



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE  
ISSSTE

**“ANALGESIA PREVENTIVA CON  
PREGABALINA EN PACIENTES  
POSTOPERADOS DE COLECISTECTOMIA  
LAPAROSCOPICA”**  
NÚMERO DE REGISTRO  
211.20122

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA

**DRA. NADIA HELENA MAYORAL FLORES**

DIRECTOR

**DR. BERNARDO SOTO RIVERA**

COASESORES

**DRA. CELINA TRUJILLO ESTEVES**

**DR. JOSÉ VICENTE ROSAS BARRIENTOS**

MÉXICO, D. F., A JULIO DE 2013





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.

TÍTULO: Analgesia preventiva con pregabalina en pacientes postoperados de  
colecistectomía laparoscópica. Ensayo clínico controlado

ALUMNA: Dra. Nadia Helena Mayoral Flores

DIRECTOR: Dr. Bernardo Soto Rivera

COASESORES: Dra. Celina Trujillo Esteves, Dr. José Vicente Rosas Barrientos

---

Dr. José Ricardo Juárez Ocaña  
Coordinador de Enseñanza e Investigación  
H.R. 1° de Octubre, ISSSTE

---

Dr. José Vicente Rosas Barrientos  
Jefe de Investigación  
H.R. 1° de Octubre, ISSSTE

TÍTULO: Analgesia preventiva con pregabalina en pacientes postoperados de colecistectomía laparoscópica. Ensayo clínico controlado.

ALUMNA: Dra. Nadia Helena Mayoral Flores

DIRECTOR: Dr. Bernardo Soto Rivera

COASESORES: Dra. Celina Trujillo Esteves, Dr. José Vicente Rosas Barrientos

---

Dr. Bernardo Soto Rivera

Profesor Titular del Curso de Especialidad en Anestesiología.

H.R. 1° de Octubre, ISSSTE

---

Dra. Celina Trujillo Esteves

Profesora Adjunta del Curso de Especialidad en Anestesiología.

H.R. 1° de Octubre, ISSSTE

## **INFORME FINAL**

RESUMEN.....	5
ANTECEDENTES.....	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
JUSTIFICACION.....	18
HIPOTESIS.....	19
OBJETIVOS.....	20
MATERIAL Y METODOS.....	21
PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO.....	23
RESULTADOS.....	24
ANALISIS DE RESULTADOS.....	30
DISCUSION.....	31
CONCLUSIONES.....	34
RECOMENDACIONES.....	35
BIBLIOGRAFIA.....	36
ANEXOS.....	40

## RESUMEN

El manejo del dolor postoperatorio y la analgesia en pacientes a los que se les realiza colecistectomía laparoscópica debido a que se trata de un evento anticipado debe controlarse a través de analgesia preventiva.

La pregabalina es un gabapentinoide usado previo a la cirugía como coadyuvante para disminuir el dolor post quirúrgico debido al tipo de dolor (neurpático) que presentan los pacientes.

Por lo cual está justificado el uso de la pregabalina con la finalidad de ofrecer la analgesia adecuada y disminuir la ansiedad a los pacientes.

**Objetivo:** Demostrar que el uso de pregabalina es eficaz para dar analgesia preventiva en los pacientes pos operados de colecistectomía laparoscópica.

**Material y Métodos:** Se realizó un ensayo clínico controlado que incluyo 60 pacientes que fueron sometidos a colecistectomía laparoscópica electiva a los cuales se dividió en 2 grupos de manera aleatoria, donde a un grupo se le administro pregabalina y al otro grupo se le administro placebo 72hrs previo a la intervención quirúrgica.

**Resultados:** Se encontró disminución en la escala numérica análoga de dolor (ENA) en los pacientes a los que se aplicó pregabalina pero no tuvo significancia estadística (chi cuadrada  $p=0.23$ ) en las primeras horas, posteriormente fue más notorio el descenso del dolor en comparación con los pacientes a los que se les dio placebo con valor estadísticamente significativo ( $p=.001$ ), lo mismo sucedió con la escala de ansiedad de Hamilton la cual disminuyo en los pacientes pero con significancia estadística (Chi cuadrada  $p=.005$ )

**Conclusión:** Se han realizado numerosas investigaciones para demostrar las ventajas de la analgesia preventiva con pregabalina las cuales concluyen que disminuye significativamente el dolor, lo cual concuerda con nuestro estudio

**Palabras clave:** analgesia preventiva, pregabalina, colecistectomía laparoscópica

## ANTECEDENTES

El manejo del dolor postoperatorio y analgesia deben ser parte del tratamiento integral de los pacientes sometidos a un evento quirúrgico, dado que el dolor postoperatorio es un evento anticipado, su tratamiento debe preverse mediante estrategias del anestesiólogo.

El concepto de analgesia preventiva fue propuesto por Patrick Wall en 1988, introducido por Woolf en 1991 al demostrar que la administración de opioides o anestésicos locales antes del estímulo nocivo previene el desarrollo de la hiperexcitabilidad medular producido, por la lesión hística y aumentado en una mayor percepción del dolor, esto se logra al evitar la sensibilización central y periférica producida por la lesión quirúrgica, disminuyendo la hiperactividad de los nociceptores, evitando la amplificación del mensaje nociceptivo.<sup>1</sup>

En los últimos años el dolor postquirúrgico se ha reconocido como un factor de retardo en la recuperación del paciente debido a sus consecuencias fisiopatológicas. Por ello fue adquiriendo aceptación el concepto de analgesia preventiva, que implica que un analgésico administrado antes de que ocurra el trauma tisular puede ser más eficaz que la misma dosis de ese fármaco suministrada en el periodo postquirúrgico.<sup>3</sup>

### Fisiopatología del dolor

El dolor es un signo de alerta que indica injuria o enfermedad. La IASP (International Association for the Study of Pain) lo define como «una experiencia sensorial y emocional displacentera que se origina en un daño tisular real o potencial o que se describe en términos de dicho daño».

Desde un punto de vista neurofisiológico se distinguen dos tipos de dolor: el neuropático y el nociceptivo.

El dolor neuropático está causado por daños o trastornos del sistema nervioso, como ocurre en la neuropatía diabética de los humanos

En cambio el dolor nociceptivo se produce por daño real o potencial de los tejidos y se divide en dos tipos: somático y visceral.

El dolor nociceptivo es el resultado de un proceso que se denomina nocicepción.<sup>3</sup>

### Mecanismos del dolor nociceptivo

La nocicepción incluye cuatro procesos neurofisiológicos :

a) Transducción: se inicia en los nociceptores que son terminaciones nerviosas especializadas que convierten un estímulo térmico, químico o mecánico en un impulso eléctrico.

b) Transmisión: es la propagación del impulso a través del sistema sensorial que está compuesto por pequeñas fibras mielinizadas A y fibras desmielinizadas C. El soma de estas fibras se encuentra en los ganglios de las raíces dorsales. Sus axones hacen sinapsis en las astas dorsales de la médula espinal, donde se encuentran las neuronas de las láminas I, II y V que son las más involucradas en la nocicepción. El impulso nociceptivo se transmite mediante las fibras sensoriales primarias (fibras A delta y fibras C) y una serie de interneuronas hacia las estructuras corticales y subcorticales para su reconocimiento e interpretación. Las señales viajan desde la médula espinal hacia el tálamo a través del tracto espinotalámico.

c) Modulación: es necesaria para prevenir la sobrecarga de estímulos hacia los centros superiores. Se efectúa en tres niveles del mecanismo de nocicepción: periférico, espinal y supra espinal.

d) Percepción: es el proceso que integra los impulsos que llegan a los centros superiores. Ocurre principalmente en la corteza cerebral, en el tálamo y en proyecciones cortico-medulares.<sup>8</sup>

La información nociceptiva se integra con elementos propios de cada individuo como son las experiencias previas, los estados de ansiedad, y las características emocionales. En este sentido el dolor es una experiencia que puede variar según el individuo y la especie.

Sensibilización: niveles periférico, espinal y supra espinal

El daño tisular produce la entrada continua de impulsos aferentes que pueden modificar la nocicepción. Observaciones experimentales demuestran que las entradas aferentes repetidas, como las generadas por injurias tisulares o irritantes locales aumentan la respuesta del animal a un estímulo nocivo. Este proceso se conoce como hipersensibilidad post-injuria <sup>5</sup>

La respuesta inflamatoria secundaria a la injuria provoca la liberación de sustancias en el sitio de lesión como iones potasio, sustancia P, bradiquinina, prostaglandinas, serotonina, y neuropéptidos. La sensibilidad de los nociceptores periféricos puede aumentar debido a la liberación de estos factores tisulares y mediadores inflamatorios. La inflamación del sitio lesionado además puede inducir la expresión de ciertos genes cuyo resultado es el aumento de la síntesis de receptores y la sensibilización de los nociceptores periféricos. Esto hace que la respuesta a nuevos estímulos sea más vigorosa, más prolongada y que se desencadene a partir de un umbral menor. Este fenómeno es conocido como sensibilización periférica y puede provocar hiperalgesia.<sup>3</sup>

La hiperalgesia es la intensificación de la sensación de dolor; puede ocurrir en el sitio de injuria (hiperalgesia primaria) o en el tejido circundante no dañado (hiperalgesia secundaria). En estas condiciones, la activación de fibras A $\beta$  (que en condiciones normales no son nociceptivas) por estímulos térmicos o mecánicos puede ser percibida como dolor.

