



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**POSGRADO DE ESPECIALIZACIONES MÉDICAS**

**Título**

“Pregabalina preoperatorio para disminución de requerimientos de opioides en histerectomía laparoscópica, guiado con ANI”

**Tesis para obtener el título de la especialidad en:**

Anestesiología

**Presenta**

DRA. ORALIA LARA PADILLA

Médico Residente de Anestesiología

Hospital Ángeles Lomas

Universidad Nacional Autónoma de México

**Asesor de Tesis**

DRA. DARCY DANITZA MARÍ

Medico anestesióloga

Profesora adjunta al curso de especialización médica de anestesiología, Hospital Ángeles Lomas

**Investigadores asociados**

DR. CRISTIAN IRVIN HAM ARMENTA

Médico anestesiólogo adscrito al Hospital Ángeles Lomas

DRA. DIANA STEPHANIE CALVA RUIZ

Médico anestesiólogo adscrito al Hospital Ángeles Lomas

DR. LUIS LEOBARDO FORTIS OLMEDO.

Médico anestesiólogo adscrito al Hospital Ángeles Lomas

Huixquilucan, Estado de México, Julio del 2023



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.

Resumen.....	3
1. Marco teórico .....	4
DEFINICIÓN DEL DOLOR.....	4
FISIOLOGÍA DEL DOLOR .....	5
EVALUACIÓN DEL DOLOR .....	8
EVALUACION DEL DOLOR POSTOPERATORIO.....	9
ESCALA VISUAL ANÁLOGA (EVA) .....	10
MÉTODOS SUBJETIVOS UNIDIMENSIONALES DOLOR AGUDO .....	11
DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO .....	11
ANALGESICOS NO OPIOIDES.....	13
ESTRATEGIAS NO FARMACOLOGICAS.....	13
ANALGESIA MULTIMODAL.....	14
PREEMPTIVE Y PREVENTIVE ANALGESIA .....	15
PREGABALINA Y GABAPENTINOIDES .....	16
MONITORIZACION PERIOPERATORIA. ....	18
ÍNDICE DE NOCICEPCION DE ANALGESIA (ANI) .....	19
HISTERECTOMIA Y PREGABALINA.....	19
2. Planteamiento del problema.....	20
3. Justificación .....	21
4. Objetivos.....	21
5. Hipótesis .....	21
6. Clasificación de la investigación.....	22
7. Criterios de selección.....	22
8. Material .....	22
9. Métodos.....	23
10. Variables .....	24
11. Cronograma .....	27
12. Análisis estadístico.....	27
13. Resultados .....	28
14. Discusión de resultados .....	32
15. Conclusión 1 sólo párrafo .....	34
16. Referencias. ....	34
17. ANEXOS.....	41

## Resumen:

### Objetivos

#### OBJETIVO PRIMARIO

- Evaluar el efecto de la administración de 150mg de pregabalina vía oral cómo premedicación en histerectomías laparoscópicas, mediante ANI.

#### OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Identificar mediante ANI si existe disminución en los requerimientos de opioides durante transtésico al administrar 150mg de pregabalina via oral cómo premedicación en histerectomías laparoscópicas.
- Conocer los cambios en el dolor postoperatorio, medido por escala numérica análoga, secundarios a una dosis única de 150 mg de pregabalina vía oral como premedicación en histerectomías laparoscópicas.

### Clasificación de la investigación

#### Diseño del estudio

- |   |              |
|---|--------------|
| • Por el control de maniobra experimental por el investigador | Experimental |
| • Por la captura de la información                            | Prospectivo  |
| • Por la medición del fenómeno en el tiempo                   | Longitudinal |
| • Por la presencia del grupo control                          | Comparativo  |

#### Sitio de realización del estudio.

Quirófanos de ginecología y obstétrica del Hospital Ángeles Lomas.

#### Fecha en que se llevará a cabo.

Mayo 2022- Mayo de 2023.

#### Materiales.

#### Recursos humanos

##### Equipo

- Índice ANI (Analgesia Nociception Index).
- BIS.
- Monitor de relajación neuromuscular.
- Ventilador datex-Ohmeda.
- Consentimiento informado.
- Hoja de registro.

