

Comparación de los Efectos de la Infiltración con Bupivacaína, Lidocaína y Tramadol en la Cicatrización de Heridas en Ratones

Volkan Hancı ¹, Sedat Hakimoğlu ², Haktan Özaçmak ³, Sibel Bektaş ⁴, Hale Sayan Özaçmak ⁵, Şükrü Oğuz Özdamar ⁶, Serhan Yurtlu ⁷, Işıl Özkoçak Turan ⁸

Resumen: Hancı V, Hakimoğlu S, Özaçmak H, Bektaş S, Özaçmak HS, Özdamar ŞO, Yurtlu S, Turan İÖ – Comparación de los Efectos de la Infiltración con Bupivacaína, Lidocaína y Tramadol en la Cicatrización de Heridas en Ratones.

Justificativa y objetivos: El objetivo de este estudio fue investigar los efectos de la solución salina, de la bupivacaína, lidocaína y de la infiltración de tramadol en la cicatrización de heridas en ratones.

Métodos: Treinta y dos ratones Wistar machos albinos fueron ubicados aleatoriamente en cuatro grupos que recibieron 3 mL de solución salina en el grupo control (Grupo C, n = 8); 3 mL de lidocaína al 2% (Grupo L, n = 8); 3 mL de bupivacaína al 0,5% (Grupo B, n = 8) y 3 mL de tramadol al 5% (Grupo T, n = 8). Las medidas de tensión de ruptura, conteo de fibras de colágeno y evaluación histopatológica se evaluaron en las muestras de tejido retiradas de los ratones.

Resultados: La comparación del grupo control con los grupos donde la bupivacaína y la lidocaína fueron usadas para la infiltración de la herida mostró que en esos últimos, la producción de colágeno fue menor, junto con la resistencia en la tensión de ruptura, mientras se observó un edema más intenso, vascularización y puntajes de inflamación significativos ($p < 0,0125$). Entre el grupo control y el grupo tramadol no hubo diferencias significativas en la producción de colágeno, tensión de ruptura y edema, vascularización y puntaje de inflamación ($p > 0,0125$).

Conclusión: En este estudio, verificamos que tanto la bupivacaína como la lidocaína redujeron la producción de colágeno, la resistencia a la ruptura de la cicatriz y causaron edema, vascularización e inflamación significativas cuando se les comparó con el grupo control. No hubo diferencia significativa entre los grupos control y tramadol para estas variables. Los resultados de este estudio experimental preliminar en ratones indican que el tramadol puede ser utilizado para la anestesia por infiltración en incisiones, sin efectos adversos sobre el proceso de cicatrización quirúrgica. Esos resultados necesitan ser verificados en los seres humanos.

Descriptor: ANESTESIA, Local; ANESTÉSICOS, Local, bupivacaína, lidocaína; FÁRMACOS, Tramadol; Cicatrización.

©2012 Elsevier Editora Ltda. Reservados todos los derechos.

Recibido de Dokuz Eylül Üniversitesi Araştırma Uygulama Hastanesi Ameliyathaneleri, nciralti, zmir, Turquía.

1. MD; Profesor Asociado; Universidad Dokuz Eylül, Facultad de Medicina, Departamento de Anestesiología y Reanimación (Antes Universidad Bulent Ecevit, Facultad de Medicina, Departamento de Anestesiología y Reanimación)

2. Médico; Universidad Bulent Ecevit, Facultad de Medicina, Departamento de Anestesiología y Reanimación

3. MD; Profesor Asociado; Universidad Bulent Ecevit, Facultad de Medicina, Departamento de Fisiología

4. MD; Profesor Asistente; Universidad Bulent Ecevit, Facultad de Medicina, Departamento de Patología

5. MD; Profesor Doctor; Universidad Bulent Ecevit, Facultad de Medicina, Departamento de Anestesiología y Reanimación

6. MD; Profesor Doctor; Universidad Bulent Ecevit, Facultad de Medicina, Departamento de Patología

7. MD, Profesor Asistente; Universidad Dokuz Eylül, Facultad de Medicina, Departamento de Anestesiología y Reanimación (Antes Universidad Bulent Ecevit, Facultad de Medicina, Departamento de Anestesiología y Reanimación)

8. MD, Profesor; Universidad Bulent Ecevit, Facultad de Medicina, Departamento de Anestesiología y Reanimación

Artículo sometido el 13 de junio de 2012.

Aprobado para su publicación el 30 de julio de 2012.

Correspondencia para:

Volkan Hancı MD

Dokuz Eylül Üniversitesi Araştırma Uygulama Hastanesi Ameliyathaneleri,

nciralti, zmir, Turquía

Phone: +90.530.643.32.40

E-mail: vhanci@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La infiltración de la incisión quirúrgica con anestésicos locales es cada vez más utilizada como analgesia postoperatoria debido a su facilidad de aplicación, simplicidad y pocos efectos colaterales ¹⁻⁴. La infiltración de la incisión, especialmente después de las cirugías de portes menor a media, reduce el consumo postoperatorio de opioides y sus complicaciones relacionadas, el tiempo de permanencia en el hospital y los costes que acarrea ⁴.