Mediante estudios de neurofisiología experimental se ha demostrado que luego de una lesión también ocurre una hipersensibilización espinal. En este proceso se modifica la respuesta de las neuronas del asta dorsal de la médula espinal sometidas a estímulos repetidos y aumenta la excitabilidad de las vías de la transmisión nociceptiva. El mecanismo por el que las neuronas del asta dorsal medular se vuelven más sensibles a los estímulos previamente aplicados se

conoce como sensibilización central o «windup». Con respecto a la sensibilización supra espinal, existen vías descendentes facilitadoras e inhibitorias que pueden modificar la excitabilidad de la médula espinal en el daño debido a trauma, inflamación o cirugía.<sup>7</sup>

#### Plasticidad neuronal

Los cambios en el procesamiento de la estimulación sensitiva por parte del sistema nervioso se conocen como neuroplasticidad. Se la considera como la capacidad de las neuronas para sufrir cambios dependientes de su propia actividad y se propone como la explicación del dolor que persiste aún después de que se haya resuelto el daño periférico. En este proceso están involucrados los protooncogénos denominados IEGs (Immediate Early Genes) como por ejemplo C-fos, que se activan a los pocos minutos de que las células son expuestas a estímulos como el influjo de  $Ca^{++}$ , la liberación de aminoácidos excitatorios y neuropéptidos, y la activación de la proteinquinasa C. La plasticidad neuronal se identificó en todo el sistema nervioso central.<sup>6</sup>

#### Los receptores en la sensibilización al dolor

Se considera que la activación de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) por el glutamato (un neurotransmisor excitatorio) contribuye a inducir y mantener la sensibilización central causada por estímulos repetidos. En este sentido, estudios clínicos en medicina humana sostienen la idea de que los antagonistas del receptor NMDA como la ketamina podrían prevenir la inducción de la sensibilización central o contribuir a reducirla una vez que se ha establecido.

#### Consecuencias de la lesión quirúrgica

La injuria quirúrgica puede provocar un aumento rápido, temprano y de corta duración en la entrada de impulsos nociceptivos. Esto puede inducir una primera fase de hiperexcitabilidad central. Debido al desarrollo de la respuesta inflamatoria y a la sensibilización de los receptores periféricos se produce una segunda entrada de impulsos de mayor duración que provoca un nuevo incremento de la hiperexcitabilidad central.<sup>15</sup>

Desde el punto de vista clínico la sensibilización se manifiesta como un aumento de la magnitud y la duración de la respuesta a estímulos nocivos subsecuentes y como un incremento de la respuesta a estímulos de bajo umbral. También puede producirse la alodinia que es el dolor provocado por un estímulo que habitualmente no lo causa, por ejemplo una palpación cuidadosa.

En el caso del dolor quirúrgico, la hipersensibilización central y periférica conducen a un estado de sensibilidad postoperatoria que se extiende mas allá del sitio de la lesión. El dolor postoperatorio obedece al efecto acumulativo de los estímulos dolorosos preoperatorios e intraoperatorios y a la inflamación postoperatoria. Debido a que estos fenómenos son los responsables de la inducción de la hipersensibilización central y periférica, el uso de analgesia antes, durante y luego de la cirugía contribuye a minimizar la excitabilidad de las vías nociceptivas. Cuando ya se ha establecido el mecanismo de dolor, una dosis de analgésico es menos efectiva debido a la hipersensibilización central.<sup>15</sup>

#### Analgesia preventiva

La analgesia preventiva consiste en iniciar un régimen analgésico antes de que se inicie el estímulo nocivo. De este modo se previene la sensibilización central y se limita la experiencia de dolor. Los analgésicos deben administrarse también en forma intraoperatoria y postoperatoria para bloquear completamente los impulsos nociceptivos aferentes.<sup>10</sup>

La cirugía es el marco clínico donde los resultados de las técnicas de analgesia preventiva son más evidentes porque permite conocer el momento de la aplicación del estímulo. En los modelos de lesión quirúrgica se consideran dos fases.

La Fase 1 es producida por la incisión y el trauma de la cirugía.

La Fase 2 se debe a la inflamación secundaria, comienza en el momento de la incisión, hace pico en el período postoperatorio, y continúa de manera decreciente a lo largo del período de cicatrización de la herida.

La sensibilización central puede iniciarse durante ambas fases.

Es interesante considerar que el potencial de sensibilización existe aún en el paciente inconsciente, que parece ser clínicamente indiferente al estímulo quirúrgico.

Por ello la práctica de mantener una anestesia con agentes que aportan escasa analgesia residual (por ejemplo propofol e isoflurano) no protege a la médula espinal de la entrada continua de impulsos nociceptivos que provienen del estímulo quirúrgico, aunque se haya alcanzado un adecuado nivel de anestesia general.<sup>2</sup>

La analgesia preventiva debe diferenciarse de la analgesia preoperatoria y perioperatoria. Debido a que su objetivo es bloquear la sensibilización central que amplifica el dolor postoperatorio, las terapias limitadas solamente a los períodos preoperatorios e intraoperatorio pueden ser insuficientes para prevenir la hipersensibilización.

Esto se debe a que las reacciones inflamatorias provocadas por el daño tisular durante la cirugía pueden inducir sensibilización postoperatoria, aun cuando ésta haya sido prevenida durante la cirugía.

La analgesia se necesita también en el período postoperatorio, aunque el dolor será más fácil de controlar debido a los efectos beneficiosos de la analgesia preventiva.<sup>11</sup>

La mayoría de las mujeres con diagnóstico de cáncer de mama sufre algún tipo de intervención quirúrgica como tratamiento o como parte de éste. La mastectomía es uno de los enfoques más utilizados con quimioterapia y radioterapia coadyuvantes y puede tener como consecuencias el dolor y la sensación fantasma expresada como síndrome de la mama fantasma, linfedema, dolor en el brazo, etcétera.<sup>5</sup>

El trauma quirúrgico que compromete terminaciones nerviosas y las complicaciones posoperatorias agudas son los factores que pueden indicar el dolor crónico futuro. La colecistectomía laparoscópica (CL) es un procedimiento quirúrgico que cada vez es más utilizado; la decisión quirúrgica está apoyada en

una serie de consideraciones como: penetración corporal mínima, es menos invasiva, de pronta recuperación, con un postoperatorio sin presencia de dolor y menos repercusiones sobre los volúmenes y capacidades pulmonares.<sup>8</sup>

El dolor postoperatorio en la CL es menor que el que se presenta con técnica abierta, aunque se han reportado casos en donde existe presencia importante de dolor. Joris y colaboradores comentan que el dolor en la CL tiene diferente origen y tiempo de instalación, y tiene preferencia el dolor visceral y parietal en las primeras ocho horas. En las subsiguientes 24 a 48 horas el dolor se instala en el hombro derecho principalmente y puede tener características de dolor neuropático agudo. Según Frederis y colaboradores, la depresión y la ansiedad son factores contribuyentes importantes para la aparición del dolor. Sharon refiere que hay múltiples factores que contribuyen al dolor, como la personalidad, experiencia anterior de dolor y hasta factores genéticos. Los factores psicológicos y el estrés físico surgen como causas de exacerbación del dolor fantasma.<sup>1 15</sup>

Kroner y colaboradores sugieren que los impulsos sensoriales dolorosos constantes antes de la colecistectomía pueden establecer un patrón sensorial demorado codificado en el cerebro. El dolor preoperatorio debe ser controlado para alivio de la paciente y para disminuir las posibilidades de dolor posoperatorio. A pesar de que en los últimos años se ha incrementado la atención a la provisión de un adecuado alivio del dolor por medio de un mejor entendimiento de los mecanismos asociados al problema, y la mejoría en los diferentes servicios involucrados; la presencia de dolor agudo post-quirúrgico continúa siendo una causa importante de morbilidad peri operatoria.<sup>6</sup>

Se ha calculado que hasta el 80% de los pacientes en los Estados Unidos presentan dolor agudo postoperatorio, siendo esta situación más dramática después del alta del centro hospitalario. Además, desde la perspectiva del paciente, el dolor postoperatorio se presenta como su principal preocupación después de cirugía. Las consecuencias de un manejo inadecuado del dolor en el

peri operatorio van desde las fisiológicas, pasando por las psicológicas y por las administrativas en los servicios de salud (retardo en el egreso, reingreso no previsto); pero cada vez se presta más atención a la progresión de dolor agudo a dolor crónico, fenómeno que se presenta, por lo menos entre un 10% y un 50% de las cirugías; siendo más relevante en cirugía de tórax, mama, hernio rafia inguinal y amputaciones de miembros. Se ha correlacionado la severidad del dolor agudo post-operatorio y el riesgo de desarrollar un estado doloroso crónico. La provisión entonces de un adecuado alivio del dolor postoperatorio debe seguir siendo una prioridad en nuestro plan anestésico diario.<sup>2</sup>

El termino analgesia multimodal refleja la presencia de dos o más modalidades analgésicas; estas terapias involucran antiinflamatorios no esteroides, opioides, acetaminofén, bloqueos neuroaxiales, periféricos e inmunomoduladores.

