



Original

Papel de la sensibilización central en la cronificación del dolor posquirúrgico

Role of central sensitization in the chronification of postoperative pain



Roberto Sanisidro Torre

Departamento de Cirugía Experimental, Radiología y Medicina Física. Universidad del País Vasco UPV/EHU. Bilbao, Vizcaya (España).
MSL Grünenthal Pharma S.A.

Recibido: 21-12-2017
Aceptado: 08-01-2018

Palabras clave:

Dolor agudo posoperatorio, sensibilización periférica, sensibilización central, cronificación.

Key words:

Acute postoperative pain, peripheral sensitization, central sensitization, chronification.

Resumen

En los pacientes que se someten a intervenciones quirúrgicas, la aparición de dolor posquirúrgico es un fenómeno natural inherente al proceso. No obstante, este dolor, denominado agudo inmediato, puede, de no controlarse adecuadamente, o debido a un mal control previo del dolor que origina la decisión quirúrgica, no remitir de manera natural en el período habitual (aproximadamente 1 mes) y además, progresar en intensidad y continuidad (desde el mes hasta los 3 meses tras la cirugía) de manera que se convierte en un dolor crónico (a partir de los 3 meses de la intervención). En este proceso de cronificación, en el que se pasa de un dolor nociceptivo a un dolor neuropático, intervienen diferentes mecanismos fisiológicos y actores moleculares y celulares entre los que destacan neurotransmisores, microglía y mecanismos de sensibilización, tanto periférica como central. De estas modificaciones que facilitan el cambio de naturaleza del dolor depende, en gran medida, la cronificación del proceso doloroso y, en última instancia, el abordaje terapéutico que tendremos que emplear para tratar de impedir este proceso.

Abstract

In patients undergoing surgery, the appearance of postoperative pain is a natural phenomenon inherent in the process. However, this pain, called acute postoperative pain, may, if not adequately controlled, or due to poor prior control of the pain that causes the surgical decision, not remit naturally in the usual period (approximately 1 month) and also progress in intensity and continuity (from month to 3 months post-surgery) so that it becomes a chronic pain (after 3 months after the surgery). In this chronification process, in which nociceptive pain is passed on to a neuropathic pain, different physiological mechanisms and molecular and cellular actors intervene, including neurotransmitters, microglia and sensitization mechanisms, both peripheral and central. Of these modifications that facilitate the change in the nature of pain depends, to a great extent, the chronification of the painful process and, ultimately, the therapeutic approach that we will have to use to try to prevent this process.

*Autor para correspondencia: Roberto Sanisidro Torre. Departamento de Cirugía Experimental, Radiología y Medicina Física. Universidad del País Vasco UPV/EHU. Bilbao, Vizcaya (España)
Correo electrónico: roberto.sanisidro@gmail.com

Sanisidro Torre R. Papel de la sensibilización central en la cronificación del dolor posquirúrgico. Rev Hispanoam Hernia. 2018;6(3):118-124

En la actualidad, el autor de este artículo trabaja como MSL en el departamento médico de la compañía Grünenthal Pharma S.L., aunque se descarta cualquier conflicto de interés económico para este documento.

Introducción

En los últimos años, se ha comprobado cómo la cronificación del dolor posquirúrgico adquirió una relevancia cada vez mayor. Esclarecer los mecanismos que subyacen y las estrategias que puedan hacerles frente continúa siendo un reto en la actualidad. Existe una nueva línea de abordaje, que evalúa los factores de riesgo: como el dolor posoperatorio agudo severo, las técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas y las estrategias analgésicas preventivas multimodales; como factores sobre los que podemos ser capaces de influir. Aun así, sigue existiendo una necesidad de comunicación de estas nuevas estrategias entre la comunidad médica y el público en general, para que se implementen medidas efectivas y se minimicen protocolos y técnicas innecesarias e inapropiadas.

Epidemiología del dolor crónico posquirúrgico

¿Qué entendemos y qué no, por dolor crónico posquirúrgico?¹:

- Dolor desarrollado poscirugía.
- Dolor que cursa como mínimo dos meses poscirugía.
- Ha de ser excluido el dolor neoplásico o dolor infeccioso.
- Se ha de excluir también, en la medida de lo posible, aquel dolor que continúe de dolor preexistente (esto suele ser difícil al no poder diferenciar la posible exacerbación derivada de la cirugía, de la posible deriva natural de ese dolor preexistente).

