

FACULTAD DE MEDICINA

UNIDAD DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DR. FERNANDO QUIROZ GUTIÉRREZ

EFFECTO DE LA COMBINACIÓN PREGABALINA-DICLOFENACO COMO
ANALGESIA ANTICIPADA SOBRE EL CONTROL DEL DOLOR POSTQUIRÚRGICO
EN COLECISTECTOMÍA LAPAROSCOPICA

TESIS

PRESENTA:

DANIEL JUÁREZ CASTILLO

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA

ASESOR DE TESIS:

ASESOR: DRA. MARÍA GUADALUPE MADRIGAL HERNÁNDEZ

AGOSTO 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Este trabajo fue realizado en el Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado bajo la Dirección de la Dra. Maria Guadalupe Madrigal Gutiérrez.

INDICE

Glosario.....	I
Relación de figuras y tablas	II
Resumen	III
Abstract.....	IV
1. Introducción.....	10
2. Antecedentes.....	11
3. Justificación.....	42
4. Hipótesis.....	43
5. Objetivos	43
5.1. Objetivo General	43
5.2. Objetivos Particulares	43
6. Material y Métodos	44
7. Resultados	53
8. Discusión.....	61
9. Conclusiones.....	62
10. Perspectivas.....	65
11. Bibliografía	66
12. Anexos	73

I.-GLOSARIO

5-HT	Serotonina
AA	Acido araquidónico
AGD	Neuronas de amplio grado dinámico
AINEs	Antiinflamatorios no esteroideos
CCK	Colecistocinina
CGRP	Gen de la calcitonina
COX	Ciclooxigenasa
DAG	Diacilglicerol
EVA	Escala visual análoga
GABA	Acido gama aminobutírico
IP ₃	Trifosfato de inositol
MPQ	Cuestionario de McGill
NMDA	Receptores de N-metil-D-aspartato
NRM	Núcleo del rafe magno
PC	Fosfatidilcolina
PGE ₂	Prostaglandina E ₂
PIP ₂	Fosfatidilinositol
PKC	Proteína C
PLA ₂	Fosfolipasa A ₂
PLC	Fosfolipasa C
SNC	Sistema Nervioso Central
sP	Sustancia P
VDCC	Canales de calcio dependientes de voltaje
VIP	Péptido Inhibidor vasoactivo

II.-RELACION DE FIGURAS Y TABLAS

Cuadro 1.- ESTUDIOS PRECLÍNICOS, COMBINACIÓN PREGABALINA-AINEs

Cuadro 2.- ESTUDIOS CLÍNICOS COMBINACION PREGABALINA-AINEs

Cuadro 3.- VARIABLES NUMERICAS

Cuadro 4.-TIPO DE RESCATE ANALGÉSICO

Cuadro 5.- TIEMPO DEL PRIMER RESCATE POR GRUPO

Cuadro 6.- EFICACIA ANALGESICA A LAS 8 HORAS POR GRUPO

Figura 1.- MODULACION NOCICEPTIVA

Figura 2.- SENSIBILIZACION PERIFERICA

Figura 3.- SENSIBILIZACION CENTRAL

Figura 4.- EFECTO COMBINADO PREGABALINA-DICLOFENACO

Figura 5.- NUMERO DE RESCATES POR GRUPO

Figura 6.- CONSUMO DE TRAMADOL POR GRUPO

Figura 7.- TIEMPO INTERRESCATE ENTRE GRUPOS

Figura 8.- TIEMPO DEL PRIMER RESCATE POR GRUPO

Figura 9.- TIPO DE RESCATE ANALGESICO POR GRUPO

Figura10.- EVA HORARIO AL REPOSO

Figura 11.- EVA HORARIO AL MOVIMIENTO

Figura 12.- TENDENCIA DEL PRIMER RESCATE POR GRUPO

III.-RESUMEN

El concepto de analgesia anticipada en el proceso quirúrgico cuenta con evidencias clínicas de su efectividad. El abordaje farmacológico anticipado previene la instalación de sensibilización de las vías neuronales del dolor, que conduce a un estado de hiperalgesia; potencializando y perpetuando el dolor.

El presente estudio propone un esquema de manejo del dolor postoperatorio que sea anticipando y multimodal; con el objeto de prevenir el establecimiento de un estado de hiperalgesia, que permita un manejo más eficiente del dolor, que actúe a diferentes niveles de las vías nerviosas del dolor, y que reduzca los efectos colaterales al reducir los requerimientos de dosis.

Se realizó un ensayo clínico controlado, aleatorio y ciego. El objetivo del estudio fue determinar la eficacia de la administración de la combinación de pregabalina y diclofenaco utilizada como analgesia anticipada en Colecistectomía Laparoscópica. Se estudiaron un total de 43 pacientes, 15 recibieron de manera aleatoria la combinación de 150 miligramos (mg) de pregabalina y 75 mg de diclofenaco (grupo 1), 14 recibieron 300 mg de pregabalina más placebo (grupo 2) y 14 recibieron 75 mg de diclofenaco más placebo (grupo 3). Las variables de resultado fueron número de rescates analgésicos y consumo de diclofenaco en 24 horas, número de rescates analgésicos y consumo de tramadol en 24 horas, tiempo del primer rescate analgésico, tiempo interrescates y monitoreo horario del dolor durante 24 horas con Escala Visual Análoga (EVA) al reposo y al movimiento.

No se encontró evidencia suficiente de que la combinación pregabalina-diclofenaco sea más eficaz en el control del dolor postoperatorio que la pregabalina sola, sin embargo el grupo de combinación permitió una prolongación en el tiempo interrescates y un porcentaje de eficacia mayor a las 8 horas.

IV.-ABSTRACT

The concept of early analgesia in the surgical procedure have clinical evidence of their effectiveness. The pharmacological approach to prevent the installation of advance awareness of the neural pathways of pain, which leads to a state of hyperalgesia; potentializing and perpetuating the pain.

This study proposes the management of postoperative pain, that must be anticipated and multimodal, with the aim of preventing the establishment of a state of hyperalgesia, allowing more efficient management of pain, which also act at different levels of the nerve pathways pain, and allow the reduction of collateral requirements by reducing the dose.

A clinical test controlled, random was made and blind person. The aim of this study was to determine the efficacy of the combination of pregabalin and diclofenac used for analgesia in cholecystectomy laparoscopic. We studied a total of 43 patients, 15 received the combination of a random 300 milligrams (mg) of pregabalin and 75 mg of diclofenac (group 1), 14 received 300 mg of pregabalin plus placebo (group 2) and 14 received 75 mg diclofenac plus placebo (group 3). The outcome variables were number of rescue analgesics and diclofenac consumption at 24 hours, number of rescue analgesics, and tramadol consumption in 24 hours, time of first rescue analgesic, time interrescates, and monitoring schedule during 24 hours of pain via Visual Analog Scale (VAS) at rest and movement.

We did not found evidence that the diclofenac-pregabalin combination is more effective in controlling pain postoperatorio its pregabalin alone. However the combination group interrescates allowed a longer time and a higher percentage of effectiveness to 8 hours.

1.-INTRODUCCION

Se realizó un ensayo clínico controlado, aleatorio y ciego, cuyo objetivo fue determinar la eficacia de la combinación pregabalina-diclofenaco utilizada como analgesia anticipada en colecistectomía laparoscópica.

Al combinar pregabalina con diclofenaco se pretende:

- a) Obtener efecto aditivo
- b) Aumentar la eficacia en el control del dolor posquirúrgico.
- c) Disminuir la pregabalina a su dosis mínima de 150 mg
- d) Disminuir los efectos adversos relacionados con la pregabalina.

2. ANTECEDENTES

DEFINICIÓN DE DOLOR:

Dolor: esta definición fue hecha por Merskey en 1964 y acuñada por la asociación internacional para el estudio del dolor (I.A.S.P.), donde definen que el dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a una lesión hística real o potencial o bien descrita en términos de daño ^{1,2}

Según su fisiopatología el dolor puede ser nociceptivo o neuropático. El dolor nociceptivo se debe la activación y sensibilización de nociceptores periféricos, y el dolor neuropático se debe a lesión o alteración adquirida de las estructuras neurales periféricas o centrales.

Es de utilidad clínica dividir el dolor en agudo (debido a nocicepción) y crónico (en el que intervienen además factores psicológicos y conductuales). El dolor agudo es causado por estímulos dolorosos debido a lesiones o función anormal de músculos o vísceras, casi siempre es nociceptivo y permite detectar, localizar y limitar el daño tisular.

El dolor agudo puede ser somático o visceral. El dolor somático puede ser somático superficial que se produce en piel, tejido subcutáneo y mucosas; el cual suele ser localizado y se describe como punzante, quemante y pulsátil, y el somático profundo que se produce en tendones, músculos y articulaciones; el cual no es bien localizado y se describe como sordo o adolorimiento.

En el dolor agudo participan cuatro procesos fisiológicos: la transducción, la transmisión, la percepción y la modulación; las cuales se relacionan con estrés neuroendócrino.

PROCESOS NEUROMECHANICOS DEL DOLOR

TRANSDUCCIÓN

Proceso por el cual el estímulo dañino (químico, térmico, eléctrico, mecánico), provoca una actividad eléctrica, resultado de la activación de nociceptores cutáneos, en las terminaciones nerviosas sensoriales conduciendo un estado de decodificación. La activación de estos nociceptores se realiza por medio de la liberación de sustancias algogénicas hacia el espacio extracelular cercanos a éstos (potasio, hidrogeniones, histamina, serotonina, prostaglandinas, metabolitos del ácido araquidónico(en los tejidos); bradicinina (en el plasma) y la sustancia P (SP) en las terminaciones nerviosas) ^{2,3}

Receptores del dolor:

Hoy se sabe que todos los receptores del dolor son terminaciones nerviosas libres, ramificaciones distales de fibras o varios tipos diferentes de axones los cuales se clasifican dependiendo de su diámetro y grado de mielinización en **fibras A-beta, A-delta y C amielínicas** (que a este nivel han perdido su delgada capa de mielina). Allí se inicia la despolarización y la transmisión de los impulsos dolorosos hacia la médula. A mayor diámetro y grado de mielinización, mayores la velocidad de conducción

Dichas terminaciones nerviosas libres se encuentran distribuidas en las capas superficiales de la piel, así como en algunos tejidos internos, como periostio, las paredes arteriales, las superficies articulares y también en la hoz del cerebro y el tentorio dentro de la bóveda craneal. La mayoría de los demás tejidos profundos no tienen muchas terminaciones sensoriales al dolor y están poco inervados. ³.

Clasificación de los nociceptores de acuerdo a su umbral de excitabilidad:

Nociceptores de bajo y alto umbral

De estos nociceptores, el primero, pueden activarse por estímulos no dolorosos y su frecuencia de respuestas se incrementa cuando se alcanza la intensidad para producir dolor. El segundo, solo se activa cuando la intensidad del estímulo es suficientemente intensa para producir dolor.

Nociceptores “silentes o dormidos”⁴

Responden cuando se aplican sustancias químicas irritantes y hay inflamación circundante; aparecen como receptores de muy alto umbral, y sólo son disparados por estímulos de muy elevada energía algogénica, tales como la presión elevada en vejiga o en uréteres, con algún tipo de inflamación localizada.

Otro tipo de nociceptores “silentes”, está en las fibras aferentes de la pulpa dental, en donde su actividad especial puede estar relacionada con la liberación del Péptido Relacionado al Gen de la Calcitonina (PRGC), con funciones sobre el metabolismo del calcio en el diente o el hueso.

Después de una lesión se producen un estado de **hiperalgesia primaria y secundaria**, persistente en las aferentes, normales o silentes en un sistema de plasticidad dinámica en todos los frentes del Sistema Nervioso^{5,6,7}.

TRANSMISIÓN

Es la propagación del estímulo por las vías de conducción.

Sus componentes principales son:

- **Nervios sensitivos periféricos**, los cuales transmiten impulsos desde el sitio de la transducción hasta la médula espinal.

- **Red de neuronas** que ascienden desde la médula espinal al mesencéfalo y tálamo.
- **Conexiones** recíprocas entre el tálamo y la corteza cerebral.

Los impulsos nocivos son transportados por dos tipos de fibras nerviosas: las **A-delta**, las cuales están envueltas con una capa delgada de mielina y conducen los impulsos a velocidades relativamente rápidas (12-30 m/seg). Algunas fibras A delta responden principalmente a **energía mecánica** y sirven para localizar con certeza el sitio del daño, este evento es conocido como “**primer dolor**”, por alcanzar en primer lugar las neuronas medulares segmentarias y suprasegmentarias. Otras responden a estimulación **térmica o química**, en proporción al grado del trauma. Algunas fibras A-delta pueden ser de respuesta **polimodal**, las cuales disparan después de que se ha alcanzado un umbral elevado y que algún daño ocurre¹⁰.

A continuación aparece el “**segundo dolor**”, sensación que apenas de unas fracciones de tiempo después del dolor agudo inicial, que se atribuye a la transmisión de las **fibras C**, de tipo sordo, acompañado de disestesias en el sitio original del dolor.

MODULACIÓN

Con los trabajos de **Melzack y Wall** (1965) sobre la teoría de la compuerta sabíamos que la médula podía filtrar y modular la información nociceptiva. Posteriormente otros estudios, en particular los de Woolf (1983), mostraron que además de controlar la información dolorosa, la médula podía potencializar la respuesta ante un estímulo nociceptivo. Este fenómeno es conocido bajo el nombre de “**sensibilización central**” o “**wind up**”.

En la modulación del dolor, la médula espinal constituye el **primer relevo** a los estímulos que provienen de la periferia; su **segundo relevo**, es a nivel de la **sustancia reticular** y el **tálamo** y el **tercero**, la **zona límbica** y la **corteza somatosensorial**.

La información nociceptiva aferente hace su arribo a las **láminas de la médula espinal**, en las sinapsis en las neuronas medulares, que se han clasificado como: **Neuronas de Amplio Rango Dinámico (NARD) y Neuronas Nociceptivas Específicas (NNE)** ¹¹. Las **NARD** son aquellas que responden a estímulos no nocivos, aunque también pueden hacerlo ante estímulos nocivos, en tanto que las **NNE** sólo responden a estímulos nocivos.

En fibras de tipo III y IV, se puede apreciar que la estimulación repetida de intensidad nociva intermedia, sobre la pulpa dental de humanos voluntarios, produce el fenómeno de **“habituación” al dolor**, similar al observado en otros tipo de estímulos sensoriales (visuales o auditivos), en el que el órgano multiestimulado disminuye su actividad o amplitud de respuesta para volver a responder, una vez “deshabitado”, en la misma forma que lo hizo previamente ¹².

Los neuromediadores de las vías aferentes primarias son:

- Los aminoácidos excitadores encontrados en nivel medular después de un estímulo doloroso: **L-aspartato, L-homocisteína, L-glutamato**.
- Neuropéptidos: **Sustancia P y Neuroquininas (NK)** pertenecen a las familias de las taquiquininas ampliamente implicadas en la transmisión y en la modulación del dolor y el **péptido relacionado con el Gen de la Calcitonina**.

(3,14)

Receptores centrales:

Estos receptores actúan en el área sináptica, donde terminan las fibras C y A. propagan el mensaje de estas fibras a través de activar los receptores específicos, los cuales son:

- **Receptores NK1, NK2, NK3:** Receptores de las taquiquininas. La sustancia P posee una afinidad preferencial por el receptor NK1. Las neuroquininas A y B tienen afinidad por los receptores NK2 y NK3.

