estudios de cohorte, casos y controles, e integrativos publicados en los últimos 15 años en inglés y español. Se eliminaron los artículos duplicados, con enfoque primario

en el manejo analgésico durante el pre y el intraoperatorio, y aquellos con fallas metodológicas importantes (fig. 1). La revisión comenta estrategias farmacológicas con opioides intratecales y sistémicos, así como analgesia multimodal, estableciendo ventajas y desventajas de cada alternativa.

Opioides neuroaxiales

El uso de técnicas anestésicas neuroaxiales se ha relacionado con una disminución en la mortalidad materna asociada a la anestesia⁹. Sin embargo, el uso de morfina intratecal puede producir efectos secundarios como náuseas, vómitos, prurito, sedación y depresión respiratoria¹⁰. Las guías de anestesia obstétrica de la Asociación Americana de Anestesiología recomiendan considerar el uso de opioides neuroaxiales en lugar de bolos intermitentes parenterales con o sin rescates¹¹. Aunque la administración por vía neuroaxial no está exenta de la aparición de efectos secundarios, estos son por lo general leves y autolimitados, considerando que los beneficios de la analgesia y la anestesia por esta vía de administración sopesan los riesgos^{12,13}. Por otro lado, Carvalho y Butwick recomiendan que el manejo inicial para el dolor moderado sea basado en opioides orales (oxicodona, hidrocodona y tramadol) y que los opioides intravenosos sean reservados únicamente para casos de dolor severo o pacientes con intolerancia a la vía oral¹⁴, ya que, aunque los opioides intravenosos no proporcionan mejor control que los orales, tienen la desventaja de presentar una mayor incidencia de efectos adversos^{14,15}.

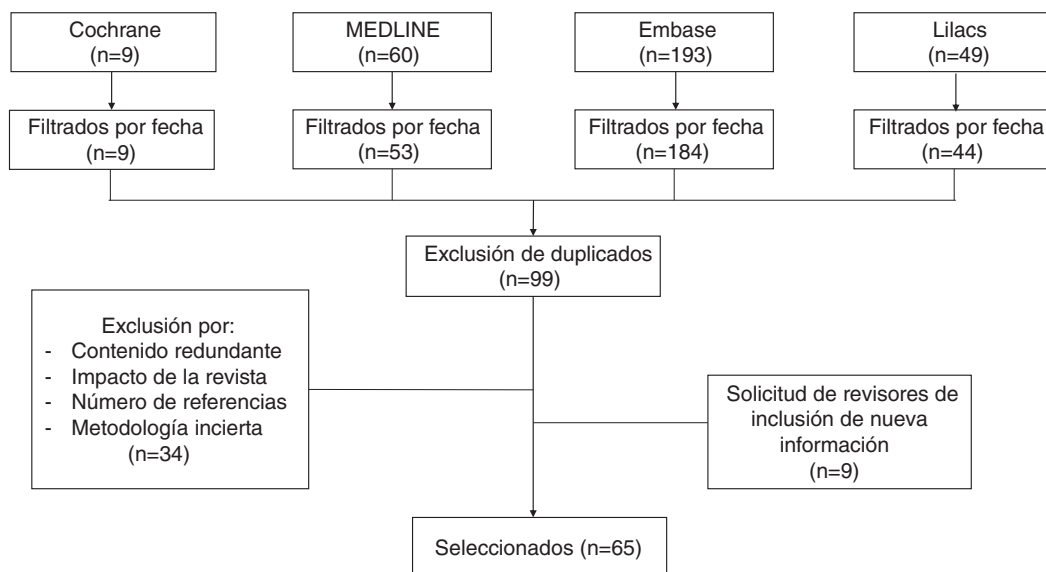


Figura 1 – Resultados de la búsqueda.

Fuente: Autores.

La evidencia sobre la relación entre la dosis de morfina intratecal y el efecto analgésico es contradictoria, ya que la dosis necesaria para proporcionar una analgesia postoperatoria óptima en cesárea, con la menor incidencia posible de efectos secundarios, aún no se ha determinado¹⁶. Wong et al. demostraron que 200 µg de morfina intratecal proporcionaban una mejor analgesia postoperatoria que 100 µg. No obstante, las pacientes que recibieron la dosis más alta tuvieron una mayor incidencia de náuseas¹⁷.

Sultan et al. mostraron que en pacientes sometidas a cesárea bajo anestesia espinal con dosis bajas (50-100 µg) y altas (> 100-250 µg) de morfina, las dosis altas prolongaban el tiempo de analgesia después de la cesárea en comparación con las dosis bajas, sin diferencias significativas en desenlaces neonatales establecidos por el Apgar o en la incidencia de náuseas y vómitos maternos¹⁸.