## **Métodos.**

Valorar a todos los pacientes programados para histerectomía laparoscópica que se les administre pregabalina 150mg contra placebo como premedicación en el Hospital Ángeles Lomas, bajo vigilancia de signos vitales, así como del índice de analgesia y nocicepción. Previa aceptación del protocolo por el comité de Ética del Hospital Ángeles Lomas y firma del consentimiento informado por los pacientes que cumplan los criterios de inclusión. Las decisiones sobre los cuidados del paciente durante los períodos intraoperatorio y postoperatorio se dejarán a discreción del anestesiólogo de acuerdo con la experiencia y la práctica clínica.

El grupo control serán aquellos pacientes que consuman placebo (pastilla sin ingrediente activo). El grupo experimental serán aquellos pacientes que consuman pregabalina 150mg previo al procedimiento anestésico, ambos grupos serán monitorizados con ANI, para valorar el consumo de opioides durante el perioperatorio.

La asignación de grupos se realizará de forma aleatoria con técnica de sobre cerrado (asignación aleatoria simple manual y la asignación del grupo se ocultará hasta la finalización del protocolo de estudio. Durante preanestesia, transanestésico, posanestésico inmediato y mediato.

## **1. Marco teórico**

### ***DEFINICIÓN DEL DOLOR.***

Dolor es la causa más frecuente de consulta médica. La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor definió el dolor como “una experiencia sensitiva y emocional desagradable, asociada a una lesión tisular real o potencial”<sup>1,2</sup>. El dolor es una experiencia subjetiva que abarca varias esferas como lo son: la social, la psicológica, la cultural y la emocional; las cuales se asocian a una lesión actual o en potencia<sup>3,4</sup>.

Una definición común de dolor agudo es “la respuesta fisiológica normal y prevista a un estímulo químico, térmico o mecánico adverso asociado a cirugía, trauma y enfermedad aguda”. Sin embargo, las actitudes, creencias y personalidades de los pacientes también afectan fuertemente su experiencia inmediata de dolor agudo. Hace más de 50 años, se investigó cómo la personalidad y la cultura dan forma a la experiencia del dolor agudo. En consecuencia, la investigación clínica sobre el dolor puede producir resultados que no se duplican en entornos clínicos, donde están presentes la ansiedad, la interrupción del sueño y la carga de enfermedad<sup>4,5</sup>.

Las clasificaciones del dolor la podemos hacer atendiendo a su duración, patogenia, localización, curso, intensidad, factores pronósticos de control del dolor y, finalmente, según la farmacología<sup>1</sup>.

**Agudo:** Limitado en el tiempo, con escaso componente psicológico. Ejemplos lo constituyen la perforación de víscera hueca, el dolor neuropático y el dolor musculoesquelético en relación con fracturas patológicas<sup>1</sup>.

**Crónico:** Ilimitado en su duración, se acompaña de componente psicológico. Es el dolor típico del paciente con cáncer<sup>1</sup>.

**Neuropático:** Está producido por estímulo directo del sistema nervioso central o por lesión de vías nerviosas periféricas. Se describe como punzante, quemante, acompañado de parestias y

disestesias, hiperalgesia, hiperestesia y alodinia. Son ejemplos de dolor neuropático la plexopatía braquial o lumbo-sacra post-irradiación, la neuropatía periférica post-quimioterapia y/o post-radioterapia y la compresión medular<sup>1</sup>.

Nocioceptivo: Este tipo de dolor es el más frecuente y se divide en somático y visceral que detallaremos a continuación<sup>1</sup>.

Psicógeno: Interviene el ambiente psicosocial que rodea al individuo. Es típico la necesidad de un aumento constante de las dosis de analgésicos con escasa eficacia<sup>1</sup>.

Somático: Se produce por la excitación anormal de nociceptores somáticos superficiales o profundos (piel, musculoesquelético, vasos, etc). Es un dolor localizado, punzante y que se irradia siguiendo trayectos nerviosos. El más frecuente es el dolor óseo producido por metástasis óseas. El tratamiento debe incluir un antiinflamatorio no esteroideo (AINE)<sup>1</sup>.

Visceral: Se produce por la excitación anormal de nociceptores viscerales. Este dolor se localiza mal, es continuo y profundo. Asimismo, puede irradiarse a zonas alejadas al lugar donde se originó. Frecuentemente se acompaña de síntomas neurovegetativos. Son ejemplos de dolor visceral los dolores de tipo cólico, metástasis hepáticas y cáncer pancreático<sup>1</sup>.