El dolor crónico posquirúrgico (DCPQ) es un cuadro clínico que dura al menos tres meses tras una intervención quirúrgica, donde adicionalmente se observan síntomas dolorosos neuropáticos. El problema también se puede definir como un «dolor neuropático agudo a largo plazo». Aunque el DCPQ era aceptado por las disciplinas quirúrgicas como insignificante y «normal» hasta hace relativamente poco tiempo, en la actualidad representa un problema clínico e incluso social, importante. El DCPQ puede originarse tras cirugía mayor (amputación, reemplazo de cadera...), o un procedimiento menor (herniorrafia, vasectomía...)².

Importancia clínica del problema

Existen muchos factores que afectan la incidencia del DCPQ. La incidencia varía dependiendo del procedimiento quirúrgico y

el tipo de estudio, sin embargo, su característica común es que su presencia es indiscutible. La incidencia aproximada del DCPQ en diferentes procedimientos y su progresión de dolor agudo a dolor crónico se muestran en las tablas I y II. Y para el caso de las técnicas quirúrgicas de hernia inguinal, los datos de incidencias se muestran en las tablas III y IV.

Mecanismos del dolor

Daño nervioso quirúrgico

Cuando hablamos de dolor posquirúrgico, este dolor tiene origen en la lesión de los nervios y los tejidos inherente al proceso de la cirugía. Una vez efectuada y durante el período posoperatorio inmediato, la clínica está dominada por el descanso espontáneo y el dolor de tipo irruptivo, que se circunscribe al sitio quirúrgico y su vecindad, el cual se desarrolla a través de la activación directa

Tabla I. Incidencia de dolor crónico tras cirugía

Tipo de intervención	Incidencia de dolor crónico	Incidencia estimada de dolor crónico severo (% pacientes con EVA >4)
Amputación	30-85 %	5-10
Toracotomía	5-65 %	10
Mastectomía	11-57 %	5-10
Baipás coronario	30-50 %	5-10
Cesárea	6-55 %	4
Colecistectomía	3-50 %	No estimado
Vasectomía	0-37 %	No estimado
Cirugía maxilofacial	5-13 %	No estimado
Amputación	50-85 %	No estimado
Cirugía cardíaca	30-55 %	No estimado
Cirugía de cadera	12 %	No estimado

Tabla II. Progresión de dolor agudo a DCPQ por tipo de cirugía

	Dolor agudo severo (24 h)	Dolor subagudo (desde el día 10 hasta las 6-8 semanas)	Dolor crónico (desde los 3 hasta los 12 meses)	Componente neuropático del dolor crónico posquirúrgico
Amputación	30 %	50-75 %	50-85 %	>80 %
Toracotomía	30 %	39-50 %	16-21 %	>46 %
Mastectomía neoplásica	30 %	16 %	47 %	65 %
Cirugía abdominal	30 %	18 %	7-14 %	?
Craneotomía	20 %	6 %	7-29 %	25 %
Artroplastia de rodilla	44 %	16-52 %	13 %	?
Artroplastia de cadera	40 %	20 %	12 %	?
Cesárea	17 %	9-16 %	4-10 %	53 %
Cirugía plástica de mama	30 %	25-32 %	6-14 %	38 %
Cirugía plástica de pecho	30 %	25 %	14 %	?

Tabla III. Incidencia de dolor crónico tras cirugía de hernia inguinal

Tipo de intervención	Incidencia de dolor crónico	Incidencia estimada de dolor crónico severo (% pacientes con EVA >4)
Hernia inguinal	5-63 %	2-4

de nociceptores, del proceso inflamatorio y, en algunos casos, de la lesión directa a los nervios³.

En caso de lesión de los nervios durante la cirugía, el componente neuropático del dolor puede inmediatamente desarrollarse y persistir en ausencia de cualquier estímulo nocivo periférico o inflamación periférica en curso⁴. El prerrequisito para el desarrollo de DCPQ es una lesión a los nervios principales que discurren por el lecho quirúrgico. En un pequeño grupo de pacientes, una respuesta inflamatoria continua puede contribuir a mantener el dolor inflamatorio y derivar hacia un DCPQ, tal como la que sucede tras la reparación de hernia de malla inguinal⁵.

Nocicepción

En un estado basal, un estímulo nocivo despolariza una neurona sensitiva (nociceptor); ese nociceptor, en la médula espinal transmite la señal a una neurona espinal que envía la señal al tálamo; desde el tálamo se estimulan distintos centros cerebrales; la corteza prefrontal integra toda la información y el paciente siente dolor (fig. 1).