La infiltración local de la incisión probó ser un analgésico eficaz siendo usada muy a menudo en el alivio del dolor postoperatorio en cirugías de histerectomía abdominal, cesárea, corrección de hernia inguinal, de hernia de disco lumbar, prostatectomía y en cirugías similares ⁵⁻⁸.

Cuando la analgesia por infiltración se aplica antes de la incisión quirúrgica, se aumenta la eficiencia analgésica pre-emptiva durante y después de la operación y además, protege contra el apareamiento del dolor crónico ^{3,5}.

Los anestésicos locales a menudo se usan para esta infiltración e incluyen la lidocaína, prilocaína, bupivacaína, ropivacaína y la levobupivacaína ^{1,3-12}. El tramadol es un análogo

sintético de la codeína, que actúa por medio de ambos mecanismos de acción como el opioide y no opioide ^{1,13}. El Tramadol demostró efectos parecidos con los anestésicos locales en los nervios periféricos ¹⁴⁻²⁰. El Tramadol puede ser usado como un agente anestésico local para las intervenciones quirúrgicas menores, de la misma forma que puede ser utilizado como un adyuvante para la anestesia local ²¹. Cuando se añade a los agentes anestésicos locales, posee un efecto similar al de la clonidina y puede modificar los efectos de los anestésicos locales, directa o indirectamente al afectar los canales de sodio y así contribuir para una analgesia más eficaz ²²⁻²⁷.

Para ser un analgésico eficiente en el postoperatorio, los anestésicos locales y otros medicamentos utilizados en la infiltración de la incisión, deben garantizar una cicatrización rápida y sin complicaciones para evitar la morbilidad postoperatoria. Por esa razón, es importante conocer no solamente los efectos de los agentes utilizados en la infiltración de la herida sobre el dolor postoperatorio, sino también sus efectos detalladamente, sobre el proceso de cicatrización de heridas y si pueden ser la causa de morbilidad cuando se usan clínicamente ^{3,28-31}. Investigaciones anteriores utilizando modelos experimentales y culturas de tejidos de fibroblastos derivados de cicatrices quirúrgicas, han venido observando los efectos de los anestésicos locales, como la bupivacaína, la lidocaína y la prilocaína en el proceso de cicatrización ^{3,28-31}. No existen estudios conocidos sobre los efectos del tramadol, un anestésico local que puede ser utilizado para la infiltración de heridas y su cicatrización ¹⁴⁻²¹.

La hipótesis del estudio fue investigar si el tramadol aplicado por vía subcutánea en ratones para la infiltración anestésica de la incisión quirúrgica, tuvo algún efecto sobre su cicatrización. Para testar esa hipótesis, al tejido subcutáneo se le inyectó la solución salina, el tramadol, la lidocaína y la bupivacaína. Los efectos de esos medicamentos sobre la cicatrización de heridas fueron determinadas por test de tensión en la herida y por el conteo histopatológico de colágeno.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de animales de la Universidad Zonguldak Ecevit Bülent Medical School. Todos los animales fueron tratados de acuerdo con las recomendaciones del comité de cuidados animales de la universidad y los principios de cuidados para animales de laboratorio (NIH Publicación Nº 85-23, revisado en 1985). Los ratones fueron alojados en jaulas con una temperatura controlada de $24 \pm 1^\circ\text{C}$ y en ciclo de 12 horas de luz - 12 horas de oscuro. Fueron alimentados con una dieta estándar y agua *ad libitum* durante 12 horas antes del protocolo experimental.

Treinta y dos ratones machos albinos Wistar, pesando entre 250-300 gramos, fueron aleatoriamente separados en cuatro grupos de ocho animales. Los procedimientos quirúrgicos fueron realizados bajo anestesia general, inducida por la inyección intraperitoneal de $75 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ de cetamina. Se les

retiró el pelaje en la parte dorsal después de la pérdida del reflejo de la córnea y la disminución de la respuesta de retirada de las patas. El área de la incisión se limpió con iodo povidine y se secó con gasas esterilizadas después de pasados 2 minutos.

Las áreas de las incisiones fueron infiltradas por vía subcutánea con dosis de 3 mL del medicamento en estudio. Los ratones de los grupos dedicados fueron infiltrados con las siguientes soluciones: 3 mL de solución salina en el grupo control (grupo C, n = 8), 3 mL de lidocaína al 2% en el grupo Lidocaína (Grupo L, n = 8), 3 mL de 0,5% bupivacaína en el grupo Bupivacaína (Grupo B, n = 8), y 3 mL de 5% de tramadol en el grupo Tramadol (Grupo T, n = 8).