Aunque utilizadas desde hace más de una década para el manejo de diversas condiciones dolorosas crónicas, neuropáticas en naturaleza, los inmunomoduladores (gabapentina y pregabalina) forman parte de esas nuevas familias de fármacos que se han unido en los últimos años a las clásicas terapias perioperatorias, brindando al clínico una herramienta más desde el punto de analgesia multimodal.<sup>9</sup>

La pregabalina ha demostrado beneficio en estudios controlados de pacientes con neuropatía diabética dolorosa (ND), neuralgia pos herpética (NPH) y es la primera droga en tener aprobación de la FDA para ambas indicaciones. Estudios recientes demuestran beneficio también en pacientes con dolor central y en consecuencia en la Argentina la ANMAT ha aprobado el uso de esta droga para pacientes con dolor neuropático periférico y central. Es una droga de primera elección para el tratamiento del dolor neuropático tal como lo consignan todos los consensos internacionales de expertos en dolor pertenecientes al EFNS (European Federation of Neurological Societies), CPS (Canadian Pain Society), NeuPSIG (Neuropathic Pain Special Interest Group) organizado por la International

AssociationfortheStudy of Pain (IASP), recientemente publicados, que han clasificado a los fármacos utilizados para el tratamiento del dolor neuropático en medicaciones de primera y segunda líneas en base a su eficacia en estudios controlados, los efectos adversos, las interacciones medicamentosas, el efecto de estos fármacos sobre comorbilidades que pueden también responder al mismo fármaco (trastornos del sueño, ansiedad), costos de la medicación y el riesgo de adicción.<sup>3</sup>

### Mecanismo de Acción de la Pregabalina

La pregabalina se une a la subunidad alfa 2-delta de los canales de calcio voltaje dependiente de los terminales presinápticos en el sistema nervioso central, con una afinidad mayor que la gabapentina.

Las unidades alfa 2-delta de los canales de calcio se localizan en los terminales presinápticos de las neuronas del ganglio de la raíz dorsal y su función fisiológica es la de inducir a nivel celular la producción de canales de calcio y su posterior estabilización en la membrana del terminal presináptico. Se ha demostrado que su concentración aumenta luego de una lesión del nervio periférico y por ende esto genera una mayor entrada de calcio y liberación de neurotransmisor lo que sensibiliza al terminal postsináptico. El bloqueo que la pregabalina ejerce sobre esta subunidad ocurre cuando la neurona presináptica está sensibilizada pero no en condiciones fisiológicas, reduciendo de esta manera la entrada de calcio y la consecuente liberación de glutamato, noradrenalina, CGRP y sustancia P a nivel medular. Este mecanismo de acción explicaría los efectos analgésicos, antiepilépticos y ansiolíticos de la droga.<sup>7</sup>

Recientemente se observó que la pregabalina inhibe el flujo de las subunidades alfa 2-delta al terminal presináptico y de esta manera reduce la entrada de calcio y la liberación del neurotransmisor

Se ha sugerido además que tanto la gabapentina como la pregabalina facilitarían las vías descendentes noradrenérgicas inhibitoras del dolor.

La pregabalina tiene una estructura química similar a GABA pero no tiene afinidad por receptores gabaérgicos A o B ni interfiere con el metabolismo, liberación o receptación de este neurotransmisor.<sup>13</sup>

#### Farmacocinética

Su absorción digestiva es rápida alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en menos de 1 hora. Su biodisponibilidad, superior a la de la gabapentina, es del 90% alcanzando niveles plasmáticos estables a las 24-48 horas del inicio de su administración. La vida media es de 6,3 h. No tiene metabolismo hepático, no se une a proteínas plasmáticas, no es metabolizada por el citocromo P450 (CYP) y no induce ni inhibe enzimas metabolizadoras de drogas; por todo esto no tiene interacciones medicamentosas importantes y rápidamente cruza la barrera hematoencefálica. Su absorción no se afecta por la ingesta de alimentos, a diferencia de la gabapentina no disminuye con el uso de antiácidos y tiene una farmacocinética lineal con poca variabilidad interindividual. Se elimina casi totalmente inalterada por orina por esto se requiere ajuste de dosis en pacientes con falla renal.<sup>4</sup>

#### Dosis y administración

La posibilidad de administración en 2 tomas diarias y su farmacocinética lineal en el rango de dosis recomendadas 150-600 mg/día permite un uso más sencillo que el de la gabapentina, droga que comparte su mecanismo de acción pero cuya dosis máxima es 3600 mg/día por lo que el ajuste de dosis de esta última requiere mucho más tiempo.

Otra ventaja con respecto a la gabapentina es que el inicio del efecto analgésico de la pregabalina es más rápido a partir de 150 mg/día observándose beneficio desde el segundo día de tratamiento y el efecto máximo se observa a las 2 semanas de haber alcanzado las dosis de 300-600 mg/día.<sup>4</sup>

Estudios recientes de Canadá y España muestran que la pregabalina es más costo-efectiva que la gabapentina en el tratamiento de pacientes con NPH y ND.

Se recomienda iniciar el tratamiento con dosis de 75 mg/día ó 150 mg/día (la dosis de 150 mg/día es la dosis mínima efectiva) con incrementos semanales de 75-150 mg hasta llegar a la dosis máxima de 600 mg/día.

En pacientes con insuficiencia renal se sugiere reducir la dosis por cada 50% de reducción del aclaramiento de creatinina.

Estudios han demostrado la eficacia de pregabalina en el tratamiento del dolor en pacientes con NPH y ND y en dolor central.

La mejoría incluye una reducción del dolor medido por diferentes escalas, mejoría del trastorno del sueño y mejorías en algunos dominios de las escalas de calidad de vida, en el estado de ánimo y en la percepción del paciente de cambio en comparación a su estado pretratamiento.

El número de pacientes que es necesario tratar para que uno mejore la intensidad de su dolor  $\geq 50\%$  (NNT) ha sido en promedio 4.2

Dosis de 300-600 mg son las más efectivas y con ellas los efectos adversos más frecuentes son somnolencia, mareos, cefaleas, inestabilidad de la marcha y edema de miembros inferiores. En voluntarios sanos y a dosis máxima de 600 mg/día se han demostrado alteraciones de algunas de las pruebas de evaluación cognitiva La severidad de estos síntomas suele ser leve o moderada dependiendo de la dosis y desaparecen sin dejar secuela al reducir la medicación.<sup>4</sup>

La presente revisión pretende brindar una perspectiva de las bases farmacológicas para el empleo de estas sustancias en el preoperatorio, perioperatorio y postoperatorio y la experiencias clínica con las mismas.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

A pesar de que actualmente contamos con tratamientos eficaces para el dolor postquirúrgico, este puede presentarse dentro de las primeras 24hrs posterior al procedimiento, aumentando el consumo de analgésicos y requiriendo el uso de narcóticos, además de complicaciones fisiológicas provocadas por el dolor.

La analgesia preventiva nos permite evitar la sensibilización de las vías neuronales del dolor, con lo que el manejo postoperatorio del dolor se realiza con más eficiencia.

La analgesia multimodal aprovechando el efecto sinérgico de los analgésicos ha mostrado eficacia en el tratamiento del dolor postquirúrgico, esta modalidad incluye tratamiento con neuromoduladores como la pregabalina.

Se plantea que la administración de pregabalina preoperatoria y la sinergia que tiene esta con los analgésicos administrados dan una mayor eficacia analgésica para el control del dolor en cirugías como la colecistectomía laparoscópica que es un procedimiento que se practica cada vez más frecuentemente y que ha sustituido a la cirugía abierta y que además se trata de un dolor considerado de moderado a severo de componente neuropático, por lo cual sería un tratamiento específico para dicho procedimiento

## JUSTIFICACION

La analgesia preventiva consiste en conseguir un estado analgésico previo al trauma quirúrgico que disminuye la respuesta sensitiva periférica y central al dolor, reduciendo los requerimientos analgésicos postoperatorios y de hiperalgesia de forma eficaz, una herramienta para conseguir esta analgesia, son los neuromoduladores, como la pregabalina.

La capacidad antinociceptiva de los pregabalina se reconoció en los años noventa y además de ser aprobado su empleo como anti convulsionantes, posteriormente se aceptó su utilización en el dolor crónico neuropático de origen periférico, en trastornos de la ansiedad generalizada y, más recientemente, en el dolor crónico neuropático de origen central y como parte de la analgesia multimodal en el manejo preventivo del dolor postoperatorio sobre todo en cirugías donde el dolor es de tipo mixto como colecistectomías laparoscópicas.