Para la respuesta a un estímulo nocivo (sea químico, térmico, de presión o de cualquier otra característica que pueda producir dolor), existen en la periferia unas estructuras sensibles a dichos estímulos: son los nociceptores⁶. La estimulación de los nociceptores provo-

ca cambios en la carga eléctrica de la membrana neuronal, lo que resulta en la propagación del estímulo nervioso hasta la asta dorsal de la médula. Allí se libera glutamato, un aminoácido excitador que se une a un receptor específico, denominado AMPA y localizado en una neurona postsináptica, que transmite la información hacia los centros superiores del SNC, hasta el tálamo y la corteza cerebral⁷. Desde estos mismos núcleos superiores, se ponen en marcha vías descendentes que llegan de nuevo al asta dorsal de la médula y liberan sustancias endógenas inhibitoras (fundamentalmente opioides y GABA). Estas sustancias inhibitoras actúan modulando la transmisión del estímulo: por un lado, disminuyendo la liberación de glutamato, y por otro, hiperpolarizando la membrana de la neurona postsináptica⁸. También entran en juego unas interneuronas inhibitoras que, liberando a su vez opioides endógenos, imitan y potencian el efecto inhibitor de las vías descendentes (fig. 2).

Neuropatía

En ocasiones no existe relación entre el estímulo doloroso y la respuesta que origina en el SNC: es entonces cuando se produce una importantísima amplificación de la señal nociceptiva, y a este fenómeno se le conoce como *sensibilización neuronal* o *neuropatía*, de forma que la información transmitida al cerebro origina una reacción dolorosa desproporcionada. Este desarreglo se produce tanto a nivel periférico como a nivel central.

Sensibilización

Sensibilización periférica

En una situación en la que desde la periferia se sigue mandando información nociceptiva hacia el asta dorsal de la médula, la

Tabla IV. Progresión de dolor agudo a DCPQ tras cirugía de hernia inguinal

	Dolor agudo severo (24h)	Dolor subagudo (desde el día 10 hasta las 6-8 semanas)	Dolor crónico (desde los 3 hasta los 12 meses)	Componente neuropático del dolor crónico posquirúrgico
Hernia inguinal	7 %	14 %	12 %	80 %

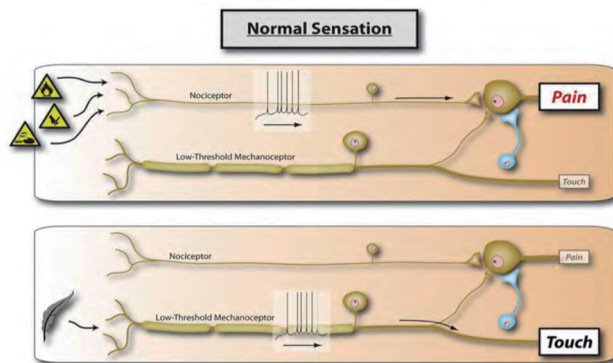


Figura 1. Nocicepción en individuos sin alteración sensitiva¹⁰.

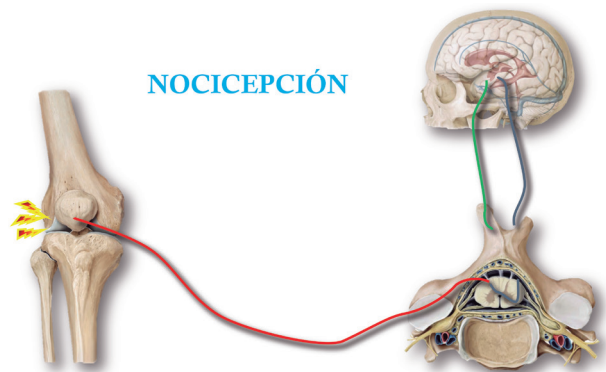


Figura 2. Nocicepción y teoría de la puerta⁹ del control del dolor desde los centros superiores¹¹.

propia neurona nociceptiva envía, desde su soma (sin necesidad de estímulo externo):

- Sustancia P.
- Péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP).

Estas sustancias se unen a:

- Neutrófilos.
- Mastocitos.
- Basófilos.

Y liberan moléculas proinflamatorias:

- Citocinas.
- Bradicinas.
- Histaminas.
- Cicloxigenasas.
- Prostaglandinas.
- Eicosanoides.
- NGF.