Una buena relación anestesiólogo-paciente establecida durante la visita preoperatoria reduce la ansiedad del paciente. Esto se puede lograr informando a los pacientes sobre su manejo anestésico y abordando sus preocupaciones específicas con respecto a la anestesia. Aunque una entrevista personal con el paciente disminuye la ansiedad relacionada con la anestesia, se han dirigido pocos esfuerzos a identificar las mayores preocupaciones de los pacientes<sup>6</sup>. (Panagopoulos, 1991)

De acuerdo al estudio realizado por Panagopoulos 93% de los pacientes prefieren la anestesia general inducida por inyección intravenosa. Un 40% de los pacientes temían dolor posoperatorio o complicaciones quirúrgicas 25%. La ansiedad con respecto al procedimiento anestésico se centró en el miedo a no despertar, despertarse durante la operación, estar inconsciente y revelar asuntos personales, generando mayor estrés y ansiedad en los pacientes. El presente estudio se realizó para evaluar el conocimiento de los pacientes sobre los anestesiólogos y el manejo anestésico, así como sus preocupaciones específicas acerca de la anestesia. Esta información es fundamental para una visita preoperatoria eficaz<sup>4,6</sup>.

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. A pesar de los avances en el conocimiento de la fisiopatología, la farmacología de los analgésicos y el desarrollo de técnicas efectivas para el control del dolor postoperatorio, muchos pacientes experimentan una apreciable disconformidad<sup>2,4</sup>.

## **FISIOLOGÍA DEL DOLOR**

J-M Besson, Clifford Woolf y Richard Maninon describieron la neurobiología del dolor anteriormente en esta serie. Una breve sinopsis del dolor agudo es útil aquí para delinear los pasos a los que se dirigen las intervenciones analgésicas. Las amenazas mecánicas, químicas o térmicas a la integridad de los tejidos hacen que las neuronas nociceptivas aumenten su tasa de descarga. Los

nociceptores con un amplio rango dinámico descargan en proporción al logaritmo de la intensidad del estímulo. Los nociceptores de umbral alto responden solo cuando la intensidad del estímulo supera un umbral. La destrucción de este tejido activa nociceptores e inicia una respuesta inflamatoria local sostenida por múltiples mediadores y células inmunes. Estos mediadores sensibilizan a los nociceptores funcionales o activan los inactivos<sup>5,7</sup>.

La liberación continua o recurrente de mediadores durante enfermedades, es otra interfaz entre el dolor crónico y agudo. Los nociceptores sensibilizados tienen una tasa aumentada de descarga basal (no estimulada), una disminución del umbral de estímulo por encima del cual aumenta la tasa de disparo, un aumento supranormal en la tasa de descarga con cada aumento en la fuerza del estímulo o una combinación de estos cambios. En el sitio de la lesión, los mediadores inflamatorios (monoaminas, citocinas, prostanoïdes, péptidos), neurotransmisores y factores de crecimiento afectan a los nociceptores sensibilizados<sup>5,7</sup>.

Múltiples mediadores y receptores que interactúan permiten la integración sensorial y la modulación (principalmente amplificación) de la entrada nociceptiva en la periferia. Las moléculas analgésicas diseñadas para actuar de forma periférica y no central se encuentran ahora en un amplio uso clínico, al igual que las cremas analgésicas tópicas. Las fibras C y A transmiten información nociceptiva desde los sitios viscerales y somáticos hasta el asta dorsal del cordón espinal. Las vías ascendentes luego transmiten información nociceptiva en sentido rostral a las estructuras talámicas, límbicas y corticales responsables de las respuestas afectivas y sensoriales discriminatorias. La asta dorsal integra las señales entrantes, a través de múltiples mecanismos, y se adapta rápidamente a ellas. Muchas moléculas que participan en el procesamiento nociceptivo periférico también funcionan en la integración nociceptiva espinal<sup>5,7</sup>.

#### Transducción

Las alteraciones en el medio neuronal son detectadas por receptores especializados aferentes primarios. Estos codifican presión, mediadores inflamatorios (prostaglandinas, factores de crecimiento nervioso, citocinas, interleucinas), ATP (trifosfato de adenosina), protones y temperatura, entre otros. Los receptores individuales pueden estar unidos o detectados por presión, pero para que una despolarización periférica se transmita al asta dorsal, la despolarización debe exceder el umbral de generación del potencial de acción<sup>8</sup>.