Se requiere estudiar que con el uso de la pregabalina preoperatoria resulta eficaz para conseguir la analgesia preventiva en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica. Los fármacos neuromoduladores nos ofrecen una nueva herramienta para el alivio del dolor post-operatorio, disminuyendo el consumo de opioides y sus efectos secundarios; por tanto encajan dentro del concepto de analgesia multimodal. El empleo de los mismos no debe ser una medida extraña, sino por lo contrario, ser parte del manejo del dolor agudo post-quirúrgico.

## **HIPOTESIS**

H1 – Hipótesis de trabajo:

El uso preventivo de pregabalina tiene efecto analgésico co-adyuvante en el dolor post-operatorio inmediato en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica

H0 – Hipótesis nula:

El uso preventivo de pregabalina NO tiene efecto analgésico co-adyuvante en el dolor post-operatorio inmediato en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica.

## OBJETIVOS

### GENERAL

Evaluar la eficacia analgésica del uso coadyuvante de pregabalina preventiva en los pacientes post- operados de colecistectomía laparoscópica.

### ESPECIFICOS

Tanto en un grupo de tratamiento como en el control con placebo:

1. Evaluar mediante la escala numérica análoga el dolor registrada en un curso temporal durante el periodo de recuperación postoperatoria.
2. Evaluación fisiológica de la intensidad del dolor mediante el registro de la tensión arterial, frecuencia cardiaca y frecuencia respiratoria a los mismos tiempos.
3. Evaluar la ansiedad mediante la escala de ansiedad de Hamilton, a los mismos tiempos.
4. Describir los efectos secundarios presentados por el uso de pregabalina.

## **MATERIAL Y METODOS**

El estudio se llevó a cabo aprobado previamente por los Comités de Investigación y Ética en el Hospital Regional “1° de Octubre” del I.S.S.S.T.E., el cual se describe como un ensayo clínico controlado, prospectivo de asignación aleatoria; en una muestra de 60 pacientes, en la población quirúrgica sometida a Colectomía laparoscópica que se atendieron en el Hospital Regional 1° de Octubre del I.S.S.S.T.E, programación electiva, en los meses de Mayo a Noviembre del 2012; genero indistinto, edad comprendida entre 18 y 60 años, clasificación ASA I y II, Primero se realizó la valoración pre anestésica, si el paciente entraba dentro de los criterios de inclusión se le invitó a participar en el estudio.

Si el paciente aceptaba participar se explicó y dio a firmar la hoja de consentimiento.

Se distribuyó a los pacientes en 2 grupos la forma de aleatorización fue por bloques; en general cada bloque fue de un número pequeño de pacientes de forma en que cada momento se aseguró que el número de pacientes en cada grupo fue el mismo

Grupo I: Fueron 30 pacientes a los que se les dio Pregabalina 72hrs previas a procedimiento quirúrgico 1 capsula de 1mg/kg VOc/24hrs con 20ml de agua entre las 20:00 y 22:00hrs.

Grupo II. Fueron 30 pacientes a los que se les dio capsulas que contenían almidón (placebo) 72hrs previas al procedimiento quirúrgico c/24hrs con 20ml de agua entre las 20:00 y 22:00hrs.

Manejo anestésico inducción anestésica: propofol 2mg/kg, narcosis basal: fentanyl 3mcgr/kg, relajante neuromuscular: cistracurio 100mcgr/kg. Mantenimiento anestésico: sevoflorane 1-1.2 CAM, fentanyl a concentración plasmática de 5mcgr/kg/hr.

La evaluación del dolor se llevó a cabo al llegar a recuperación, a la hora, 2, 6, 12 y 24hrs postoperatoria, junto con la toma de tensión arterial, frecuencia cardiaca y respiratoria.

El control del dolor postoperatorio con ketorolaco 1mg/kg de peso IV cada 8hrs y tramadol 1mg/kg.

También se aplicó el test de Hamilton 72hrs previas al procedimiento quirúrgico y al momento que ingresan a recuperación previo al procedimiento quirúrgico para evaluar el estado de ansiedad.

Se da por terminado el estudio a las 24hrs posteriores al procedimiento quirúrgico y egreso del paciente de piso.

## **PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO**

Para la descripción estadística de los resultados se utilizará prevalencias, porcentajes, media e intervalo de confianza al 95%. Los resultados se presentarán en gráficos, cuadros. Para la estadística inferencial se utilizó diferencia de promedios (T de Student), de acuerdo a la naturaleza y distribución de cada variable. Se considerará significancia estadística si  $p < 0.05$ . La base de datos se analizarán utilizando el programa Excel y programa estadístico SPSS.

## RESULTADOS

En este estudio se incluyeron a 60 pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica, a los cuales fueron aleatorizados para recibir pregabalina 1mg/kg peso VO c/24 horas, durante tres días previos a la cirugía (grupo de tratamiento), o bien tabletas de almidón bajo el mismo esquema de administración (grupo control con placebo). Las características de la población del estudio se muestran en el cuadro 1.

<b>Cuadro 1 - Características Poblacionales basales</b>			
<b>VARIABLE</b>	<b>Grupo con pregabalina (n=30)</b>	<b>Grupo con placebo (n=30)</b>	<b>p</b>
<b>Género ( ♂ / ♀ )</b>	2 / 28	7 / 23	0.14
<b>Edad (años)</b>	43.3 ± 4.8	46.9 ± 3.1	0.09
<b>Peso (kilogramos)</b>	71.7 ± 5.4	73.4 ± 5.8	0.33
<b>T/A sistólica (mmHg)</b>	130.5 ± 5.2	128.2 ± 5.3	0.26
<b>T/A diastólica (mmHg)</b>	79.7 ± 3.5	78 ± 3.9	0.25
<b>Frecuencia cardíaca (lpm)</b>	81.2 ± 5.0	81.8 ± 3.2	0.41
<b>Frecuencia respiratoria (rpm)</b>	16.6 ± 0.83	16.1 ± 0.95	0.21
<b>Escala de Hamilton (puntaje)</b>	6.8 ± 1.16	9.8 ± 1.93	0.005
<b>ENA (puntaje)</b>	3.2 ± 0.81	3.6 ± 0.76	0.23
<b>Eventos adversos</b>			
• Mareo (ausente/presente)	10/20	16/14	0.19
• Somnolencia	2.4 ± 0.23	2.16 ± 0.14	0.04

• Edema periférico	0.73 ± 0.25	0.8 ± 0.30	0.36
• Visión borrosa (ausente/presente)	26/4	29/1	0.35

Resultados expresados como media ± IC95%. Las variables cuantitativas se analizaron con T student y las cualitativas con Chi-cuadrada. T/A, tensión arterial, mmHg, milímetros de mercurio, lpm, latidos por minuto, rpm, respiraciones por minuto, ENA, Escala Numérica del Dolor.

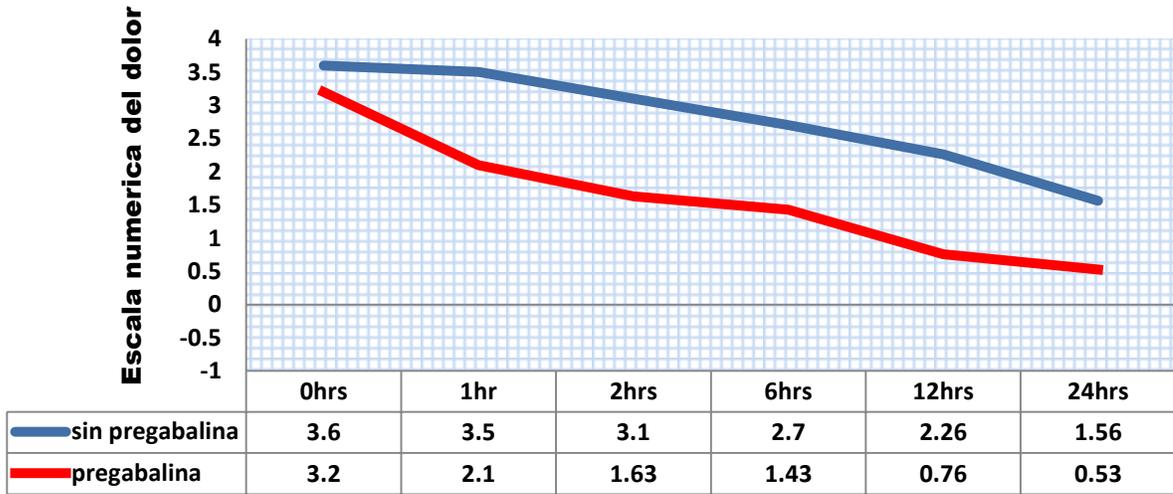
La distribución de la población estudiada en función de las diferentes variables de interés es como sigue:

