

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA



HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"

TESIS

EFICACIA Y SEGURIDAD DE PREGABALINA EN ANALGESIA PREVENTIVA Y
MULTIMODAL EN PACIENTES SOMETIDAS A HISTERECTOMÍA TOTAL ABDOMINAL.

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:

ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA:

DR. IRAD GIBRÁN CHÁVEZ MEDINA

ASESORES DE TESIS:

DRA. ROSALINDA CASTILLO LÓPEZ

DR. JAIME CARRANZA MADRIGAL

MORELIA, MICHOACÁN; NOVIEMBRE 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

AUTORIZACIONES DE TESIS

Dr. Raúl Leal Cantú
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"

Dr. Carlos Arturo Arean Martínez
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

Dra. Claudia Agustina Ramos Olmos
JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA

Dr. Santiago Corona Verduzco
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD

Dr. Jaime Carranza Madrigal
ASESOR METODOLÓGICO

Dra. Rosalinda Castillo López
ASESOR DE TESIS

Dr. Irad Gibrán Chávez Medina
SUSTENTANTE

AGRADECIMIENTOS:

Primero agradezco a mi madre Elma Medina Guerrero por su apoyo incondicional, y todo su cariño; se que siempre cuento contigo y estas ahí en mis buenos y malos momentos.

A mi padre José Ignacio Refugio Chávez Arias, que al igual que mi madre están ahí para apoyarme en todo momento.

A mi hermana Elma Xochiquetzal Chávez Medina que hemos convivido juntos desde pequeños y que ahora de grandes cuento yo más con su apoyo y que creo le he quedado debiendo, gracias por tanto cariño que se que es infinito.

Al Dr. Santiago Corona Verduzco por darme la oportunidad de entrar a la residencia a este hospital.

Agradezco también a mis maestros: la Dra. Angélica García Gómez, al Dr. Carlos Segura Ríos, al Dr. Efraín Baca, Dr. Samuel Figueroa, Dr. Duran, Dra. Claudia Ramos, Dr. Lara Valdespino; en el Hospital Infantil a la Dra. Paulina Villanueva, al Dr. Parra, Dra. Wendy López Portillo, Dr. Francisco Báez, Dra. Lucy Anguiano. En Clínica del Dolor a la Dra. Rosalinda Castillo López y al Dr. Ubaldo Peñaloza Bruno; en el servicio de Terapia Intensiva al Dr. Francisco López Beltrán y Dra. Rubí Ballesteros; en mi rotación al Hospital Estatal de Oncología la Dra. Alejandra Ciprés y en mi servicio social al Dr. Arturo Gallegos, Dr. Sergio Manjarrez, Dr. Zepeda, Dr. Tinoco y Dra. Barrientos quienes tuvieron la confianza, paciencia y gusto para transmitirme sus conocimientos y habilidades en esta hermosa profesión que es la anestesiología.

Especiales agradecimientos con su apoyo en la realización de este proyecto a la Dra. Rosalinda Castillo López y al Dr. Jaime Carranza Madrigal así como también al Dr. Francisco López Beltrán.

Al Dr. Sergio Ramírez Palominos (cuñado), por confiarme a sus pacientes.

Sin olvidarme de mis compañeros de residencia de todos los grados que también ayudaron tanto en mi formación así como en la realización de este proyecto.

Irada Gibran Chávez Medina

CONTENIDO

- I RESUMEN
- II MARCO TEÓRICO
- III PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
- IV OBJETIVOS
- V JUSTIFICACIÓN
- VI MATERIALES Y MÉTODOS
 - DISEÑO DEL ESTUDIO
 - POBLACIÓN DEL ESTUDIO
 - CRITERIOS DE INCLUSIÓN
 - CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
 - CRITERIOS DE ELIMINACIÓN
 - VARIABLES DEL ESTUDIO
- VII RESULTADOS
- VIII DISCUSIÓN
- IX CONCLUSIONES
- X REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS
- XI ANEXOS

I. RESUMEN:

La Histerectomía Abdominal es un procedimiento quirúrgico frecuente en el servicio de Ginecología y Obstetricia en los hospitales, la cual conlleva la apertura de la cavidad abdominal, lesionando grandes tejidos lo que origina dolor intenso al término del procedimiento y en horas posteriores. En la actualidad se cuenta con una variedad de arsenal farmacológico para mitigarlo, pero en el hospital general Dr. Miguel Silva se emplean básicamente analgésicos antiinflamatorios no esteroideos como el ketorolaco y en ocasiones el empleo de opiodes de rescate tales como morfina o fentanil. En los últimos años se está utilizando la analgesia preventiva, que es el uso de fármacos justo antes de la incisión quirúrgica; entre los múltiples fármacos se estudian los anticonvulsivantes gabaérgicos como la Pregabalina, los cuales tienen como fin el disminuir el tiempo de estancia hospitalaria ya que evitan la producción de náusea y vómito como sucede con algunos AINEs y opiodes¹, provocando retardo en la recuperación en especial gastrointestinal y de ambulación. El **OBJETIVO** principal fue determinar la eficacia y seguridad del uso de Pregabalina 150 mg, 12 horas previas al evento quirúrgico y 75 mg, 24 y 48 horas después a la primera toma; como adyuvante en la analgesia preventiva en histerectomía total. **MATERIAL Y MÉTODO:** Se realizó un estudio, longitudinal, prospectivo y comparativo en mujeres de entre 30 y 60 años, sometidas a histerectomía abdominal. Se empleó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y medidas de dispersión. Se analizaron promedios de variables numéricas continuas, se utilizó la prueba de T de student. Para comparar variables categóricas se empleó la prueba de Chi cuadrada. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$. Para el procesamiento de los datos se empleó el paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS). **RESULTADOS:** Las puntuaciones EVA en el postoperatorio de los pacientes fueron significativamente menores en el grupo pregabalina a los 6.a y 12.a horas del postoperatorio en comparación con el grupo control ($p = 0,00027612$; y $p =$

0,00020254 respectivamente). El promedio del consumo de ketorolaco en el postoperatorio fue menor en el grupo pregabalina en comparación con el grupo control. No existieron efectos adversos tales como NVPO, somnolencia y mareo durante las primeras 24 h después de la cirugía. La incidencia de NVPO, somnolencia y mareos, fueron parecidos entre los grupos. **CONCLUSIÓN:** De acuerdo con los resultados podemos concluir, que la dosis preventiva de 150 mg de pregabalina oral 12 horas previas al evento quirúrgico y 75 mg, y 24 horas después a la primera toma, como adyuvante en la analgesia preventiva en Histerectomía Abdominal Total fue eficaz en la reducción de las puntuaciones de dolor en el postoperatorio y del consumo de analgésicos en pacientes sometidos a Histerectomía Abdominal Total, sin efectos colaterales.

- **MARCO TEÓRICO.-**

HISTERECTOMÍA:

La histerectomía es la extracción quirúrgica del útero. Es un procedimiento que ha evolucionado a través del tiempo gracias a una serie de factores, destacando los avances en anestesiología, antibioticoterapia y técnica quirúrgica.

En la mayoría de las pacientes, la elección de un procedimiento por vía vaginal o abdominal depende del diagnóstico y los datos clínicos encontrados. Sin embargo, dos tercios de las histerectomías son efectuadas mediante abordaje abdominal.⁴

La histerectomía total es una cirugía que puede provocar el daño de los nervios pélvicos y de las estructuras de soporte. El suelo pélvico debe entenderse como una unidad anatómica y funcional de gran complejidad. Está constituido por músculos, ligamentos, tejido conectivo y nervios, que en conjunto otorgan un soporte adecuado y un control dinámico del útero, vagina, vejiga, uretra, recto y ano. La función del Suelo Pélvico como unidad puede verse afectada al comprometerse cualquiera de las estructuras que lo componen. Este daño se expresará en el desarrollo de patologías como: incontinencia urinaria, incontinencia fecal o gases, líquidos o sólidos, dolor pélvico crónico, disfunción sexual, dificultad evacuatoria de heces y gases, y prolapso genital. Estas patologías pueden presentarse en forma aislada o asociadas entre sí, dependiendo del grado de

severidad y de lo avanzado del mismo. Es por esto que las histerectomías abdominales son causantes de dolor agudo intenso.⁵

DOLOR POSTQUIRÚRGICO/POST-HISTERECTOMÍA

El Dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable que resulta de un daño tisular (real o potencial) o que se describe en términos de daño. El dolor postoperatorio se define por su carácter agudo secundario a una agresión directa que se produce durante el acto quirúrgico, de modo que se incluiría no sólo el dolor que se debe a la lesión quirúrgica, sino también a la técnica anestésica, las posturas inadecuadas, contracturas musculares, distensión vesical o intestinal.