Otro estudio evidenció que una dosis de 50 µg de morfina intratecal proporcionaba una analgesia de igual calidad que una dosis de 100 µg, pero con menor incidencia de efectos secundarios. Adicionalmente, propuso que todas las pacientes intervenidas de cesárea deben tener acceso a medicación analgésica suplementaria sistémica, debido a que un número importante de pacientes refería dolor entre moderado y severo, independiente de la dosis de morfina utilizada¹⁹.

Efectos adversos de los opioides neuroaxiales

Si bien la morfina intratecal se considera el opioide neuroaxial «gold standard»²⁰, aún se reportan numerosos efectos adversos relacionados con su dosis.

Uno de los efectos adversos más graves asociado al uso de opioides neuroaxiales es la depresión respiratoria. Las pacientes obstétricas con un alto índice de masa corporal, administración previa de opioides, infusión de sulfato de magnesio y comorbilidades respiratorias tienen mayor riesgo de

desarrollar depresión respiratoria en este contexto. De igual manera, las concentraciones elevadas de progesterona en el embarazo otorgan cierta protección frente a la misma, pues la progesterona es un estimulante del centro respiratorio²¹. La Asociación Americana de Anestesiología publicó una actualización sobre el abordaje de depresión respiratoria asociada a los opioides neuroaxiales²²:

1. Monitorizar a los pacientes, asegurando una adecuada ventilación, oxigenación y estado de conciencia.
2. Asegurar monitorización adicional en pacientes con un mayor riesgo de depresión respiratoria (condición médica inestable, obesidad, apnea obstructiva del sueño, administración concomitante de analgésicos opioides o hipnóticos por otras vías, edades extremas).
3. Fentanilo:
 - a. Monitorizar durante un mínimo de 2 h después de la administración.
 - b. Monitorizar continuamente durante los primeros 20 min, y después al menos una vez por hora hasta completar 2 h.
 - c. Después de 2 h, la frecuencia de monitorización depende de la condición clínica del paciente y de los medicamentos adicionales administrados.
4. Morfina:
 - a. Monitorizar durante un mínimo de 24 h después de la administración.
 - b. Monitorizar al menos una vez por hora durante las primeras 12 h, y luego al menos una vez cada 2 h durante las 12 h siguientes.
 - c. Después de 24 h, la frecuencia de monitorización depende de la condición clínica del paciente y de los medicamentos adicionales administrados.

En caso de presentarse la depresión respiratoria, se recomienda lo siguiente:

1. Administrar oxígeno suplementario si hay alteración del estado de conciencia, frecuencia respiratoria menor de 10 rpm o saturación de oxígeno menor de 90%. Continuarlo hasta que el paciente esté alerta, sin signos de depresión respiratoria o hipoxemia.
2. Mantener los accesos venosos.
3. Tener disponibilidad inmediata de agentes reversores.
4. Considerar la ventilación no invasiva con presión positiva.

Frente a otras alternativas analgésicas como los opioides sistémicos, los opioides administrados por vía neuroaxial tienen una mayor incidencia de efectos adversos. En cuanto a las náuseas postoperatorias, el riesgo de presentarlas es significativamente mayor al usar opioides neuroaxiales (RR 1,95; IC 95% 1,17-3,26; $p = 0,01$), al igual que el riesgo de prurito (RR 2,71; IC 95% 2,05-3,58; $p < 0,00001$)²³.

Analgésicos no opioides por vía neuroaxial

El uso de medicamentos no opioides coadyuvantes a nivel neuroaxial ha sido tema de gran interés, al disminuir la dosis de opioide y, por ende, sus efectos secundarios. Se ha demostrado que pueden prolongar el efecto analgésico de los mismos. No obstante, los efectos secundarios asociados son importantes, lo que limita su uso de rutina²⁴. La clonidina está asociada a una sedación considerable y labilidad hemodinámica²⁵, mientras que la neostigmina produce náuseas y emesis severas al administrarse por vía intratecal. Con la administración epidural, además de disminuir la dosis requerida de analgésico local, disminuye el prurito y no aumenta significativamente el riesgo de hipotensión, sedación o de efectos adversos fetales²⁶.

Khezri et al. observaron que la administración de ketamina junto con la bupivacaína a dosis de 0,1 mg/kg en cesárea electiva prolongaba el tiempo de solicitud de analgésicos y disminuía el consumo total en las primeras 24 h²⁷.