Después de pasados dos minutos de la infiltración del fármaco en estudio, se realizó una incisión quirúrgica con 3 cm, incluyendo un tejido cutáneo y subcutáneo, con un bisturí estéril y los tejidos fueron rápidamente suturados con un hilo de sutura prolene 4.0. No hubo uso de antibióticos durante o después del procedimiento. La herida quirúrgica fue cuidada una vez por día y los animales fueron sacrificados al final del octavo día. Muestras de tejido con dimensiones de 6x2 cm fueron retiradas de la región de la línea de incisión.

Medidas de Tensión de Ruptura

Para los test de tensión de ruptura mecánica, fueron retiradas muestras de tejido en forma de tira con dimensiones de 5x5 mm solamente del medio de la línea de incisión quirúrgica. En esos test de ruptura de la cicatriz, fueron usados un transductor eléctrico (FDT 10-A, May IOBs 99; Commat Co., Ankara, Turquía) y un sistema de grabación de datos (MP 30 B-CE; Biopac System, Inc., Santa Barbara, CA, EUA). Los tejidos fueron estirados por las dos extremidades del tensiómetro. Las fuerzas que se obtuvieron, y que conducen a la ruptura de la cicatriz, se dividen por el tamaño de la muestra en cada una de las muestras y quedan estandarizadas como $\text{gram}\cdot\text{cm}^{-2}$ ^{3,28}.

Evaluación Histopatológica

Todas las muestras fueron colocadas en formol al 10%, empapadas en parafina, cortadas con 5 mm y coloreadas con hematoxilina-eosina (HE). Esas secciones fueron entonces examinadas bajo un microscopio de luz para la detección de alteraciones histológicas por un patólogo que no conocía el procedimiento de los grupos. Las láminas fueron puntuadas para la presencia de la colagenización, vascularización, edema, y grados de inflamación aguda y crónica (0 = ninguna, 1 = suave, 2 = moderado y 3 = grave). La coloración tricrómica de Masson también fue aplicada para la identificación histoquímica de la colagenización. Las láminas coloreadas con HE y tricrómico de Masson fueron revisadas por el mismo patólogo ^{3,28}.

Análisis Morfométrico

El análisis morfométrico se hizo en secciones histológicas coloreadas por el tricrómio de Masson. El número de haces de colágeno se midió por medio de un software v.3.1.0 Leica, QWINPlus utilizando un microscopio Leica (DMLB-100S). Cada lámina fue medida por un campo de alta potencia ampliado 400x incluyendo el área de cicatrización de la incisión; el promedio del número de haces de colágeno de cada grupo fue calculado ^{3,29}.

Análisis Estadístico

El análisis estadístico fue realizado utilizando *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versión 16.0 para Windows (SPSS, Chicago, IL). Para los puntajes y las variables sin distribución normal, la comparación entre los grupos se hizo por los test de Mann-Whitney y Kruskal Wallis. Los resultados se expresaron como mediana (mínimo-máximo). Un valor de $p < 0,05$, después de la corrección de Bonferroni ($p < 0,0125$) fue considerado significativo.

RESULTADOS

Tres métodos diferentes fueron utilizados para observar la cicatrización de las incisiones.

Medidas de Tensión de Ruptura

El primer método es la medición de la tensión de ruptura por medio del tensiómetro. Cuando los grupos de estudio fueron evaluados de acuerdo con las mediciones de resistencia a la ruptura, fue observada una diferencia significativa entre el control y el grupo L ($p = 0,001$) y grupo B ($p = 0,004$). No hubo diferencia significativa entre el control y el grupo T ($p = 0,029$). Las mediciones de resistencia a la ruptura entre el grupo B y el grupo L ($p = 0,336$), grupo B y grupo T ($p = 0,152$), grupo L y grupo T ($p = 0,021$) fueron todas parecidas (Tabla I).

Tabla I – Medidas de Tensión de Ruptura.

Grupo	Fuerza (gram.cm ⁻²)
Grupo C	201,02 (145,12-230,53)
Grupo L	88,35 (37,46-165,51) *
Grupo B	124,88 (48,01-159,26) *
Grupo T	141,75 (105,35-209,52)

Mediana (min – max)

*: $p < 0,0125$ comparado con el Grupo C, Test de Mann Whitney.

Análisis Morfométrico

El segundo método fue el análisis morfométrico con el conteo de las franjas o rangos de colágeno. Observamos una diferencia significativa entre el control y el grupo L ($p < 0,001$), y