- Receptores **NMDA** (ácido N-metil-D-aspartato), cuya activación conduce a la producción del óxido nítrico dependiente de calcio.
- Receptores **AMPA**: (alfa-amino-3-hidroxi-5 metil-4-isoxazol-propionato) y **trans-ACPD** (1,3-trans-1-amino-ciclo-pentil-1,3-dicarboxilato), receptores que son sensibles al glutamato, responsables de la producción de diferentes mediadores intracelulares (incluido el ácido araquidónico) por intermedio de la fosfolipasa A2 (PLA2).^{3,14,15}

Así la hiperalgesia térmica ocurre por la activación de los receptores **NMDA** y a través del óxido nítrico.

La hiperalgesia mecánica requiere de la coactivación de los receptores de glutamato **AMPA** y ocurre por intermedio de los productos de la ciclooxigenasa, procedente del metabolismo del ácido araquidónico.

Estos receptores activados por las diferentes sustancias sufrirán estimulaciones repetidas de potencial bajo y participan en el fenómeno de sensibilización central de las neuronas del asta posterior de la médula. La suma de los potenciales lentos producirá progresivamente una despolarización de las neuronas medulares que se volverán cada vez más excitables, produciendo el fenómeno denominado **WIND-UP**. (Figura 1)

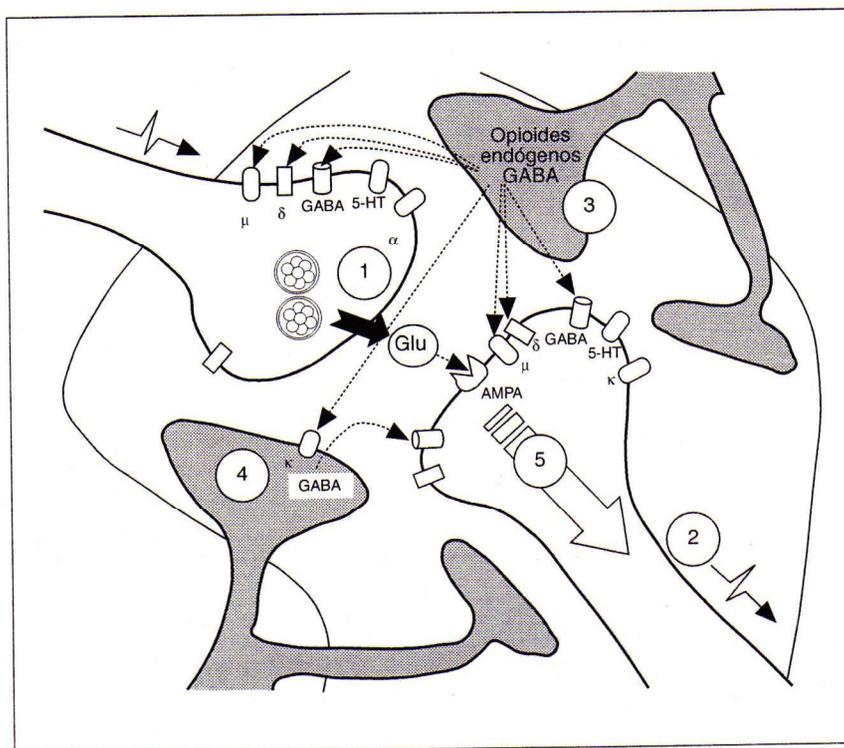


Figura 1. Modulación de la información nociceptiva en el asta dorsal de la médula. La flecha negra indica liberación y las flechas punteadas, unión a receptor (véase el texto para una explicación más completa). Glu: glutamato; 5-HT: receptor de serotonina; μ , δ , κ : receptores opioides; α : receptor adrenérgico; GABA: ácido gamma-aminobutírico; AMPA: receptor de glutamato; 1: liberación de glutamato; 2: transmisión a los centros superiores; 3: liberación de sustancias inhibitorias desde las vías ascendentes; 4: liberación de sustancias inhibitorias desde las interneuronas; 5: transmisión de la señal modulada al sistema nervioso central.

Tomado de Reumatol Clin. 2006;2 Supl 1: S5-9

Receptor NMDA:

Este es activado por un canal iónico habitualmente bloqueado por un ión magnesio. En estas condiciones, el L-glutamato y otros aminoácidos (AA) excitadores no pueden actuar sobre el receptor que permanece insensible a los signos dolorosos.

Ante la presencia de un bombardeo de potenciales lentos provenientes de la periferia, cada receptor NMDA se vuelve susceptible de ser activado.

La membrana es despolarizada por un neuropéptido y el bloqueador de magnesio salta. Los iones de sodio y calcio penetran, prolongando la despolarización. La entrada de calcio, incluso a baja cantidad, provoca la activación de un sistema enzimático intracelular por una proteína quinasa cuya acción mantienen la despolarización (2º mensajero)

Entre más activados sean los receptores NMDA, el asta posterior se vuelve más excitable y más sensible a los estímulos periféricos. ^{3,14,15}

La respuesta aditiva, con acumulación intracelular de cationes aumenta la expresión de genes (**C-fos**, **C-Jun**) y activación de las cascadas enzimáticas (fosfolipasas, sintetasa de óxido nítrico), todo lo cual contribuye a la amplificación de la respuesta de las neuronas de orden secundario del asta posterior. Este fenómeno puede explicar la hiperexcitación y la disminución del umbral del dolor. (Ver Figura 3)

Proteína G:

Localizada sobre la membrana post-sináptica. La proteína G está acoplada a diferentes receptores como las neuroquininas (NK1, NK2, NK3) y metabotrópico (glutamato) receptores ^{3,14,15}.

Su papel sería el de amplificar las señales dolorosas aferentes facilitando su paso por las membranas.

PERCEPCIÓN

La percepción, continúa en controversia, algunos autores han propuesto que el dolor es percibido más en el tálamo que a nivel cortical. Otros han encontrado evidencias del involucro cortical en la sensación dolorosa. Se ha descubierto la presencia de **NARD** y **NNE** en las capas intermedias de la corteza. Los campos receptivos de estas neuronas corticales nociceptivas estaban bien localizadas en áreas pequeñas, somatotópicamente apropiadas, de acuerdo a la extremidad contralateral. Las neuronas con frecuencia responden tanto a estímulos mecánicos fuertes, como a estímulos térmicos, y el estímulo térmico intenso, repetido, causó un aumento progresivo en las respuestas, quizás por sensibilización de los nociceptores térmicos cutáneos. ¹⁶

También se han registrado respuestas nociceptivas sobre la corteza somatosensorial secundaria (SII) y el área 7b, así como en el giro cingulado. ¹⁷

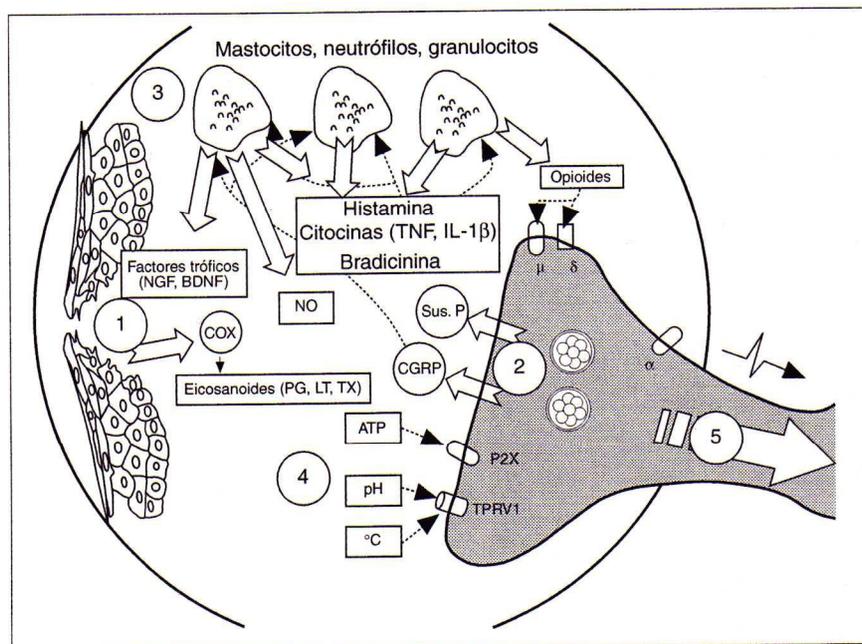
SENSIBILIZACIÓN

Woolf (1983) mostró que además de controlar la información dolorosa, la médula podía potencializar la respuesta ante un estímulo nociceptivo. Este fenómeno es conocido bajo el nombre de “**sensibilización central**” o “**wind up**”.

SENSIBILIZACION PERIFÉRICA (Figura 2)

- a. **Hiperalgnesia primaria:** Caracterizada por la presencia de un incremento elevado al dolor producido por **estímulos térmicos y mecánicos**. Ante este estímulo se **activan los nociceptores de mayor umbral** de la región y envían la información muy rápidamente a cerebro por las fibras C aferentes. Cuando el estímulo inicial es severo o prolongado se liberan sustancias proinflamatorias en el tejido lesionado, prostaglandinas, citoquinas (IL-1), al igual que un cierto número de factores humorales como la de la **sustancia P**, histamina, serotonina que activarán o sensibilizarán los receptores del dolor en el punto de lesión.³
- b. **Hiperalgnesia secundaria:** Se caracteriza por un dolor evocado solo por **estímulos mecánicos**. La gran cantidad de mediadores químicos (sopa inflamatoria), **reduce el umbral** de sensibilidad y **augmenta la excitabilidad** de las terminaciones nerviosas vecinas, este proceso crea un **estado de hiperalgnesia** que se extiende cada vez más a las regiones no implicadas por el estímulo nociceptivo inicial. Así los estímulos que normalmente son pocos o no dolorosos, desencadenarán por lo general dolor por un efecto de alteración de la respuesta de los receptores situados sobre las fibras aferentes que se han vuelto sensibles a estímulos de baja intensidad como el **tacto**, por lo tanto todo aquello que genere dolor en un sitio lejano a donde se origino el daño se conoce como hiperalgnesia secundaria.³

Figura 2. Sensibilización periférica en situaciones de dolor crónico. Las flechas blancas indican liberación y las punteadas, unión a receptor (véase el texto para una explicación más completa). NGF: factor de crecimiento nervioso; BDNF: factor nervioso derivado del cerebro; COX: ciclooxigenasa; NO: óxido nítrico; Sust. P: sustancia P; CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina; TNF: factor de necrosis tumoral; IL-1 β : interleucina 1 β ; ATP: adenosintrifosfato; μ , δ : receptores opioides; PG: prostaglandinas; LT: leucotrienos; TX: tromboxanos; P2X: receptor de ATP; TPRV1: receptor vanilloide; 1: la lesión origina el envío de información al asta dorsal; 2: liberación de sustancia P y CGRP; 3: liberación de sustancias pronociceptivas e inflamatorias desde los mastocitos y los neutrófilos; 4: activación de los receptores vanilloides y sensibles a ATP; 5: transmisión de la señal amplificada al sistema nervioso central.



Tomado de Reumatol Clin. 2006;2 Supl 1: S5-9

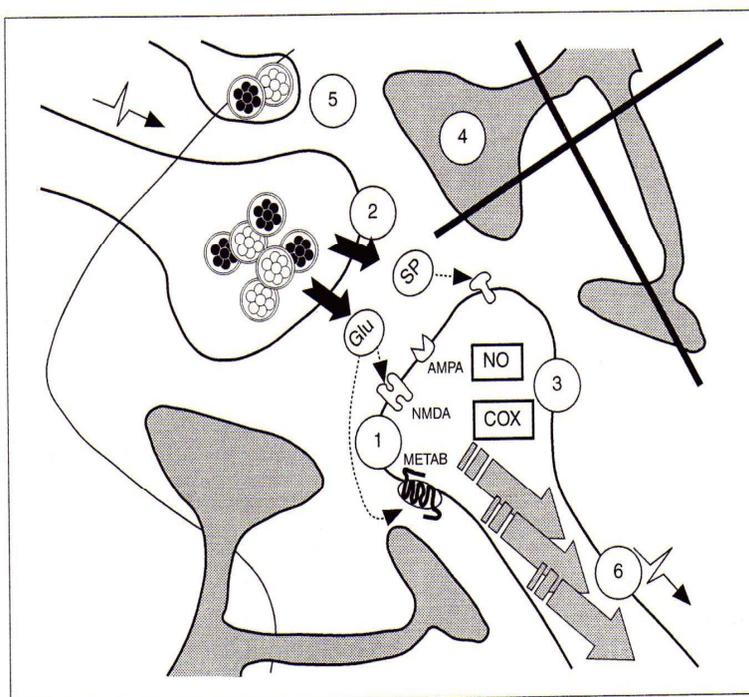
SENSIBILIZACIÓN CENTRAL: (Figura 3)

Se caracteriza por una disminución del umbral, una respuesta elevada a estímulos supra-umbrales con actividad espontánea.

El resultado de un incremento en las señales enviadas en estados neuropáticos, produce un elevado **estado patológico de respuestas**, sensibilizando a los **mecano-termoreceptores**, fenómeno llamado **sensibilización central**. Se induce o desencadena por estímulos nociceptivos intensos y prolongados conducidos por las fibras aferentes desde la periferia al asta posterior de la médula.

Estas vías aferentes, fibras C y A delta, tienen la capacidad de inducir potenciales sinápticos lentos en las neuronas del asta dorsal. Estos potenciales débiles repetidos, a los cuales se ajustan los neuromedadores, van a contribuir a la **despolarización prolongada** de las neuronas medulares y al paso del mensaje doloroso y a su integración a nivel cerebral. Este fenómeno se conoce como **sensibilización central**.³

Figura 3. Sensibilización central en el asta dorsal de la médula en situaciones de dolor crónico. Las flechas blancas indican liberación y las punteadas, unión a receptor (véase el texto para una explicación más completa). COX: ciclooxigenasa; NO: óxido nítrico; SP: sustancia P; Glu: glutamato; NMDA: receptor de glutamato; METAB: receptor de glutamato; 1: liberación de glutamato y unión a receptores específicos (NMDA y METAB); 2: liberación de sustancia P; 3: liberación de sustancias pronociceptivas (NO, COX); 4: inhibición de las vías moduladoras centrales; 5: desarrollo de nuevas colaterales axónicas; 6: transmisión de la señal amplificada al sistema nervioso central.



Tomado de Reumatol Clin. 2006;2 Supl 1: S5-9

La lesión de un nervio periférico, el que se torna de espontáneamente activo en mecánicamente sensitivo a neuromoduladores, como la noradrenalina; originándose una extensa reorganización llamada **neuroplasticidad**.¹⁸

La lesión de las vías nerviosas produce cambios en la nocicepción, pudiendo evocarse el dolor con una respuesta que no responde al estímulo (**alodinia**) o dolor de intensidad aumentada (**hiperalgesia**), ambos pueden provocarse por la sensibilización de los receptores periféricos, como por la excitabilidad de las neuronas centrales.¹⁹

Los **protooncogénes**, llamados Immediate Early Genes (IEGs), tienen importancia fundamental en la neuroplasticidad, estos genes se vuelven activos rápidamente (minutos), cuando la célula se expone a estímulos iónicos Ca^{++} , hormonales o humorales, a aminoácidos excitatorios (AE), neuropéptidos o proteinquinasa C activada (PKC).²⁰

Los protooncogenes son la versión espacial y temporal de los oncogenes, experimentalmente se han podido evidenciar después de la estimulación aguda, de los nociceptores periféricos, de la lesión de nervios periféricos o las lesiones inflamatorias articulares y las lesiones subcutáneas. Dos son los protooncogenes más estudiados, **C-Fos y C-Jun**.¹⁹

La proteína **Fos**, sintetizada a partir de la expresión de los protooncogenes, C-fos es una nucleoproteína con funciones reguladoras sobre los genes de la neurona (Genes maestros). El fos sería un tercer mensajero que permitiría la codificación genética de un modelo, alterando el aumento y la capacidad de respuesta de las neuronas del cuerno dorsal.²⁰

El C-fos está relacionado con el control de la transcripción de los genes de dinorfina y encefalina; y su expresión después de una estimulación nociva es un aumento de la síntesis de dinorfinas y probablemente de encefalinas. Las encefalinas y otros agonistas opiáceos delta producen efectos inhibitorios o antinociceptivos, disminuyendo la neuroplasticidad medular (Up-regulation), Wind up y la hiperalgesia.²¹

Las dinorfinas producen una acción dual, por un lado efectos excitatorios directos sobre las neuronas de proyección espinal, además de producir inhibición mediante un mecanismo de retroalimentación negativo sobre neuronas que contienen dinorfinas, por eso se ha dicho que la dinorfina puede tener efectos complejos sobre la plasticidad neuronal y la hiperalgesia en varios sentidos.