La administración de dexmedetomidina por vía intratecal prolonga la duración del bloqueo motor y sensitivo con una disminución de los requerimientos analgésicos²⁸. La dexmedetomidina ha demostrado superioridad frente al fentanilo, ya que facilita la propagación y brinda una mayor duración de la analgesia, con una menor incidencia de náuseas y vómitos^{29,30}. Magdy et al. estudiaron su efecto en la cesárea electiva, describiendo una adecuada analgesia postoperatoria, sin presencia de efectos adversos maternos y neonatales^{31,32}. Se recomiendan dosis entre 5 y 10 μg , ya que dosis superiores a 15 μg se relacionan con hipotensión y bradicardia^{28,33,34}.

La gabapentina disminuye algunos efectos adversos de los opioides, como el vómito y el prurito, pero a costa de una mayor sedación y potencial transferencia a la leche materna. Por esta razón solo se recomienda su uso como manejo de última línea o en el contexto de la paciente con dolor crónico¹⁴.

Opioide sistémico

La analgesia controlada por el paciente (PCA) es un sistema de autoadministración del medicamento que evita el circuito paciente-enfermera-inyección, ahorrando un tiempo valioso

en el control del dolor agudo y reduciendo los picos y valles en las concentraciones plasmáticas del fármaco, obteniendo una mayor satisfacción del paciente³⁵. Sin embargo, el grado de satisfacción parece ser mayor con el uso de PCA³⁶.

La Asociación Americana de Anestesiología recomienda el uso de opioides neuroaxiales en lugar de bolos intermitentes parenterales para la analgesia postoperatoria en la cesárea, pero su uso rutinario suele estar limitado por la disponibilidad del personal necesario para monitorizar los posibles efectos secundarios³⁷.

La analgesia epidural tiene un mejor control del dolor que la PCA, pero es más costosa, por lo que la segunda se considera la alternativa más costo-efectiva³⁸. Patel et al. demostraron una reducción en los costos respecto a la PCA usando opioide neuroaxial, con una mayor costo-efectividad asociada al uso de morfina intratecal³⁹.

En cuanto a los efectos adversos de los opioides por PCA, parece ser que los más frecuentes son la sedación excesiva, la cual suele ser transitoria y presentarse al comienzo del trabajo de parto, y episodios de desaturación leve y autorresolutivos en pacientes que no recibieron oxígeno suplementario. Aun cuando estos efectos suceden, no suelen afectar el desarrollo del trabajo de parto ni la satisfacción materna^{40,41}.

Existe poca información relacionada con el perfil de seguridad de la oxicodona durante la lactancia, a pesar de que su uso es común en este contexto¹⁵. Lam et al. concluyeron que no brinda mayor seguridad respecto a la codeína⁴². Seaton et al. estudiaron la administración oral de oxicodona, obteniendo un adecuado control del dolor con un riesgo bajo para los lactantes. Sin embargo, este estudio se limitó a las 72 h posparto⁴³. No se recomienda el uso de codeína, ya que la variabilidad metabólica y farmacogenómica puede afectar la eficacia del medicamento y los efectos secundarios neonatales⁴⁴.

Edwards et al. demostraron la utilidad de la hidromorfona, con una potencia 7 veces mayor a la de la morfina y la posibilidad de múltiples vías de administración. No se ha estudiado detalladamente su uso en el postoperatorio de cesárea; sin embargo, se considera que dosis bajas no afectan al lactante. Aunque su paso a la leche materna es menor que el de otros agentes narcóticos, se recomienda precaución en su uso^{45,46}.

El opioide que pasa a la leche materna en mayor medida es la morfina, llegando a dosis relativas que pueden llegar a ser perjudiciales para el recién nacido. En segundo lugar está la oxicodona, con dosis cercanas a las nocivas. El que tiene menor paso es el fentanilo. Por otra parte, durante los primeros días posparto el calostro producido por la madre es muy poco, lo que limita el posible paso de opioides al neonato¹⁴. Aunque los eventos neonatales adversos secundarios al uso de opioides maternos son poco frecuentes, Hendrickson y McKeown recomiendan su uso racional durante la lactancia, administrando el fármaco más seguro disponible⁴⁷. Anderson et al. concluyen que aunque los opioides se encuentran entre los medicamentos con mayor tasa de efectos adversos para el lactante (25%), si se utilizan a bajas dosis, por cortos periodos de tiempo y evitando su combinación con otros depresores del sistema nervioso central es improbable que se produzcan efectos adversos⁴⁸. La Organización Mundial de la Salud recomienda que al usar morfina y codeína se utilicen dosis bajas, se eviten las dosis repetidas, se monitoricen los efectos

secundarios del lactante (apnea, bradicardia y cianosis) y que se suspendan ante la presencia de alguno de ellos⁴⁹.