De modo general, se han descrito dos mecanismos implicados en la producción del dolor postoperatorio, el primero por una lesión directa sobre las fibras nerviosas de las diferentes estructuras afectadas por la técnica quirúrgica, y la segunda, por liberación de sustancias capaces de activar y sensibilizar a los nociceptores.⁶

El inadecuado control del Dolor Postoperatorio provoca cambios en la función Pulmonar, como disminución del Volumen Corriente (tidal), incremento de la Frecuencia Respiratoria, reducción de la Capacidad Vital o reducción del Volumen de Reserva Residual Funcional. Lo anterior se traduce clínicamente en un aumento de las secreciones bronquiales y favorece la aparición de hipoxemia, neumonías y deterioro respiratorio.⁶

En el sistema Cardiovascular se produce un incremento de la frecuencia cardiaca, presión arterial y de la contractilidad miocárdica, esto incrementa la demanda miocárdica de oxígeno y puede producir isquemia miocárdica peri operatoria. A nivel Gastrointestinal se produce una estimulación simpática que produce íleo, incremento de las secreciones intestinales, náusea y vómito. En cuanto al sistema Endocrino, el dolor postoperatorio incrementa la liberación de catecolaminas, hormona Adrenocorticotropa (ACTH), hormona del Crecimiento (GH), Antidiurética (ADH), Prolactina (PRL), Vasopresina (AVP), Glucagón y Aldosterona; inhibiendo, además, la secreción de Insulina, provocando una intolerancia transitoria a los carbohidratos, deteriorando el control metabólico peri operatorio en pacientes ya conocidos con Diabetes Mellitus.⁶

La Histerectomía es un procedimiento quirúrgico con una alta incidencia de dolor postoperatorio. Esto se debe a múltiples factores como: el corte quirúrgico, la ligadura de

pedículos vasculares y la manipulación visceral, entre otros. En la génesis del dolor también interviene la movilización de los pacientes y una mala elección del tratamiento analgésico.⁶

El tratamiento satisfactorio del dolor postoperatorio es uno de los retos más importantes que permanecen en el ámbito quirúrgico. Es una evidencia innegable, que la mayoría de los pacientes que se someten a una intervención quirúrgica lo padecen en un grado variable.

La importancia de su tratamiento se fundamenta en la posibilidad potencial de producir complicaciones dadas por los cambios rápidos en las respuestas de los pacientes, que se traducen en manifestaciones sistémicas.

El control adecuado del dolor agudo postoperatorio implica una disminución de la morbimortalidad; además, influye en la disminución de la estancia hospitalaria y, por lo tanto, de los costos.

Cada vez se impone con más fuerza la doctrina que avala que la elección del método de alivio del dolor postoperatorio debe ser balanceada, combinándose diferentes vías de administración y diferentes fármacos analgésicos o anestésicos. Cuando dichos elementos se combinan, es posible emplear dosis más pequeñas y, así, minimizar los efectos colaterales. En esto se basa la llamada «analgesia balanceada o multimodal», con ventajas superiores al empleo de una sola droga, sobre todo cuando se imbrican diferentes sitios y mecanismos de acción.⁷

ANESTESIOLOGÍA EN LA HISTERECTOMÍA:

La Histerectomía es la segunda cirugía gineco-obstétrica con mayor frecuencia realizada a nivel mundial, por lo que el anestesiólogo se enfrenta a un gran reto, debido a que se manipula y lesiona la gran mayoría de tejidos pélvicos con posibles riesgos de efectos adversos tales como lesión uretral, vesical o renal; complicaciones ano-rectales; así como dolor severo y sus complicaciones que este conlleva, como larga recuperación y alta hospitalaria, disfunción sexual tanto por lesión estructural como alteración hormonal debido al retiro de los ovarios.

El anestesiólogo realiza una valoración pre-anestésica, donde obtendrá información relevante del estado físico del paciente y el uso de algunos fármacos para así

poder catalogar a la paciente en la clasificación de la ASA, para considerar el tipo de manejo anestésico ya sea con técnica regional la más recomendada o general en casos especiales o ASA III o IV.

Se lleva a cabo la pre-medicación con ansiolíticos y antieméticos y se inicia el procedimiento anestésico elegido con todos los materiales necesarios para llevarlo a cabo y dar la seguridad del procedimiento (revisión de máquina de anestesia, tener a la mano laringoscopio, cánulas y mascarillas ventilatorias, así como tubos endo-traqueales), empleándose aguja Tuohy para peridural o Withacre para subaracnoideo, se elige el fármaco/anestésico local acompañado con opioide o el anestésico puro, según sea el caso. Se realiza el procedimiento quirúrgico, vigilándose en el trans-anestésico las variables hemodinámicas.

Para el periodo post-anestésico se aplica la analgesia y se continúa la vigilancia y monitoreo.

BLOQUEO SUBARACNOIDEO

La anestesia espinal es una técnica simple que ofrece un rápido y profundo bloqueo para cirugía, al inyectar dosis pequeñas de anestésico local en el espacio subaracnoideo. Los primeros empleos clínicos datan de 1899 con el Dr. August Bier y con el uso de cocaína intratecal.⁸

La anestesia espinal o subaracnoidea es una técnica a nivel mundial en la realización de procedimientos quirúrgicos que comprometen el hemiabdomen inferior y las extremidades inferiores. Desde hace años, las técnicas anestésicas regionales se han empleado para la realización de procedimientos quirúrgicos del hemiabdomen superior, tales como la histerectomía, en los cuales han demostrado excelentes resultados anestésicos y analgésicos.

La anestesia regional brinda mayor seguridad y satisfacción al paciente, permitiendo un mayor contacto entre éste y el anesthesiólogo. Facilita la detección temprana de síntomas de angina y cambios en el estado neurológico, permite una óptima perfusión de tejidos periféricos y temprana recuperación de la motilidad. Además, está asociada a una menor estancia hospitalaria, mayor rotación de salas quirúrgicas y una buena relación costo-efectividad. Permite a su vez la administración de opioides tales como la morfina para analgesia postoperatoria.

Sin embargo, los procedimientos de anestesia regional pueden verse limitados por su tiempo de duración y la extensión anatómica de la cirugía, enfermedades como la obesidad, antecedente de previas cirugías abdominales y la cooperación del paciente.

ANALGESIA MULTIMODAL PREVENTIVA

En el año 1988, Patrick Wall acuñó el término “pre emptive analgesia” definida como tratamiento iniciado antes de la cirugía.

Pogatzki hizo la distinción entre Pre emptive Analgesia y Analgesia Preventiva definiendo esta última como el uso de drogas con propiedades analgésicas y antihiperalgésicas las mismas que continúan su acción más allá de la duración esperada por esa particular droga, basado en que el único camino para prevenir la sensibilización central es mediante el bloqueo de cualquier señal dolorosa proveniente del tejido dañado, desde la incisión hasta la curación del mismo.

De esta manera, con un enfoque más amplio surge la Analgesia Preventiva que busca minimizar la sensibilización inducida por el estímulo nocivo peri operatorio incluyendo aquellos que surgen en el periodo pre operatorio, intraoperatorio y post operatorio.⁹

Cada vez se impone con mayor fuerza la doctrina que avala la elección del método de alivio del dolor postoperatorio debe ser balanceada, combinándose diferentes vías de administración y diferentes fármacos analgésicos o anestésicos. Cuando dichos elementos se combinan, es posible emplear dosis más pequeñas y, así, minimizar los efectos colaterales. En esto se basa la llamada «analgesia balanceada o multimodal», con ventajas superiores al empleo de una sola droga, sobre todo cuando se cubren diferentes sitios y mecanismos de acción.

Analgesia multimodal: parte de un esquema de analgesia preventiva

- La terapia analgésica multimodal implica el uso simultáneo de varias técnicas analgésicas con diferente mecanismo de acción.
- Resultado: analgesia aditiva.