Características de la sensibilización central:

Durante la sensibilización central se puede encontrar:

1. Aumento espontáneo en el impulso de las descargas
2. Aumento en la capacidad de respuesta a los estímulos nocivos, hiperalgesia, y a los estímulos no nocivos, alodinia.

3. La expansión de los campos receptivos de las neuronas nociceptivas del cuerno dorsal de la médula espinal.

FENÓMENO DE WIND UP

Si el estímulo continua, se inicia una serie de fenómenos de comienzo lento, pero de larga duración (LPT long term potentiation) que consisten en aumento de la excitabilidad de las neuronas que proyectan al cerebro o que intervienen en circuitos locales reflejos (segmentarios y suprasegmentarios), este aumento de la excitabilidad se extiende y propaga paulatinamente, llegando a ser tal que las neuronas que anteriormente no respondían a estímulos de baja intensidad, ahora lo hacen (up-regulation).

Se ha comprobado que la excitación y estimulación de las fibras C, además de su efecto estimulante directo (**fase I**), induce un estado de facilitación central (**fase 2**), en el cual las células de amplio rango dinámico (**NARD**) de la médula dorsal, muestra una descarga exagerada para un determinado nivel de impulsos de las fibras C, recibiendo el nombre de **wind up**.^{22,23}

La estimulación periférica repetida da como resultado un progresivo aumento de la respuesta de las neuronas del asta dorsal de la médula espinal (wind up) y una descarga continua después del estímulo, pudiendo durar un tiempo prolongado, de otra manera es como si las neuronas del cuerpo dorsal se extendieran.

Se ha descrito que hasta 12 o 14 días después de cortado un nervio periférico, los estímulos inducidos en la parte central de la terminación nerviosa **evoca una respuesta nociceptiva prolongada, comparada con la de un nervio intacto**.

Los estudios de Dikenson con evidencias anatómicas como neuroquímicas y de estimulación comprobaron que:

1. Los aminoácidos excitatorios como el glutamato están presentes en los procesos de la fibra C y sus terminales en las astas posteriores.

2. En la médula espinal el glutamato está presente en mayor cantidad, en las áreas sensoriales del cuerno dorsal.
3. Que la estimulación de las fibras aferentes nociceptivas en la periferia pueden determinar la liberación conjunta de péptidos y aminoácidos excitatorios en la médula espinal.^{23,24}

Diferencias entre wind up e Hiperalgnesia:

Diferencias: el WIND UP ocurre en un periodo de segundos posterior a la estimulación, mientras que la hiperalgnesia, se desarrolla en un periodo de minutos, horas o días después de la estimulación. En la hiperalgnesia, la activación del receptor NMDA produce cambios intracelulares, translocación de la proteincinasa C y activación de la producción de óxido nítrico (ON) mientras que en el WIND UP, no se precisa si ocurren estos cambios.²⁵

Los opiáceos administrados antes del estímulo nocivo bloquean las fases I y II, mientras que si se administran inmediatamente después del estímulo, bloquean sólo la fase II. Los antagonistas del receptor NMDA (MK801, dextrometorfan, PCP, SKF 10.047 y Ketamina) no bloquean al inicio el proceso, proviniendo la fase II o WIND UP, sino de los analgésicos no opioides y los anestésicos locales muestran clara evidencia de actuar sobre la segunda fase.

Descargas de las fibras C determinan la liberación a nivel de la médula de glutamato y sustancia P, además de otros mediadores, provocan un aumento intracelular K^{++} , de Araquidonato y aumentando la liberación de los Prostanoides, que excitan a las neuronas locales.

Entre más tiempo dure el estímulo nocivo, mayor extensión de la lesión, y entre más modificación sufre la vía primaria nociceptiva, mayores son los cambios que se producen en la organización y sensibilidad de las neuronas (sensorial primaria, asta posterior y centros superiores); es decir, se produce un grado mayor de neuroplasticidad.²⁵

Los cambios en la forma de procesar la información aparecen en 3 fases:

- **Fase rápida:** dura segundos, en ella están involucrados los sistemas propios de los mecanismos de compuerta.
- **Fase lenta:** puede durar minutos u horas, observándose variaciones en la sensibilidad neuronal, esto genera un cambio en el campo receptivo, la facilitación de los reflejos, los cambios en la relación entre la modalidad de estímulo y sensación.
- **Fase prolongada:** puede durar días o meses, se producen cambios crónicos que con el tiempo aparecen acompañados de la sensibilidad somatotrópica, son observadas principalmente cuando hay lesiones de raíces dorsales o nervios periféricos.

SISTEMA DE MODULACIÓN DESCENDENTE

El sistema nervioso central contiene poderosos circuitos descendentes que suprimen los estímulos dolorosos. En humanos, puede existir un sistema semejante y se ha informado que la estimulación de la sustancia gris periventricular próxima a la periacueductal puede aliviar el dolor crónico, esta vía descendente, importante para la analgesia parece hacer sinapsis en los núcleos del **Rafe Magno** de la línea media del bulbo raquídeo, a su vez, las neuronas del rafe se proyectan a la médula espinal donde se inhiben las respuestas nociceptoras de las neuronas del asta posterior.

Existe además una vía inhibitoria separada que desciende desde el **Locus Caeruleus** de la protuberancia y también terminan directamente en el asta posterior.

³ Muchas neuronas del rafe bulbar que terminan en el asta posterior liberan **serotonina** y las que descienden del locus caeruleus producen **Norepinefrina (NE)**. La serotonina excita a las interneuronas de la médula espinal que utilizan opiáceos como su neurotransmisor y son inhibitorias. Por contraste la inhibición de las respuestas nociceptivas en las neuronas del asta posterior producida por la NE no depende de los opiáceos. Por otro lado, la acción inhibitoria de ambas vías descendentes requiere que la actividad del **GABA** en las astas posteriores sea

normal, lo cual indica que la relación directa entre las vías descendentes inhibitorias del dolor y las vías gabaérgicas.³

DOLOR POR CIRUGIA

En Estados Unidos se realizan 175 millones de procedimientos quirúrgicos al año, de estos el 75 % tienen dolor posterior al procedimiento, una tercera parte refiere dolor moderado a severo después de una semana del procedimiento, y solo 10 % de estos últimos reciben analgésicos. También se reporta que más de una tercera parte de los reingresos hospitalarios son por dolor.²⁶

Se ha reportado que en las primeras 24 horas después de un procedimiento quirúrgico 40% de los pacientes presentan dolor en algún momento del postoperatorio; siendo en promedio de una intensidad de 6 del máximo en la “Escala Visual Análoga” de percepción al dolor (EVA).²⁷

El dolor postoperatorio es atribuido a dos mecanismos principales el corte directo de los tejidos y la inflamación. El tejido dañado produce dos fases de entrada sensorial, la primera es asociada con el estímulo al tejido dañado durante la cirugía. El segundo es resultado de la reacción inflamatoria que genera sustancias químicas que estimulan directamente fibras aferentes. Esta fase de entrada sensorial puede ocurrir durante el periodo postoperatorio.²⁸

La cirugía representa una forma de daño premeditado para el cuerpo que provoca cambios en el sistema nervioso central y periférico. Los procesos físicos de incisión, tracción y corte estimulan fibras nerviosas y nociceptores específicos. El umbral de activación y la actividad de estos receptores es modificada por mediadores químicos de la inflamación y aminas simpaticomiméticas relacionadas con la respuesta al estrés quirúrgico.²⁸

Tanto la sensibilización periférica como la central tienen un papel importante en la generación del dolor postoperatorio. Las fibras A- α y A- δ pueden inducir entrada nociceptiva al SNC cuando ocurre sensibilización periférica. En el SNC esta transmisión de impulsos desde tejido dañado conlleva a un estado de sensibilización en la respuesta del SNC.²⁸ A su vez se ha observado que un manejo deficiente del dolor puede ser causa de dolor crónico persistente después de una cirugía. Receptores como los NMDA pueden ser fundamentales para el desarrollo del dolor crónico después de una lesión aguda, aunque otros como la sP y la proteincinasa C- γ pueden intervenir en la sensibilización de la médula espinal y en el dolor crónico.²⁹

En la actualidad, la colecistectomía laparoscópica se considera el procedimiento de elección en el manejo de la coleditiasis sintomática. Se ha propuesto que el neumoperitoneo en la cirugía laparoscópica incrementa el dolor posquirúrgico y produce efectos fisiológicos adversos en algunos pacientes.

En Estados Unidos se realizan más de 20 millones de cirugías por año y el 77% de los adultos tienen dolor después de la cirugía y de estos el 80% es de moderada a severa intensidad. El daño tisular provocado por la cirugía, activa múltiples procesos en la periferia, en el asta dorsal de la médula espinal y en el cerebro, aumentando la percepción al dolor ante mínimos estímulos.

EVALUACION DE DOLOR QUIRÚRGICO

La cuantificación confiable de la intensidad del dolor ayuda a determinar la terapéutica y evaluar la eficacia del tratamiento. Sin embargo esto es un reto, porque el dolor es una experiencia subjetiva influida por variables psicológicas y culturales.

El dolor puede describirse en términos de destrucción tisular o reacción corporal o emocional. Las escalas descriptivas de dolor como leve, moderado y severo o escalas verbales numéricas son discontinuas y en general insatisfactorias.³¹

Factores observables como variables fisiológicas en la valoración del dolor (pulso, frecuencia respiratoria, presión arterial), requiere la necesidad de un observador que supervise de forma permanente a los pacientes, estas variables suelen no ser del todo específicas.^{31, 32}

La Escala Visual Análoga (EVA) es un método subjetivo de autoevaluación del dolor, su evaluación consiste en trazar una línea horizontal de 10 centímetros (cm) marcadas por las expresiones “sin dolor” en un extremo y el “peor dolor imaginable” en el otro. Al paciente se le pide que indique sobre la línea donde se encuentra la intensidad de su dolor. La distancia desde “sin dolor” hasta la marca numérica que indica el paciente cuantifica su dolor. EL EVA es un método simple, eficiente y muy poco intrusivo, que se correlaciona bien con otros métodos confiables. Por desgracia, el EVA asume que el dolor es unidireccional, debido a que describe intensidad pero no calidad.^{31, 32,}

El McGill Pain Questionnaire (MPQ) es un método de evaluación multidimensional que consiste en una lista de palabras que describen síntomas. Este cuestionario intenta definir al dolor en tres dimensiones principales: 1) sensitivo-discriminativo (vía nociceptiva), 2) motivacional-afectivo (estructuras reticular y límbica) y 3) cognoscitivo-evaluador (corteza cerebral). Contiene 20 conjuntos de palabras descriptivas que a su vez están integrados en cuatro grandes grupos 1) 10 sensitivas, 2) 5 afectivas, 3) una evaluativa, 4) cuatro diversas. El paciente selecciona los conjuntos que se aplican a su dolor y circula las palabras de cada conjunto que mejor describen su dolor. Las palabras de cada clase tienen una jerarquía dependiendo de la intensidad del dolor. En ese sentido, se construye un índice del grado de dolor derivado de las palabras escogidas y la puntuación también puede analizarse en cada dimensión.^{31, 32,}

El MPQ es confiable y puede realizarse en 5 a 15 minutos. Mas importante aún es que la selección de las palabras descriptivas que caracterizan al dolor se correlaciona con síndromes dolorosos, por tanto, puede ser útil desde un punto de

vista diagnóstico. Por desgracia altos niveles de ansiedad y alteraciones psicológicas pueden oscurecer la capacidad discriminadora del MPQ.³²

El dolor como experiencia subjetiva es de difícil evaluación. Pese a esta limitación, la valoración debe realizarse de forma sistemática. Los métodos subjetivos o de autovaloración son preferibles a los observacionales, debido a que médicos y enfermeras coinciden en subestimar el dolor. El dolor debe valorarse en situaciones de reposo y en condiciones dinámicas (tos, movimiento), asistido por una enfermera y con constancia documentada, sea cual sea el método empleado.³³

TRATAMIENTO DEL DOLOR QUIRÚRGICO

Existe un número considerable de fármacos que a través de mecanismos diversos alivian el dolor, sin embargo, tradicionalmente sólo se consideran como tales a los medicamentos que pertenecen a alguno de los siguientes grupos 1) analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) cuyo prototipo es el ácido acetilsalicílico y 2) analgésicos opiodes, que por su acción sobre los receptores endorfinérgicos (opiodes) se clasifican en agonistas (morfina) y en agonistas-antagonistas (nalbufina).^{34, 35, 36, 37}

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINEs)

A los AINES se les considera como analgésicos periféricos ligados a un proceso inflamatorio. Son muy efectivos para aliviar el dolor de baja a moderada intensidad. Su sitio de acción principal es donde se genera el estímulo doloroso y sus propiedades farmacológicas dependen de su capacidad para inhibir la enzima ciclooxigenasa (COX) y en consecuencia, la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos.

Las prostaglandinas producto del daño tisular (inflamación), sensibiliza los receptores del dolor a la estimulación mecánica y a la estimulación química de numerosos productos endógenos con propiedades analgésicas (sustancia P, serotonina, bradicinina, histamina). La inhibición de su síntesis impide este efecto sensibilizante y en consecuencia, la sensación de dolor. Se han identificado dos isoformas de COX la COX₁ que tiene una función homeostática y la COX₂ que es inducida durante la inflamación y tiende a facilitar la respuesta inflamatoria; la mayoría de los AINEs inhiben ambas isoenzimas. Se han desarrollado fármacos de acción más selectiva sobre la COX₂ (celecoxib) con reacciones adversas menores, particularmente gastrointestinales.

El descubrimiento de una variante COX₃ puede representar un mecanismo primario central por el que el paracetamol disminuye el dolor y la fiebre. Desde el punto de vista tradicional se consideraban a los AINES como agentes de acción periférica, también pueden ejercer sus efectos a través de la COX espinal, con efecto sobre la sensibilización central.³⁵

Los AINEs se absorben con rapidez en el estómago y en la porción superior del intestino delgado, lo que origina una concentración plasmática alta en 1 a 2 horas. Su unión a proteínas plasmáticas es moderada y su distribución es amplia. Se metabolizan principalmente en el hígado y el fármaco original y sus metabolitos se eliminan en la orina. La alcalinización de la orina aumenta su eliminación.

Los AINEs tienen en común varios efectos indeseables, las más importantes y frecuentes, especialmente cuando se administran de manera crónica o en altas dosis, son: irritación de la mucosa gastrointestinal, propensión a ulceraciones y sangrado gastrointestinal. El daño tisular producido se debe a una acción irritante local y a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, ya que estos productos endógenos tienen la función de inhibir la secreción ácida gástrica en el estómago y promover la secreción de moco citoprotector en el intestino.