Predominantemente, tres clases de neuronas codifican los estímulos periféricos, fibras A $\beta$  (no nocivas), A $\delta$  y C. Las fibras A $\beta$  están muy mielinizadas, lo que proporciona una transmisión rápida para una amplia gama de estímulos no nocivos. Las fibras de A $\delta$  están finamente mielinizadas, por lo que son más lentas que la transmisión de A $\beta$ , pero una vez disparadas están involucradas en la parte aferente del bucle reflejo espinal. Las fibras A $\delta$  requieren que se alcance un umbral nocivo más alto antes de despolarizarse y pueden alterar la velocidad de disparo dependiendo de la intensidad de los estímulos. Las fibras C son no mielinizadas y de conducción más lenta. Existe una amplia gama de umbrales de activación y respuesta de disparo dentro de las fibras C. Por ejemplo, algunas fibras C tienen un rango de activación de umbral o son activadas por un amplio rango de estímulos nocivos, otras son más específicas para un tipo de estímulo (como calor o presión), o un umbral específico (como nociceptores silenciosos)<sup>8</sup>.

#### Transmisión

Las neuronas se mantienen a un potencial negativo (alrededor de  $-70$  mV) y transmiten potenciales de acción a través de una despolarización consecutiva. En las fibras mielinizadas, la despolarización se concentra en los Nodos de Ranvier, de ahí la transmisión rápida. La transducción en los receptores distales permite la entrada inicial de iones de sodio o calcio, aunque algunos receptores son no iónicos y son responsables de alteraciones a más largo plazo en la distribución de los receptores y la activación del depósito interno de calcio. La afluencia inicial permite la despolarización local que, si se alcanza el umbral, se convierte en un potencial de acción transmitido, a través de los canales no sinápticos de sodio, calcio y potasio. El potencial de acción se propaga a lo largo de la neurona hasta el ganglio de la raíz dorsal y luego hacia el extremo sináptico del asta dorsal. La velocidad y frecuencia de los potenciales de acción están dictadas por la intensidad de los estímulos y las características de apertura de la matriz de canales de sodio y calcio dependiente de voltaje y potasio. Las características de los canales individuales varían dentro de las amplias familias de cada tipo de canal. Por ejemplo, los canales de sodio se pueden dividir en dos tipos de familias principales, sensibles a la tetrodotoxina (TTX) y resistentes, esta última particularmente importante en las neuronas nociceptivas. En cada uno hay varios miembros de la familia con expresión diferente, por lo que Nav1.8 está regulado positivamente en la neuropatía, Nav 1.3 es un canal de apertura rápida expresado en el feto (supervivencia neuronal dependiente de la activación) y también en la neuropatía<sup>8</sup>.

El ganglio de la raíz dorsal comprende los cuerpos celulares de las aferencias primarias que entran en la médula espinal a un nivel determinado. El cuerpo celular es un componente activo en el mantenimiento de la función celular, regulando el nivel de actividad tónica y la expresión del receptor. Los receptores se transportan tanto de forma retroactiva como anterógrada, la expresión y el transporte se alteran en respuesta a las despolarizaciones y al transporte retrógrado del receptor unido. Esto permite una alteración más duradera en la caracterización neuronal y es en parte responsable de la sensibilización o atenuación periférica. Existe una comunicación dinámica entre los aferentes primarios y el medio circundante. Por ejemplo, la activación de una fibra C puede resultar en la liberación de neuroquininas (como la sustancia P) produciendo un circuito de retroalimentación positiva para la activación neuronal (a través de los receptores neuronales de neuroquinina- (NK) 1) y el reclutamiento de infiltrado inflamatorio. Este infiltrado a su vez liberará encefalinas y cannabinoides, que alteran la activación fásica y tónica del aferente primario, mediante la activación de los receptores opioides y cannabinoides periféricos<sup>7,8</sup>.