- Fin: disminución de los efectos adversos, utilización de los fármacos en menores dosis, disminución de la estancia hospitalaria, rápida recuperación de las funciones y posible disminución de costos.
- Los mecanismos fisiológicos pueden explicarse a nivel de la unión del asta dorsal de la médula espinal con los aferentes nociceptivos, donde múltiples mediadores son liberados y pueden ser regulados por una amplia gama de fármacos.
- Se ha logrado disminución del uso de opioides a través del uso de varios fármacos con mecanismo de acción diverso, como AINEs, ketamina, dexmedetomidina, pregabalina y otros.

AINES:

Los Antiinflamatorios No Esteroideos inhiben la actividad de la enzima ciclooxigenasa (COX) resultando en la disminución de la formación de prostaglandinas y tromboxanos a partir de ácido araquidónico. La disminución en la síntesis de prostaglandinas y su importancia en la producción del dolor, inflamación y fiebre y su actividad en diferentes tejidos es la responsable de la mayoría de los efectos terapéuticos (y adversos) de los AINEs.¹⁰

Los AINEs tradicionales inhiben de manera no selectiva la actividad enzimática de las isoformas COX₁ y COX₂ y en todo caso en mayor medida de la COX₁ lo cual trae como consecuencia la aparición de efectos secundarios a nivel gastrointestinal, renal y de coagulación.¹⁰

Efecto Analgésico: bloquea la generación del impulso del dolor, vía periférica, ocasionada por la reducción de prostaglandinas y posiblemente la inhibición de la síntesis o acciones de otras sustancias que sensibilizan los receptores del dolor a través de estimulación química o mecánica.¹¹

KETOROLACO:

El ketorolaco pertenece a la familia de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), dentro de la subclasificación de los arilpropiónicos. A este grupo pertenecen otros AINES ampliamente utilizados como el naproxen, el ibuprofeno, el ketoprofeno. El ketorolaco comparte las siguientes características estructurales con los fármacos de su tipo. 1) Grupo de ácido carboxílico el cual se une al sitio de acción, 2) grupo fenilo y 3) estructura

plana conformada por un nitrógeno que le confiere estabilidad en la unión a la ciclooxigenasa, complejo enzimático sobre la que actúa, como el resto de los AINEs. La ciclooxigenasa es una enzima que cuenta con dos isoformas diferentes (COX-1 y COX-2) y es responsable de sintetizar prostaglandinas (PG) a partir del ácido araquidónico. Los tejidos en los que cada isoforma se expresa son diferentes: la COX-1 forma parte constitutiva de la mayoría de las células en el organismo, entre las que se destacan las células parietales, cardíacas, renales y epiteliales y tiene como finalidad sintetizar PG protectoras de la mucosa gástrica, de la homeostasis electrolítica en casos de hipovolemia, PG involucradas en la vasodilatación y las facilitadoras de agregación plaquetaria. Por otro lado COX-2 además de ser constitutiva en menor cantidad, también es inducida por los procesos inflamatorios, ya que además de la síntesis de prostaglandinas, es catalizadora de la producción de prostaciclina y tromboxanos responsables de la regulación vasoconstricción/ vasodilatación, fibrinólisis, sensibilización de receptores nociceptivos periféricos y otros eventos que ocurren durante la inflamación. El ketorolaco, al no ser selectivo para alguna de las isoformas, inhibe tanto la formación de PGs pro-inflamatorias y PGs en nociceptores periféricos (antiinflamación y analgesia: efectos farmacológicos deseados), como la producción de PG “protectoras” provenientes de COX-1. Este fenómeno explica muchos de los efectos adversos secundarios a la administración del ketorolaco.¹²

El inicio de la analgesia con ketorolaco se observa 30 minutos después de la administración, cualquiera que sea la presentación utilizada; alcanzando su pico máximo alrededor de la primera y segunda hora en uso intravenoso e intramuscular y 3 horas después de la administración oral, ya sea en tabletas o cápsulas. Cuando se combina con una comida abundante en grasas, la absorción oral se retrasa, reflejándose en un control inadecuado del dolor, por lo que se recomienda al paciente evitar consumir alimentos de esta naturaleza al mismo tiempo de la administración oral del medicamento.

En cuanto a la distribución, el ketorolaco se une a proteínas plasmáticas en un 99%, sin embargo esta unión es débil, por lo que el uso de cualquier otro AINE puede desplazar al ketorolaco, incrementando la concentración plasmática de fármaco libre y potenciando los efectos adversos gastrointestinales. Una vez que el ketorolaco ha alcanzado el torrente sanguíneo, el fármaco se metaboliza vía hepática derivando en metabolitos inactivos, por conjugación en su mayoría (21%). En los pacientes con hepatopatías la vida media del fármaco se incrementa, por lo que es necesario ajuste de

la pauta de dosificación. La eliminación de ketorolaco es renal, y es excretado ya sea como el fármaco sin cambio (60.2%), como un metabolito conjugado (21.9%) o bien hidroxilado (11.5%). El hecho de que en su mayoría el fármaco se excrete sin cambio y los posibles efectos adversos a nivel renal, sustentan la modificación de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve y geriátricos, además de estar contraindicado para aquellos que padecen insuficiencia renal moderada o severa, con depuración menor de 30 ml/min.¹²

PREGABALINA:

La Pregabalina es un modulador de la subunidad $\alpha 2-\delta$ con actividad analgésica y antiepiléptica. Su mecanismo de acción se definió recientemente. Para ejercer su actividad analgésica y anticonvulsiva, la pregabalina tiene que unirse a la subunidad $\alpha 2-\delta$. La pregabalina reduce la liberación de varios neurotransmisores, como glutamato, noradrenalina y sustancia P. Esta reducción de la liberación de neurotransmisores es el resultado de la unión a la proteína $\alpha 2-\delta$. La pregabalina no muestra afinidad por los receptores ni altera las respuestas asociadas a otros fármacos que se utilizan con frecuencia en el tratamiento de las convulsiones o del dolor. No interacciona con los receptores GABA-A ni GABA-B, no se metaboliza en GABA ni es agonista de GABA, y no inhibe la recaptación ni la degradación de este neurotransmisor.¹³

La administración de pregabalina se realiza por vía oral con o sin alimentos. En ayunas, la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y el área bajo la curva de concentración-tiempo se elevan proporcionalmente con la dosis. La biodisponibilidad oral es de 90% y es independiente de la dosis. El estado de equilibrio se alcanza entre 24-48 horas tras la administración repetida. La velocidad de absorción de pregabalina disminuye cuando se administra con alimentos, y se produce un descenso de la $C_{m\acute{a}x}$ de un 25-30% aproximadamente y un retraso en el $T_{m\acute{a}x}$ de 2.5 h. Sin embargo, la administración conjunta con alimentos no tiene ningún efecto clínicamente significativo sobre el grado de absorción de pregabalina. La farmacocinética de pregabalina es lineal y predecible. La pregabalina no se une a proteínas plasmáticas y atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica. El volumen aparente de distribución tras la administración oral es, aproximadamente, de 0.56 l/kg. El metabolismo hepático es casi nulo, por lo que el fármaco se excreta casi intacto por la orina.¹³

La pregabalina se elimina fundamentalmente por vía renal de manera intacta. La semivida de eliminación media es de 6.3 h. La eliminación es directamente proporcional a la aclaramiento de creatinina, que está reducida en los pacientes con insuficiencia renal.

Los episodios adversos con más frecuencia fueron mareos y somnolencia, que rara vez motivaron la retirada. Estos episodios adversos se relacionan con la dosis y tienen lugar al inicio del tratamiento. En la mayoría de los casos se resuelven sin que el paciente deba abandonar el tratamiento. Otros episodios adversos registrados fueron edema periférico, infección, sequedad de boca y cefalea. La incidencia de edema periférico aumentó respecto a la observada con placebo a partir de la dosis de 150 mg/día de pregabalina y parece estar relacionada con la dosis. El fármaco fue bien tolerado en 2-3 tomas diarias sin que se observaran diferencias aparentes ni en el patrón ni en las incidencias de acontecimientos adversos. El edema periférico no se asoció a problemas cardiovasculares, alteraciones de los parámetros de laboratorio ni variaciones clínicamente importantes de la presión arterial.