Los efectos colaterales que dependen de la inhibición de prostaglandinas incluyen: inhibición de la agregación plaquetaria, inhibición de la motilidad uterina y cambios en la función renal. Además, estimula la retención de sodio y agua al disminuir la inhibición de la resorción de cloruro inducida por las prostaglandinas y la acción de la hormona antidiurética. Pueden producir lesión renal y todos pueden provocar reacciones de hipersensibilidad.

Los AINEs más comúnmente utilizados son los acetatos (diclofenaco), los propianatos (ketorolco) y los oxicamos (piroxicam). La razón fundamental para utilizar AINEs consiste en que su efecto analgésico y antiinflamatorio es, por lo menos, equivalente al de la aspirina, pero con menor toxicidad gastrointestinal y menor número de dosis.

El ibuprofeno ha sido descrito como el medicamento más seguro, pero probablemente el menos efectivo. La indometacina es un AINE potente, pero tiene mayor incidencia de efectos secundarios que otros AINEs recientes. El diclofenaco tiene una incidencia menor de toxicidad gastrointestinal y no ocasiona efecto significativo sobre los anticoagulantes, los hipoglucemiantes o la función plaquetaria; el metabolismo no se altera por la insuficiencia renal o hepática o por la edad avanzada. El ketorolaco oral no tiene ventaja sobre otros AINEs y suele tener más toxicidad gastrointestinal y renal.³⁶

OPIODES

Se definen como analgésicos opiodes a los fármacos que tienen efectos similares a los de la morfina. Los analgésicos opiodes ejercen sus efectos y reacciones secundarias por interacción de los receptores de opiodes en el cerebro y la médula espinal. Normalmente, estos receptores interactúan con una variedad de sustancias opiodes endógenas que incluyen endorfinas y encefalinas. Hay diferentes tipos de receptores de opiodes que incluyen mu, delta y kappa. La analgesia es principalmente mediada por los receptores mu que también son responsable de los

efectos de depresión respiratoria, reducción de la motilidad gastrointestinal, miosis, euforia y dependencia física. El receptor kappa media en cierta medida analgesia, así como disforia y efectos simpaticomiméticos.

Los analgésicos opiodes, ya sea naturales o sintéticos, pueden clasificarse de acuerdo a su potencia en opiodes para dolor leve a moderado y para dolor severo y por su acción agonista, antagonista o mixtos.

El tramadol es un análogo sintético de la codeína, efectivo contra el dolor leve a moderado. Ejerce una doble acción: es un agonista opiáceo e inhibe la reentrada presináptica de noradrenalina y serotonina, las cuales pueden activar las vías inhibitorias descendentes. Los efectos secundarios son leves y se informa que causa menor constipación, menor depresión respiratoria y menor tolerancia que otros fármacos equivalentes. Tiene una vida media de 6 horas y su dosis recomendada es de 50 a 100 mg cada 4 a 6 horas (h). 80 mg intramuscular de tramadol equivalen a 30 mg de morfina.³⁶

ADYUVANTES

Existe un número importante de pacientes que no responden de manera adecuada a la sola administración de AINEs o de opiodes; es por lo tanto necesario administrar fármacos con otros tipos de efecto analgésicos llamados adyuvantes. Este tipo de fármacos se pueden dividir en varias categorías que incluyen estimulantes del sistema nervioso central, antidepresivos, anti-psicóticos, ansiolíticos, anticolvulsivantes, relajantes musculares, espasmolíticos, antihistamínicos y antiarrítmicos.

Los anticolvulsivantes son un grupo heterogéneo de sustancias que solo tienen en común su capacidad para suprimir convulsiones. Existe una gran similitud

entre los mecanismos fisiopatológicos y bioquímicos observados tanto en la epilepsia como en el dolor neuropático. Se ha observado la existencia de una similitud entre el fenómeno de sumación temporal documentada en las neuronas del asta dorsal en modelos animales de dolor neuropático, y los fenómenos de hiper-excitabilidad en las neuronas del hipocampo en la epilepsia; ambos parecen ser secundarios a la activación de receptores NMDA.³⁴

El mecanismo de acción de los anticonvulsivantes tiene implicaciones precisas sobre la modulación central del dolor postoperatorio (bloqueo de canales de sodio, calcio y supresión de la relación de glutamato y su acción sobre los receptores NMDA/AMPA), sin embargo la contribución substancial del fenómeno de inflamación del tejido periférico es un determinante de la patogénesis del dolor posquirúrgico.^{37,38}

ANALGESIA ANTICIPADA

El objetivo de analgesia preventiva es reducir la magnitud y duración del dolor postoperatorio, fue implantado en 1983 por Wolf el cual evidencia un componente central de hipersensibilidad al dolor posquirúrgico en estudios experimentales. El desarrollo de sensibilización central se produce después de la incisión quirúrgica y da lugar a la amplificación del dolor postoperatorio.³⁹

La definición de analgesia anticipada contribuye a la pregunta de si dicha analgesia es clínicamente relevante. Esta definición comprende aquellos tratamientos que se administran antes de la incisión quirúrgica, que previene el establecimiento de sensibilización central que se originó solo de la lesión incisional (es decir en el periodo intraoperatorio), o que impide la sensibilización central resultado de las lesiones por incisión e inflamación (es decir en los periodos preoperatorio y postoperatorio).^{39, 40, 41}

El máximo beneficio clínico se observa cuando se logra un bloqueo completo del estímulo nocivo con extensión del mismo en todo el periodo perioperatorio. Al prevenir la sensibilización central, la analgesia anticipada junto con las intervenciones analgésicas intensivas multimodales, pueden disminuir el dolor agudo postoperatorio y un posible dolor crónico resultado de un manejo deficiente del dolor posquirúrgico.^{39, 42}

El tratamiento anticipado del dolor puede ser directamente en la periferia a nivel de la entrada de los axones sensoriales, en las neuronas centrales por el uso de antiinflamatorios no esteroideos, anestesia local y opiodes, solos o en combinación; aplicados continuamente o intermitentemente. Recientemente se han estudiado nuevas drogas que bloquean la transmisión de aminoácidos excitatorios que inducen sensibilización central en la médula espinal (gabapentina y pregabalina), y de esta forma promueven un tratamiento más directo de la hiperexcitabilidad sensorial inducida por el daño a los tejidos.⁴⁰

PREGABALINA

La gabapentina fue introducida para el tratamiento de la epilepsia en 1990, y más recientemente la pregabalina, son un análogo estructural del GABA; neuropéptido inhibidor de la transmisión nerviosa en el Sistema Nervioso Central (SNC). Se describe como ácido (1-aminometil) ciclohexanoacético cuya fórmula molecular es $C_9H_{17}NO_2$. Es un anticolinérgico que se utiliza con excelentes resultados en el dolor neuropático.

El sitio de acción de la pregabalina se ha identificado sobre las subunidades alfa-2-delta de los canales del calcio dependientes de voltaje (VDCC) de umbral alto, sobre todo de tipo N y P/Q presinápticos en el asta dorsal de la médula espinal. La pregabalina inhibe la afluencia de calcio sobre el botón terminal y sobre las vesículas presinápticas, bloqueando así la liberación de neurotransmisores excitatorios; sobre todo glutamato.^{37, 43}

Los VDCC tienen dos funciones principales, la función primaria es traducir la señal eléctrica del potencial de acción en una señal intracelular (elevación del calcio), la otra es una función eléctrica, la entrada de calcio con carga positiva ayuda a la despolarización celular. Existen dos tipos de VDCC los que se activan a bajo voltaje o de tipo T (canales de umbral bajo) y los que requieren mayor despolarización para abrirse (canales de umbral alto). Dentro de estos últimos se encuentran los de tipo L que se encuentran en el músculo liso vascular y los de tipo N, P y Q que se encuentran en las neuronas y en las células neuroendócrinas, donde en conjunto proporcionan la entrada de calcio el cual dispara la liberación de vesículas sinápticas de las terminaciones nerviosas. ⁴⁴

La pregabalina disminuye el ión potasio en la neocorteza e hipocampo, además se ha reportado que puede producir hiperpolarización por apertura de canales de potasio para producir antinocicepción periférica; lo cual fue observado en la prueba de formalina en ratas ⁴³. También se ha observado que la pregabalina activa el sistema noradrenérgico descendente produciendo analgésica vía espinal por estimulación de los receptores alfa 2 adrenérgicos. ⁴⁵

La Pregabalina es una sustancia cristalina blanca soluble en agua, con un peso molecular de 171.34 y a pH fisiológico se encuentra altamente ionizado, cuenta con 2 valores de pKa de 3.68 y 10.70 siendo estable a temperatura ambiente. Existe solo en preparación oral y se absorbe en el intestino delgado por una combinación de difusión y transporte facilitado el cual tiene un mecanismo saturable aun desconocido. Debido a este transporte saturable, la biodisponibilidad de pregabalina varía inversamente a la dosis.

El pico plasmático máximo (Cmax) es alcanzado de 3 a 3.2 horas después de la ingestión de una dosis única de 75 mg. Su farmacocinética no es afectada por la administración repetida y las concentraciones plasmáticas en estado estable pueden ser predichas con base a los datos obtenidos con dosis únicas. La vida media de eliminación es entre 4.8 y 8.7 horas.

En humanos no se metaboliza y es eliminado sin cambios en orina. La falla renal disminuye la eliminación de pregabalina. La pregabalina no se fija a proteínas plasmáticas y tiene un volumen de distribución de 57.7 litros. Su eliminación es renal y no hay evidencia de metabolismo en el humano. La constante de la velocidad de eliminación, la aclaramiento plasmático y la aclaramiento renal de pregabalina es directamente proporcional a la depuración de creatinina.

No se ha comprobado interacción con otras drogas anticonvulsivantes. La cimetidina disminuye la aclaramiento en casi 12% al disminuir la tasa de filtración glomerular. Los antiácidos reducen la biodisponibilidad de pregabalina en casi 20% cuando se toman concomitantemente.

Las reacciones adversas en estudios clínicos controlados del tratamiento con pregabalina se presentaron en menos del 1%; siendo los principales síntomas adversos somnolencia, mareo, ataxia, fatiga, nistagmo, cefalea, temblor, náuseas, diplopía. Las reacciones adversas se presentaron sobre todo en tratamientos a largo plazo. La discontinuación brusca en epilépticos puede precipitar estatus epiléptico.

Su utilidad en el tratamiento del dolor fue mostrada en estudios preclínicos en modelos animales, que mostraron el efecto de la gabapentina o pregabalina sobre signos de dolor neuropático tales como hiperalgesia y alodinia. Posteriormente estudios en humanos placebo-controlados doble ciego reportan la eficacia de la pregabalina y gabapentina en el tratamiento del dolor neuropático sobre todo en la neuralgia postherpética y en la neuropatía diabética.^{43, 45}

Su utilidad en el tratamiento del dolor agudo se observó en un inicio en estudios preclínicos en modelos animales de dolor agudo, que indicaron un papel importante de la gabapentina en la reducción del dolor por daño incisional en la modalidad de analgesia anticipada.^{37, 46, 47} En humanos los primeros estudios de fase 1 y 2 revelaron que dosis únicas de 1200 mg de gabapentina o 300 mg de

pregabalina previos a la cirugía, tienen efectos analgésicos al estímulo nociceptivo sobre tejido previamente inflamado.⁴⁸ De igual forma se observó que dosis únicas de 600 mg de gabapentina fueron eficaces usando la prueba de presión de calor³⁷

Reporte de estudios clínicos sobre pregabalina utilizada como analgesia anticipada en la prevención del dolor postoperatorio dan indicios sobre su eficacia. Una de las primeras evidencias demuestra que 300 mg administrados antes y por 2 días posteriores a la cirugía se asocia con una disminución significativa de los requerimientos de analgesia epidural controlada por el paciente, obteniendo además un aumento en el riesgo de somnolencia. También reducciones significativas en los requerimientos analgésicos en 24 horas fueron encontrados en cirugía por histerectomía abdominal, cirugía de columna, histerectomía vaginal, mastectomía radical y colecistectomía laparoscópica.⁴⁸⁻⁵⁵ De igual forma dosis de 1200 mg de gabapentina 1 hora antes de cirugía de senos paranasales y rinoplastía bajo anestesia regional mostraron asociación con reducción de la escala del dolor y del consumo de analgésicos postoperatorios.

Las dosis reportadas de gabapentina en estudios previos varían desde 1200 a 1800 mg o 300 mg de pregabalina en dosis únicas; reportando incidencia considerable de efectos adversos como somnolencia y convulsiones. Se reporta en un estudio controlado multicéntrico la utilización de 300 mg de gabapentina en dosis única como analgesia anticipada en colecistectomía laparoscópica, reportando también alta incidencia de náuseas, vómito y sedación.⁵¹

DICLOFENACO

El diclofenaco es un derivado del ácido fenilacético utilizado como antirreumático, es un antiinflamatorio con acción analgésica, pertenece a la clase de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) los cuales tienen como mecanismo de acción inhibir la ciclooxigenasa I y II y disminuye la producción de prostaglandinas E₂ (PGE₂) que desencadena el dolor inflamatorio.

Mecanismos moleculares a nivel de médula espinal sugieren que la PGE₂ puede actuar pre-sinápticamente para incrementar la regulación de glutamato desde fibras C aferentes primarias, y post-sinápticamente para excitar directamente a las neuronas del asta dorsal. Estos efectos promueven el desarrollo y mantenimiento de la sensibilización central. Lo anterior indica que los AINEs actúan de forma central y periférica inhibiendo la síntesis de PGE₂ para producir antihiperalgnesia y reducción de la inflamación.^{56, 57}

Su presentación intravenosa es a base de diclofenaco sódico, se presenta en solución inyectable de 75 mg en ampollitas de 3 mililitros. A los 20 minutos de la administración intramuscular de 75 mg se alcanza un pico de concentración plasmática de 2.5 mg/ml; estas concentraciones plasmáticas son directamente proporcionales a la dosis. Se metaboliza en casi la mitad durante su primer paso por el hígado cuando se aplica en forma rectal u oral. Se fija en un 99.7 % a las proteínas séricas (albúmina en un 99.4%). Su aclaramiento sistémico es de 263 mililitros (ml) por minuto y su biotransformación se efectúa en parte por glucoronidación de la molécula intacta; el 60% se excreta en la orina en forma de metabolitos y el 1% como sustancia inalterada; el resto de la dosis se elimina por la bilis de las heces. Su vida media plasmática es de 1 a 2 horas.

Esta contraindicado en pacientes con úlcera péptica, asma, hipertensión arterial severa, insuficiencia cardiaca, renal y hepática y en citopenias. Sus efectos adversos se presentan sobre el tracto gastrointestinal (dolor abdominal, náuseas, diarrea, dispepsias. Sobre el SNC se presenta en ocasiones vértigo. En casos aislados se puede presentar insuficiencia renal aguda, síndrome nefrótico y aumento de las enzimas hepáticas.

Puede elevar el nivel plasmático del litio y la digoxina. El uso combinado con anticoagulantes puede provocar hemorragia. Es posible que el uso de diclofenaco a dosis altas inhiba temporalmente la agregación plaquetaria. Pueden modificar el

efecto de los hipoglucemientes, aumenta el efecto del metrotexate y la nefrotoxicidad de la ciclosporina.