Los agentes que alteran la síntesis, liberación o efectos de dichas sustancias dentro del asta dorsal incluyen morfina, bloqueadores del receptor de N-metil D-aspartato (NMDA) o de los canales de sodio o calcio, 2 agonistas adrenérgicos, ácido -aminobutírico (GABA) y antagonistas de la sustancia P. La investigación analgésica actual abarca análogos de transmisores inhibidores, como GABA o encefalinas, antagonistas de transmisores excitadores, factores tróficos proalgésicos, y los efectos de delecciones de genes específicos en animales y sus funciones en la nocicepción<sup>5</sup>.

La nocicepción al comienzo de la inflamación periférica evoca la expresión de c - f o s y otros genes en el asta dorsal junto con cambios de comportamiento en los animales en 1 h. La analgesia endógena también comienza rápidamente al inicio de procesos dolorosos, como inflamación o quemaduras, y persiste durante horas. La analgesia inducida refleja la inhibición descendente bilateral de la actividad neural desde el tronco encefálico a múltiples niveles espinales ("controles inhibidores nocivos difusos") y los efectos analgésicos y antiinflamatorios de los agentes humorales

(p. Ej., Endorfina). Se ha hecho hincapié en que la actividad nociceptiva continua desplaza el asta dorsal de los modos basal a suprimido y luego a sensibilizado. El cambio abrupto del asta dorsal de un sistema que suprime a uno que exagera su respuesta a la entrada se asemeja a otras transiciones en sistemas biológicos o físicos. La conmutación entre modos inducida por nociceptivos es un ejemplo muy conservado de inestabilidad programada<sup>5,7,9</sup>.

Los invertebrados no manifiestan memoria, aparte de la hiperreactividad motora y sensorial persistente después de una breve estimulación nociva. La propiedad esencial de cualquier agente que puede controlar el dolor agudo es su capacidad para inducir amnesia del asta dorsal, es decir, para hacer retroceder el asta dorsal desde cualquier estado inducido por lesión a su predecesor y, si es posible, volver al estado basal<sup>5</sup>.

La cirugía o el traumatismo no solo dañan los tejidos, sino que también producen respuestas psicológicas similares al trastorno de estrés postraumático. El control óptimo del dolor disminuye las lesiones psicológicas después de una operación o trauma. Por el contrario, la capacidad de recuperación y la preparación psicológicas facilitan el control del dolor o los altos niveles de estrés, ansiedad o pesimismo en pacientes preoperatorios predicen malos resultados en medidas que van desde la velocidad de cicatrización de la herida hasta la duración de la estancia hospitalaria. Más de 200 estudios indican que las intervenciones cognitivas y conductuales preventivas en grupos no seleccionados de pacientes disminuyen la ansiedad antes y después de la cirugía, reducen la intensidad del dolor posoperatorio y la ingesta de analgésicos, mejoran el cumplimiento del tratamiento, los índices cardiovasculares y respiratorios y aceleran la recuperación. Los mecanismos de los diversos beneficios de esfuerzos tan simples, breves y económicos, incluida la educación sola, van desde el apoyo interpersonal durante dichas intervenciones hasta el apoyo neuroendocrino e inmunológico<sup>5,9</sup>.

En un estudio histórico, Egbert y asociados encontraron que la discusión preoperatoria de los posibles tratamientos posquirúrgicos y las molestias asociadas redujeron a la mitad el requerimiento de morfina posoperatoria y redujeron el tiempo hasta el alta. Los pacientes de ese estudio también recibieron instrucción en una técnica de relajación. Tales estrategias, incluidas las imágenes, tienen beneficios independientes sobre el dolor y el resultado después de la cirugía y en pacientes con quemaduras. La distracción es especialmente eficaz en los niños. El factor ambiental aparentemente menor de una ventana con vistas al exterior versus una habitación sin ventanas puede acortar la estadía posoperatoria y reducir la necesidad de analgésicos después de la colecistectomía. A pesar de la gran evidencia de que los métodos cognitivo-conductuales para ayudar a los pacientes a afrontar el dolor agudo y la ansiedad son rentables, la presión de los ahorros de costos a corto plazo ha erosionado los recursos para respaldar este enfoque. Dado que las investigaciones actuales eludían los vínculos entre las respuestas al estrés psicológico y fisiológico, los profesionales de la salud deberían asegurarse un mejor reembolso de las intervenciones psicológicas<sup>5</sup>.

## ***EVALUACIÓN DEL DOLOR***

La intensidad de dolor se puede evaluar en<sup>1</sup>:

- Leve: Puede realizar actividades habituales.