**Cuadro 2. Número de pacientes por género.**

	No pacientes	Edad años
Femenino	51	45.4± 12.6
Masculino	9	45.13 ± 15.8

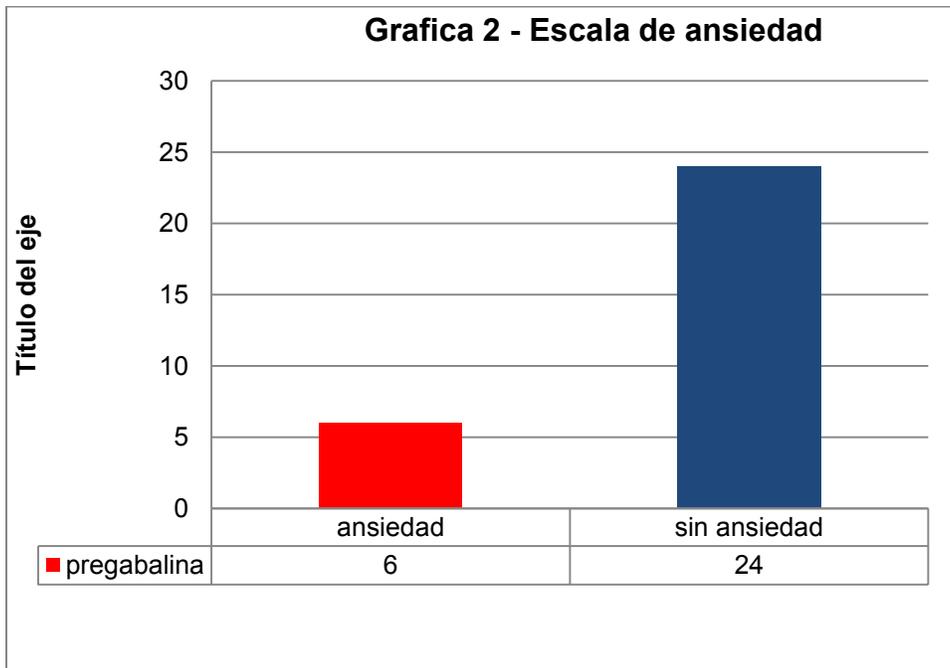
Promedio de edad en años ± desviación estándar.

**Grafica 1 - Escala de dolor**

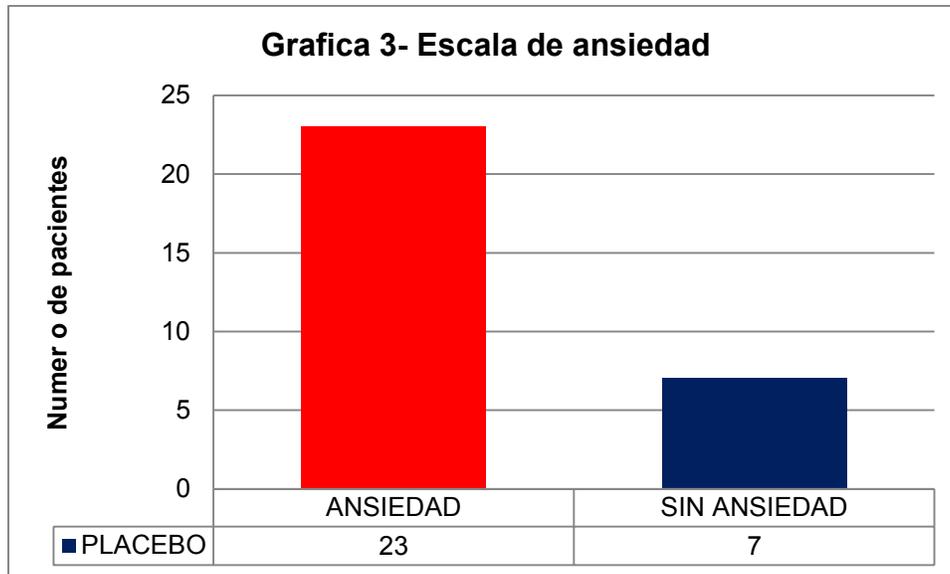


Grafica 1- Escala numérica análoga del dolor (ENA) que presentaron los pacientes a los que se les administró pregabalina y placebo. Al evaluar el resultado de ENA horario 0,1, 2,6,12 y 24hrs, se observó un nivel de ENA mayor en el grupo que se le administro placebo que al de pregabalina de las 2hrs en adelante lo cual fue estadísticamente significativo ( Chi cuadrada  $p=0.0001$ )

**Grafica 2 - Escala de ansiedad**



Grafica 2- Número de pacientes a los que se les administro pregabalina y presentaron ansiedad

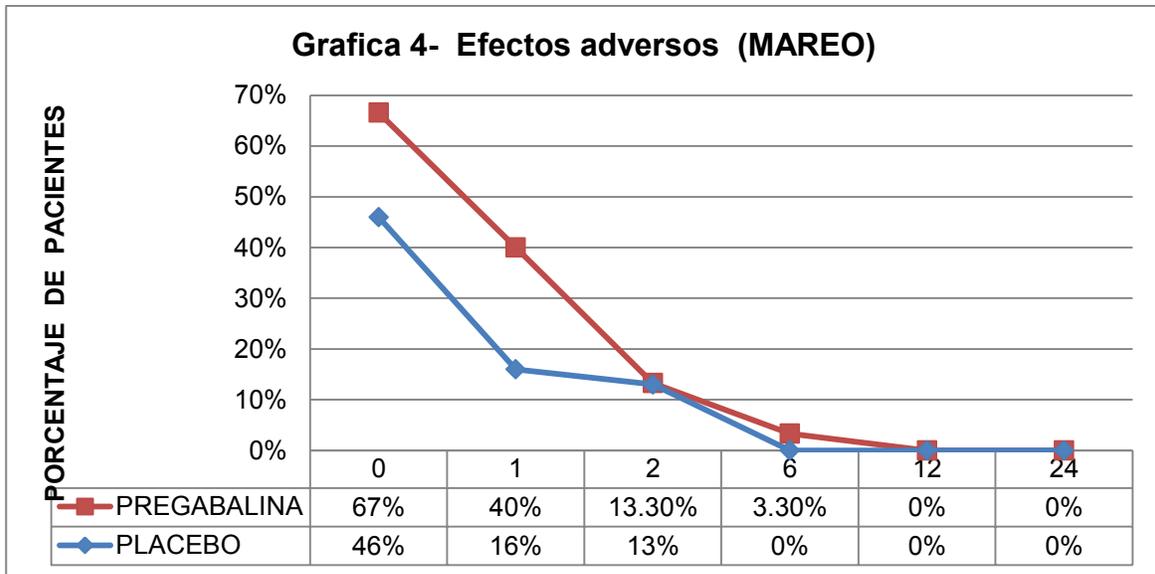


Grafica 3- Número de pacientes a los que se les administro placebo y presentaron ansiedad

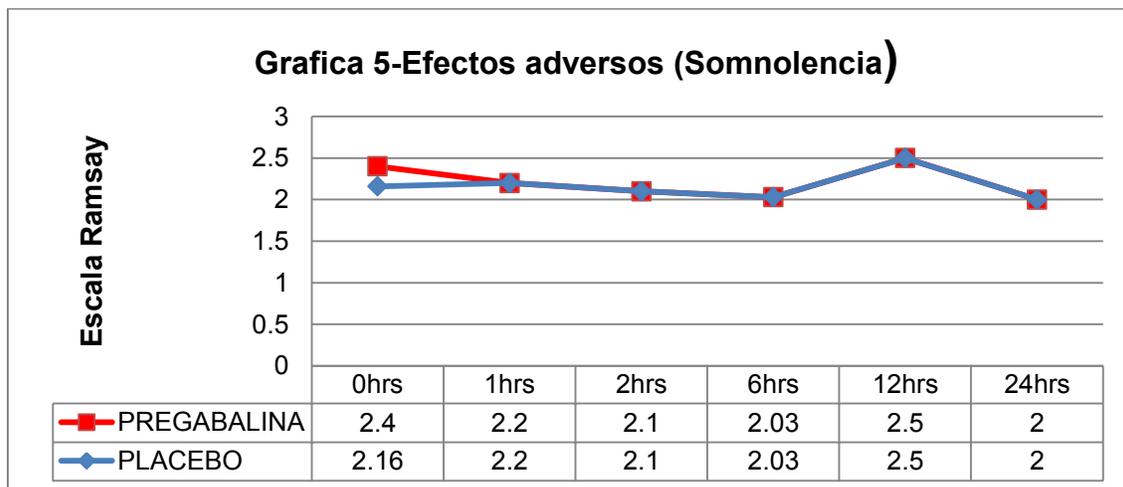
**Cuadro 3. Cifras de variables fisiológicas de pacientes manejados con analgesia preventiva con pregabalina y placebo**