Toda esta «sopa inflamatoria» produce cambios de pH, liberación de ATP de las células lesionadas, síntesis y liberación de óxido nítrico (NO), etc., lo que induce la amplificación de la señal hacia la médula espinal y los centros superiores y causa lo que se conoce como «sensibilización periférica», que contribuye de forma muy importante al mantenimiento del dolor crónico (fig. 3).

Sensibilización central

Existe también una sensibilización central (fig. 4): al llegar la señal aumentada desde la periferia, se produce un incremento en la liberación de glutamato, que se une a unos receptores específicos, que no se expresan en situaciones de dolor agudo.

Al activarse, contribuyen no solo a despolarizar la neurona post-sináptica, sino a generar una serie de cambios intracelulares, que aumentarán la señal nociceptiva. En respuesta a la sensibilización periférica, las vías aferentes primarias también liberan sustancia P, lo que produce un incremento de la señal.

En situaciones de dolor crónico se produce además una reorganización de la estructura neuronal: aparecen ramificaciones de colaterales axónicas que aumentan la cantidad de señal nociceptiva aferente.

Por otro lado, se ha descrito una pérdida de eficacia de la inhibición producida por las vías descendentes, con disminución de la liberación de opioides endógenos, e incluso degeneración celular de dichas neuronas descendentes, lo que de forma indirecta

aumenta también la señal nociceptiva que se envía a los centros superiores.

Todos estos cambios amplifican de forma muy importante y mantenida la señal nociceptiva que se produce en la asta dorsal de la médula, y producen lo que se conoce como sensibilización central.

Las principales manifestaciones clínicas de la sensibilización nerviosa son los fenómenos de hiperalgesia y alodinia, es decir una respuesta exagerada tanto a estímulos nociceptivos (hiperalgesia) como a estímulos que en condiciones normales no desencadenarían ninguna respuesta dolorosa (alodinia; fig. 5).

La presencia de sensibilización conlleva la aparición de círculos viciosos en los que se produce un envío continuo de señal aferente desde la periferia a los centros cerebrales en ausencia de estímulos que los generen. Esta estimulación mantenida conlleva cambios adaptativos en el cerebro, de tal modo que el cerebro se mantiene activo incluso en ausencia de estímulo nocivo periférico (fig. 6).

Esta continua sobreexcitación cerebral condiciona la efectividad de la respuesta integrativa del dolor de los centros superiores y la vía descendente inhibitoria, de tal forma que no se produce una inhibición proporcional al estímulo amplificado ascendente y el dolor se cronifica. Este efecto «centralizador» de la sensibilización neuronal de los nociceptores es uno de los factores cronificadores más relevantes en el posoperatorio de cirugías que cursan dolor agudo de moderado a intenso no controlado adecuadamente.



Figura 3. Sensibilización periférica.

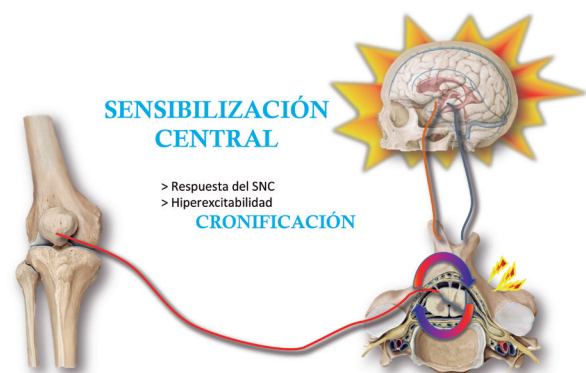


Figura 4. Sensibilización central.

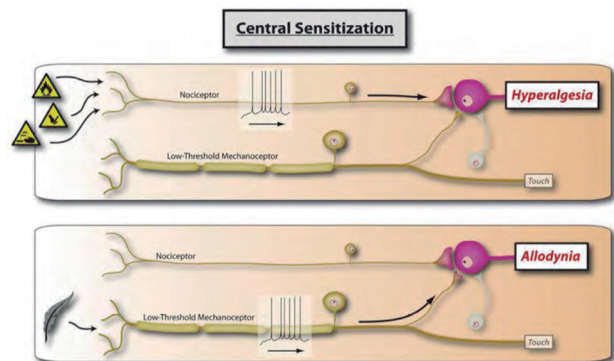


Figura 5. Nocicepción en individuos con dolor crónico y sensibilización central.