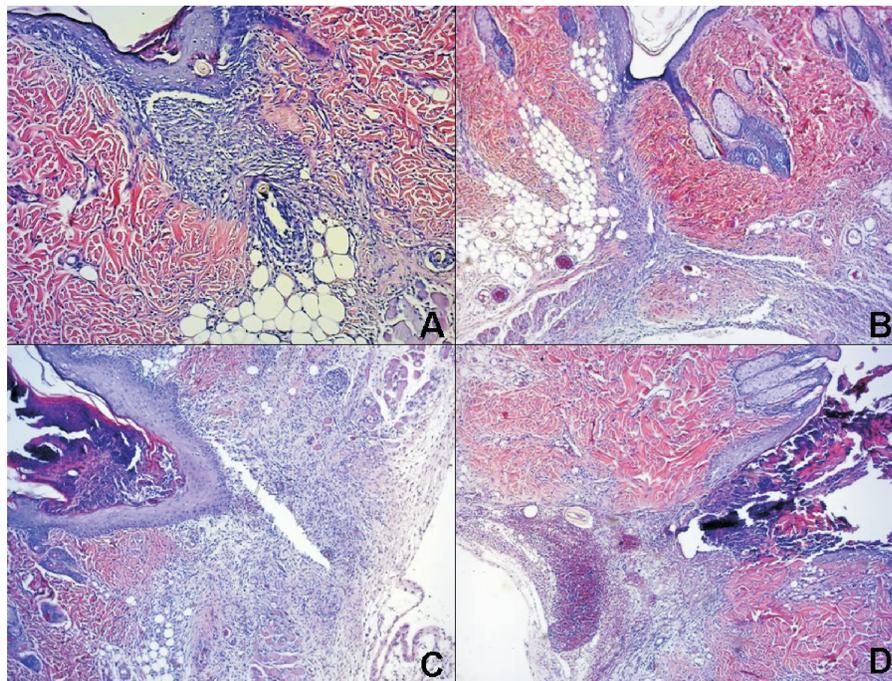


Figura 1 Edema leve, Inflamación y Vascularización en el grupo Control (A) y Tramadol (B) (HE, 400x, 100x). Edema moderado e Inflamación intensa en los grupos Bupivacaína (C) y Lidocaína (D) (HE, 200x, 200x).

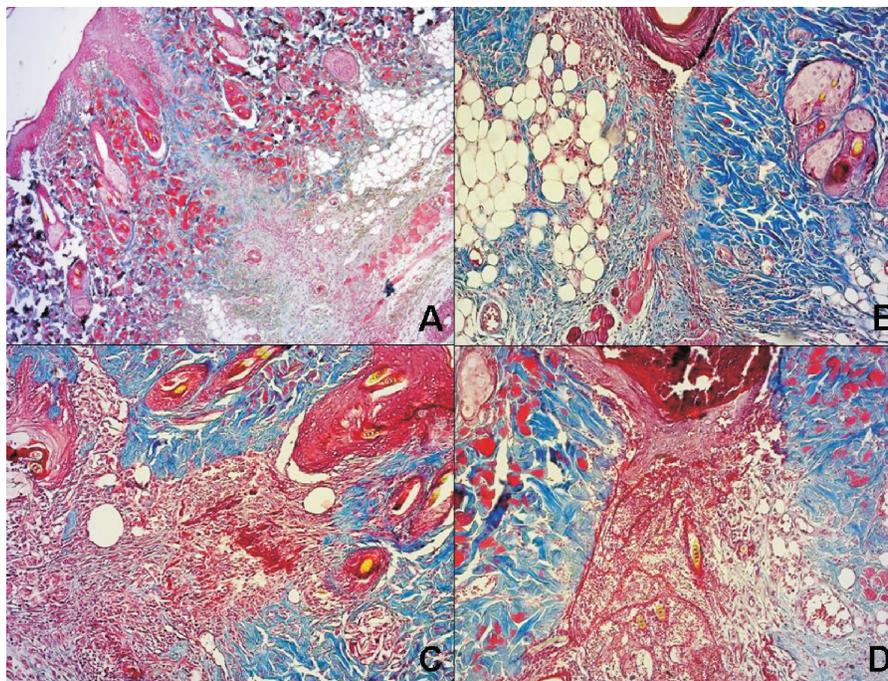


Figura 2 Coloración Tricómica de Masson mostrando las fibras de colágeno (azul) en la cicatrización. Colagenización aumentada en los grupos Control (A) y Tramadol (B) comparados con la Bupivacaína (C) y la Lidocaína (D) (100x, 100x, 200x, 200x).

también con el grupo B ($p = 0,001$). No hubo diferencia significativa entre el control y el grupo T ($p = 0,014$). El conteo de las franjas de colágeno fue significativamente mayor en el grupo T que en el grupo L ($p = 0,001$) y el grupo B ($p = 0,004$). No hubo diferencia significativa en la cantidad de fibras de colágeno entre el grupo B y el grupo L ($p = 0,338$) (Tabla II).

Tabla II – Conteo de Fibras de Colágeno.

Grupo	Fibras de Colágeno
Grupo C	624 (494-710)
Grupo L	265 (221-492) * †
Grupo B	285 (261-510) * †
Grupo T	518,50 (420-591)

Mediana (min – max)

*: $p < 0,0125$ comparado con el Grupo C, Test de Mann Whitney; †: $p < 0,0125$ comparado con el Grupo T, Test de Mann Whitney.

Evaluación Histopatológica

El tercer indicador de cicatrización de la herida fue determinado por la evaluación histopatológica. Cuando los grupos de trabajo fueron comparados con relación al edema, a la vascularización, a la reacción inflamatoria y la colagenización, hubo diferencias significativas entre el grupo control y los grupos L y B. No hubo diferencia significativa entre los grupos control y T. No fueron encontradas diferencias significativas entre los grupos B y L, grupos B y T y grupos L y T en términos de los

indicadores histopatológicos de edema, de vascularización, de reacción inflamatoria y colagenización (Tabla III).