HRS	T/A SISTOLICA		T/A DIASTOLICA		FRECUENCIA CARDIACA		FRECUENCIA RESPIRATORIA	
	PREGABALINA	PLACEBO	PREGABALIANA	PLACEBO	PREGABALINA	PLACEBO	PREGABALINA	PLACEBO
0	130.5 ± 5.2	128.2 ± 5.3	79.7 ± 3.5	78 ± 3.9	81.2 ± 5	81.8 ± 3.2	16.6 ± 0.83	16.1 ± 0.95
1	125.4 ± 5.4	126.6 ± 5.6	78.9 ± 3.5	78.7 ± 3.4	77.5 ± 4.1	75.2 ± 3.5	18.3 ± 0.94	18 ± 0.87
2	124.3 ± 5.5	119.8 ± 6.9	75.9 ± 3.6	73.7 ± 3.1	74.1 ± 4.5	71.3 ± 3.8	18.2 ± 0.99	17.7 ± 0.78
6	116.6 ± 5.0	115.6 ± 4.3	71.3 ± 3	71.3 ± 2.6	74.1 ± 4.7	70.8 ± 5.6	18.9 ± 0.50	18.4 ± 0.82
12	114.5 ± 4.0	110.5 ± 3.4	70.2 ± 2.8	69.4 ± 2.4	77.2 ± 4.3	73.9 ± 3.3	19.2 ± 0.42	18.8 ± 0.49
24	115.5 ± 3.5	117 ± 6.0	71.5 ± 3.1	71.9 ± 3.6	76.3 ± 2.9	76.2 ± 2.9	19.6 ± 0.57*	18.7 ± 0.61

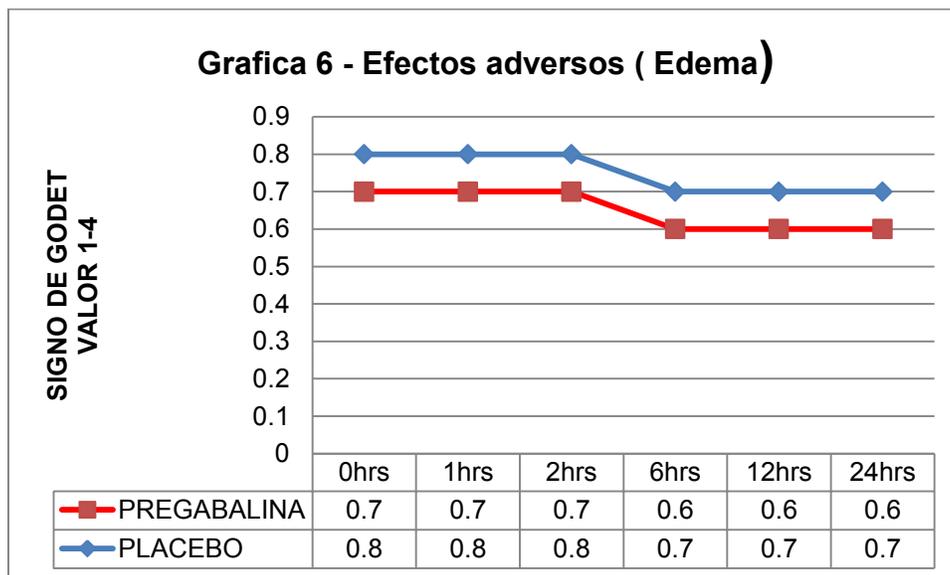
Cuadro 3- Cifras promedio e intervalo de confianza al 95% de variables fisiológicas de pacientes manejados con pregabalina y placebo las cuales no tienen modificaciones significativas a excepción de la frecuencia respiratoria que tuvo diferencia estadística a las 24hrs (Chi cuadrada p=0.02)



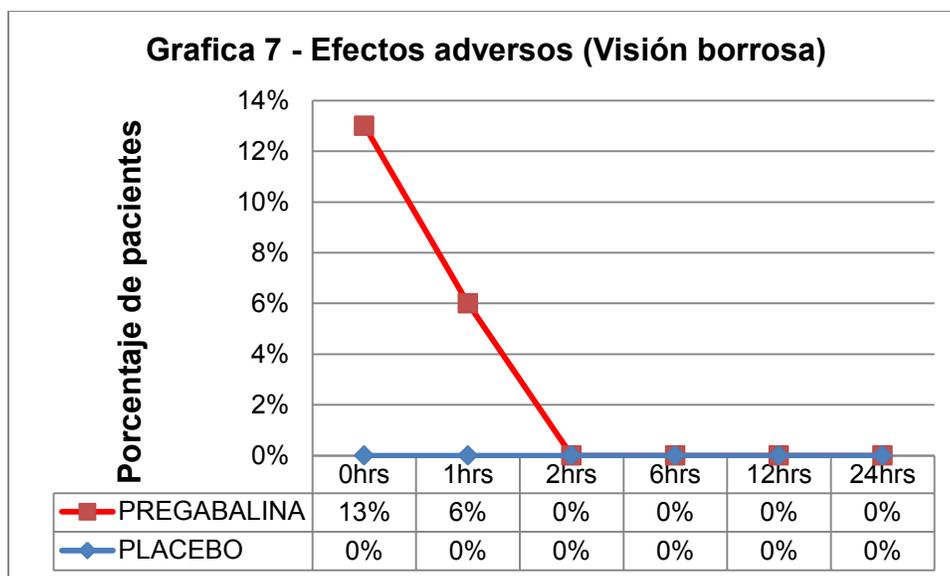
Grafica 4 – Porcentaje de pacientes que presentaron mareo con la aplicación de pregabalina y placebo como analgesia preventiva, el cual fue mayor en el grupo al que se le aplicó pregabalina pero sin llegar a tener significancia estadística.



Grafica 5 – Valor numérico de la escala de Ramsay que presentaron los pacientes con la aplicación de pregabalina y placebo como analgesia preventiva, el cual valora el grado de somnolencia del paciente, donde no hubo variación significativamente estadística en los grupos



Grafica 6 – Muestra el valor numérico del signo de Godet que va 1 a 4 donde uno refiere que no hay edema y 4 edema en los 2 grupos de estudio donde no hay diferencia estadísticamente hablando



Grafica 7– Porcentaje de pacientes manejados con pregabalina y placebo que presentaron visión borrosa. Donde nos muestra que no hay diferencia estadística.

## **ANALISIS DE RESULTADOS**

En cuanto a los resultados en ambos grupos de estudio, grupo 1 que se le administró pregabalina y grupo 2 se le administro placebo hubo predominancia del sexo femenino el cual fue del 85% y 15% sexo masculino, edad promedio fue de 45 años, con peso promedio de 74kg, lo cual nos indica que los grupos fueron homogéneos.

Los resultados analgésicos fueron mejores y estadísticamente significativo (Chi cuadrada  $p=0.001$ ) en los pacientes del grupo 1 tratados con pregabalina con respecto al grupo 2 con placebo.

También los pacientes del grupo 1 refirieron menor dificultad para iniciar y mantener el sueño y el grado de ansiedad disminuyo significativamente (Chi cuadrada  $p=0.005$ ). Esto no sucedió en el grupo 2 que no experimento ningún cambio.

El efecto de la pregabalina hasta 24hrs postquirúrgicas solo presento variación en la frecuencia respiratoria con significancia estadística (Chi cuadrada  $p=0.02$ ) aun así se mantuvo con cifras fisiológicas normales (Frecuencia respiratorias=  $19.2 \pm 0.57$ ).

Respecto a los efectos adversos presentados el que se dio con mayor frecuencia fue el mareo sin llegar a ser significativo estadísticamente ni obligar a suspender el tratamiento a ningún paciente.

## **DISCUSION**

El dolor que aparece después de una colecistectomía laparoscópica puede ser una complicación que representa un importante desafío en el diagnóstico y tratamiento. El dolor post operatorio normal en estos casos afecta inmediatamente después de la cirugía y gradualmente disminuye en unos días; sin embargo en algunos pacientes el dolor se prolonga y a menudo no responde al tratamiento médico convencional de antiinflamatorios no esteroideos e incluso opioides.<sup>4</sup>

El dolor neuropático es ampliamente reconocido como causante de dolor post colecistectomía laparoscópica y uno de los mecanismos responsables es la irritación del nervio frénico.<sup>7</sup>

Trabajos previos en sujetos con dolor de similares características también comprobaron que con una sola dosis de pregabalina (75-150mg/día) disminuía la intensidad del dolor, mientras que en nuestro estudio la dosis fue en promedio, (75mg/día) y se aplicó 3 días previos a la cirugía, obteniendo resultados similares en ambos estudios.<sup>1</sup>

Dworking y cols. (2013) y Freynhagen y cols. (2005) refieren que la dosis con la que se debe iniciar la pregabalina para tener una buena analgesia postquirúrgica era de 150mg/día, administrándose 75mgc/12hrs donde ellos obtuvieron ua disminución del dolor postquirúrgico de moderada a nula a diferencia de nuestro

estudio que fue en promedio de 75mg/día y la disminución del dolor fue de moderada a leve.<sup>2</sup>

En cuanto a los efectos adversos presentados dichos autores refieren que solo el 10% de sus pacientes lo presentaron y que en 15% de estos los condicionó a suspender el medicamento.

Otros autores afirman que dosis flexibles de pregabalina no disminuye la incidencia de efectos adversos.