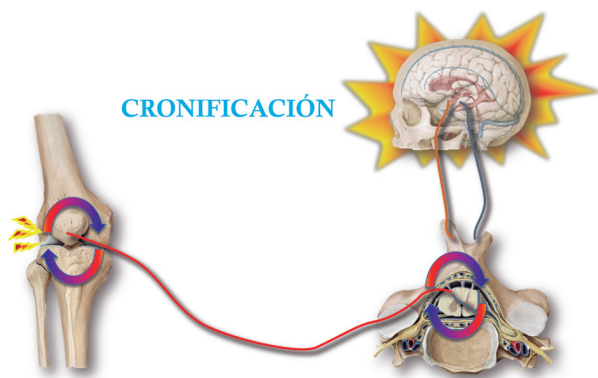


Figura 6. Dolor crónico y sensibilización.

En este sentido, existen estrategias para intentar minimizar este problema clínico. Veremos algunas de ellas a continuación.

Estrategias

Farmacológicas

El tipo de dolor, su localización, duración e intensidad determinan el abordaje farmacológico (fig. 7). Así, tenemos:

Medicamentos cuya diana es la sensibilización periférica:

- Capsaicina tópica (ej. parche 8 %).
- Lidocaína tópica (ej. parche 5 %).
- AINE.
- Paracetamol.
- Anestésicos locales.

Medicamentos cuya diana es la sensibilización central:

- Inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS).
- Tapentadol.
- Tramadol.
- Opioides.
- Ligandos $\alpha_2\delta$.
- Coadyuvantes.
- Antidepresivos tricíclicos.

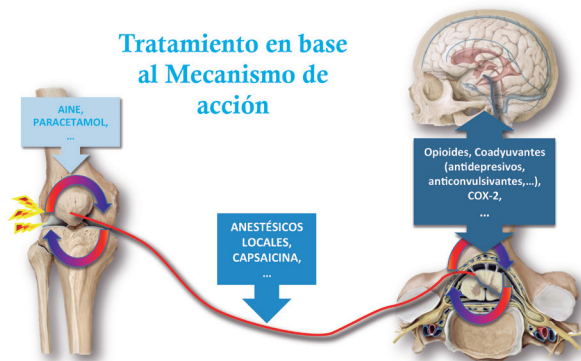


Figura 7. Abordaje farmacológico.

- Anticonvulsivantes.
- COX-2.

Preventivas

Si se bloquea la señal dolorosa antes de que llegue al sistema nervioso central antes de la cirugía, se impedirá el desarrollo de sensibilización central. Los tiempos que abarcan la primera consulta, la derivación al especialista, la decisión de tratamiento quirúrgico, la consulta preanestésica y la cita para cirugía favorecen la sensibilización periférica y central, cronificando el dolor y haciéndolo independiente de la lesión (fig. 8).

De rescate

Utilizar analgesia perioperatoria agresiva (antihiperalgésicos, bloqueos regionales y analgesia multimodal) durante el período periquirúrgico podría reducir la incidencia de aparición de dolor crónico posoperatorio (fig. 9).

Discusión

Hemos de tener siempre presente la secuencia del dolor cuando hablemos de la cronificación del dolor:

- Lesión quirúrgica o prequirúrgica del nervio.
- Plasticidad neuronal.
- Dolor.

Los daños a terminaciones nerviosas periféricas generan interacciones neuroinmunes. Cuando un axón es dañado, la terminación distal se degenera y degrada por las células inflamatorias. Se

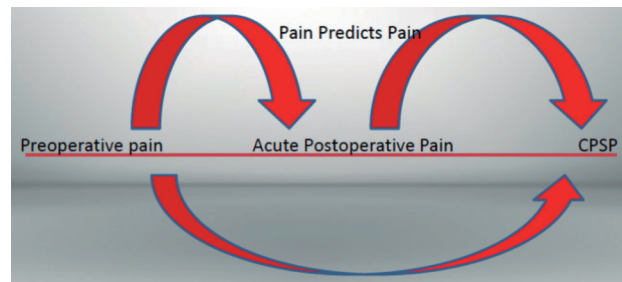


Figura 8. Predictibilidad de aparición de dolor crónico posquirúrgico.

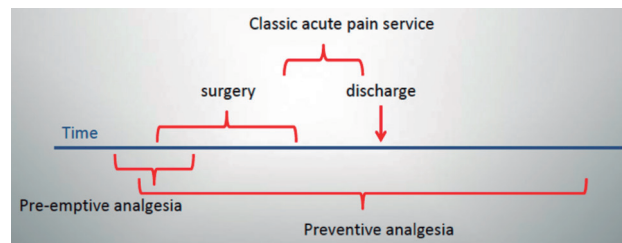


Figura 9. Analgesia perioperatoria.

secretan moléculas inductoras de la señal dolorosa que incrementan la actividad ectópica de los axones¹².