De cuatro estudios clínicos con diclofenaco utilizado en analgesia anticipada, solo en un estudio se reporto significancia estadística, reportando mayor tiempo para el primer rescate analgésico y menor consumo de analgésicos en cirugía de amígdalas.⁴²

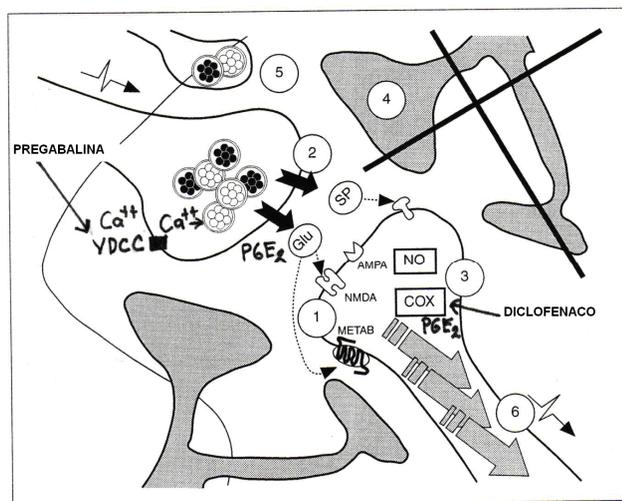
EFFECTO COMBINADO PREGABALINA-DICLOFENACO (Figura 4)

La interacción farmacológica de la pregabalina con AINES puede basarse en su efecto antihiperalgésico combinado, el cual reduce la sensibilización de las vías del dolor tanto centrales como periféricas.

El efecto neuromodulador de la pregabalina se localiza principalmente a nivel espinal, con disminución de la liberación de la neurotransmisión excitatoria, vía inhibición de los canales de calcio dependientes de voltaje.

El efecto antihiperalgésico de los AINEs, de entre ellos el diclofenaco, inhibe la síntesis de PGE₂ que produce sensibilización periférica a nivel de nociceptores. Mecanismos moleculares a nivel de médula espinal sugieren que la PGE₂ puede actuar presinápticamente para incrementar la regulación de glutamato desde fibras C aferentes primarias, y post-sinápticamente para excitar directamente a las neuronas del asta dorsal, estos efectos promueven el desarrollo y mantenimiento de la sensibilización central.

Figura 4.- EFECTO COMBINADO PREGABALINA-DICLOFENACO



Modificado de Reumatol Clin. 2006;2 Supl 1: S5-9

Estudios en modelos animales sugieren un efecto aditivo con la combinación de Pregabalina y AINEs como el ibuprofen, naproxen y metamizol.⁵⁶⁻⁵⁹ (cuadro 1)

Cuadro 1.- ESTUDIOS PRECLÍNICOS, COMBINACIÓN PREGABALINA-AINEs

COMBINACIÓN	RESULTADO	MODELO	BIBLIOGRAFIA
GABAPENTINA IBUPROFEN.	↓ RESP AUTÓNOMA.	FORMALINA RATAS.	Anesthesiology 1999;91
GABAPENTINA NAPROXEN.	↓HIPERALGESIA TÉRMICA PREVIA INFLAMACIÓN.	“ALFA CARRAGEENAN” RATAS.	Anesthesiology 2002;97
PREGABALINA METAMIZOL.	↓ DOLOR INFLAMATORIO.	FORMALINA RATAS.	West Pharmacol Soc 2004; 47

Estudios en humanos muestran cierta evidencia de la efectividad de la combinación entre pregabalina y AINEs, sobre todo al reducir el consumo de analgésicos de rescate como es la morfina. Las altas dosis de gabapentina utilizadas por los estudios (1200-1800 mg), o mas de 300 mg de pregabalina ocasionan aumento en la frecuencia de efectos adversos, en especial sedación y convulsiones.

Cuadro 2.- ESTUDIOS CLÍNICOS COMBINACION PREGABALINA-AINEs

MODELO	COMBINACIÓN	RESULTADO POSTQX	ADVERSOS	N	BIBLIOGRAFIA
Histerectomía. Analgesia Anticipada. 1 hora.	Gaba 1200 mg + paracetamol 20 mg/k.	↓ Morfina. ↓ EVA al movimiento. Significativo.	Nauseas 24%. Sedación 12%.	25 x 3 gps. Placebo. Gabapentina. Gaba-paracetamol.	Act Anesthesiol Scand 2007;51
Histerectomía. Analgesia Anticipada. 1 hora	Gaba 1800 mg + rofecoxib 50mg.	↓ Morfina. Significativo solo vs. Placebo.	Convulsiones 24%. Nauseas 28%. Vómito 40%. Sedación 20%.	25 x 4 gps. Placebo. Rofecoxib. Gabapentina. Combinación.	Anesth Analg 2006;102
CCT laparos. Analgesia Anticipada. 1 hora.	Gaba 1200-1600 mg + meloxicam 7.5 mg.	↓ EVA al movimiento. No Significativo.	Nauseas 34%. Sedación 17%. Convulsiones 13%.	30 x 3 gps. Meloxicam. Gabapentina. Combinación.	Anesth Analg 2009;108

Con el objeto de determinar una interacción farmacológica entre un neuromodulador y un AINE, que se anticipe a la instalación de sensibilización central y periférica de las vías del dolor y que permita un manejo multimodal del dolor postoperatorio que reduzca los requerimientos de dosis y efecto adversos, se realizó el presente ensayo clínico controlado, aleatorio y ciego.

Al combinar pregabalina con diclofenaco se pretende :

- a) Obtener efecto aditivo
- b) Aumentar la eficacia en el control del dolor posquirúrgico.
- c) Disminuir la pregabalina a dosis de 150 mg
- d) Disminuir los efectos adversos relacionados con la pregabalina.

3. JUSTIFICACION

Prevenir el establecimiento de un proceso central del dolor alterado

- a) Beneficios a corto plazo (disminución del dolor postoperatorio y recuperación acelerada)
- b) Beneficios a largo plazo (reducción del dolor crónico y mejoría de la calidad de vida relacionada con la salud)
- c) Pregabalina y diclofenaco han demostrado por separado ser efectivos en analgesia anticipada
- d) Se ha reportado que 150 mg de pregabalina son suficientes en analgesia anticipada, con menos efectos adversos.
- e) 150 mg de pregabalina y 75 mg de diclofenaco administrados como analgesia anticipada podrían potencializar el efecto analgésico.

4. HIPOTESIS

La combinación de pregabalina-diclofenaco utilizada como analgesia anticipada tendrá mayor eficacia en el control del dolor posquirúrgico en pacientes operados de colecistectomía laparoscópica.

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO GENERAL:

Determinar la eficacia de la administración de la combinación de pregabalina y diclofenaco utilizada como analgesia anticipada en colecistectomía laparoscópica.

5.2. OBJETIVOS PARTICULARES:

Determinar el efecto de la combinación pregabalina-diclofenaco sobre el tiempo necesario para el primer rescate analgésico en colecistectomía laparoscópica.

Determinar el efecto de la combinación pregabalina-diclofenaco sobre el tiempo entre los intervalos de rescate en 24 horas en colecistectomía laparoscópica.

Determinar el efecto de la combinación pregabalina-diclofenaco sobre el número de rescates analgésicos en 24 horas en colecistectomía laparoscópica.

Determinar el efecto de la combinación pregabalina-diclofenaco sobre el consumo de analgésicos en 24 horas en colecistectomía laparoscópica.

Determinar el efecto de la combinación pregabalina-diclofenaco sobre el dolor al reposo y al movimiento.

Determinar los efectos adversos consecuencia de la combinación pregabalina-diclofenaco.

6. MATERIAL Y METODOS

6.1. TIPO DE ESTUDIO.

Ensayo clínico controlado

Características del estudio

Experimental, analítico, prospectivo, longitudinal, aleatorio, ciego.

6.2. UBICACIÓN TEMPORAL Y ESPACIAL

El estudio fue realizado en el Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado (ISSSTE) ubicado en México Distrito Federal, en la unidad quirúrgica, en la unidad de recuperación de operaciones y en el área para encamados de cirugía.

6.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

6.3.1.-CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes femeninos
- Edad de entre 20 a 70 años
- Índice de masa corporal <35
- Pacientes ASA I/II
- Sometidos a Anestesia General Balanceada
- Procedimiento quirúrgico de tipo Electivo de colecistectomía laparoscópica
- Paciente que acepten el procedimiento mediante el consentimiento informado

6.3.2.-CRITERIOS DE NO INCLUSION

- Tratamiento crónico del dolor.
- Enfermedad neurológica o psiquiátrica.
- Tratamiento con antidepresivos, antipsicóticos o anticonvulsivos.
- Tratamiento con agonistas alfa-2.
- Alérgicos a medicamentos utilizados en el estudio.
- Abuso de alcohol o drogas.
- Trastornos de la coagulación o con tratamiento anticoagulante.
- Cáncer de cualquier origen.
- Neuropatías periféricas.
- Diabéticos, con falla hepática o renal.
- Embarazo.
- Lactancia

6.3.3.-CRITERIOS DE EXCLUSION.

- ◆ Menor de 20 años y mayores de 70 años
- ◆ Ayuno menor de 8hrs
- ◆ Pacientes ASA III o mayor
- ◆ Pacientes embarazadas
- ◆ Índice de masa corporal >35
- ◆ Enfermedades cardíacas no controladas
- ◆ Pacientes que no acepten el procedimiento anestésico o consentimiento informado
- ◆ Evaluación clínica predictiva de vía aérea difícil
- ◆ Paciente con antecedente de mala absorción de medicamentos o cualquier enfermedad gastrointestinal.
- ◆ Paciente con tratamiento previo para el dolor con cualquier fármaco.
- ◆ Presenten eventos adversos al medicamento.
- ◆ Necesidad de rescate con analgésicos diferentes a los empleados para la investigación.

6.3.4.-CRITERIOS DE ELIMINACION

- Procedimientos quirúrgicos de urgencia
- Pacientes no adscritos a esta unidad
- Pacientes en los que se dificulte su ventilación sin tener predictores positivos de vía aérea difícil en la evaluación preoperatoria.
- Complicaciones quirúrgicas.
- Suspensión del procedimiento quirúrgico.
- Reintervención quirúrgica.

6.4. VARIABLES.

6.4.1.-VARIABLES INDEPENDIENTES

Tipo de tratamiento asignado a cada grupo:

--Categoría: nominal

--Unidades: Administración de la combinación pregabalina-diclofenaco

Administración de pregabalina

Administración de diclofenaco

6.4.2.-VARIABLES DEPENDIENTES.

Evaluación subjetiva del dolor por medio de Escala Visual Análoga (EVA) a las 2, 4, 8, 16 y 24 horas

--Categoría: ordinal

--Unidades: nivel de percepción de 0 sin dolor a 10 máximo dolor

--Escala: ordinal

Tiempo transcurrido desde el último punto de sutura hasta el primer rescate analgésico:

--Categoría: numérica

--Unidades: horas y minutos

--Escala: de razón numérica continua

Promedio de tiempo íter rescates

--Categoría: numérica

--Unidades: horas y minutos

--Escala: de razón numérica continua

Número de rescates analgésicos

--Categoría: numérica

--Escala: numérica discreta

Consumo de analgésico de rescates

--Categoría: numérica

--Unidades: miligramos

--Escala: numérica continua

Efectos adversos

--Categoría: nominal

--Unidades: número de eventos

Edad

--Categoría: numérica

--Unidades: años

--Escala: numérica continua

Peso

--Categoría: numérica

--Unidades: kilogramos

--Escala: numérica continua

Tiempo quirúrgico

--Categoría: numérica

--Unidades: minutos

--Escala: numérica continua

6.5. TAMAÑO DE MUESTRA.

Datos (Anesthesiology 2006;102:175-81)

Objetivo: eficacia en analgesia anticipada de gabapentina-rofecoxib en histerectomía abdominal.

Valores: consumo de paracetamol como rescate en 72 horas.

$$n = \frac{2 (z_{\alpha} + z_{\beta})^2 s^2}{(d)^2}$$

$$(d)^2$$

$$n = \frac{2 (1.96 + 0.842)^2 \times (352)^2}{(133)^2}$$

$$(133)^2$$

$$n=38$$

6.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Plan de análisis:

Variables numéricas (media, desviación estándar, e intervalo de confianza).

Diferencias entre grupos (Kruskal Wallis) $p < 0.05$ como significativa.

Variables nominales (mediana, intervalo de confianza, frecuencias y porcentajes)

6.7. DESCRPCIÓN OPERATIVA DEL ESTUDIO.

El estudio fue realizado en el Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado (ISSSTE), en la unidad quirúrgica, en la unidad de recuperación de operaciones y en el área para encamados de cirugía.

A los pacientes programados para colecistectomía laparoscópica se les realizó la noche previa al procedimiento historia clínica donde fueron aplicados los criterios de selección para el estudio. A los pacientes seleccionados se les determinó edad y peso.

Se asignaron los sujetos a cada grupo de manera aleatoria con una probabilidad de selección para el grupo de combinación pregabalina-diclofenaco del 50 % (números aleatorios del 000 al 499), una probabilidad de selección para el grupo de pregabalina del 25 % (números aleatorios del 500 al 749) y una probabilidad de selección para el grupo de diclofenaco del 25 % (números aleatorios del 750 al 999).

Mediante método ciego los grupos de estudio fueron manejados de la siguiente forma:

Al grupo de estudio o grupo de combinación pregabalina-diclofenaco (grupo 1), se le aplicó 3 horas antes del procedimiento quirúrgico una dosis única de pregabalina 150 miligramos (mg) vía oral (VO); con 5 mililitros (ml) de agua simple, y 30 minutos previos a la cirugía se les aplicó una dosis única de diclofenaco 75 mg Intravenoso (IV) de forma lenta en 30 minutos diluidos en 50 ml de solución salina al 0.9% mediante un equipo de venoclisis conectado a una vía intravenosa colocada previamente al sujeto.

Al grupo de pregabalina (grupo 2) se le administró pregabalina 300 mg VO de la forma descrita para el grupo 1 y 30 minutos antes de la cirugía se le administro 50 mililitros de solución salina al 0.9 % IV como placebo de la forma descrita para el grupo 1.

Al grupo de diclofenaco (grupo 3) se le administró una cápsula de características similares a la cápsula de pregabalina con contenido inerte VO de la forma descrita para el grupo 1 y 30 minutos antes de la cirugía se le aplicó diclofenaco 75 mg IV de la forma descrita para el grupo 1.

Medidas de seguridad:

Siguiendo con los lineamientos descritos en el Manual de Procedimientos de Enfermería del H.G. Fernando Quiroz Gutiérrez previa asepsia y antisepsia de la piel se canalizó al paciente una vía venosa periférica con catéter de calibre 20 o mayor con una solución salina al 0.9% de 1000 mililitros para mantener vena permeable.

Se mantuvo vigilancia sobre los sujetos de estudio inmediatamente después de administrar el primer medicamento, se monitorizó el estado de sedación por medio de la valoración de Ramsay (valoración del 1 al 6 siendo la mayor profundidad sedativa el valor 6) cada hora hasta el procedimiento quirúrgico. De ser necesario se administraría suplemento de oxígeno al 100% por puntas nasales durante el monitoreo. Se vigiló la presencia de efectos adversos antes de la cirugía.

La pregabalina se aplicó vía oral con mínima cantidad de agua, con lo que se esperaba un residuo menor a 25 ml de contenido gástrico lo cual no alteraría el estado de ayuno del paciente.

Todas las reacciones adversas significativas, particularmente reacciones alarmante que pudieran ocurrir durante el estudio tengan o no alguna relación con la

administración del medicamento se planeo fueran inmediatamente notificadas al comité de investigación y ética del Hospital Fernando Quiroz Gutiérrez de ISSSTE.