- **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.-**

En el Hospital General Dr. Miguel Silva se realizan múltiples procedimientos quirúrgicos, siendo la Histerectomía abdominal electiva uno de los más frecuentes. Esta cirugía se realiza generalmente bajo anestesia regional con bupivacaína hiperbárica más fentanil intratecal; en la cirugía se ocasiona la apertura abdominal con la lesión de grandes tejidos por lo que da origen a dolor intenso en el periodo postoperatorio. El manejo del dolor en dicho periodo en el hospital Dr. Miguel Silva, es a base únicamente de 60 mg de ketorolaco cada 8 horas por vía intravenosa, no siendo suficiente de forma satisfactoria, lo que provoca retraso en su recuperación, debido a la imposibilidad de la deambulación temprana.

El manejo óptimo y dinámico del dolor, se ha convertido en un requisito de la recuperación postoperatoria. Un pobre control del dolor durante el postoperatorio temprano tiene efectos deletéreos en la función pulmonar (atelectasias, neumonía), cardiovascular (aumento del consumo de oxígeno, taquicardia) y musculo esquelética (debilidad). Además induce hiperglicemia y respuesta al estrés. La Sociedad Americana de Anestesiología (ASA) recomienda un manejo multimodal del dolor postoperatorio agudo, esto incluye analgesia regional, además de los siguientes: opioides, AINEs, inhibidores de la COX y paracetamol. Los regímenes deben ser individualizados al

paciente. Algunos medicamentos como los opioides presentan diferentes efectos adversos (nausea, vomito, prurito y sedación) y a los AINE´s se les considera su impacto negativo en la función renal, así como en el sangrado del tubo digestivo.

Para su manejo, existen diversas maneras de tratarlo, desde la analgesia multimodal que involucra el bloqueo de varias vías descendentes al dolor, así como la analgesia preventiva, la cual consiste en la administración de fármacos analgésicos y adyuvantes en el preoperatorio, es decir, antes de que se presente la injuria tisular, evitando desencadenar la cascada del dolor y así el paciente presente menor intensidad del mismo.²

Recientemente en la literatura algunos investigadores han estudiado a los anticonvulsivantes como la pregabalina, considerados adyuvantes en la analgesia preventiva, para disminuir los requerimientos de opioides en cirugía.³

La Pregabalina es un modulador de la actividad de la subunidad $\alpha 2-\delta$ de los canales de calcio dependientes del voltaje con actividad analgésica y antiepiléptica, se une a esta subunidad proteínica disminuyendo la entrada de calcio, y así reduce la liberación de diversos neurotransmisores, como glutamato, noradrenalina y sustancia P. La pregabalina se une específicamente y con alta afinidad a la subunidad $\alpha 2-\delta$ de los canales de calcio de tipo P, Q y N dependientes de voltaje en el SNC, ejerciendo su actividad analgésica y anticonvulsiva. La Pregabalina no muestra afinidad por otros receptores, ni altera las respuestas asociadas a otros fármacos que se utilizan con frecuencia en el tratamiento de las convulsiones o del dolor.

La pregabalina, se administra por vía oral, y al generar además un efecto ansiolítico puede mejorar el esquema analgésico actualmente implementado en este hospital de 100 mcg de morfina intratecal más 60 mg de ketorolaco intravenoso, y al ser administrada la pregabalina en el preoperatorio ayudaría a disminuir la frecuencia e intensidad de dolor en pacientes sometidas a histerectomía.

No existe desafortunadamente suficiente evidencia que respalde al cien por ciento su utilidad como tratamiento adyuvante en la analgesia preventiva en Histerectomía, lo que nos lleva al siguiente cuestionamiento:

OBJETIVO GENERAL:

Determinar la eficacia y seguridad del uso de Pregabalina 150 mg, 12 horas previas al evento quirúrgico y 75 mg, 24 y 48 horas después a la primera toma; como adyuvante en la analgesia preventiva en histerectomía total.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Evaluar la intensidad del Dolor postoperatorio con la escala visual análoga (EVA), con y sin Pregabalina; a las 6, 12, 24, 36 y 48 horas.
- Evaluar el alivio del Dolor, con y sin Pregabalina; a las 6, 12, 24, 36 y 48 horas.
- Conocer la cantidad de pacientes que requirieron Terapia de Rescate al Dolor con ketorolaco; a las 6, 12, 24, 36 y 48 horas.
- Valorar el desarrollo de los efectos secundarios al uso de Pregabalina.
- Determinar el Tiempo de Estancia Hospitalaria, en los pacientes que recibieron Pregabalina respecto a los que No recibieron.

JUSTIFICACIÓN

La Histerectomía es uno de los principales procedimientos ginecológicos que se llevan a cabo en el hospital, se realizan alrededor de 193 histerectomías electivas en el año, y a pesar de su adecuado manejo anestésico y analgésico con bloqueo regional subaracnoideo con bupivacaina y morfina intratecal persiste dolor en la mayoría de las pacientes; así como en menor medida náusea, vómito, retención urinaria y mayor tiempo de recuperación para su alta; lo cual sustenta la necesidad de la analgesia multimodal preventiva con Pregabalina en esta población de pacientes.

El manejo de dolor agudo postoperatorio, es parte de los retos del anestesiólogo. La analgesia preventiva con fármacos adyuvantes como la pregabalina ayudaría a disminuir el dolor postquirúrgico, así como la náusea y vómito provocados por el uso de opioides como rescate. La recuperación sería más rápida con una pronta alta hospitalaria y consecuentemente la disminución de costos de estancia, debido a un menor uso de fármacos analgésicos, material de curaciones y horas en cama.

Por lo tanto, es importante realizar un estudio en nuestro medio que permita reducir el dolor postoperatorio y las complicaciones e inconvenientes relacionados con él, en pacientes sometidas a histerectomía.

Es factible realizar este estudio en el Hospital dado que se cuenta con servicio de Ginecoobstetricia, donde se realizan de manera constante histerectomías, y dado que el Hospital cuenta con Pregabalina y es de fácil acceso debido al programa Salud para Todos (Seguro Popular).

La pregabalina es un fármaco que no está exento de riesgos, por lo cual tomaremos las medidas pertinentes de seguridad para realizar este estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO Y CLASIFICACIÓN DEL ESTUDIO:

Estudio clínico, experimental, prospectivo, aleatorizado para evaluar eficacia y seguridad farmacológica.

UNIVERSO

Pacientes del sexo femenino que tienen entre 30 a 60 años de edad, sometidas a Histerectomía Abdominal.

POBLACIÓN.

Pacientes del sexo femenino, de 30 a 60 años de edad sometidas a Histerectomía Abdominal en el Hospital "Dr. Miguel Silva" de la Ciudad de Morelia, Michoacán, de manera electiva, estado físico ASA I y II, manejadas con anestesia regional bajo bloqueo subaracnoideo y morfina intratecal.

MUESTRA.

Muestra a conveniencia por periodo de tiempo del mes de Marzo a Junio del presente año 2018.

DEFINICIÓN DE LAS UNIDADES DE OBSERVACIÓN:

GRUPO DE OBSERVACIÓN

Pacientes del sexo femenino, programadas para Histerectomía Abdominal, entre los 30 y 60 años que cumplan con los criterios de inclusión, en el periodo de Marzo a Junio del 2018 en el Hospital General Dr. Miguel Silva, del cual se obtuvieron un total de 25 pacientes en quienes fueron vigiladas.

GRUPO CONTROL

Pacientes del sexo femenino, programadas para Histerectomía Abdominal, entre los 30 y 60 años que cumplan con los criterios de inclusión, en el periodo de Marzo a Junio del 2018 en el Hospital General Dr. Miguel Silva; del cual se obtuvieron un total de 25 pacientes quienes recibieron Pregabalina.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- a. Pacientes que autorizaron participar en el estudio a realizar con firma del Consentimiento informado.
- b. Pacientes que fueron programadas para histerectomía total abdominal.
- c. Pacientes con estado físico ASA (Sociedad Americana de Anestesiología) I-II.
- d. Pacientes con edad entre 30 y 60 años.
- e. Pacientes que fueron candidatas a anestesia regional con bloqueo subaracnoideo.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- a. Pacientes con antecedente de alergia a los fármacos a utilizar.
- b. Pacientes con antecedente de diagnóstico de Síndrome doloroso previo.
- c. Pacientes con antecedente de consumo de sustancias ilícitas.
- d. Pacientes que no aceptaron firmar el consentimiento informado.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- a. Paciente que ya incluidas en el estudio decidieron finalmente abandonar el estudio.
- b. Pacientes que presentaron alguna complicación anestésico-quirúrgica.
- c. Pacientes en quienes se decidió cambio de técnica anestésica.

DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA:

Objetivo específico	Variable de estudio	Clasificación	de	Unidades	de
---------------------	---------------------	---------------	----	----------	----

		variable	medida
Evaluar la intensidad del Dolor, en la EVA.	Intensidad del dolor	Cualitativa Ordinal	0 al 10
Evaluar el alivio del Dolor a través de una escala gradual	Alivio del dolor	Cualitativa Ordinal	1. Mucho mejor. 2. Mejor. 3. Igual. 4. Peor. 5. Mucho Peor.
Valorar la Frecuencia de los efectos adversos.	Mareo.	Cualitativa Dicotómica.	Si No
Valorar la Frecuencia de los efectos adversos.	Somnolencia.	Cualitativa Dicotómica.	Si No
Conocer la cantidad de pacientes a los que requirieron Terapia de Rescate.	Requerimiento de terapia de rescate	Cualitativa Dicotómica.	Si No
Determinar el Tiempo de Estancia Hospitalaria,	Estancia hospitalaria	Cualitativa Discreta	Días

IV.10.- SELECCIÓN DE LAS FUENTES, MÉTODOS, TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

En el periodo comprendido de Marzo a Junio se localizaron un total de 50 pacientes mediante la visita pre anestésica en el área de hospitalización de ginecología y obstetricia del Hospital General “Dr. Miguel Silva”, programadas para Histerectomía abdominal electiva con edad de 30 a 60 años, ASA I-II que cumplieron con los criterios de inclusión, se les explicó detalladamente en que consiste el proyecto de investigación con riesgos y beneficios, si aceptaron y firmaron el consentimiento informado con dos testigos y el investigador principal, fueron divididas de manera aleatoria en dos grupos de 25 integrantes cada uno (25 observación, 25 pregabalina).

Se utilizaron capsulas de Pregabalina 150 y 75 mg para las del grupo de estudio, y se dio seguimiento a los dos grupos. La Pregabalina fue administrada 12 horas previas al evento quirúrgico y 75 mg más a las 24 y 48 horas a la primera toma. A todas las pacientes a su entrada al quirófano se les pre-medicó con ranitidina 50 mg, metoclopramida 10 mg y ondansetron 8 mg intravenosos. Se les administró anestesia neuroaxial con bloqueo subaracnoideo y morfina 100mcg, más ketorolaco 60mg intravenoso como analgésicos, a ninguna paciente se les administró analgésico intravenoso después del procedimiento quirúrgico, sólo en caso de que hubieran presentado dolor con EVA (escala visual análoga) de 4 o más puntos en la escala de 0 a 10 y se registró la hora de inicio del dolor así como la dosis total de ketorolaco de rescate a 1 mg/kg intravenoso.

Se vigiló la presencia de dolor, efectos colaterales, así como la necesidad de dosis de rescate en caso de que presentaran dolor con EVA mayor a 4 puntos a las 6, 12, 24, y 48 horas del postoperatorio. Todos los datos fueron registrados en una hoja de recolección de datos, la información fue recabada mediante el interrogatorio directo o indirecto, así como del expediente clínico; también se consultaron artículos de revisión y de investigación.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se empleó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y medidas de dispersión. Se analizaron promedios de variables numéricas continuas así como la prueba T de student. Se compararon variables categóricas y se empleó la prueba de Chi cuadrada. Consideramos significativo un valor de $p < 0.05$. Para el procesamiento de los datos se empleó el paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS).

ASPECTOS ÉTICOS:

Se considera un estudio éticamente clasificado como de riesgo, debido a la participación con pacientes; la pregabalina se clasifica como una sustancia de bajo riesgo de abuso y dependencia; la pregabalina es un fármaco que se encuentra disponible en este hospital, gracias al programa Salud para Todos (Seguro Popular) lo que hizo que el estudio fuera factible de realizarse, sin costos para el paciente y sin incrementar los costos hospitalarios. Este proyecto de investigación se realizó bajo las normas que rige la investigación clínica en el estado en base a la Ley General de Salud, las adecuadas practicas clínicas, la declaración de Helsinki en la cual se establece que “que cuando un médico proporcione una asistencia médica que pudiera tener un efecto de debilitamiento del estado físico y mental del paciente, el médico deberá actuar únicamente en interés del paciente” y la Norma Oficial para la práctica de la Anestesia, con la aprobación de los Comités de Investigación y Ética de esta institución. El investigador principal se compromete a proporcionar la información oportuna sobre cualquier procedimiento al paciente, así como responder cualquier duda que se presente con respecto al procedimiento que se llevara a cabo.

Reglamento de la Ley General de Salud:

Artículo 13: En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer, el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

Artículo 14: La investigación que se realice en seres humanos deberá desarrollarse bajo las siguientes bases:

1. Se ajustará a los principios científicos y éticos que la justifiquen.
2. Se fundamentará en la experimentación previa realizada en animales, en laboratorios o en otros hechos científicos.
3. Se deberá realizar solo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro medio idóneo.
4. Deberán prevalecer siempre las probabilidades de los beneficiados esperados sobre riesgos predecibles.
5. Contará con el consentimiento informado y por escrito del sujeto de investigación o su representante legal, con las excepciones que este reglamento señale.
6. Deberá ser realizada por profesionales de la Salud a que se refiere el artículo 114 de este reglamento, con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, bajo la responsabilidad de una institución de atención a la salud que actúe bajo la supervisión de las autoridades sanitarias competentes y que cuente con los recursos humanos y materiales necesarios que garanticen el bienestar del sujeto de investigación.
7. Contará con el dictamen favorable de los comités de investigación, ética y de bioseguridad en su caso.
8. Se llevará a cabo cuando se tenga la autorización del titular de la institución de atención a la salud y en su caso, de la secretaría.

Declaración de Helsinski:

El principio básico es el respeto por el individuo, su derecho a la autodeterminación y el derecho a tomar decisiones informadas (consentimiento informado), incluyendo la participación en la investigación, tanto al inicio como durante el curso de la investigación. El deber del investigador es solamente hacia el paciente o el voluntario, y mientras exista necesidad de llevar a cabo una investigación, el bienestar del sujeto debe ser siempre precedente sobre los intereses de la ciencia o de la sociedad, y las consideraciones éticas deben venir siempre del análisis precedente de las leyes y regulaciones.

El reconocimiento de la creciente vulnerabilidad de los individuos y los grupos necesita especial vigilancia. Se reconoce que cuando el participante en la investigación es incompetente, física o mentalmente, incapaz de consentir, o es un menor entonces el permiso debe darlo un sustituto que vele por el mejor interés del individuo. En este caso su consentimiento es muy importante.

RESULTADOS:

En total, 50 pacientes mujeres de entre 30 y 60 años fueron evaluadas para elegibilidad y ningún caso fue excluido. De las 50 mujeres que recibieron la medicación o fueron observadas después de la aleatorización concluyeron el estudio. De las 50 pacientes que terminaron el estudio, 25 recibieron Pregabalina.

Las puntuaciones EVA en el postoperatorio de los pacientes fueron significativamente menores en el grupo pregabalina a los 6.a y 12.a horas del postoperatorio en comparación con el grupo control ($p = 0,00027612$; y $p = 0,00020254$ respectivamente). Sin embargo, no hubo diferencia estadísticamente significativa en los valores EVA en la 0.a, 24.a y 48.a horas del postoperatorio entre los grupos ($p > 0,05$ en todas las comparaciones, figura 2).

El promedio del consumo de ketorolaco en el postoperatorio fue menor en el grupo pregabalina en comparación con el grupo control.

No existieron efectos adversos tales como NVPO, somnolencia y mareo durante las primeras 24 h después de la cirugía. La incidencia de NVPO, somnolencia y mareos, fueron parecidos entre los grupos.

Otros efectos adversos, como depresión respiratoria, alteración de la visión y cefalea no fueron observados en ningún paciente de ambos grupos.

No se encontró diferencia en la estancia hospitalaria debido a que toda paciente es dada de alta a las 36 horas, como resultado a otras valoraciones y situaciones ajenas a esta investigación.