La microglía, que son células similares a macrófagos de ubicación espinal, se activa en el asta dorsal produciendo moléculas que actúan en las neuronas del asta dorsal, generando hipersensibilidad al dolor¹³.

La asta dorsal es el sitio donde se produce la expresión génica y al estar la actividad normal nociceptora alterada, se genera lo que se conoce como sensibilización central, con pérdida de interneuronas inhibitorias y activación microglial, lo que resulta en la amplificación del flujo sensorial.

Los controles descendentes modulan la transmisión en la médula espinal. En este control intervienen:

- El sistema límbico y el hipotálamo: controlando el estado de ánimo, el comportamiento y los reflejos autonómicos.
- La corteza: experiencias pasadas, aportaciones culturales y cobertura de las expectativas que determinan las sensaciones que siente un paciente.
- El ADN genómico: que puede (o no) predisponer al dolor crónico y afectar a la respuesta al tratamiento¹⁴.

Se ha demostrado en estudios en animales y humanos que la lesión del nervio periférico puede inducir cambios neuroplasticos en el sistema nervioso central (sensibilización central) causando una descarga de entrada sensorial anormal a través del sitio de la lesión tras la curación de la herida^{15,16}.

Cada paciente que desarrolla dolor crónico posquirúrgico tiene un genotipo específico, historial médico, experiencias previas, creencias y condiciones psicosociales relacionadas con su dolor, particulares; pero, en general, existen algunos factores de riesgo comunes en el desarrollo de la cronificación del dolor:

- *Factores demográficos*: En algunas intervenciones la edad es un factor determinante (ej., mujeres jóvenes para mastectomías¹⁷). En otras, el género masculino es más propenso que el femenino^{18,19}.
- *Factores genéticos*: varios autores apuntan a la relación de diferentes patologías clínicas como la fibromialgia, la migraña, el colon irritable, la vejiga irritable, el síndrome de Raynaud... como marcadores de dolor crónico posquirúrgico^{20,21}.
- *Dolor agudo posoperatorio (DAP)*: diversos estudios evidencian la importancia de un óptimo control del DAP para evitar la cronificación del dolor posquirúrgico. Entre ellos, cirugías como la de hernia, mama, cadera, rodilla... son las más identificadas²²⁻²⁴.
- *Dolor preoperatorio*: se ha correlacionado en diferentes estudios la presencia de dolor preoperatorio con el desarrollo de dolor crónico posquirúrgico. Las intervenciones de hernia lideran este tipo de intervenciones²⁵⁻²⁸.
- *Factores quirúrgicos*: algunos factores quirúrgicos importantes pueden estar relacionados con el desarrollo del DCPQ como:
 - Duración de la operación (más de 3 h),
 - Técnica quirúrgica (laparoscopia vs. abierta),
 - Incisión (sitio y tipo),
 - Experiencia del cirujano,
 - Centro donde se realiza la intervención²⁹.
- *Factores psicosociales*: la ansiedad, la depresión y la catatización que rodeen al paciente durante el período perioperatorio son factores de riesgo de desarrollo de dolor crónico. Sin embargo, y pese a que existen diferentes estudios

abordando este tema, la controversia sigue siendo dominante.

Hasta la fecha solo se puede sugerir que no juegan en favor de una mejor recuperación ni una menor probabilidad de cronificación, además de restar calidad de vida en el proceso; pero en ningún caso podemos establecer una relación de causalidad universalmente aceptada^{19,29-31}.

Por tanto, se evidencia que, debido a la existencia de tantos actores que intervienen en la cronificación del dolor, es necesario avanzar en la prevención de los factores de riesgo que determinan la facilitación de dicha cronificación. En este sentido dos líneas de actuación se perfilan inicialmente como principales:

– Manejo efectivo del DAP.

La evidencia de que el DAP severo está asociado con una alta incidencia de DCPQ es abrumador. Sin embargo, no hay prueba de un vínculo causal, y es posible que algunos pacientes sean más susceptibles a ambos: DAP y DCPQ. Asimismo, y por razones, éticas, humanitarias, y médicas, una buena analgesia perioperatoria debe ser la parte fundamental de un programa integral de atención perioperatoria³⁴. La elección del régimen anestésico y analgésico que mejor proporcione una recuperación segura y «sin dolor» de la cirugía todavía está evolucionando. Desafortunadamente, en muchos casos, no es posible ofrecer la mejor pauta analgésica a estos pacientes^{35,36}; a menudo debido a la imposibilidad de implementar cambios en los protocolos de cuidados posquirúrgico³⁷⁻³⁹. Las razones para esto son diversas y complejas; y médicos, investigadores, administradores y legisladores deberán abordar una variedad de problemas, incluida la falta de recursos, problemas técnicos, conflicto de intereses e intereses en conflicto y barreras organizativas y culturales, para avanzar en su resolución⁴⁰.