Medidas de rescate:

En caso de sedación profunda se procedería en su caso a monitorear el estado de ventilación pulmonar del sujeto y en su caso se instalaría ventilación asistida con equipo portátil Bein. En caso de náuseas y vómito se administraría una dosis de 4 mg de ondansetrón IV. En caso de reacción alérgica a alguno de los productos administrados se planeó la aplicación de tratamiento de acuerdo a la severidad: difenhidramina (1 mg/Kg dosis única IV), hidrocortisona (200 mg IV dosis única), adrenalina 500 microgramos (mcg) vía subcutánea dosis única y en su caso infusión continua de adrenalina a razón de 0.01 mcg/kg/minuto diluida en una solución glucosada al 5%, y soluciones expansoras de volumen (en su caso una carga de 500 ml de Haemacel hasta 2 cargas consecutivas).

El procedimiento anestésico fue de la siguiente forma: inducción anestésica por medio de midazolam 50 mcg/kg en bolo dosis única, fentanyl 3 mcg/kg en bolo dosis única, propofol a 2 mg/kg en bolo dosis única y vecuronio 100 mcg/kg en bolo dosis única, el mantenimiento anestésico fue a base de sevoflourano a dosis de 2 volúmenes % y fentanyl a una tasa de mantenimiento de 3 a 4 microgramos/kg/hora.

La evaluación de los sujetos se realizó desde la sala de recuperación de operaciones y posteriormente en hospitalización de cirugía, por el investigador responsable. Se realizó una evaluación subjetiva del dolor por medio de EVA a cada uno de los sujetos a las 2, 4, 8, 16 y 24 horas tomando como hora cero el último punto de sutura quirúrgica. La evaluación se realizó al reposo en decúbito dorsal sobre la cama del paciente, y al movimiento pidiendo al paciente dentro de las primeras 2 horas con intentos para incorporarse, a las 4 horas se le pidió al paciente incorporarse y sentarse sobre la cama, y posteriormente a las 8 y hasta las 24 horas incorporarse, deambular y realizar actividades cotidianas. Se consideró como criterio

de rescate analgésico cuando el paciente refiriera dolor independientemente de los horarios de evaluación, y el valor del EVA fuera mayor de 4.

El rescate analgésico se basó en los criterios de manejo de acuerdo a la escalera de tratamiento del dolor propuesto por la Organización Mundial de la Salud^{1,16} (OMS), utilizando de inicio un AINE (diclofenaco a dosis de 75 mg IV dosis única) y en forma consecutiva, en caso de dolor persistente por más de 15 minutos; se aplicó 50 mg de tramadol IV dosis única.

Consideraciones éticas

El riesgo fue mayor al mínimo (Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud Art. 17)

El presente estudio se realizó con estricto cumplimiento a las Buenas Prácticas Clínicas y a los lineamientos éticos de la Declaración de Helsinki y enmiendas, así como los establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y fueron sometidos a la evaluación y autorización por las comisiones de Investigación y ética del hospital

7. RESULTADOS

Se estudiaron un total de 43 mujeres de las cuales 15 recibieron pregabalina-diclofenaco (grupo 1), 14 recibieron pregabalina-placebo (grupo 2) y 14 recibieron diclofenaco-placebo (grupo 3).

Del total de pacientes se obtuvo un promedio de edad de 51.58 (± 12.48) años y un promedio de peso de 64.70 (± 12.55) kilogramos.

Comparando por grupos en cuanto a edad, peso y tiempo quirúrgico no se encontró diferencia significativa entre ellos (cuadro 3).

CUADRO 3.- VARIABLES NUMERICAS

	PREGABALINA-DICLOFENACO	PREGABALINA	DICLOFENACO	P(KW)
EDAD EN AÑOS (media)	47.87	53.86	53.29	0.295
ST*	± 10.91	± 7.15	± 17.30	
IC**	41.82-53.91	49.73-57.99	43.29-63.28	
PESO EN KILOGRAMOS (media)	64.45	66.1	63.93	0.97
ST	± 9.33	± 15.21	± 13.91	
IC	58.81-70.09	55.22-76.98	55.90-71.96	
TIEMPO QUIRÚRGICO EN MINUTOS (media)	122.53	130.35	130	0.974
ST	31.59	10.64	11.76	
IC	105.03-140.03	124.21-136.50	123.20-136.79	
NUMERO DE RESCATES (media)	0.93	1	2.71	0.000
ST	$\pm .88$	± 1.03	± 1.06	
IC	0.44-1.42	.40-1.59	2.09-3.33	
CONSUMO DE DICLOFENACO EN MG• (media)	105	105	203.57	0.002
ST	± 52.64	± 72.46	± 80.18	
IC	67.48-142.51	53.16-156.83	157.27-249.86	
TIEMPO DEL PRIMER RESCATE (HORAS)	13.6	11.4	2.2	0.000
ST	± 8.83	± 9.06	± 2.98	
IC	8.74-18.52	6.19-16.66	0.490-3.938	
TIEMPO INTERRESCATES EN HORAS (media)	9.03	7.45	4.79	0.051
ST	± 4.92	± 3.90	± 2.47	
IC	5.51-12.54	4.66-10.23	3.37-6.22	

*ST=DESVIACION ESTANDAR

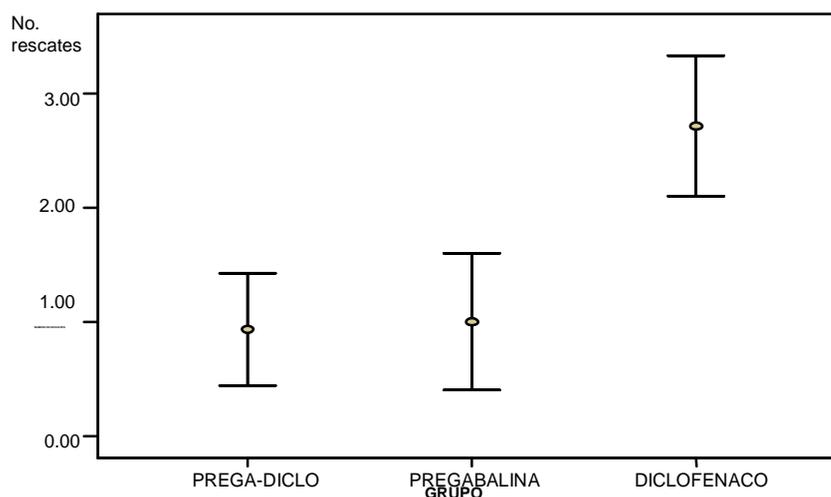
**IC= INTERVALO DE CONFIANZA 95 %

•MG=MILIGRAMOS

'KW=KURSKAL WALLIS

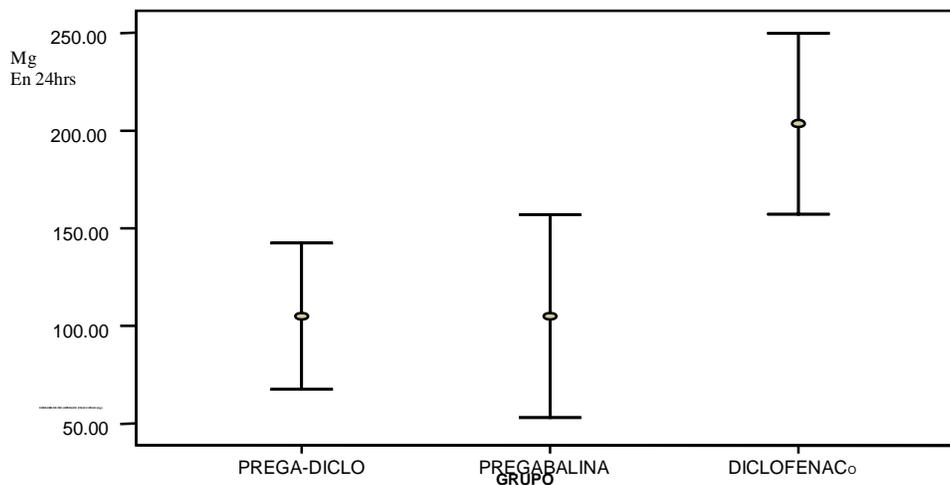
El promedio de rescates analgésicos requeridos en 24 horas por grupo fue mayor para el grupo 3 con una relación aproximada de 3 a 1 con respecto a los otros grupos, lo cual fue estadísticamente significativo. El promedio de rescates entre los grupos 1 y 2 no fueron diferentes. (cuadro 3, figura 5)

Figura 5.- NUMERO DE RESCATES POR GRUPO

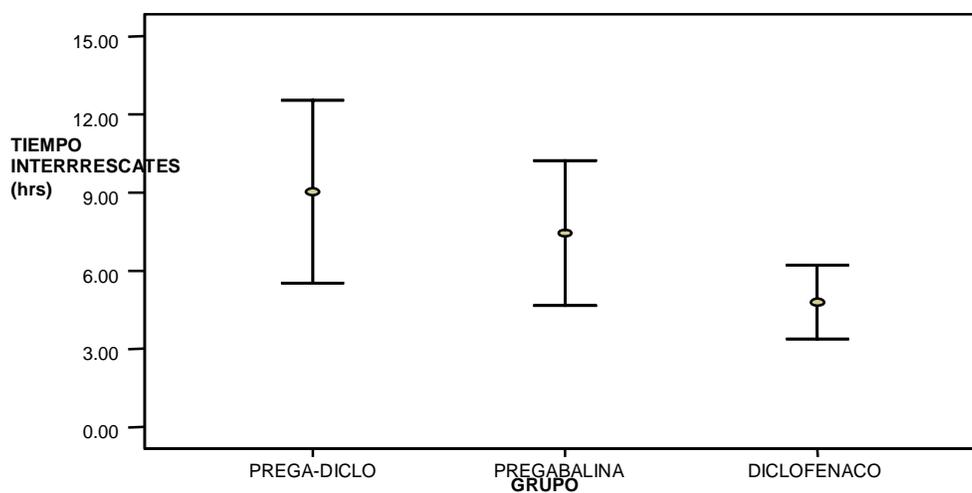


El consumo de diclofenaco fue mayor para el grupo de 3 con una relación aproximada de 2 a 1 con respecto a los otros grupos, lo cual fue estadísticamente significativo. El consumo de diclofenaco entre los grupos 1 y 2 no fue diferente. (cuadro 3, figura 6).

El consumo de tramadol como rescate analgésico fue de manera casi exclusivo para el grupo 3 (cuadro 3). Un sujeto del grupo 1 requirió un rescate de tramadol en 24 horas.

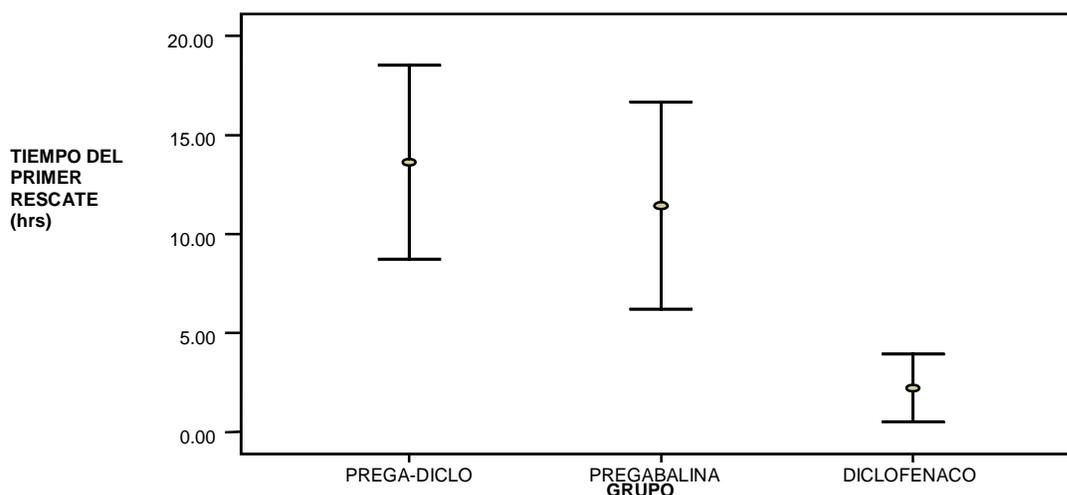
Figura 6.- CONSUMO DE TRAMADOL POR GRUPO

El tiempo tiempo interrescates fue menor para el grupo de 3. El grupo 2 requirió de 1.5 veces mas de tiempo para un nuevo rescate en comparación con el grupo 3, y grupo 1 requirió el doble de tiempo. La diferencia de tiempo interrescates entre el grupo 1 y 2 fue de aproximadamente de 1 hora (no significativo). Los resultados no fueron estadísticamente significativos (cuadro 3, figura 7).

Figura 7.- TIEMPO INTERRESCATE ENTRE GRUPOS

El tiempo del primer rescate fue menor para el grupo de 3, lo cual fue estadísticamente significativo. El tiempo del primer rescate para el grupo de combinación fue de 2 horas mayor con respecto al grupo de pregabalina (no significativo). (cuadro 3, figura 8)

Figura 8.- TIEMPO DEL PRIMER RESCATE POR GRUPO

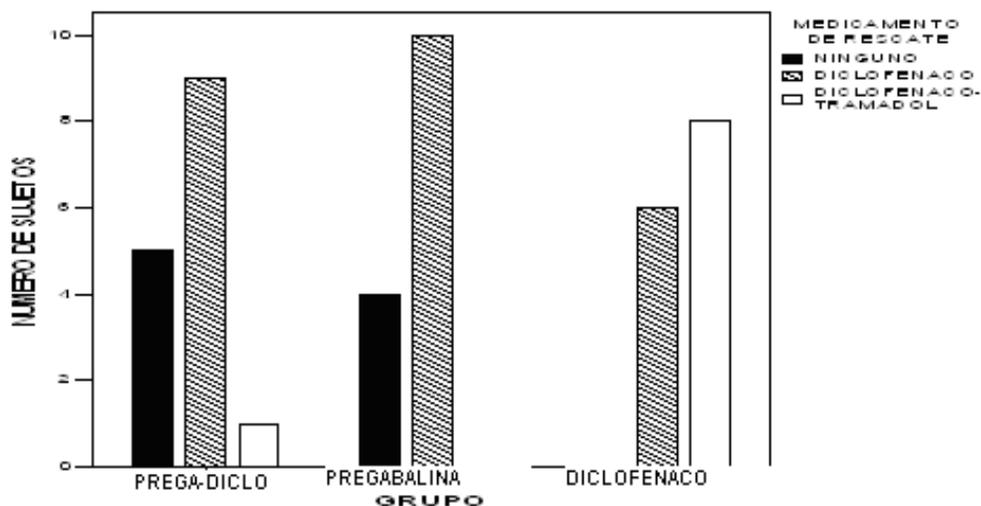


El tipo de analgésico de rescate utilizado entre grupos muestra que los grupos 1 y 2 requirieron solo diclofenaco y en aproximadamente un tercio de los casos no requirieron rescate alguno, mientras que en el grupo 3 todos los sujetos recibieron rescate analgésico y más de la mitad requirieron dosis adicional con tramadol (cuadro 4, figura 9).