Tabla III – Puntajes de Evaluación Histopatológica.

Grupo	Edema	Vascularización	Reacción Inflamatoria	Colagenización
Grupo C	1 (0-1)	0 (0-1)	1 (0-2)	3 (2-3)
Grupo L	2 (2-2)*	1 (1-3)*	2,5 (1-3)*	1 (1-2)*
Grupo B	2 (1-2)*	2 (1-3)*	3 (2-3)*	1 (1-2)*
Grupo T	1 (1-2)	1 (0-2)	2 (1-2)	2 (1-2)

Mediana (min – max)

*: $p < 0,0125$ comparado con el Grupo C, Test de Mann Whitney.

DISCUSIÓN

La comparación entre el grupo control con los grupos donde fueron infiltradas la bupivacaína y la lidocaína en la incisión, mostró que la producción de colágeno fue menor. Las mediciones de la tensión de ruptura demostraron una resistencia reducida y puntuaciones significativamente elevadas para el edema, la vascularización y la inflamación. Entre el grupo control y el de tramadol no fueron observadas diferencias significativas en la producción de colágeno, en las mediciones de resistencia a la ruptura, como también en las medidas de vascularización, edema e inflamación.

La infiltración de la herida quirúrgica ha sido documentada como analgésico eficaz y se usa ampliamente para el alivio del dolor en el postoperatorio después de la histerectomía abdominal, cesárea, corrección de la hernia inguinal, de la hernia de disco lumbar, la prostatectomía y cirugías similares^{1,5-8}. Los anestésicos locales más a menudo utilizados son: lidocaína, bupivacaína, ropivacaína y levobupivacaína^{1,3-12}. La investigación sobre el efecto de esos y de otros agentes anestésicos utilizados para la infiltración de la incisión sobre su cicatrización queda limitada con resultados controversiales^{3,28-31}.

En un estudio histopatológico que incluyó ensayos de resistencia de la cicatriz, conejos recibieron lidocaína al 0,5%, lidocaína al 2% y bupivacaína al 0,5% a lo largo de la línea media ventral de la incisión abdominal. Al comparar el grupo control y los grupos de test, no fueron observadas diferencias significativas en términos de tensión de la herida en ningún ensayo. El mismo estudio destacó que una comparación de solución salina y de anestésico local en los tejidos infiltrados no encontró ninguna diferencia significativa en los resultados histopatológicos. Los autores llegaron a la conclusión que la infiltración de la herida con lidocaína y bupivacaína no tuvo un efecto sobre la cicatrización de la línea de incisión quirúrgica abdominal de conejos²⁸. Waite y col. evaluaron el efecto de la lidocaína y de la bupivacaína en la cicatrización de heridas en ratones y sugirieron que, a pesar de que esos anestésicos hayan influido en la inflamación local y en los factores proteolíticos, no se observó ningún efecto sobre la cicatrización²⁹.

Otra investigación encontró que tanto la lidocaína como la bupivacaína inhibieron la síntesis de colágeno en los cultivos de los tejidos de fibroblastos, presentando efectos citotóxicos sobre las diferentes líneas celulares³⁰⁻³⁵.

Un estudio en conejillos de indias sobre cicatrización con lidocaína al 1%, calculó por medio de la tensión de ruptura, el número de fibras colágenas por la morfometría, y por el examen histológico de la colagenización, el edema, y la vascularización, y también por la presencia de células inflamatorias agudas y crónicas. Las comparaciones con el grupo control mostraron que, a pesar de no haber diferencia significativa en la tensión de ruptura, el grupo lidocaína mostró una vascularización y diferencias morfométricas significativas³⁰. El mismo estudio arrojó una cantidad de colágeno menor en el grupo de la lidocaína³⁰. Aunque la aplicación de lidocaína por infiltración local trajese significativas alteraciones histopatológicas, el estudio destacó que los resultados sobre la tensión de ruptura no se alteraron³⁰. Otro estudio sobre los efectos de la anestesia local en fibroblastos humanos mostró que la lidocaína, la bupivacaína y la ropivacaína produjeron efectos citotóxicos dosis-dependiente en fibroblastos humanos³¹. La investigación sobre la infiltración de lidocaína en la incisión de ratones encontró efectos en la colagenización y en su número de mastocitos³⁶. Además de que la anestesia local afectase a los números de fibra de colágeno y capilares venosos, puede causar varios grados de inflamación y edema a lo largo de los bordes de la herida que pueden afectar la cicatrización^{3,37,38}.