En el Cuadro 1 se muestran las características de cada grupo de estudio; no encontrándose diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos estudiados en cuanto a las variables de Edad, Peso, Dosis de Rescate y Estancia Hospitalaria. Esto significa que ambos grupos de estudios eran homogéneos y que los resultados obtenidos no se debieron al azar. La edad promedio del grupo control fue de 44.24 ± 6.2 y en el grupo tratado fue de 43.6 ± 6.17 , el peso promedio fue de 69.48 ± 12.67 en comparación con el grupo tratado que fue de 66.24 ± 8.19 . Los días de estancia hospitalaria promedio para el grupo control fueron de 1.5 ± 0 y en el grupo tratado de 1.52 ± 0.1 y las dosis de rescate en el grupo control 1.16 ± 0.74 y en el grupo tratado de 0.92 ± 0.4 . (Cuadro 1).

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA (promedio y DE)

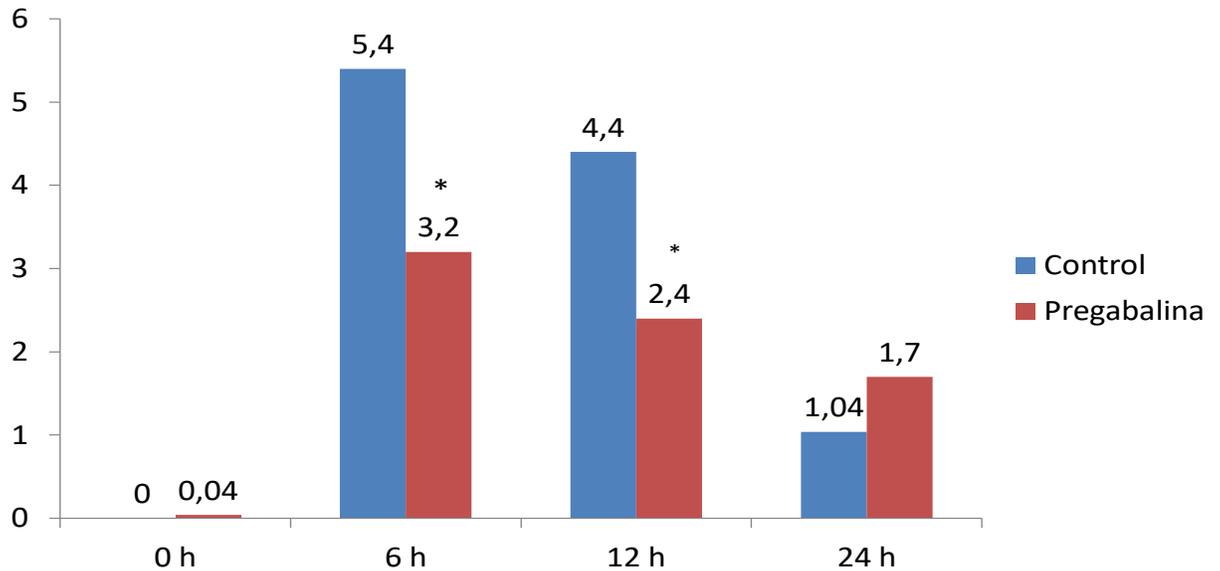
	CONTROL	PREGABALINA
n	25	25
Edad (años)	44.24 ± 6.2	43.6 ± 6.17
Peso (kg)	69.48 ± 12.67	66.24 ± 8.19
Estancia Hospitalaria (días)	1.5 ± 0	1.52 ± 0.1
Dosis Analgesia Rescate (número de dosis)	1.16 ± 0.74	0.92 ± 0.4

Cuadro 1

Cuadro 1. Cuadro descriptivo de las variables demográficas de la población estudiada.

La intensidad del dolor evaluada a las 0, 6, 12 y 24 horas se muestra en la Figura 1. No se observó diferencia significativa en la evaluación basal a la hora cero, el EVA en este momento fue 0 en ambos grupos con un valor $p= 0.04$. A las 6 horas el grupo tratado con Pregabalina presento menor dolor en comparación con el grupo control, EVA de 3.2 vs 5.4, ($p= 0.0002761$). A las 12 horas el dolor fue significativamente menor en el grupo tratado con pregabalina en comparación con el grupo control, EVA 2.4 vs 4.4, ($p= .0.0002025$). A las 24 horas no se observó diferencia significativa entre ambos grupos, (grupo tratado con pregabalina vs control, EVA 1.7 vs 1.04, $p= 0.237$).

Intensidad de Dolor EVA

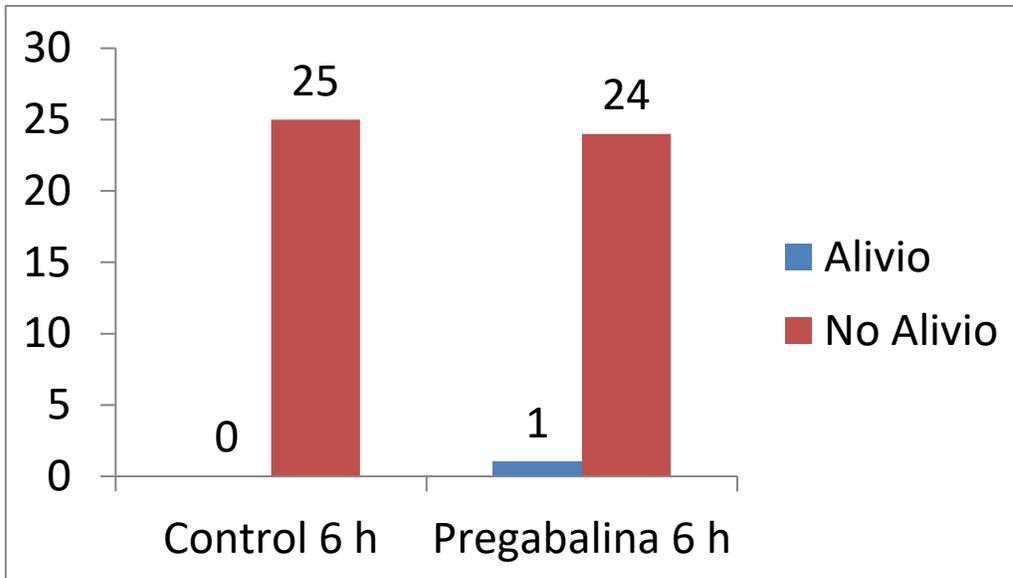


*= p < 0.05

Fig. 1

En la Figura 1: se observa la diferencia estadísticamente significativa en la percepción de la Intensidad al Dolor tanto a las 6,12 y 24hrs en comparación del Grupo Control vs Pregabalina.

En la figura 2, se muestra una gráfica que describe la percepción de alivio en cuanto a la sensación de dolor comparado entre el grupo control y el grupo tratado con pregabalina a las 6 horas. En el grupo control ninguna paciente manifestó sensación de alivio, mientras que solo una paciente del grupo tratado con pregabalina refirió sensación de alivio. Esta diferencia no fue significativa.



En la Figura 2: se observa la diferencia de la percepción del Alivio del Dolor a las 6 horas en comparación del Grupo Control (ninguno = 0) vs Pregabalina (de 1).

En la figura 3, se muestra una gráfica que describe la percepción de alivio en cuanto a la sensación de dolor comparado entre el grupo control y el grupo tratado con pregabalina a las 12 horas. En el grupo control una paciente manifestó sensación de alivio, mientras que siete del grupo tratado con pregabalina refirió sensación de alivio.

En la figura 4, se muestra una gráfica que describe la percepción de alivio en cuanto a la sensación de dolor comparado entre el grupo control y el grupo tratado con Pregabalina a las 24 horas. En donde en el grupo control once pacientes manifestaron sensación de alivio, mientras que solo cuatro pacientes del grupo tratado con Pregabalina refirió sensación de alivio. Esta diferencia a las 24 horas en donde se invierte la mejoría de percepción de alivio de dolor en el grupo control en comparación con el grupo tratado a las 6 y 12 horas; sea debido al efecto de vida media de la Pregabalina.