Otros analgésicos sistémicos

Los AINE utilizados para analgesia multimodal disminuyen el consumo de opioides y sus efectos secundarios, y en algunos casos se ha demostrado que reducen el puntaje en la escala visual análoga del dolor^{50,51}.

Berger et al. compararon 3 dosis de morfina intratecal (50-100-150 µg) combinadas con ketorolaco por horario, determinando la relación dosis-respuesta, la eficacia analgésica y los efectos secundarios. No se encontraron diferencias en el consumo de morfina durante las primeras 24 h, ni en los desenlaces de dolor y náuseas. Hubo una mayor incidencia de prurito en los grupos de dosis altas que en el grupo de 50 µg. No se produjo depresión respiratoria o sedación significativa. Los resultados evidencian que 50 µg de morfina intratecal producen una analgesia similar a la producida con dosis de 100 o 150 µg cuando se utilizan concomitantemente con ketorolaco intravenoso por horario⁵².

Bozkurt et al. compararon diclofenaco y meperidina para la analgesia postoperatoria de cesárea. Los pacientes que recibieron solamente diclofenaco no presentaron un adecuado control del dolor. Sin embargo, al combinarlo con meperidina el puntaje de la escala visual análoga de dolor fue similar al del grupo que era tratado únicamente con dosis más altas de meperidina, demostrando la eficacia del diclofenaco como parte de un esquema de analgesia multimodal⁵³.

Hyllested et al. describieron el uso de acetaminofén en pacientes de alto riesgo debido a su baja incidencia de efectos adversos⁵⁴. El uso combinado de acetaminofén con diclofenaco demostró una disminución del 38% en el consumo de morfina en comparación con pacientes que solo recibían acetaminofén⁵⁵. En otro estudio, la administración de acetaminofén por horario resultó en una disminución en el consumo de opioides por PCA⁵⁶. Ozmete et al. comprobaron que 1 g de acetaminofén preoperatorio era efectivo en la reducción del dolor y de los requerimientos de opioides⁵⁷.

La analgesia multimodal tiene beneficios para el lactante, ya que tanto el acetaminofén como el ibuprofeno se consideran seguros y compatibles con la lactancia materna, y al disminuir los requerimientos de opioides, reduce los efectos adversos atribuibles al paso de estos a la leche materna^{42,43,58,59}.

Fosbøl et al. hallaron un aumento en la morbilidad por causas cardiovasculares asociado al uso de AINE, particularmente diclofenaco y rofecoxib⁶⁰. Fernández-Liz y Romero Suau proponen el naproxeno y el ibuprofeno a dosis bajas (hasta 1.200 mg/día) como la alternativa más segura⁶¹. Olsen et al. describieron un aumento estadísticamente significativo en la mortalidad con el uso de todos los AINE, independiente de la duración del tratamiento. Un estudio de seguimiento de esta cohorte describió que el riesgo cardiovascular permanece elevado al reiniciar el manejo con AINE, incluso después de 5 años de ocurrido un evento coronario⁶². Varios metaanálisis concluyeron que el naproxeno es el más seguro, aun a dosis altas^{63,64}. Es importante mencionar que el riesgo no se limita a pacientes con historia previa de enfermedad cardiovascular,

ya que aquellos previamente sanos pueden verse afectados por el uso indiscriminado de AINE⁶⁵.

Los AINE selectivos, en particular el parecoxib, son útiles para el manejo del dolor, causando menos úlceras gastrointestinales que los no selectivos. Tampoco afectan la agregación plaquetaria, disminuyendo el sangrado postoperatorio. No inducen broncoespasmo en pacientes sensibles, como tampoco aumentan la incidencia de eventos tromboembólicos. No obstante, no hay diferencias respecto a los efectos adversos a nivel renal⁶⁶. Inthigood et al. estudiaron los efectos del parecoxib como complemento al opioide neuroaxial, encontrando que el grupo que recibió parecoxib tenía puntajes de dolor más bajos, sin diferencias en el requerimiento de opioides postoperatorios⁶⁷. El paso a la leche materna del metabolito activo del parecoxib es mínimo, siendo improbable que afecte al lactante⁶⁸.