– ¿Son todas las operaciones necesarias o apropiadas?

El dolor crónico es común después de la cirugía de hernia. Los pacientes con dolor antes de la operación se benefician de la cirugía, pero algunos pacientes sin dolor antes de la reparación de hernia desarrollan un dolor significativo después. La espera vigilante ha demostrado ser segura³² y rentable³³ en pacientes con hernia inguinal asintomática. Es un tema de debate si la cirugía es apropiada en hernias asintomáticas y posiblemente en algunas otras intervenciones también.

Conclusiones

El dolor crónico posquirúrgico es una entidad común en los procedimientos intervencionistas en la actualidad. Se continúa avanzando en la estandarización de estrategias de prevención y tratamiento de este delicado problema en el ámbito técnico y organizativo.

Los esfuerzos de mejora tienen como objetivos:

- Identificar precozmente al paciente con dolor preoperatorio que necesite intervención.
- Evitar que esa intervención se demore en la medida de lo posible, y si hubiera demora.
- Proporcionar un adecuado tratamiento del dolor hasta el momento de la cirugía.
- Llegado el momento de la intervención, determinar la técnica quirúrgica menos invasiva y más adecuada a la patología.
- Implementar las técnicas anestésicas y analgésicas perioperatorias más apropiadas para el paciente.

- Una vez intervenido, individualizar la analgesia posoperatoria para que el dolor agudo posoperatorio sea el menor posible, evitando de este modo, y en la medida de lo posible, la cronificación del dolor.