Alivio del Dolor Gradual

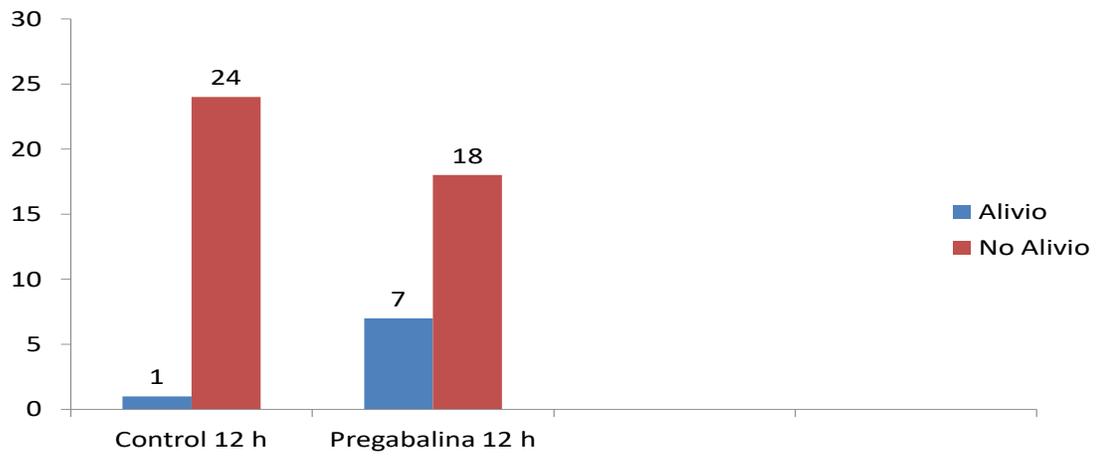


Fig. 3

En la Figura 3: se observa la diferencia de la percepción del Alivio del Dolor a las 12 horas en comparación del Grupo Control (de 1) vs Pregabalina (de 7).

Alivio del Dolor Gradual

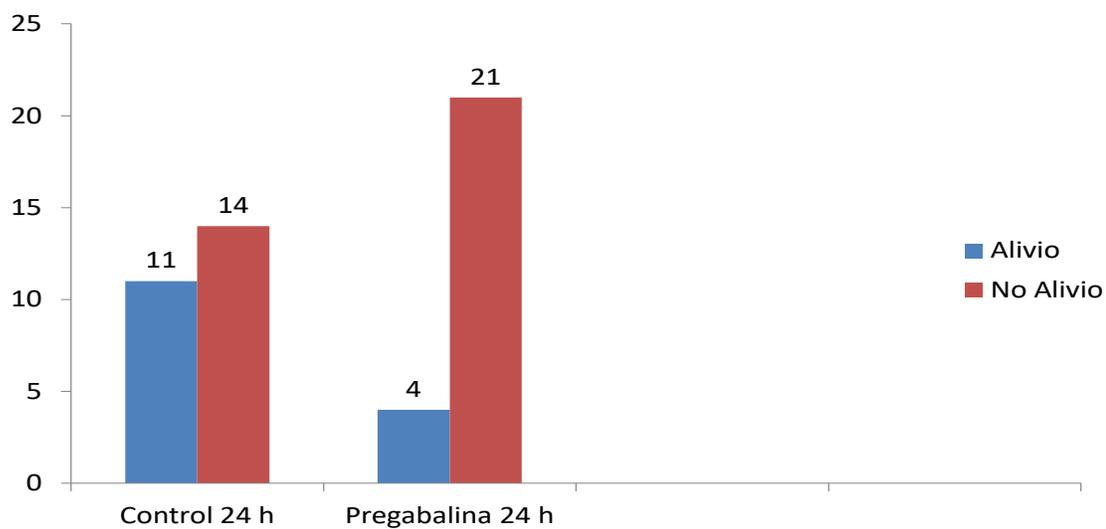


Fig. 4

En la Figura 4: se observa la diferencia de la percepción del Alivio del Dolor a las 24 horas en comparación del Grupo Control (de 11) vs Pregabalina (de 4). Notándose que la Pregabalina a las 24 horas ya no es tan eficaz.

Mejoría/Alivio Dolor

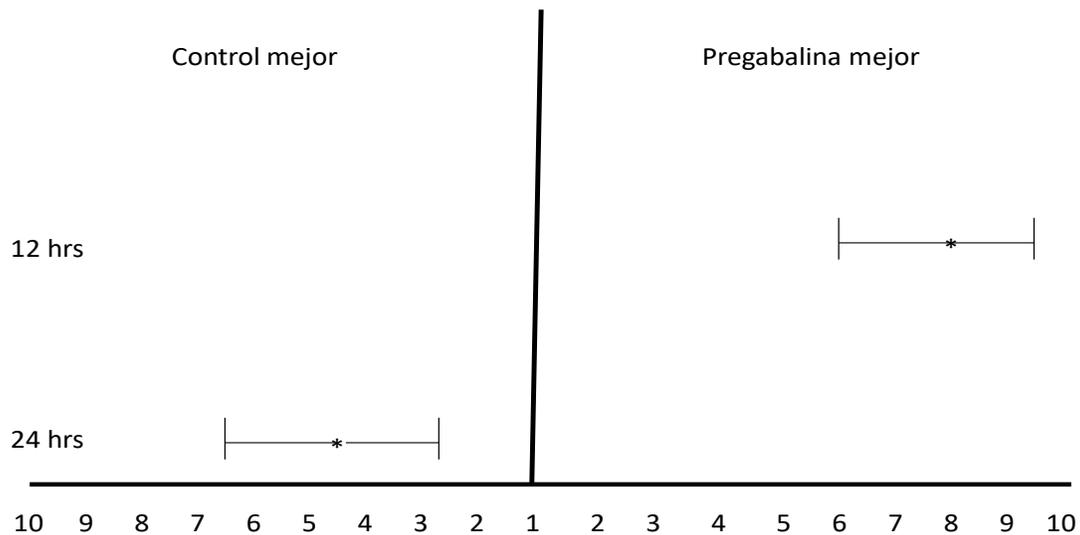


Fig.5

En la Figura 5: se observa que la probabilidad de percepción de alivio fue mayor a las 12 horas con Pregabalina, y en el grupo Control a las 24 horas.

DISCUSIÓN:

Con el presente trabajo estudiamos la hipótesis de que una dosis de 150 mg de pregabalina 12 horas previas al evento quirúrgico y 75 mg, 24 y 48 horas después a la primera toma; como adyuvante en la analgesia preventiva en histerectomía total, afectaría los resultados de dolor, consumo de ketorolaco de rescate y estancia hospitalaria en el período postoperatorio de pacientes sometidos a Histerectomía Total Abdominal.

En este trabajo no se observó diferencia entre el grupo control y tratado con pregabalina en la primera evaluación de EVA debido a que las pacientes aún se encontraban bajo efecto anestésico. El EVA fue estadísticamente menor en las primeras 6

h del postoperatorio en el grupo Pregabalina en comparación con el grupo Control. La pregabalina tiene una rápida absorción y alcanza concentración plasmática máxima a la hora¹⁴, lo cual explicaría su efecto analgésico desde las primeras 6 horas.

A las 12 horas, el valor EVA fue significativamente menor en el grupo tratado con Pregabalina en comparación con el grupo Control. Este efecto pudiera ser debido a la vida media plasmática de la pregabalina que es de 6.3 horas¹³, y su efecto analgésico se puede observar hasta las doce horas de su administración.

A las 24 horas el valor de EVA en ambos grupos fue semejante y no se observaron diferencias significativas. Esto pudiera explicarse debido a la cinética de eliminación de la Pregabalina que a las 24 horas dejaría concentraciones muy bajas del fármaco, por lo que no se espera mayor efecto analgésico después de esta hora. A este hecho se agrega que se redujeron las dosis posteriores a la mitad debido a la necesidad de ambulancia precoz y para disminuir los efectos adversos como somnolencia y mareo.

El alivio del dolor o sensación de mejoría clínica es una variable cualitativa que se incluyó de inicio como parte de los objetivos específicos. Sin embargo, resulta de valor clínico conocer la percepción de la paciente en cuanto a su propia evolución y sensación personal. Este valor no resultó significativo en ninguna de las evaluaciones a las 0 y 6 horas.

Llama la atención que la primera paciente que menciono alivio fue en el grupo de pregabalina desde las 6 horas, este hecho fue indicado por otra paciente mas hasta las 12 horas en el grupo control, sin embargo en este momento 7 pacientes del grupo tratado ya lo referían. A las 24 horas esta observación fue menos notable en el grupo tratado con Pregabalina probablemente debido a que en este momento ya no se tiene efecto de la misma.

La administración de dosis de rescate con Ketorolaco mostro una tendencia a ser menor en el grupo tratado con Pregabalina en comparación con el grupo control, sin embargo, no se alcanzo diferencia estadísticamente significativa. Se evaluaron las dosis totales de rescate independientemente de su hora de administración.