La Sociedad Americana de Dolor desarrolló una guía de manejo del dolor postoperatorio en la cual se destaca la importancia del uso de ketamina intravenosa en el manejo analgésico multimodal en las cirugías realizadas con mayor frecuencia. Sin embargo, no se cuenta con evidencia suficiente en el uso de ketamina en el manejo postoperatorio de cesárea⁶⁹. Laskowski et al. describieron un menor consumo de opioides y un mayor tiempo entre rescates en cirugías de tórax, abdomen superior y ortopédicas⁷⁰, pero Han et al. no encontraron ninguna disminución en el consumo de opioides al utilizar ketamina intravenosa como coadyuvante al uso de PCA de fentanilo⁷¹. Senapathi et al., en pacientes intervenidas de cesárea de urgencia no evidenciaron diferencias significativas en el puntaje de la escala visual análoga del dolor, pero observaron que el uso de ketamina intravenosa a dosis bajas, previa a la colocación de anestesia espinal, disminuía la respuesta inflamatoria al estrés quirúrgico evidenciado por los niveles de proteína c reactiva⁷². Rahmanian et al. describieron una disminución en dolor, consumo de opioides y efectos adversos al usar ketamina a dosis bajas (0,2 mg/kg)⁷³. Cabe anotar que el Apgar del recién nacido no se ve afectado por el uso de ketamina a bajas dosis⁷².

Una revisión sistemática de Cochrane sobre analgesia oral durante el postoperatorio de cesárea concluyó que los estudios disponibles eran escasos y con una población reducida, por lo que no era posible establecer el analgésico oral más efectivo para el alivio del dolor con la menor incidencia de efectos adversos. Los estudios no reportaban consistentemente desenlaces neonatales, días de hospitalización o costos del tratamiento, por lo que no se puede concluir al respecto⁷⁴.

Conclusiones

Existen múltiples modalidades para el manejo farmacológico del dolor postoperatorio en cesárea. El pilar terapéutico son los opioides. Por la frecuencia con que se presentan efectos adversos después de su administración, y por la severidad de los mismos, toda paciente que reciba manejo analgésico con opioides debe estar adecuadamente monitorizada y tener fácil acceso a oxígeno y a medicamentos reversores²². En caso de no contar con los medios para administrar de manera segura opioides por vía neuroaxial, es posible inyectarlos de forma

parenteral obteniendo un adecuado control del dolor y satisfacción de la paciente³⁶⁻³⁸.

Las recomendaciones actuales incluyen la terapia multimodal, la cual mejora la calidad de la analgesia, disminuye el requerimiento de opioides, reduce efectos adversos y aumenta la seguridad materna y neonatal^{51,52,55-57}.

Financiación

La realización de esta revisión fue financiada en su totalidad con recursos propios del Departamento de Anestesia de la Fundación Santa Fe de Bogotá.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses para la publicación de este artículo.