Estudios anteriores demostraron que la concentración del anestésico local afecta la cicatrización de heridas, en el sentido que las concentraciones elevadas atrasan la cicatri-

zación^{30,39,40}. Mientras dosis inferiores a 100 mcg.mL⁻¹ de lidocaína no tuvieron ningún efecto sobre la cicatrización en el estudio de células epiteliales de la córnea, las dosis por encima de 250 mcg.mL⁻¹ indujeron un atraso en la cicatrización epitelial con un estándar dosis-dependiente⁴¹.

El Tramadol puede ser utilizado para el bloqueo del nervio periférico y en la infiltración de la incisión debido a sus efectos anestésicos¹⁴⁻²⁰. Ningún estudio evaluando los efectos del tramadol en la cicatrización fue encontrado, habiendo sido el objetivo de este estudio. La búsqueda en la literatura no encontró ningún estudio que relatase los efectos histopatológicos y físicos del tramadol en el proceso de cicatrización. Creemos que nuestro estudio es el primero que se concentra en ese asunto. Nuestro objetivo fue calcular los efectos histopatológicos y la formación de bandas físicas de la cicatrización en incisiones quirúrgicas, cuando el tramadol fue utilizado para la anestesia por infiltración.

Aunque nuestro estudio haya encontrado resultados parecidos a los estudios anteriores sobre los efectos de la bupivacaína y la lidocaína en la cicatrización de heridas³⁰⁻⁴¹, ninguna diferencia significativa fue encontrada entre el tramadol y el grupo control. Las propiedades antibacterianas de los anestésicos locales y otros agentes usados en la infiltración de heridas son importantes. Las anteriores investigaciones refuerzan esas propiedades de la bupivacaína⁴²⁻⁴⁴. Hay una controversia que tiene que ver con las propiedades antibacterianas de la lidocaína, aunque existan estudios en la literatura enfatizando tales propiedades⁴⁵. Sin embargo, las cepas de bacterias no son inhibidas hasta dos horas después de la administración de lidocaína al 1%, y cuando los cultivos de biopsia se necesitan dentro de dos horas, la lidocaína puede ser usada⁴⁶. Investigaciones anteriores ya habían evaluado las propiedades antibacterianas del tramadol, que presenta una actividad bactericida dosis y tiempo-dependiente para *E. coli* y *S. epidermidis*, y una acción antibacteriana contra *S. aureus* y las cepas de *P. Aeruginosa*⁴⁷. Los investigadores han enfatizado que el tramadol puede ser útil para reducir el riesgo de infección bacteriana después de la anestesia local y regional debido a sus propiedades antibacterianas⁴⁷. Nuestro estudio no encontró ningún vestigio de infección macroscópica en el local de la herida en ninguno de los animales investigados. Esto queda a tono con los estudios anteriores, que destacan la interacción de los anestésicos locales y de las propiedades antibacterianas del tramadol.

Los anestésicos locales se conocen por los efectos miotóxicos y cuando son usados en infiltración pueden causar miotoxicidad^{3,48}. La Bupivacaína presenta un riesgo de miotoxicidad cuando se usa en el bloqueo continuo del nervio periférico, relacionado con la duración de la exposición^{48,49}. La lidocaína también tiene propiedades miotóxicas⁵⁰. Sin embargo, el tramadol, sin efectos miotóxicos conocidos, ha sido administrado por vía intramuscular durante muchos años⁵¹.

Como colofón, podemos decir que el presente estudio de infiltración de la incisión quirúrgica en ratones encontró que la bupivacaína y la lidocaína redujeron la producción de colágeno y la resistencia de ruptura de la herida, generando puntuaciones significativamente elevadas para la vasculari-

zación, el edema y la inflamación, cuando se les comparó con el grupo control con solución salina. No hubo diferencia significativa entre el grupo control y el grupo tramadol, cuando se ejecutó la infiltración de la herida, en términos de producción de colágeno, de resistencia a la ruptura y en puntajes de vascularización, edema e inflamación. Los resultados de este estudio experimental preliminar en ratones, indica que el tramadol puede ser utilizado para la anestesia por infiltración de la incisión sin efectos adversos sobre el proceso de cicatrización quirúrgica. Esos resultados necesitan ser verificados en los seres humanos.