En nuestro estudio pudimos comprobar que iniciando con la dosis mínima de pregabalina 1mg/kg/día los efectos adversos presentados fueron mínimos y que no condicionó en ningún momento a suspender el medicamento.<sup>2</sup>

También estudios publicados en la revista British Journal of Psychiatry refiere que la pregabalina es un tratamiento eficaz en pacientes con trastornos de ansiedad generalizada moderada a grave, aunque en nuestro estudio no se pudo observar claramente ya que nuestros pacientes en su mayoría solo presentaban un grado de ansiedad leve.<sup>6</sup>

Hernández y Moreno (2005) refieren que vale la pena recalcar que no existe fracaso terapéutico con este medicamento hasta no haber llegado a dosis máximas y no haberlo utilizado por lo menos 8 semanas.

En lo que se refiere a nuestro estudio no se obtuvo una disminución del dolor desde el principio quizá por lo que refieren estos autores donde nuestro

medicamento solo fue aplicado 3 días previos y faltó tiempo e incremento en la dosis para tener un mejor resultado.<sup>3</sup>

Por lo tanto la variación de los resultados en los diferentes autores entre si y nuestro estudio se piensa que puede depender de dos factores principalmente:

La dosis de medicamento utilizada.

El tiempo de aplicación previo a la cirugía.

La analgesia preventiva no es aun no es una práctica común para el manejo del dolor postquirúrgico, la controversia en las evidencias sobre su eficacia la conllevan a ser una opción aun no viable para su uso clínico habitual.

La capacidad antinociceptiva de los gabapentinoides se reconoció en los años 90 y además de ser aprobado su empleo como anticonvulsivantes posteriormente se aceptó su utilización en el dolor crónico neuropático de origen periférico, en trastornos de ansiedad generalizada y como parte de la analgesia multimodal en el peri operatorio.<sup>10</sup>

Aunque el número de estudios publicados que evalúan el papel de la pregabalina en el escenario del dolor postoperatorio es muy limitado, los resultados encontrados son prometedores no solo en el alivio del dolor en este periodo sino en la disminución de la ansiedad en cualquier tipo de cirugía.

## **CONCLUSIONES**

Podemos concluir que hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a los valores de la escala numérica análoga de dolor y escala de ansiedad las cuales fueron más notorias conforme pasaron mayor número de horas

Con respecto a las variables fisiológicas solo hubo alteración estadísticamente significativa en la frecuencia respiratoria que no produjo alteración o efectos adversos en los pacientes al encontrarse dentro de los valores fisiológicos.

En cuanto a los efectos adversos presentados no hubo diferencia significativa entre ambos grupos.

Por lo tanto el uso preoperatorio de pregabalina es útil como coadyuvante para el manejo del dolor postoperatorio y como efecto secundario benéfico tiende a disminuir el nivel de ansiedad valorado antes de la cirugía

## **RECOMENDACIONES**

Este ensayo clínico controlado aporta resultados determinantes sobre el comportamiento de dolor y la ansiedad en pacientes que fueron sometidos a un procedimiento quirúrgico considerado, por si mismo, como un factor de riesgo. Los resultados obtenidos podrán utilizarse como la base para que en otras cirugías se administre de forma rutinaria la pregabalina como analgesia preventiva

## **BIBLIOGRAFIA**

### REFERENCIAS

1.-Agarwal A, Gautam S, Gupta D, Agarwal S, Singh PK, Singh U. Evaluation of a single preoperative dose of pregabalin for attenuation of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth* 2008; 101(5):700-4.

2.-Arezzo JC, Rosenstock J, Lamoreaux L, Pauer L. Efficacy and safety of pregabalin 600 mg/d for treating painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind placebo controlled trial.

*BMC Neurol* 2008; 8:33.

3.-Attal N, Cruccu G, Haanpa M et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006; 13(11):1153-69.

Axelrod FB, Berlin D. Pregabalin: a new approach to treatment of the dysautonomic crisis.

*Pediatrics* 2009; 124(2):743-6.

4.-Baron R, Mayoral V, Leijon G, Binder A, Steigerwald I, Serpell M. 5% lidocaine medicated plaster versus pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: an open-label, non-inferiority two stage RCT study. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(7):1663-76.

- 5.-Buvanendran A, Kroin JS, Della Valle CJ, Kari M, Moric M, Tuman KJ. Perioperative oral pregabalin reduces chronic pain after total knee arthroplasty: a prospective, randomized, controlled trial. *AnesthAnalg* 2010; 110(1):199-207.
- 6.-Cabrera Schulmeyer MC, de la Maza J, OvalleC, Farias C, Vives I. Analgesic Effects of a Single Preoperative Dose of Pregabalin after Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *ObesSurg* 2009 Aug 29. [Epub ahead of print]
- 7.-Crucchi G. Treatment of painful neuropathy. *CurrOpinNeurol* 2007; 20(5):531-5.
- 8.-Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence based recommendations. *Pain* 2007; 12:237-251.
- 9.-González-Escalada JR. Pregabalina en el tratamiento del dolor neuropático periférico. *RevSocEsp Dolor* 2005; 12(3):169-180.
- 10.-Jokela R, Ahonen J, Tallgren M et al. A randomized controlled trial of perioperative administration of pregabalin for pain after laparoscopic hysterectomy. *McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. Cochrane DatabaseSyst Rev* 2009 Jul 8;(3):CD007076.
- 11.-Moulin DE, Clark AJ, Gilron I et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain- consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manage* 2007; 12:13-21.

O'Connor A, Dworkin R. Treatment of neuropathic pain: An overview of recent guidelines *Am J Med* 2009; 122:S22-S32.

12.-Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord Injury: A placebo-controlled trial. *Neurology* 2006; 67(10):1792-1800.

13.-Somer M, Bachmann CG, Liebetanz et al. Pregabalin in restless legs syndrome with and without neuropathic pain. *Acta Neurol Scand* 2007; 115:347-350.

14.-Sutton KG, Martin DJ et al. Gabapentin inhibits high-threshold calcium channel currents in cultured rat dorsal root ganglion neurones. *Br J Pharmacol* 2002; 135(1):257-65.

15.-The anti-allodynic  $\alpha 2\delta$  ligand pregabalin inhibits the trafficking of the calcium channel  $\alpha 2\delta$ -1 subunit to presynaptic terminals in vivo

16.-Jokela R, Ahonen J, Tallgren M et al. A randomized controlled trial of perioperative administration of pregabalin for pain after laparoscopic hysterectomy.

17.-Rodriguez M.J, Diaz S, Vera-Llonch M et al. Cost-effectiveness analysis of pregabalin versus gabapentin in the management of neuropathic or postherpetic neuralgia. *Curr Med Res Opin* 2007; 23:2585–2596.

18.-Stacey BR, Barret JA, Whalen E, Philips KF, Rowbotham MC. Pregabalin for postherpetic neuralgia: placebo-controlled trial of fixed and flexible dosing regimens on allodynia and time to onset of pain relief. *J Pain* 2008; 9:1006-17.

- 19.-Sutton KG, Martin DJ et al. Gabapentin inhibits high-threshold calcium channel currents in cultured rat dorsal root ganglion neurones. *Br J Pharmacol* 2002; 135(1):257-65dolor
- 20.-Tarride JE, Gordon A, Vera-Llonch M et al. Cost-Effectiveness of Pregabalin for the Management of Neuropathic Pain Associated with Diabetic Peripheral Neuropathy and Postherpetic Neuralgia: A Canadian Perspective. *ClinTher* 2006; 28(11):1922-1934.
- 21.-Toth C. Substitution of Gabapentin Therapy with Pregabalin Therapy in Neuropathic Pain due to Peripheral Neuropathy. *Pain Med* 2010 Jan 22.
- 22.-Vondracek P, Oslejskova H, Kepak, T Mazanek P, Sterba JP Efficacy of pregabalin in neuropathic pain in paediatric oncological patients. *European Journal Paediatric Neurology* ,2009;13:332-336
- 23.-Zin CS, Nissen LM, O'Callaghan JP, Duffull SB, Smith MT, Moore BJ. A Randomized Controlled Trial of Oxycodone vs Placebo in Patients With PostHerpetic Neuralgia and Painful Diabetic Neuropathy Treated With Pregabalin.