REFERENCIAS

- Human Reproduction Programme. Declaración de la OMS sobre tasas de cesárea. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud; 2015. p. 1-8.
- Pfuntner A, Wier LM, Stocks C. Most frequent procedures performed in U. S. hospitals, 2010: Statistical Brief #149. Healthcare cost and utilization project (HCUP) statistical briefs. PL Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2006-2013.
- Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ. Births: Preliminary Data for 2007. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. National Vital Statistics Reports, NVSS. 2009;57:1-23.
- MacDorman M, Declercq E, Menacker F. Recent trends and patterns in cesarean and vaginal birth after cesarean (VBAC) deliveries in the United States. *Clin Perinatol*. 2011;38:179-92.
- Rubio-Romero JA, Fonseca-Pérez JE, Molina S, Buitrago Leal M, Zuleta JJ, Ángel-Müller E, et al. Racionalización del uso de la cesárea en Colombia. Consenso de la Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología (Fecolsog) y la Federación Colombiana de Perinatología (Fecopen). *Rev Colomb Obstet Gynecol*. 2014;65:139-51.
- Betrán AP, Ye J, Moller AB, Zhang J, Gülmezoglu AM, Torloni MR. The increasing trend in caesarean section rates: Global, regional and national estimates: 1990-2014. *PLoS One*. 2016;11:e0148343.
- Ramires de Jesus G, Ramires de Jesus N, Peixoto-Filho FM, Lobato G. Caesarean rates in Brazil: What is involved? *BJOG*. 2015;122:606-9.
- Eisenach JC, Pan PH, Smiley R, Lavand'homme P, Landau R, Houle TT. Severity of acute pain after childbirth, but not type of delivery, predicts persistent pain and postpartum depression. *Pain*. 2008;140:87-94.
- Hawkins JL, Chang J, Palmer SK, Gibbs CP, Callaghan WM. Anesthesia-related maternal mortality in the United States: 1979-2002. *Obstet Gynecol*. 2011;117:69-74.
- Sultan P, Gutierrez MC, Carvalho B. Neuraxial morphine and respiratory depression: Finding the right balance. *Drugs*. 2011;71:1807-19.
- Practice guidelines for obstetric anesthesia: An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia and the Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology. *Anesthesiology*. 2016;124:270-300.
- Armstrong S, Fernando R. Side effects and efficacy of neuraxial opioids in pregnant patients at delivery: A comprehensive review. *Drug Saf*. 2016;39:381-99.
- Carvalho B. Respiratory depression after neuraxial opioids in the obstetric setting. *Anesth Analg*. 2008;107:956-61.
- Carvalho B, Butwick AJ. Postcesarean delivery analgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017;31:69-79.
- Davis KM, Esposito MA, Meyer BA. Oral analgesia compared with intra-venous patient-controlled analgesia for pain after cesarean delivery: A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194:967-71.
- Girgin NK, Gurbet A, Turker G, Aksu H, Gulhan N. Intrathecal morphine in anesthesia for cesarean delivery: Dose-response relationship for combinations of low-dose intrathecal morphine and spinal bupivacaine. *J Clin Anesth*. 2008;20:180-5.
- Wong JY, Carvalho B, Riley ET. Intrathecal morphine 100 and 200 µg for post-cesarean delivery analgesia: A trade-off between analgesic efficacy and side effects. *Int J Obstet Anesth*. 2013;22:36-41.
- Sultan P, Halpern SH, Pushpanathan E, Patel S, Carvalho B. The effect of intrathecal morphine dose on outcomes after elective cesarean delivery: A meta-analysis. *Anesth Analg*. 2016;123:154-64.
- De Carvalho FA, Tenório SB. Estudio comparativo entre dosis de morfina intratecal para analgesia después de la cesárea. *Rev Bras Anestesiol*. 2013;63:492-9.
- Brill S, Gurman GM, Fisher A. A history of neuraxial administration of local analgesics and opioids. *Eur J Anaesthesiol*. 2003;20:682-9.
- Herrera-Gómez PJ, Garzón JF. Opiáceos intratecales y depresión respiratoria: ¿un mito en obstetricia? *Rev Colomb Anestesiol*. 2015;43:101-3.
- Practice guidelines for the prevention, detection, and management of respiratory depression associated with neuraxial opioid administration: An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Neuraxial Opioids and the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. *Anesthesiology*. 2016;124:535-52.
- Bonnet MP, Mignon A, Mazoit JX, Ozier Y, Marret E. Analgesic efficacy and adverse effects of epidural morphine compared to parenteral opioids after elective caesarean section: A systematic review. *Eur J Pain*. 2010;14:e1-9.
- Tan M. Post-cesarean analgesia. *Trends Anesth Crit Care*. 2012;2:128-32.
- Paech MJ, Pavy TJ, Orlikowski CE, Yeo ST, Banks SL, Evans SF, et al. Postcesarean analgesia with spinal morphine, clonidine, or their combination. *Anesth Analg*. 2004;98:1460e6.
- Cossu AP, de Giudici LM, Piras D, Mura P, Scanu M, Cossu M, et al. A systematic review of the effects of adding neostigmine to local anesthetics for neuraxial administration in obstetric anesthesia and analgesia. *Int J Obstet Anesth*. 2015;24:237-46.
- Khezri MB, Ghasemi J, Mohammadi N. Evaluation of the analgesic effect of ketamine as an additive to intrathecal bupivacaine in patients undergoing cesarean section. *Acta Anaesthesiol Taiwan*. 2013;51:155-60.
- Nasr IA, Elokda SA. Safety and efficacy of intrathecal adjuvants for cesarean section: Bupivacaine, sufentanil, or dexmedetomidine. *Ain-Shams J Anaesthesiol*. 2015;8:388-95.
- Nayagam HA, Singh NR, Singh HS. A prospective randomised double blind study of intrathecal fentanyl and dexmedetomidine added to low dose bupivacaine for spinal anesthesia for lower abdominal surgeries. *Indian J Anaesth*. 2014;58:430-5.
- Safari F, Aminnejad R, Mohajerani SA, Farivar F, Mottaghi K, Safdari H. Intrathecal dexmedetomidine and fentanyl as