REFERENCIAS

- Ozyilmaz K, Ayoglu H, Okyay RD et al. – Postoperative Analgesic Effects of Wound Infiltration With Tramadol and Levobupivacaine in Lumbar Disk Surgeries. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2012 Jul 2. [Epub ahead of print].
- Beaussier M, Bouaziz H, Aubrun F et al.; les membres du comité douleur - ALR de la Sfar – Wound infiltration with local anesthetics for postoperative analgesia. Results of a national survey about its practice in France. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2012;31:120-125.
- Dere K, Sen H, Teksoz E et al. – The comparison of the effects of different doses of levobupivacaine infiltration on wound healing. *J Invest Surg*, 2009;22:112-116.
- Johansson B, Glise H, Hallerback B, Dalman P, Kristoffersson A – Preoperative local infiltration with ropivacaine for postoperative pain relief after cholecystectomy. *Anesth Analg*, 1994;78:210-214.
- Vigneau A, Salengro A, Berger J et al. – A double blind randomized trial of wound infiltration with ropivacaine after breast cancer surgery with axillary nodes dissection. *BMC Anesthesiol*, 2011;11:23.
- Bari MS, Haque N, Talukder SA et al. – Postoperative pain relief following inguinal hernia repair in children by wound infiltration with levobupivacaine. *Mymensingh Med J*, 2011;20:586-590.
- Bilgin TE, Bozlu M, Atici S, Cayan S, Tasdelen B – Wound Infiltration with Bupivacaine and Intramuscular Diclofenac Reduces Postoperative Tramadol Consumption in Patients Undergoing Radical Retropubic Prostatectomy: A Prospective, Double-blind, Placebo-controlled, Randomized Study. *Urology*, 2011;78:1281-1285.
- Hernandez Palazon J, Tortosa Serrano JA, Burguillos Lopez S, Molero Molero E – Infiltration of surgical wound with local anesthetic for postoperative analgesia in patients operated for lumbar disc herniation: comparative study of ropivacaine and bupivacaine. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*, 2001;48:17-20.
- Cnar SO, Kum U, Cevizci N, Kayaoglu S, Oba S – Effects of levobupivacaine infiltration on postoperative analgesia and stress response in children following inguinal hernia repair. *Eur J Anaesthesiol*, 2009;26:430-434.
- Sorbello M, Paratore A, Morello G et al. – Wound levobupivacaine continuous infusion for postoperative analgesia in living kidney donors: case-control study. *Transplant Proc*, 2009;41:1128-1131.
- Kocabas S, Yedincocuklu D, Yuksel E, Uysallar E, Askar F – Infiltration of the sternotomy wound and the mediastinal tube sites with 0.25% levobupivacaine as adjunctive treatment for postoperative pain after cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol*, 2008;25:842-849.
- Memis D, Hekimoglu S, Kaya G, Atakan HI, Kaplan M – Efficacy of levobupivacaine wound infiltration with and without intravenous loroxicam for post-varicocele analgesia: a randomized, double-blind study. *Clin Drug Investig*, 2008;28(6):353-359.
- Lewis KS, Han NH – Tramadol: a new centrally acting analgesic. *Am J Health Syst Pharm*, 1997; 54: 643-52.
- Khajavi MR, Aghili SB, Moharari RS et al. – Subcutaneous tramadol infiltration at the wound site versus intravenous administration after pyelolithotomy. *Ann Pharmacother*, 2009;43:430-435.
- Kargi E, Babuccu O, Altunkaya H, Hosnuter M, Ozer Y, Babuccu B, Payasli C – Tramadol as a local anaesthetic in tendon repair surgery of the hand. *J Int Med Res*, 2008;36:971-978.
- Kaki AM, Al Marakbi W – Post-herniorrhaphy infiltration of tramadol versus bupivacaine for postoperative pain relief: a randomized study. *Ann Saudi Med*, 2008;28:165-168.
- Demiraran Y, Ilce Z, Kocaman B, Bozkurt P – Does tramadol wound infiltration offer an advantage over bupivacaine for postoperative analgesia in children following herniotomy? *Paediatr Anaesth*, 2006;16:1047-1050.
- Altunkaya H, Ozer Y, Kargi E et al. – The postoperative analgesic effect of tramadol when used as subcutaneous local anesthetic. *Anesth Analg*, 2004;99:1461-1464.
- Altunkaya H, Ozer Y, Kargi E, Babuccu O – Comparison of local anaesthetic effects of tramadol with prilocaine for minor surgical procedures. *Br J Anaesth*, 2003;90:320-322.
- Desmeules JA, Piguet V, Collart L, Dayer P – Contribution of monoaminergic modulation to the analgesic effect of tramadol. *Br J Clin Pharmacol*, 1996;41:7-12.
- Yurtlu S, Hanci V, Kargi E et al. – The analgesic effect of dexketoprofen when added to lidocaine for intravenous regional anaesthesia: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *J Int Med Res*, 2011;39:1923-1931.
- Memis D, Turan A, Karamanlioglu B, Tükenmez B, Pamukçu Z – The effect of tramadol or clonidine added to intraperitoneal bupivacaine on postoperative pain in total abdominal hysterectomy. *J Opioid Manag*, 2005;1:77-82.
- Tsai YC, Chang PJ, Jou IM – Direct tramadol application on sciatic nerve inhibits spinal somatosensory evoked potentials in rats. *Anesth Analg*, 2001; 92:1547-1551.
- Acalovschi I, Cristea T, Margarit S, Gavrus R – Tramadol added to lidocaine for intravenous regional anesthesia. *Anesth Analg*, 2001;92:209-214.
- Robaux S, Blunt C, Viel E et al. – Tramadol added bupivacaine, morphine and tramadol in rats. *Agri*, 2004;16:53-58.
- Jou IM, Chu KS, Chen HH, Chang PJ, Tsai YC – The effect of intrathecal tramadol on spinal somatosensory-evoked potentials and motor-evoked responses in rats. *Anesth Analg*, 2003;96:783-788.
- Guven M, Mert T, Gunay I – Effects of tramadol on nerve action potentials in rats: comparisons with benzocaine and lidocaine. *Int J Neurosci*, 2005;115:339-349.
- Vasseur PB, Paul HA, Dybdal N, Crumley L – Effects of local anesthetics on healing of abdominal wounds in rabbits. *Am J Vet Res*, 1984;45:2385-2388.
- Waite A, Gilliver SC, Masterson GR, Hardman MJ, Ashcroft GS – Clinically relevant doses of lidocaine and bupivacaine do not impair cutaneous wound healing in mice. *Br J Anaesth*, 2010;104:768-773.
- Drucker M, Cardenas E, Arizti P, Valenzuela A, Gamboa A – Experimental studies on the effect of lidocaine on wound healing. *World J Surg*, 1998;22:394-397; discussion 397-398.
- Fedder C, Beck-Schimmer B, Aguirre J et al. – In vitro exposure of human fibroblasts to local anaesthetics impairs cell growth. *Clin Exp Immunol*, 2010;162:280-288.
- Desai SP, Kojima K, Vacanti CA, Kodama S – Lidocaine inhibits NIH-3T3 cell multiplication by increasing the expression of cyclin-dependent kinase inhibitor 1A (p21). *Anesth Analg*, 2008;107:1592-1597.
- Scherb MB, Han SH, Courneya JP, Guyton GP, Schon LC – Effect of bupivacaine on cultured tenocytes. *Orthopedics*, 2009;32:26.
- Harris KL, Bainbridge NJ, Jordan NR, Sharpe JR – The effect of topical analgesics on ex vivo skin growth and human keratinocyte and fibroblast behavior. *Wound Repair Regen*, 2009;17:340-346.
- Sturrock JE, Nunn JF – Cytotoxic effects of procaine, lignocaine and bupivacaine. *Br J Anaesth*, 1979;51:273-281.
- Rodrigues FV, Hochman B, Wood VT, Simões MJ, Juliano Y, Ferreira LM – Effects of lidocaine with epinephrine or with buffer on wound healing in rat skin. *Wound Repair Regen*, 2011;19:223-228.
- Field FK, Kerstein MD – Overview of wound healing in a moist environment (review). *Am J Surg*, 1994;167:2S-6S.
- Luostarinen V, Evers H, Lytikainen MT et al. – Antithrombotic effects of lidocaine and related compounds on laser induced microvascular injury. *Acta Anesth Scand*, 1981;9:25-28.