CUADRO 4.-TIPO DE RESCATE ANALGÉSICO

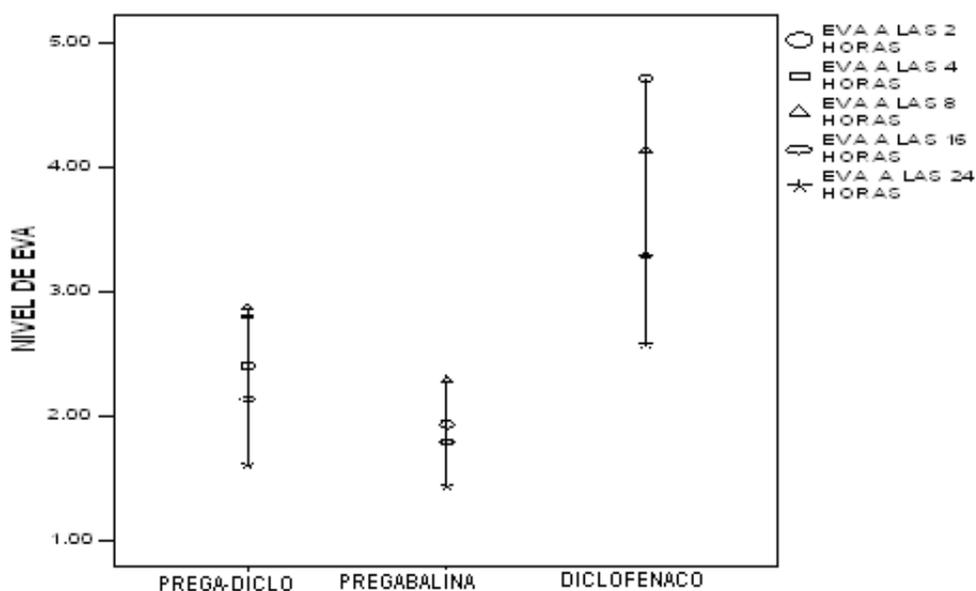
TIPO DE RESCATE	NINGUNO	DICLOFENACO	DICLOFENACO-TRAMADOL
PREGABALINA-DICLOFENACO	5 (33.3%)	9 (60%)	1 (6.7%)
PREGABALINA	4 (28.6%)	10 (71.4%)	0
DICLOFENACO	0	6(42.8%)	8 (57.2%)

Figura 9.- TIPO DE RESCATE ANALGESICO POR GRUPO



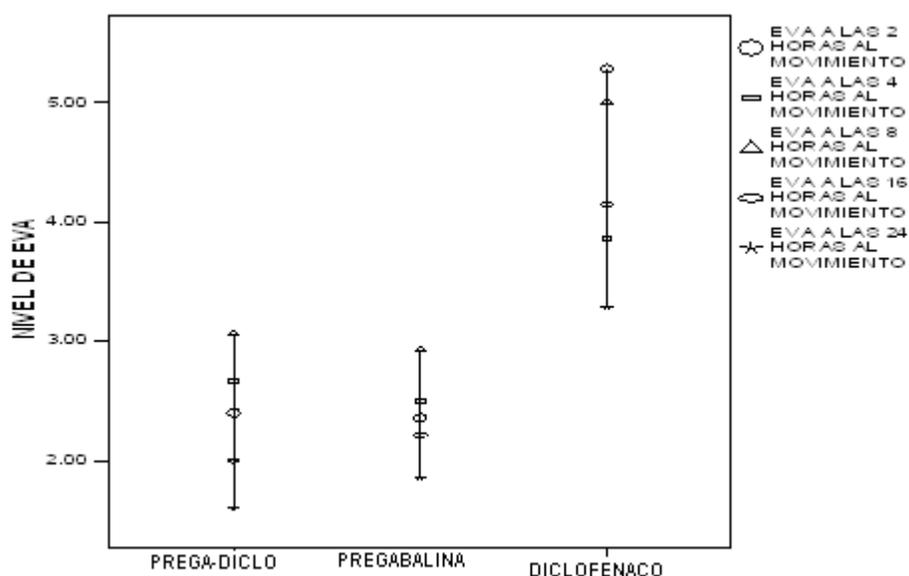
La percepción subjetiva del dolor al reposo cuantificada por EVA (EVA al reposo) mostró valores promedio e intervalos similares entre los grupos 1 y 2. El grupo 3 mostró valores superiores en todos los horarios, además se observó un EVA al reposo mayor a 4 a las 2 y 8 horas (figura 10)

Figura10.- EVA HORARIO AL REPOSO



La percepción subjetiva del dolor al movimiento cuantificada por EVA (EVA al movimiento) mostró valores promedio e intervalos similares entre los grupos 1 y 2. El grupo 3 mostró valores superiores en todos los horarios, además se observó un EVA al movimiento mayor a 4 a las 2, 8 y 16 horas (figura 11)

Figura 11.- EVA HORARIO AL MOVIMIENTO



Comparando el EVA al reposo y al movimiento se observa que el grupo 3 muestra un valor de EVA al movimiento mayor que al reposo (de 3.5 a 4.5 al reposo y de 3.5 a 5.5 al movimiento). Los grupos 1 y 2 mantienen el mismo nivel de EVA al reposo y al movimiento. (figuras 10 y 11)

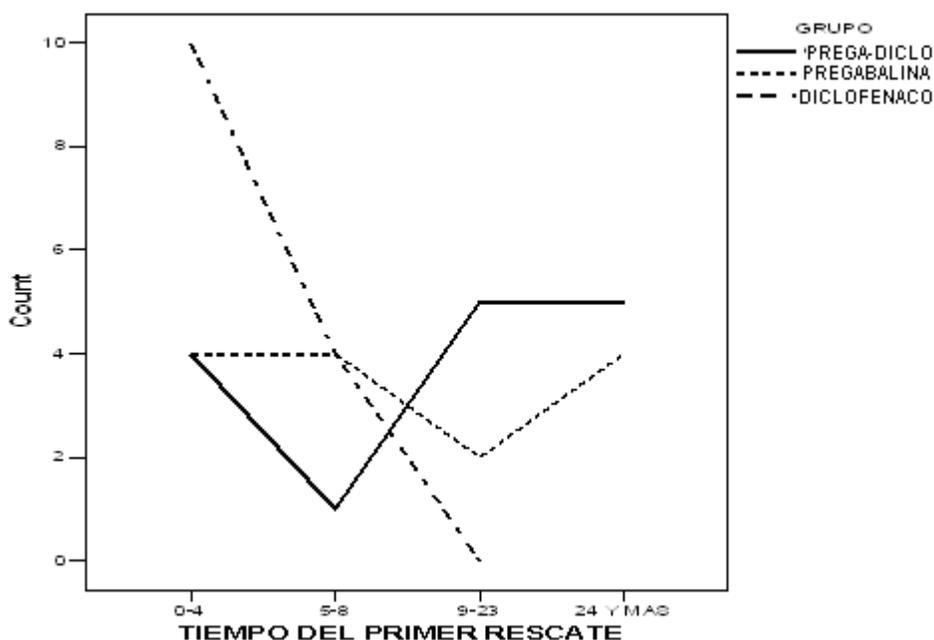
El tiempo para el primer rescate mostró además que cierto número de sujetos no requirieron analgesia de rescate durante las 24 horas del estudio en los grupos 1 y 2, mientras que en el grupo 3 todos los pacientes habían recibido analgesia de rescate dentro de las primeras 8 horas (cuadro 5).

Se observó diferencia en el número de pacientes que habían recibido rescate analgésico dentro de las primeras 8 horas entre los grupos 1 y 2; El grupo 1 mostró menor número de pacientes rescatados dentro de las primeras 8 horas con respecto al grupo 2 (33.4% vs. 57.2%) (cuadro 5 y figura 12).

CUADRO 5.- TIEMPO DEL PRIMER RESCATE POR GRUPO

INTERVALO HORARIO	0 A 4	5 A 8	9 A 23	24 O MAS
PREGABALINA-DICLOFENACO	4 (26.7%)	1 (6.7%)	5 (33.3%)	5 (33.3%)
PREGABALINA	4 (28.6%)	4 (28.6%)	2 (14.2%)	4 (28.6%)
DICLOFENACO	10(71.4%)	4 (28.6)	0	0

Figura 12.- TENDENCIA DEL PRIMER RESCATE POR GRUPO



La tendencia del primer rescate muestra un número de rescates bajo para el grupo 1 hasta las 8 horas, mientras que el grupo 2 muestra una tendencia a aumentar a las 2, 8 y 17 horas o mas. (figura 12)

Tomando como referencia el número de pacientes que habían recibido rescate analgésico en las primeras 8 horas se determinó el porcentaje de eficacia entre grupos; obteniendo mayor eficacia para el grupo 1 con 67% (cuadro 6)

CUADRO 6.- EFICACIA ANALGESICA A LAS 8 HORAS POR GRUPO

	SIN RESCATE	RESCATE	EFICACIA
PREGABALINA-DICLOFENACO	10	5	67%
PREGABALINA	8	6	57%
DICLOFENACO	0	14	0%

CUADRO 7.- NIVEL DE SEDACION AL LLEGAR A QUIROFANO

PREGABALINA-DICLOFENACO	1(6.7%)
PREGABALINA	4(28.6%)
DICLOFENACO	0

Solo dos casos del grupo 3 presentaron nauseas y vómito. No se presento efectos adversos en los sujetos de los otros grupos.

La potencia del estudio fue del 24% tomando como base el porcentaje de eficacia a las 8 horas entre los grupos 1y 2.

8. DISCUSION

El uso de analgesia anticipada en cirugía aun no tiene un uso frecuente a pesar de la evidencia clínica de su eficacia, sobre todo con el uso de bloqueo regional, anestesia local y AINEs.

Se ha reportado que el uso de AINEs en analgesia anticipada mejora el tiempo para el primer rescate, y reduce el consumo de analgésicos postoperatorios, sin presentar efecto significativo sobre el sangrado perioperatorio.⁴⁰⁻⁴² Sin embargo el presente estudio no se reprodujo esta tendencia.

De igual forma se ha reportado que el uso de narcóticos y de bloqueadores de los receptores NMDA como la ketamina tiene una eficacia limitada en analgesia anticipada, presentado en especial los narcóticos una alta incidencia de efectos adversos como sedación, náuseas y vómito.⁴⁰⁻⁴²

La gabapentina y pregabalina han demostrado utilidad como analgesia anticipada, sobre todo en la reducción de uso de narcóticos postoperatorios y reduciendo el EVA al movimiento; sin embargo cuenta con una alta incidencia de efectos adversos como son sedación, náusea y vómito a las dosis utilizadas en estudios clínicos.⁵¹⁻⁵³

Ensayos controlados muestran que combinaciones de gabapentinoides con AINEs en la modalidad de analgesia anticipada, reducen el consumo de opiodes postoperatorios, y el EVA al movimiento, sin embargo la combinación de estos productos aun no ha demostrado diferencia significativa con sus productos por separado, además de que presentan una alta incidencia de efectos adversos como son sedación, náuseas y vómito a las dosis utilizadas.⁶⁰⁻⁶²

Las dosis utilizadas en estudios previos van de 300 a 600 mg combinados con AINEs vía oral y aplicados una hora previa al procedimiento quirúrgico. Con el estudio realizado se observa que no se justifica el uso de dosis elevadas, la dosis de 150 mg son suficientes para ejercer su efecto analgésico anticipado y de esta manera reducir la incidencia de efectos adversos reportados. La administración oral de AINEs tiene el inconveniente del efecto del primer paso por el hígado, lo cual nos proporcionaría una reducción de la dosis aplicada, el uso de AINEs intravenosos como el diclofenaco nos permitiría omitir esta situación. La aplicación en el tiempo de la dosis de analgesia anticipada permite aprovechar los picos máximos de cada medicamento, lo cual no ocurrió en los estudios previos, donde fueron administrados con solo una hora de diferencia.

Dosis de 150 mg de pregabalina administrada 3 horas antes del corte quirúrgico combinado con 75 mg de diclofenaco administrado 30 minutos antes del corte quirúrgico , mostró al ser comparado con sus productos por separado que:

El diclofenaco tiene una eficacia limitada en el control del dolor postoperatorio debido a que presentó un número de rescates y un consumo de diclofenaco mayor, que un 57 % de los pacientes requirieron rescate con tramadol, que requiere un tiempo para un nuevo rescate menor, que el 100 % de los sujetos son rescatados dentro de las primeras 8 horas, y que además cuentan con un menor control del dolor al movimiento.

Comparando el grupo de combinación y pregabalina observamos que los datos numéricos no tienen diferencia significativa entre los grupos, al igual que el EVA horario al reposo y movimiento no es diferente entre ellos.

Se obtuvieron ciertos datos a favor de la combinación pregabalina, diclofenaco. El tiempo interrescates resulto ser de 1 hora de diferencia a favor de la combinación (lo cual no fue significativo). El tiempo del primer rescate tuvo una diferencia de 2 horas a favor de la combinación (lo cual no fue significativo). Se

reporto un mayor porcentaje de eficacia a las 8 horas del postoperatorio a favor de la combinación (67 % vs 57 %).

La tendencia observada para el tiempo del primer rescate permite observar un control del dolor adecuado hasta por ocho horas para el grupo de combinación, posterior a este tiempo el número pacientes rescatados aumenta considerablemente. La tendencia de la pregabalina es a formar picos de mayor incidencia de rescate analgésico a las 2, 8 y 17 horas con lo que refleja menor estabilidad. La combinación pregabalina- diclofenaco permitiría por lo tanto un control eficiente del dolor hasta por 8 horas abarcando de esta forma las 2 fases del dolor por cirugía (por incisión intraoperatorio y por inflamación postoperatorio).

Se recomendaría con estos datos una continuación del tratamiento postoperatorio con AINEs que pudieran aplicarse a las 8 horas del postoperatorio, aunado a que el grupo de combinación y de pregabalina solo requirieron de antiinflamatorios postoperatorios; además de que estos grupos solo recibieron un rescate analgésico en promedio.

El estudio presentó una potencia del 24 %, con lo que aumentando el número de muestra esperamos que las variables como número de rescates, consumo de diclofenaco y tiempo para el primer rescate sean en su momento diferentes significativamente.

Se presento baja frecuencia de efectos adversos. Se observó solo dos casos de nauseas y vómito en el grupo de diclofenaco, sin embargo con el número de muestra estudiado estos datos pudieran no ser concluyentes.

9. CONCLUSIONES

- Combinaciones de 150 mg de pregabalina con 75 mg de diclofenaco aplicadas 3 horas antes del procedimiento quirúrgico, son efectivas en el manejo del dolor postquirúrgico en este tipo de dolor.
- 300 mg de pregabalina administrada como analgesia anticipada son efectivos en el control del dolor posquirúrgico, con un mínimo de efectos adversos.
- El efecto analgésico postoperatorio de la combinación pregabalina diclofenaco y de pregabalina sola, administradas como analgesia anticipada son igualmente efectivas.
- El uso de pregabalina sola a las dosis recomendadas en la mayoría de la literatura presento un porcentaje de sedación
- El diclofenaco no es efectivo en analgesia anticipada en este tipo de dolor.
- La combinación pregabalina-diclofenaco muestra un control más efectivo del dolor durante las primeras 8 horas postoperatorias aunque estos datos no tuvieron evidencia estadística.