- adjuvant to bupivacaine on duration of spinal block in addicted patients. *Anesth Pain Med.* 2016;6:e26714.
31. Magdy H, Mohsen M, Saleh M. The effect of intrathecal compared with intravenous dexmedetomidine as an adjuvant to spinal bupivacaine anesthesia for cesarean section. *Ain-Shams J Anaesthesiol.* 2015;8:93-9.
 32. Sun Y, Xu Y, Wang GN. Comparative evaluation of intrathecal bupivacaine alone bupivacaine-fentanyl, and bupivacaine-dexmedetomidine in caesarean section. *Drug Res.* 2015;65:468-72.
 33. Naaz S, Bandey J, Ozair E, Asghar A. Optimal dose of intrathecal dexmedetomidine in lower abdominal surgeries in average indian adult. *J Clin Diagn Res.* 2016;10:UC09-13.
 34. Gupta R, Verma R, Bogra J, Kohli M, Raman R, Kushwaha JK. A Comparative study of intrathecal dexmedetomidine and fentanyl as adjuvants to bupivacaine. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2011;27:339-43.
 35. Momeni M, Crucitti M, de Kock M. Patient-controlled analgesia in the management of postoperative pain. *Drugs.* 2006;66:2321-37.
 36. Alon E, Jaquenod M, Schaeppi B. Post-operative epidural versus intravenous patient-controlled analgesia. *Minerva Anesthesiol.* 2003;69:443-6.
 37. Gadsden J, Hart S, Santos AC. Post-cesarean delivery analgesia. *Anesth Analg.* 2005;101 5 Suppl:S62-9.
 38. Andziak M, Beta J, Barwijek M, Issat T, Jakimiuk AJ. Efficacy and tolerability of intravenous morphine patient-controlled analgesia (PCA) in women undergoing cesarean delivery. *Ginek Pol.* 2015;86:453-6.
 39. Patel N, Bryant A, Duncan K, Kukreja P, Powell MF. Cost comparison of intrathecal morphine to intravenous patient-controlled analgesia for the first 24 h post cesarean delivery: A retrospective cohort study. *J Anesth.* 2017;31:44-50.
 40. López-Millán JM, Alcañiz JB, de las Mulas M. Analgesia del trabajo de parto con remifentanilo por vía intravenosa mediante un sistema de analgesia controlada por la paciente (PCIA). *Rev Soc Esp Dolor.* 2007;14:416-21.
 41. Morales Muñoz C, Albadalejo Serrano A. Estudio descriptivo de la analgesia obtenida durante el trabajo de parto con PCA de remifentanilo: modelo británico. *Rev Soc Esp Dolor.* 2014;21:307-14.
 42. Lam J, Kelly L, Ciszowski C, Landsmeer ML, Nauta M, Carleton BC, et al. Central nervous system depression of neonates breastfed by mothers receiving oxycodone for postpartum analgesia. *J Pediatr.* 2012;160, 33.e2-37.e2.
 43. Seaton S, Reeves M, McLean S. Oxycodone as a component of multimodal analgesia for lactating mothers after Caesarean section: Relationships between maternal plasma, breast milk and neonatal plasma levels. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2007;47:181-5.
 44. Madadi P, Moretti M, Djokanovic N, Bozzo P, Nulman I, Ito S, et al. Guidelines for maternal codeine use during breastfeeding. *Can Fam Physician.* 2009;55:1077-8.
 45. Edwards JE, Rudy AC, Wermeling DP, Desai N, McNamara PJ. Hydromorphone transfer into breast milk after intranasal administration. *Pharmacotherapy.* 2003;23:153-8.
 46. Baka NE, Bayoumeu F, Boutroy MJ, Laxenaire MC. Colostrum morphine concentrations during postcesarean intravenous patient-controlled analgesia. *Anesth Analg.* 2002;94:184-7.
 47. Hendrickson RG, McKeown NJ. Is maternal opioid use hazardous to breast-fed infants? *Clin Toxicol.* 2012;50:1-14.
 48. Anderson PO, Manoguerra AS, Valdés V. A review of adverse reactions in infants from medications in breastmilk. *Clin Pediatr.* 2016;55:236-44.
 49. UNICEF, World Health Organization. Breastfeeding and maternal medication: Recommendations for drugs in the eleventh WHO model list of essential drugs. Geneva, Switzerland: Department of Child and Adolescent Health and Development, World Health Organization; 2002. p. 1-35.
 50. Maund E, McDaid C, Rice S, Wright K, Jenkins B, Woolacott N. Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side-effects after major surgery: A systematic review. *Br J Anaesth.* 2011;106:292-7.
 51. Zeng AM, Nami NF, Wu CL, Murphy JD. The analgesic efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs) in patients undergoing cesarean deliveries. A meta-analysis. *Reg Anesth Pain Med.* 2016;41:763-72.
 52. Berger JS, Gonzalez A, Hopkins A, Alshaeri T, Jeon D, Wang S, et al. Dose-response of intrathecal morphine when administered with intravenous ketorolac for post-cesarean analgesia: A two-center, prospective, randomized, blinded trial. *Int J Obstet Anesth.* 2016;28:3-11.
 53. Bozkurt N, Kurdoglu M, Kurdoglu Z, Kutlusoy F, Biberoglu K. Postoperative pain control after cesarean section: Can diclofenac sodium be used instead of meperidine? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22:1144-50.
 54. Hyllested M, Jones S, Pedersen JL, Kehlet H. Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: A qualitative review. *Br J Anaesth.* 2002;88:199-214.
 55. Munishankar B, Fettes P, Moore C, McLeod GA. A double-blind randomised controlled trial of paracetamol, diclofenac or the combination for pain relief after caesarean section. *Int J Obstet Anesth.* 2008;17:9-14.
 56. Valentine AR, Carvalho B, Lazo TA, Riley ET. Scheduled acetaminophen with as-needed opioids compared to as-needed acetaminophen plus opioids for post-cesarean pain management. *Int J Obstet Anesth.* 2015;24:210-6.
 57. Ozmete O, Bali C, Cok OY, Ergenoglu P, Ozyilkan NB, Akin S, et al. Preoperative paracetamol improves post-cesarean delivery pain management: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Anesth.* 2016;33:51-7.
 58. Timm NL. Maternal use of oxycodone resulting in opioid intoxication in her breastfed neonate. *J Pediatr.* 2013;162:421-2.
 59. World Health Organization, UNICEF. Breastfeeding and maternal medication: Recommendations for drugs in the eleventh WHO model list of essential drugs. Geneva, Switzerland: WHO; 2002.
 60. Fosbøl EL, Folke F, Jacobsen S, Rasmussen JN, Sørensen R, Schramm TK, et al. Cause-specific cardiovascular risk associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs among healthy individuals. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010;3:395-405.
 61. Fernández-Liz E, Romero Suau MR. Antiinflamatorios no esteroideos y riesgo cardiovascular: implicaciones para la práctica clínica. *Aten Primaria.* 2014;46:323-5.
 62. Olsen AM, Fosbøl EL, Lindhardsen J, Folke F, Charlot M, Selmer C, et al. Long-term cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drug use according to time passed after first-time myocardial infarction: A nationwide cohort study. *Circulation.* 2012;126:1955-63.
 63. Howes LG. Selective COX-2 inhibitors, NSAIDs and cardiovascular events - Is celecoxib the safest choice? *Ther Clin Risk Manag.* 2007;3:831-45.
 64. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Network meta-analysis. *BMJ.* 2011;342:c7086.
 65. Pirlamarla P, Bond RM. FDA labeling of NSAIDs: Review of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc Med.* 2016;26:675-80.