39. Morris T, Appleby R – Retardation of wound healing by procaine. *Br J Surg*, 1980;67:391-395.
40. Morris T, Tracey J – Lignocaine: its effects on wound healing. *Br J Surg*, 1977;64:902-905.
41. Bisla K, Tanelian DL – Concentration-dependent effects of lidocaine on corneal epithelial wound healing. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1992;33:3029-3033.
42. Rosenberg PH, Renkoven OV – Antimicrobial activity of bupivacaine and morphine. *Anesthesiology*, 1985;62:178-179.
43. Sakuragi T, Ishino H, Dan K – Bactericidal activity of 0.5 % bupivacaine with presentatives on microorganisms in the human skin flora. *Reg Anesth*, 1997;22:178-184.
44. Hodson M, Gajraj R, Scott NB – A comparison of the antibacterial activity of levobupivacaine vs. bupivacaine: an in vitro study with bacteria implicated in epidural infection. *Anesthesia*, 1999;54:683-702.
45. Sedef Gocmen J, Buyukkocak U, Caglayan O, Aksoy A – In vitro antibacterial effects of topical local anesthetics. *J Dermatolog Treat*, 2008;19:351-353.
46. Berg JO, Mössner BK, Skov MN, Lauridsen J, Gottrup F, Kolmos HJ – Antibacterial properties of EMLA and lidocaine in wound tissue biopsies for culturing. *Wound Repair Regen*, 2006;14:581-585.
47. Tamanai-Shacoori Z, Shacoori V, Jolivet-Gougeon A et al. – The antibacterial activity of tramadol against bacteria associated with infectious complications after local or regional anesthesia. *Anesth Analg*, 2007;105:524-527.
48. Zink W, Seif C, Bohl JR et al. – The acute myotoxic effects of bupivacaine and ropivacaine after continuous peripheral nerve blockades. *Anesth Analg*, 2003;97:1173-1179.
49. Nouette-Gaulain K, Bringuier S, Canal-Raffin M et al. – Time course of mitochondrial metabolism alterations to repeated injections of bupivacaine in rat muscle. *Can J Anaesth*, 2010;57:836-57842.
50. Foster AH, Carlson BM – Myotoxicity of local anesthetics and regeneration of the damaged muscle fibers. *Anesth Analg*, 1980;59:727-736.
51. Khooshideh M, Shahriari A – A comparison of tramadol and pethidine analgesia on the duration of labour: a randomised clinical trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2009;49:59-63.