## ANEXOS

### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS HOSPITAL REGIONAL 1º DE OCTUBRE

Analgesia preventiva con pregabalina en pacientes post operados de colecistectomía laparoscópica

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_  
 Cedula: \_\_\_\_\_  
 Sexo: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ ASA: \_\_\_\_\_  
 Diagnostico: \_\_\_\_\_  
 Procedimiento realizado: \_\_\_\_\_  
 Técnica anestésica: \_\_\_\_\_  
 Administración de pregabalina: \_\_\_\_\_  
 Administración de placebo: \_\_\_\_\_

Variables/Tiempo	Al llegar a recuperación	1hrs	2hrs	6hrs	12hrs	24hrs
Presión arterial sistólica						
Presión arterial diastólica						
Frecuencia cardiaca						
Frecuencia respiratoria						
Escala numérica análoga del dolor						
Mareo (ausente, leve, moderado, severo)						
Somnolencia (escala Ramsay)						
Edema periférico (signo de Godet grado 1-4)						
Visión borrosa (ausente, leve, moderado, severo)						

#### ESCALA RAMSAY

NIVEL 1 Paciente agitado, ansioso o inquieto.  
 NIVEL 2 Paciente cooperador, orientado y tranquilo.  
 NIVEL 3 Dormido con respuesta a órdenes.  
 NIVEL 4 Dormido con breves respuestas a la luz y el sonido.  
 NIVEL 5 Dormido con respuesta sólo al dolor.  
 NIVEL 6 No tiene respuestas

#### ESCALA NUMERICA ANALOGA DEL DOLOR

Leve 1-3  
 Moderado 4-6  
 Severo 7-10

#### SIGNO DE GODET

GRADO	SIMBOLO	MAGNITUD	EXTENSION
GRADO 1	+ /++++	Leve depresión	Desaparición casi instantánea
GRADO 2	++ /++++	Depresión de hasta 4mm	Desaparición en 15 segundos
GRADO 3	+++ /++++	Depresión de hasta 6mm	Recuperación en 1 minuto
GRADO 4	++++ /++++	Depresión profunda hasta 1cm	Persistencia de 2-5 minutos

## **Consentimiento informado para participar en un estudio de investigación en salud**

Título del protocolo: **Analgesia preventiva con pregabalina en pacientes posoperados de colecistectomía laparoscópica**

Investigador principal:

**DR. BERNARDO SOTO RIVERA.**

Sede donde se realizará el estudio: Hospital Regional "1º de Octubre" ISSSTE

Teléfono y horario donde localizarlo. 55866011 EXT.126

DE LUNES A VIERNES DE 8:00-14:00HRS

Investigador asociado:

**DRA. NADIA HELENA MAYORAL FLORES**

Sede donde se realizará el estudio: Hospital Regional "1º de Octubre" ISSSTE

Teléfono y horario donde localizarlo: 5520904718 LAS 24HRS DEL DIA.

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y, si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

### **Justificación del estudio.**

Los pacientes posoperados de colecistectomía laparoscópica, al igual que en otro tipo de cirugías, presentan dolor posterior a esta, el control de este debe lograrse para favorecer una recuperación más temprana.

Con esa intención se han diseñado programas de tratamiento para lograr este objetivo, a uno de estos programas se le conoce como "analgesia preventiva", el cual consiste en administrar medicamentos previos a la cirugía para lograr un mayor control del dolor y favorecer que las dosis de los medicamentos sean menores. También se ha podido constatar que la "analgesia preventiva" disminuye la ansiedad, es decir esa sensación de preocupación que presentan algunos pacientes antes o después de la cirugía, la cual será evaluada con una escala de doce preguntas diseñada para este fin llamada Escala de ansiedad de Hamilton.

### **Objetivos del estudio.**

A usted se le esta invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivos:

- Comparar la analgesia preventiva en dos grupos; un grupo al que llamaremos "experimental" que usará un medicamento que se llama pregabalina, contra el

otro grupo que llamaremos “control” que recibirá un placebo (preparado farmacéutico que contiene producto inactivo en este caso almidón), para intentar demostrar que la “analgesia preventiva” es superior al grupo control.

- Otro objetivo es evaluar si la ansiedad disminuye en aquellos que reciben “analgesia preventiva”.

Independientemente que acepte o no y del grupo al que pertenezca, se le garantiza a Usted que recibirá el manejo analgésico que requiera.

### **Beneficios del estudio**

La información que se obtenga de este estudio, posiblemente le pueda o no beneficiar a usted, pero si se demuestra que la “analgesia preventiva” es mejor en un futuro otros pacientes serán beneficiados con este manejo, incluso Usted mismo si requiriera una cirugía en el futuro.

### **Procedimiento del estudio**

Para lograr los objetivos que se pretenden en este estudio es necesario realizar una investigación que permita comparar dos formas de tratamiento, uno al que llamaremos grupo experimental recibirá la “analgesia preventiva” así como el tratamiento requerido para el control del dolor posterior a la cirugía y otro al que llamaremos grupo control que recibirá también el manejo ya establecido por lineamientos mundiales para el control del dolor.

Para poder participar en el estudio usted debe reunir las siguientes características:

- Ser derechohabientes del Hospital Regional “1° de Octubre” del I.S.S.S.T.E.
- Tener una edad entre 20 y 60 años de edad.
- Estar programado para ser operado de colecistectomía por laparoscopia.
- Firmar de este consentimiento informado.
- Que en su valoración anestésica se le considere que tiene un riesgo mínimo.

No podrán participar en este estudio:

- Quienes conozcan ser alérgicos a la pregabalina.
- Pacientes con riesgo moderado o severo para la cirugía.

El presente estudio se realizará en 60 pacientes, que cumplan con los requisitos establecidos para participar y que son los siguientes:

Se realizará una valoración pre anestésica que consta de una serie de preguntas para conocer sus afecciones físicas, realizar una exploración física y revisar sus resultados de sus estudios de laboratorio, de esta forma sabremos si Usted puede ser candidato para participar en la presente investigación.

En caso de que Usted acepte y sea candidato para participar se le dará a firmar la hoja de consentimiento informado.

Se utilizará un método que seleccionará los pacientes al azar y así integrar dos grupos de estudio, integrado por 30 pacientes cada grupo

Al grupo que llamaremos “experimental” se le proporcionarán cápsulas de pregabalina calculada de acuerdo a su peso y al otro grupo de que llamaremos “control” se le proporcionarán cápsulas de almidón.

Es importante mencionar que para garantizar su seguridad en el estudio y que no haya riesgo en la dosis administrada, se van utilizar capsulas de colores para identificar las dosis.

Se le indicará tomar una cápsula con 20ml de agua, cada 24hrs entre las 20:00 y 22:00hrs por 3 días previos a la cirugía.

### **Riesgos asociados con el estudio**

La pregabalina es un medicamento que ya ha sido utilizado en otros países con la finalidad de dar “analgesia preventiva” y ha sido tolerada adecuadamente por los pacientes, además de que los efectos adversos se han presentado con dosis altas del medicamento, las reacciones adversas más frecuentemente referidas son: mareo, sueño, hinchazón en tobillos, visión borrosa. En caso de que Usted presentara algún síntoma o molestia deberá comunicarse a los teléfonos de los investigadores responsables para que reciba las indicaciones y la atención pertinentes.

Dra. Celina Trujillo Esteves Teléfono: 55866011 Ext 126 de lunes a viernes de 8:00-14hrs

Dra. Nadia Mayoral Flores Teléfono: 5520904718 las 24hrs del día

Cabe mencionar que el efecto esperado de la pregabalina termina máximo 48hrs posteriores a la ingesta de la última cápsula y es cuando se determina que concluye el estudio de tal forma que cualquier otra molestia deberá ser estudiada y no atribuida al efecto de la prebagalina.

Debe comprometerse a tomar el medicamento como se le indicó y de igual forma informarnos si suspendió el medicamento en ese periodo de 72hrs o si requiere tomar algún otro medicamento que no haya mencionado en la valoración pre anestésica para evitar combinaciones de medicamentos que puedan ocasionarle molestias.

### **Aclaraciones**

- Su decisión de participar en el presente estudio es completamente voluntaria.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación en este o en algún otro estudio.
- Independientemente que usted acepte o no participar en el estudio se le realizará su valoración pre anestésica correspondiente y se le darán los medicamentos para el adecuado control de dolor que requiera posterior a su cirugía.
- Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, informando al investigador las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.
- No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio en lo que se refiere al medicamento que se le dará
- No recibirá pago por su participación.
- En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.
- La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

- En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario tendrá derecho a la atención brindada por parte de los investigadores responsables o acudir al servicio de anestesiología del hospital.
- Usted tiene la responsabilidad de tomar los medicamentos en la forma en la que se le indica además de informar los efectos que pudiera presentar dentro del lapso del estudio que corresponde desde el inicio de toma de la primera cápsula hasta las 48hrs posteriores a la última toma de la cápsula que es cuando termina el efecto del medicamento.
- Usted también tiene acceso a los Comités de Investigación y Ética del Hospital en caso de que tenga dudas sobre sus derechos como participante del estudio, solicitando información al Dr. Ricardo Juárez Ocaña al teléfono 55866011 extensión 186 con horario de 8:00-14:00hrs de lunes a viernes en días hábiles.
- Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado anexa a este documento.

## CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, \_\_\_\_\_ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación.

Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento informado.

---

Firma del participante o del padre o tutor. Fecha

---

Testigo  
Domicilio  
Parentesco

---

Testigo  
Domicilio  
Parentesco.

He explicado al Sr. (a). \_\_\_\_\_ la naturaleza y los propósitos de la investigación; los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna

duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento

---

Dra. Nadia Helena Mayoral Flores  
Investigador Asociado  
Tel. 5520904718