Bibliografía

1. Macrae WA, Davies HTO. Chronic postsurgical pain. In: Crombie IK, Linton S, Croft P, Von Korff M, LeResche L, eds. *Epidemiology of Pain*. Seattle: International Association for the Study of Pain. 1999;125-42.
2. Akkaya T, Ozkan D. Chronic post-surgical pain. *Agri*. 2009;21(1):1-9.
3. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*. 2006;367:1618-25.
4. Jung BF, Ahrendt GM, Oaklander AL, Dworkin RH. Neuropathic pain following breast cancer surgery: proposed classification and research update. *Pain*. 2003;104:1-13.
5. Aasvang E, Kehlet H. Chronic postoperative pain: the case of inguinal herniorrhaphy. *Br J Anaesth*. 2005;95:69-76.
6. Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature*. 2001;413:203-10.
7. Doubell TP, Mannion RJ, Woolf CJ. The dorsal Horn: state-dependent sensory processing, plasticity and the generation of pain. En: Wall P, Melzack R, editores. *Textbook of Pain*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2003; pp. 165-82.
8. Mason P. Deconstructing endogenous pain modulation. *J Neurophysiol*. 2005;94:1659-63.
9. Melzack R, Wall P. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965;150:971-9.
10. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011;152(3 Suppl):S2-15.
11. Goicoechea C, Martín M. I. Mecanismos periféricos y centrales del dolor. *Reumatol Clin*. 2006;2 (Supl 1):S5-9.
12. Sorkin LS, Xiao WH, Wagner R, Myers RR. Tumour necrosis factor-alpha induces ectopic activity in nociceptive primary afferent fibres. *Neuroscience*. 1997;81:255-62.
13. Watkins LR, Maier SF. Glia: a novel drug discovery target for clinical pain. *Nat Rev Drug Discov*. 2003;2:973-85.
14. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*. 2006;367:1618-25.
15. Jensen TS, Baron R. Translation of symptoms and signs into mechanisms in neuropathic pain. *Pain*. 2003;102:1-8.
16. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*. 2000;288:1765-9.
17. Tasmuth T, von Smitten K, Hietanen P, Kataja M, Kalso E. Pain and other symptoms after different treatment modalities of breast cancer. *Ann Oncol*. 1995;6:453-9.
18. Caumo W, Schmidt AP, Schneider CN, Bergmann J, Iwamoto CW, Adamatti LC, et al. Preoperative predictors of moderate to intense acute postoperative pain in patients undergoing abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002;46:1265-71.
19. Katz J, Poleshuck EL, Andrus CH, Hogan LA, Jung BF, Kulick DI, et al. Risk factors for acute pain and its persistence following breast cancer surgery. *Pain*. 2005;119:16-25.
20. Courtney CA, Duffy K, Serpell MG, O'Dwyer PJ. Outcome of patients with severe chronic pain following repair of groin hernia. *Br J Surg*. 2002;89:1310-4.
21. Wright D, Paterson C, Scott N, Hair A, O'Dwyer PJ. Five-year follow-up of patients undergoing laparoscopic or open groin hernia repair: a randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2002;235:333-7.
22. Aasvang E, Kehlet H. Chronic postoperative pain: the case of inguinal herniorrhaphy. *Br J Anaesth*. 2005;95:69-76.
23. Poleshuck EL, Katz J, Andrus CH, Hogan LA, Jung BF, Kulick DI, et al. Risk factors for chronic pain following breast cancer surgery: a prospective study. *J Pain*. 2006;7:626-34.
24. Nikolajsen L, Brandsborg B, Lucht U, Jensen TS, Kehlet H. Chronic pain following total hip arthroplasty: a nationwide questionnaire study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006;50:495-500.
25. Liem MS, van Duyn EB, van der Graaf Y, van Vroonhoven TJ. Recurrences after conventional anterior and laparoscopic inguinal hernia repair: a randomized comparison. *Ann Surg*. 2003;237:136-41.
26. Poobalan AS, Bruce J, King PM, Chambers WA, Krukowski ZH, Smith WC. Chronic pain and quality of life following open inguinal hernia repair. *Br J Surg*. 2001;88:1122-6.
27. Wright D, Paterson C, Scott N, Hair A, O'Dwyer PJ. Five-year follow-up of patients undergoing laparoscopic or open groin hernia repair: a randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2002;235:333-7.
28. Page B, Paterson C, Young D, O'Dwyer PJ. Pain from primary inguinal hernia and the effect of repair on pain. *Br J Surg*. 2002;89:1315-8.
29. Peters ML, Sommer M, de Rijke JM, Kessels F, Heineman E, Patijn J, et al. Somatic and psychologic predictors of longterm unfavorable outcome after surgical intervention. *Ann Surg*. 2007;245: 487-94.
30. Tasmuth T, Estlanderb AM, Kalso E. Effect of present pain and mood on the memory of past postoperative pain in women treated surgically for breast cancer. *Pain*. 1996;68:343-7.
31. Hanley MA, Jensen MP, Ehde DM, Hoffman AJ, Patterson DR, Robinson LR. Psychosocial predictors of long-term adjustment to lower-limb amputation and phantom limb pain. *Disabil Rehabil*. 2004;26:882-93.
32. Poobalan AS, Bruce J, Smith WC, King PM, Krukowski ZH, Chambers WA. A review of chronic pain after inguinal herniorrhaphy. *Clin J Pain*. 2003;19:48-54.
33. Stroupe KT, Manheim LM, Luo P, Giobbie-Hurder A, Hynes DM, Jonasson O, et al. Tension-free repair versus watchful waiting for men with asymptomatic or minimally symptomatic inguinal hernias: a cost-effectiveness analysis. *J Am Coll Surg*. 2006;203:458-68.
34. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth*. 1997;78:606-17.
35. Gramke HF, de Rijke JM, van Kleef M, et al. The prevalence of postoperative pain in a cross-sectional group of patients after day-case surgery in a university hospital. *Clin J Pain*. 2007;23:543-8.
36. McLeod G, Davies H, Munnoch N, Bannister J, MacRae W. Postoperative pain relief using thoracic epidural analgesia: outstanding success and disappointing failures. *Anaesthesia*. 2001;56:75-81.
37. Nagi H. Acute pain services in the United Kingdom. *Acute Pain*. 2004;5:89-107.
38. Powell AE, Davies HTO, Bannister J, Macrae WA. Rhetoric and reality on acute pain services in the NHS: a national postal questionnaire survey. *Br J Anaesth*. 2004;92:689-93.
39. Rawal N. 10 years of acute pain services—achievements and challenges. *Reg Anesth Pain Med*. 1999;24:68-73.
40. Powell AE, Davies HTO, Bannister J, Macrae WA. Acute pain services and organizational change. Chapter 169. In: Nicholas MK, editor. *Clinical Pain Management: Practice and Procedures in Pain Management*. 2nd ed. London: Hodder Arnold; 2008.