Los días de estancia intrahospitalario no fueron valorables debido a que las pacientes fueron egresadas a las 36 horas independientemente de su estado de dolor. Su egreso fue valorado de acuerdo a otros criterios evaluados por los médicos tratantes como inicio de ambulación, actividad peristáltica y tolerancia de la vía oral, ausencia de fiebre, necesidades del servicio, entre otros.

Los efectos adversos más comunes de la pregabalina dependen de la dosis (somnolencia y mareos) ¹³ y las posibles ventajas de la pregabalina pueden ser mitigadas por esos efectos colaterales molestos; por tanto, es muy importante determinar la dosis más baja ideal de pregabalina para el uso analgésico sin resultados adversos. En nuestro trabajo, no observamos ningún aumento significativo de efectos colaterales incluyendo náusea y vómito postoperatorio (NVPO), sedación, mareos, dolor de cabeza, prurito, retención urinaria, depresión respiratoria, somnolencia, vértigo y anomalías visuales durante las primeras 24 h después de la cirugía en el grupo pregabalina en comparación con el grupo control.

En el presente estudio habrá que considerar varias limitaciones, entre las cuales están la ausencia de un grupo placebo y de seguimiento clínico a largo plazo, además de que las necesidades de egreso de los pacientes por el servicio de ginecología, no permitió completar el tiempo planeado de seguimiento hasta las 48 horas.

De acuerdo con los resultados podemos concluir, que la dosis preventiva de 150 mg de pregabalina oral 12 horas previas al evento quirúrgico y 75 mg, y 24 horas después

a la primera toma, como adyuvante en la analgesia preventiva en Histerectomía Abdominal Total fue eficaz en la reducción de las puntuaciones de dolor en el postoperatorio y del consumo de analgésicos en pacientes sometidos a Histerectomía Abdominal Total, sin efectos colaterales.

Futuros estudios podrían ser orientados en implementarse el uso de mayor dosis de Pregabalina.

VII.- Referencias bibliográficas:

- 1.- Aydoğlan H, Kucuk A, Husnu H, Alp Karahan M. La adición de 75 mg de pregabalina al régimen analgésico reduce puntuaciones de dolor y consumo de opiáceos en adultos después de la nefrolitotomía percutánea. Revista Brasileña Anestesiología. 2014; 64(5): 335-342.
- 2.- Pedroviejo V, Efecto de la Analgesia Preventiva en el Dolor Postoperatorio. Revista Española de Anestesiología y Reanimación. 2012; 59(1): 43-50.
- 3.- Restrepo C, Marrique H, Botero L. Gabapentina y Pregabalina: ¿cuál es su papel en el perioperatorio? Revisiones Medicina Basada Evidencia Agosto-Septiembre. 10/9/07 15:25 Página 432 Rev. Soc. Esp. Dolor 6: 432-436; 2007.
- 4.- Mc Donald T. Histerectomía. Indicaciones, tipos y alternativas. Ginecología. 2da ed. Buenos Aires, Argentina: Copeland L, Jarrel J, Editores;
- 5.- Brown JS, Sawaya G, Tom DH, Grady D. Hysterectomy and urinary incontinence: a systematic review. Lancet 2000; 356(9229):535-39.
- 6.- Ramírez C, Sánchez de Jesús L, González D, Pérez M, Martínez M. Evaluación del Dolor en pacientes Postoperadas de Histerectomía Total Abdominal. Revista de Investigación Médica Sur. Cd México: Oct-Dic 2014; 21(4):156-160.
- 7.- Dr. Rosa J, Dr. Navarrete V, Dra. Díaz M. Aspectos básicos del dolor postoperatorio y la analgesia multimodal preventiva. Revista Mexicana de Anestesiología. Artículo de revisión. En-Mar 2014; 37(1): 18-26.

- 8.- Jiménez Y. Anestesia Espinal Subaracnoidea. Revista Electrónica de PortalesMedicos.com. Publicado: 26/04/2010.
- 9.- Huamán J. Analgesia Preventiva. Cd México: Juvitza Rosemary Huamán Rojas editor. Julio 2014.
- 10.- Rosete A, Albarran J, Barrientos A, Poo JL. Errores de medicación detectados en un estudio de utilización de antiinflamatorios no esteroides (AINES) y analgésicos en los sectores de hospitalización. Resúmenes del 6º Congreso Anual de Médica Sur y Sociedad de Médicos A.C. Med Sur 2006; 13(2): 85-106.
- 11.- Flórez J. Farmacología Humana. Barcelona España. Científicas y Técnicas, S.A. Ediciones.1998.
- 12.- Ortiz V, López M, Arroita A, Aguilera L, Azkue J. Antiinflamatorios No Esteroides y Paracetamol en el Tratamiento del Dolor.
- 13.- Carretero M. Pregabalina Actividad analgésica y antiepiléptica. OFFARM. Dic 2005; 24 (11).
- 14.- Acín M, Bono M. Analgesia Preventiva con Pregabalina en intervenciones de Hernia con Malla. Servicio de Anestesiología, Hospital Royo Villanova, Zaragoza España.
- 15.- Batista J, Errigo M. Gabapentina preoperatoria como adyuvante en el manejo del dolor agudo postoperatorio en histerectomía abdominal. Revista de la Sociedad Española de Dolor. 2015; 22(5): 200-204.
- 16.- Guerrero M & Cols Recomendaciones para el manejo del Dolor Agudo Perioperatorio en Adultos. Asociacion Colombiana para el Estudio del Dolor. Bogota. 2011.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Secretaría de Salud Michoacán Hospital General "Dr. Miguel Silva"

Departamento de Enseñanza e Investigación

Departamento de Anestesiología

Morelia Michoacán a _____ de _____ del 2018.

Por medio de la presente autorizo formar parte del estudio de investigación "ANALGESIA PREVENTIVA CON PREGABALINA EN HISTERECTOMIA" cuya finalidad es la de evaluar el efecto analgésico de la Pregabalina de manera preventiva al dolor postquirúrgico, recibiendo Pregabalina 150mg una noche antes de mi histerectomía y dos tomas de 75mg cada una a las 24 y 48 horas de la primera toma; el cual una vez administrado podrían causar efectos colaterales como reacción alérgica, sedación, entre otros, que pueden ser leves y transitorios y se presentan en un bajo porcentaje de pacientes. Se me ha explicado de forma clara y lenguaje sencillo y preciso el procedimiento a realizar como participante en el estudio así como la técnica anestésica empleada, se me ha dado la oportunidad de aclarar todas mis dudas.

Entiendo que el anestesiólogo empleara todos los medios a su alcance buscando seguridad para mi tanto durante el acto anestésico y durante el estudio de investigación. Sin embargo estoy consciente que no hay garantía absoluta de resultados con la anestesia seleccionada y se me han explicado los posibles riesgos relacionados con la administración.

Autorizo al anestesiólogo tratante incluirme como paciente muestra del protocolo de investigación denominado "ANALGESIA PREVENTIVA CON PREGABALINA EN HISTERECTOMIA".

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención medica que recibo del hospital y que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial.

De ser necesario se puede comunicar con la Dra. María Teresa Silva Tinoco Zamudio (Presidenta del Comité de Ética en Investigación Hospital Dr. Miguel Silva).Tel: 3172997.

Nombre y Firma del Investigador.

Acepto.

Testigo.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA PREGABALINA EN ANALGESIA PREVENTIVA Y MULTIMODAL EN PACIENTES SOMETIDAS A HISTERECTOMÍA TOTAL ABDOMINAL”

No. De paciente _____

EDAD: _____ PESO: _____ TALLA: _____ ASA: _____

INICIO Y TÉRMINO DE ANESTESIA: _____ ---- _____

INICIO Y TÉRMINO DE CIRUGÍA: _____ --- _____

SIGNOS VITALES BASALES:

FC: ____ FR: ____ T/A: ____/____ TAM: ____ SPO2: ____%

Parámetros	0 horas	6 horas	12 horas	24 horas	48 horas.
<u>Intensidad del Dolor (EVA)</u>					
<u>Alivio del Dolor</u>					
-Mucho Mejor.					
-Mejor.					
-Igual.					
-Peor.					
-Mucho Peor.					
<u>Mareo</u>					
<u>Somnolencia</u>					

DOSIS DE RESCATE CON KETOROLACO: Si ___ No ___

DOSIS TOTAL EN 24 horas DE KETOROLACO: _____

ESTANCIA HOSPITALARIA: _____DÍAS.