66. Schug SA. The role of COX-2 inhibitors in the treatment of postoperative pain. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2006;47 Suppl 1:S82-6.
67. Inthigood N, Lertbunnaphong T, Jaishuen A. Efficacy of a single 40-mg intravenous dose of parecoxib for postoperative pain control after elective cesarean delivery: A double-blind randomized placebo-controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017;43:92-9.
68. Paech MJ, Salman S, Ilett KF, O'Halloran SJ, Muchatuta NA. Transfer of parecoxib and its primary active metabolite valdecoxib via transitional breastmilk following intravenous parecoxib use after cesarean delivery: A comparison of naive pooled data analysis and nonlinear mixed-effects modeling. *Anesth Analg.* 2012;114:837-44.
69. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, et al. Management of postoperative pain: A clinical practice guideline from the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain.* 2016;17:131-57.
70. Laskowski K, Stirling A, McKay WP, Lim HJ. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth.* 2011;58:911-23.
71. Han SY, Jin HC, Yang WD, Lee JH, Cho SH, Chae WS, et al. The effect of low-dose ketamine on post-caesarean delivery analgesia after spinal anesthesia. *Korean J Pain.* 2013;26:270-6.
72. Senapathi TG, Widnyana IM, Wiryana M, Aribawa IG, Aryabiantara IW, Hartawan IG, et al. Effectiveness of low-dose intravenous ketamine to attenuate stress response in patients undergoing emergency cesarean section with spinal anesthesia. *J Pain Res.* 2016;9:689-92.
73. Rahmanian M, Leysi M, Hemmati AA, Mirmohammadkhani M. The effect of low-dose intravenous ketamine on postoperative pain following cesarean section with spinal anesthesia: A randomized clinical trial. *Oman Med J.* 2015;30:11-6.
74. Mkontwana N, Novikova N. Oral analgesia for relieving post-caesarean pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;3:CD010450.