10. PERSPECTIVAS

Perspectivas para determinar posible interacción entre pregabalina-diclofenaco:

- Aumentar número de muestra en estudios clínicos.
- Estudios preclínicos (efectos sobre la transmisión nerviosa)

11. BIBLIOGRAFIA

1. Merskey H. Pain 1986; (suppl) 3: 345-356.
2. Merskey H. Bungduk N. Classification of chronic Pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms, 2nded. Seattle, WA: IASP Press, 1994.
3. John D. Loeser, M.D. Bonica's Management of pain.-pp26-196.-2001
4. Schaible HG, Schmidt RF Time course of mechanosensitivity changes in articular, afferents during a developing experimental arthritis. J. Neurophysiol 1988; 60:2180-2195.
5. Mendell C.M: Physiological properties of unmyelinated fiber projection to the spinal cord. Exp Neurol 1966;16: 316-22
6. LaMotte RH, Lundberg LE, Torebjork HE: Pain, hyperalgesia and activity in nociceptive C units in humans after intradermal injection of capsaicin. J. Physiol. 1992; 448: 749-64.
7. Yaksh T, Wallace MS: Adelantos en la investigación sobre dolor. En clín Anest N Am 2/1997, pp 239-44
8. Netter FH: Sistema Nervioso. Parte I anatomía y fisiología. Ed. Salvat, Barcelona, 1987, pp157.
9. Dubner R, Sharav Y, Gracely RH, Price DD: Idiopathic trigeminal neuralgia: sensory features and pain mechanism. Pain 1987; 31:23-33.
10. Fitzgerald M, Lynn B: The sensitization of high threshold mechanoreceptors with myelinated axons by repeating heating. J.Physiol (London) 1977; 365-549-51.
11. Price DD, Dubner R.:Neurons that subserve the sensory discriminative aspects of pain. Pain 1977;3: 307-338.
12. Condés-Lara M, Calvo JM, Fernández-Guardiola A,: Habituation to bearable experimental pain elicited by tooth pulp electrical stimulation. Pain 1981; 185-200
13. Lenz FA, Seike M, Lin YC, Baker FH: Neurons in the area of the human thalamic nucleus ventralis caudalis respond to painful heat stimuli Brain Res 1993; 623:235-240.
14. Keith P Kittelberg y David Borsook: Bases neurológicas del dolor. Libro: tratamiento del dolor Massachusetts General Hospital.-David Borksook.-Ed. Marbán Libros, S.L. 1999 pp8-25.
15. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, Mechanisms, and management. Lancet 1999; 353:1959-64.
16. Owens CM, Zhang D, Willis WD: changes in the response states of primate spinothalamic tracts cells caused by mechanical damage of the skin or activation of descending controls. J. Neurophysiol 1992; 67: 1509-57.
17. Kenshalo DR Jr, Isensee O: Responses of primate SI cortical neurons to noxious stimuli. J. Neurophysiol 1983; 50: 1479-96.

18. Cervero F. Patophysiology of referred pain hyperalgesia. Ed. Vecchiet; D. Albefessard. Pain reserch and clinical management. Elserier science Publishers B.V. 1993; 7: 35-46.
19. Woolf F. Et al Pheripheal nerve injury triggers Central Sprouting of myelinated afferents Nature 1992; 355: 75-77.
20. Sonnenberg J.L. Mitchelmore C, Macgregor P.F. y cols. Glutamate receptor Agonist increse the expression Fos, Fra and AP-1 DNA binding activity in mammilian. Brain Journal of Neurociencias Research 1989; 24: 72-80.
21. Ren K "wind up and the receptor: from animal studies to humans" Pain 1994; 59: 157-158.
22. Malberg AB, Yaskh T.L. Antinociceptive actions of spinal nonesteroidal anti-inflammatory agents on the formaline test in the rat. J. Pharmacol. Exper ther 1992; 263(1): 136-146.
23. Dickenson A. A cure for Wind-up: NMDA receptor antagonists as potential analgesics tips 1990; 11: 307-309.
24. Dickenson A, Sullivan A. Subcutaneous formalin induced activity of dorsal horns neurons pre or post formalin pain 1987; 30: 349-360.
25. Dr. Ramón de Lille Fuentes/Dr. Uriah Guevara López.- Neurofisiología del dolor. Clínica del dolor Merck 1999 ed. Edimplas SA de CV pp 31-55.
26. Bistre C Sara. Dolor. México D.F. Grupo Editorial M and M. 2006.
27. Kuhn S, Cooke K, Collin M, Jones M, Mucklow J. Perception of pain relief after surgery. BMJ 1999; 300: 1687-1690.
28. Dolin SJ, Cashman JN, Bland JM. Efectiveness of acute potoperative pain manejeмент. I Evidence from published data. Brit J Anesth 2002; 89:409-423.
29. Perkins FM, Kehlet H. Cronic pain as an autcome of surgery. A review of predictive factors. Anesth 2000; 93 : 1123-33
30. Fassoulaki A, Patris K, Sarantoupoulos C. The Analgesic effect of Gabapentin and Mexiletine After Breast Surgery for Cancer. Anesth Analg 2002; 95: 985-91
31. Strassels SA, Mcnicol E, Suleman R. Postoperative pain management: A practical review, part 2. Am J Health Syst Pharm 2005; 62: 2019-2025. Scott A. Strassels,
32. Morgan E. Anestesiología Clínica. México D.F. El Manual Moderno. 2003.
33. Miller R. D. Anestesia. Vol. 2. Sexta ed. México D.F. ELSEVIER. 2005.
34. Rodriguez C. Rodolfo. Guía farmacológica y terapéutica. México DF. El Manual Moderno, 2005.
35. Strassels SA, Mcnicol E, Suleman R. Postoperative pain management: A practical review, part 2. Am J Health Syst Pharm 2005; 62: 2019-2025.
36. Woodruff R. Dolor por cáncer. México DF. Latinoamericana. 1997.

37. Sikandar S, Dickenson AH. Pregabalin modulation of spinal and brainstem visceral nociceptive processing. *Pain*. 2011 Jul 19.
38. Agarwal¹, S. Gautam¹, D. Gupta¹, S. Agarwal¹, P. K. Singh¹ and U. Singh. Evaluation of a single preoperative dose of pregabalin for attenuation of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *British Journal of Anaesthesia*. August 20, 2008; 101 (5): 700–4.
39. J. Zhang, K.-Y. Ho² and Y. Wang. Efficacy of pregabalin in acute postoperative pain: a meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*. February 26, 2011; 106 (4): 454–62.
40. A. Siddiqui, S. Zures. Pregabalin for acute pain management: a shift in paradigm. *British Journal of Anaesthesia*. 2009; 144.
41. R. Jokela, J. Ahonen, M. Tallgren, M. Haanpa^ä and K. Korttila. Premedication with pregabalin 75 or 150 mg with ibuprofen to control pain after day-case gynaecological laparoscopic surgery. *British Journal of Anaesthesia*. April 29, 2008; 100 (6): 834–40.
42. V. K. F. Kong and M. G. Irwin. Gabapentin: a multimodal perioperative drug?. *British Journal of Anaesthesia*. 2007; 99 (6): 775–86.
43. Robert W. Hurley, Debika Chatterjea, Meihua Rose Feng, Charles P. Taylor, Donna L. Hammond. Gabapentin and Pregabalin Can Interact Synergistically with Naproxen to Produce Antihyperalgesia. *Anesthesiology*. 2002; 97:1263–73.
44. C. Settecase, D. Bagilet, F. Bertolletti, C. Laudanno. El diclofenaco preoperatorio no reduce el dolor de la colecistectomía laparoscópica. *Rev. Esp. Anestesiología*. 2002; 49: 455-460.
45. Ken-ichiro Hayashida, Sophia DeGoes, Regina Curry, James C. Eisenach, Gabapentin Activates Spinal Noradrenergic Activity in Rats and Humans and Reduces Hypersensitivity after Surger. *Anesthesiology* 2007; 106:557–62.
46. C. E. Restrepo-Garcés¹, H. Marrique-Valencia, L. F. Botero-Posada. *Gabapentina y Pregabalina: ¿cuál es su papel en el perioperatorio?*. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 2007; 6: 432-436.
47. Gabapentin: a new drug for postoperative pain? (Editorial) *Br J Anesth* 2006; 96 (2): 152-155.
48. Gilron Ian. Review article: The role of anticonvulsant drugs in postoperative pain management: a bench-to-bed-side. *Can J Anesth* 53; 2006: 562-571.
49. Moiniche Steen, Kehlet H, Berg J. A Qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia postoperative pain relief. *Anesth* 2002; 96: 725-741
50. Woolf C, Chong MS. Preemptive Analgesia-Treating Postoperative Pain by Preventing the Establishment of Central Sensitization. *Anesth. Analg.* 1993, 77: 362-79.
51. Woolf C, Chong MS. Evidence for a central component of postinjury pain hypersensitivity. *Nature* 1983; 308: 686-8

52. Ong C K, Iirk P, Seymour RB. The efficacy of Preemptive Analgesia for Acute Postoperative Pain Management: A Meta-Analysis. *Anesth Analg*; 2005, 100: 757-773.
53. Cheng JK, Chiou LC. Mechanisms of the Antinociceptive Action of Gabapentin. *J Pharmacol Sci* 2006, 11:
54. Druker C. Rene. *Fisiología médica*. México DF. El Manual Moderno, 2005.
55. Hayahida K, DeGoes S, Curry R. Gabapentin Activates Spinal Noradrenergic Activity in rats and humans and reduces hypersensitivity after Surgery. *Anaesth* 2007; 106: 557-62
56. Mao J, Chen LL. Gabapentin in Pain Management. *Anesth Analg* 2000; 91: 680-687
57. Rose M.A, Kam CA. Gabapentin: pharmacology and its use in pain management. *Anesth* 2002; 57: 451-462.
58. Dirks J, Petersen K, Rowbotham MC. Gabapentin Suppresses Cutaneous Hyperalgesia Following Heat-Capsaicin Sensitization. *Anesth*. 2002; 97:102-107
59. Eckhardt K, Susane M. Gabapentin Enhances the Analgesic Effect of Morphine in Healthy Volunteers. *Anesth Analg* 2000; 91 (1): 185-191
60. Dirks J, Fredensborg B, Christensen D. A Randomized Study of the Effects of Single-dose Gabapentin versus Placebo on Postoperative Pain and Morphine Consumption after Mastectomy. *Anesth*. 2002; 97: 560-564
61. Pandei KC, Priye S, Singh S. Preemptive use of gabapentina significantly decreases postoperative pain and rescue analgesic requirements in laparoscopic cholecystectomy. *Can J. Anesth* 2004; 51(4): 358-363.
62. Turan A, Memis D, Karamanlioglu B. The Analgesic Effects of Gabapentin in Monitored Anesthesia Care for Ear-Nose-Throat Surgery. *Anesth Analg* 2004; 99: 375-8.
63. Rorarius M. Gabapentin for the prevention of postoperative pain after vaginal hysterectomy. *Pain* 2004; 110 (1-2): 175-81.
64. Turan A, Memis D, Karamanlioglu B. Effect of oral gabapentin on postoperative epidural analgesia. *Br J Anaesth* 2006; 96 (2): 242-6.
65. Philip WH, Peng M, Duminda N. Use of gabapentin for Perioperative pain control- A meta-analysis. *Pain Res Manage*. 2007; 12 (2): 85-92.
66. Yoon MH, Yakh TL. Evaluation of Interaction Between Gabapentin and Ibuprofen on The Formalin Test in Rats. *Anesthesiol*. 1999; 91 (4):
67. Hurley RW, Chatterjea D, Feng MR. Gabapentina and pregabalin can interact synergistically with naproxen to produce antihyperalgesia. *Anesthesiol* 2002; 97 (5): 1263-1273.
68. Beirith A, Santos AR, Rodriguez AL. Spinal and supraespal antinociceptive action of dipirone in formalina, capsaicin and glutamate test. Study of the mechanism of action. *Euro J Pharmacol*. 345 (3):233-45, 1998 mar 26.

69. Ortega V, Herrera J, Medina S. Synergistic interaction between gabapentin and metamizol in the rat formalin test. *Proceedings of the Western Pharmacology Society*. 2004; 47: 80-83.
70. Turan A, White PF, Karamanlioglu B. Gabapentin: An Alternative to the Cyclooxygenase-2 inhibitors for Perioperative pain management. *Anesth analg* 2006; 102 : 175-81.
71. Dermus M, Kadir A, Saricicek V. The post-operative analgesic effects of a combination of gabapentin and paracetamol in patients undergoing abdominal hysterectomy: a randomized clinical trial. *Act Anaesthesiol Scand* 2007; 51: 299-304.
72. Gilron Ian, Orr E, Tu D, Mercer C, Bond D. A Randomized, Double-Blind, Controlled Trial of Perioperative Administration of Gabapentin, Meloxicam and Their Combination for Spontaneous and Movement-Evoked Pain After Ambulatory Laparoscopic Cholecystectomy. *Anesth Analg* 2009; 2: pp. 623-630.
73. Vadivelu N, Sinatra R. Recent advances in elucidating pain mechanism. *Curr Opin Anesthesiol* 2005; 18: 540-47.
74. Practice Guidelines for Acute Pain Management in The Perioperative Setting. *Anesthesiol* 2004; 100: 1573-81
75. Brennan T, Vandermeulen E, gebhart GF. Characterization of a rat model of incisional pain. *Pain* 1996; 64 : 493-501.
76. De lille R, Guevara U, Neurofisiología del dolor. En clínica del dolor. México Edimplas/Merck 1999.
77. Rowlingson JC. Acute Postoperative Management (suplement). *Anesth Analg* 2001; 92: pp 78-85.
78. Katzung B. G. *Farmacología Básica y Clínica*. México D.F. El Manual Moderno. 2005.

12. ANEXOS

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

“EFECTO DE LA COMBINACIÓN PREGABALINA-DICLOFENACO COMO ANALGESIA ANTICIPADA SOBRE EL CONTROL DEL DOLOR POSQUIRÚRGICO EN MASTECTOMIA”.
 CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACION MEDICA

Lugar _____ Fecha _____ Hora _____
 Servicio _____ Paciente _____

Dándome a conocer por parte del investigador encargado del estudio los procedimientos a realizar en mi persona, informándome además de los beneficios médicos que obtendré de mi participación y sobre los probables efectos adversos que puedan presentarse, así como del manejo médico que se les dará en caso de presentarlos y en su caso los tratamientos necesarios en caso de pérdida de mi salud y los procedimientos de indemnización en caso de daño. También se me informará sobre los avances del estudio y en caso de desacuerdo podré abandonar el estudio sin que esto repercuta sobre mi tratamiento. Por lo que doy mi consentimiento para que se efectúe el estudio en mi persona.

Con la información recibida, con el pleno conocimiento y con la libertad y posibilidad de decidir, otorgo mi consentimiento para que me sea realizado dicho procedimiento con plena confidencialidad de los resultados, firmo el presente documento con la libertad de cambiar mi decisión en cualquier momento.

Lugar _____ Fecha _____ Hora _____
 Servicio _____ Paciente _____
 Por _____ motivo _____ de _____ he

REVOCACION:

decidido revocar mi consentimiento a partir de este momento y deseo que no me sea realizada la prueba médica señalada en este documento o en su caso las que falten de realizarse, no obstante de que se me ha informado de las posibles consecuencias sobre mi salud por esta decisión.

Nombre _____ y _____ firma _____ del _____ paciente

Nombre _____ y _____ firma _____ de _____ testigo

Nombre _____ y _____ firma _____ de _____ testigo

Nombre _____ y _____ firma _____ del _____ investigador

INVESTIGADOR: Daniel Juárez Castillo Tel:0445540945925 juarezdan@hotmail.com

HOJA RECOLECCION DE DATOS

LUGAR _____ FECHA _____

FOLIO _____ NOMBRE _____

CAMA _____ REGISTRO _____

ESCALA DEL DOLOR HORARIA

	INICIO	2 HORAS	4 HORAS	8 HORAS	16 HORAS	24 HORAS
HORA						
DOLOR (EVA) AL REPOSO						
EVA AL MOVIMIENTO						
EFECTO ADVERSO						
EFECTO ADVERSO						
EFECTOS ADVERSO						
EFECTOS ADVERSO						

RESCATES ANALGESICOS

RESCATES	1°	2°	3°	4°	5°	6°
HORA						
DICLOFENACO 75 MG						
TRAMADOL 50 MG						
EFECTO ADVERSO						
EFECTOS ADVERSO						
EFECTOS ADVERSO						

ESCALA VISUAL ANALOGA (EVA)