- Moderado: Interfiere con las actividades habituales. Precisa tratamiento con opioides menores.
- Severo: Interfiere con el descanso. Precisa opioides mayores

### Dolor neuropático agudo

Al evaluar el dolor agudo después de una cirugía y un traumatismo, el dolor neuropático agudo a menudo se pasa por alto o se subestima su gravedad. Esto tiene consecuencias importantes, ya que el dolor neuropático no responde a muchos analgésicos habituales y requiere enfoques terapéuticos específicos<sup>1</sup>.

La ketamina, los opioides (incluidos tramadol o tapentadol) y los ligandos  $\alpha 2\delta$  (gabapentina o pregabalina) son las opciones de tratamiento sistémico preferidas para el dolor neuropático agudo, ya que en este contexto se necesita un inicio rápido del efecto. El reconocimiento temprano del dolor neuropático en un contexto agudo también es relevante, ya que el dolor crónico poquirúrgico y el dolor postraumático a menudo tienen un componente neuropático<sup>1</sup>.

Los factores de riesgo que predisponen al desarrollo de dicho dolor incluyen la gravedad del dolor crónico prequirúrgico, el dolor agudo poquirúrgico y la lesión nerviosa intraoperatoria. El dolor crónico después de la cirugía y el traumatismo es más común de lo que generalmente se piensa y puede provocar una discapacidad significativa. El diagnóstico y el tratamiento apropiado posterior del dolor neuropático agudo podrían prevenir el desarrollo de dolor crónico<sup>1</sup>.

La correlación de las escalas algológicas, como lo son: escala visual análoga (EVA), escala verbal análoga (EVERA) y la escala numérica análoga (ENA), contribuyen a estandarizar los resultados de diversos estudios en los que se pretende evaluar la intensidad del dolor como objetivo de alguna intervención analgésica sin que la escala empleada sea un inconveniente<sup>3,10</sup>.

### **EVALUACION DEL DOLOR POSTOPERATORIO.**

La escala verbal análoga del dolor (EVERA) o escala descriptiva verbal, introducida por Keele en 1948, se compone de una descripción de la intensidad del dolor: ausente, leve, moderado y severo (Figura 1). Entre sus ventajas se destacan el uso fácil y rápido, pero cabe destacar que es dependiente del idioma, que requiere que el paciente no tenga ninguna alteración mental y que al ser cuatro categorías descriptivas, los intervalos entre cada una pueden forzar al paciente a encasillar su dolor en una categoría que no le satisface completamente. Algunos autores definen que la EVERA es más sencilla para los adultos mayores, pues es fácil de usar y tiene alto grado de satisfacción. Sin embargo, pierde sensibilidad por exigir al paciente a encasillar su dolor en pocas categorías<sup>3,10</sup>.

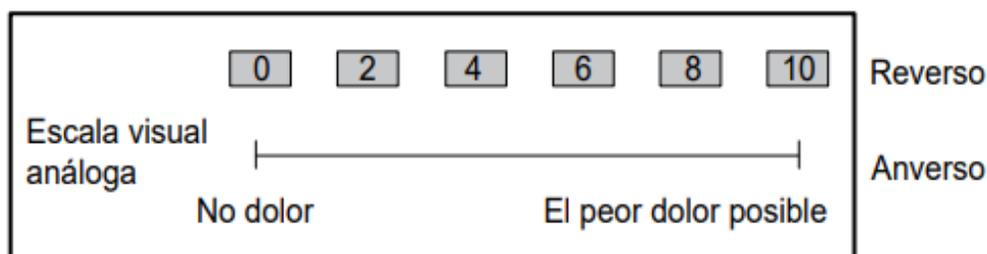
***Escala descriptiva verbal: elegir la categoría que más se ajuste a la intensidad actual del dolor.***

**Ausencia de dolor      Dolor leve      Dolor moderado      Dolor intenso**

**Figura 1. Escala verbal análoga del dolor**

### **ESCALA VISUAL ANÁLOGA (EVA)**

La escala visual análoga (EVA) se utilizó inicialmente para evaluar estados de ánimo en pacientes que correspondían a un estudio psicológico. Bond y Lader la introdujeron en 1974, pues se determinó su alta sensibilidad y validez de medición comparada con otras escalas, debido a que es capaz de evaluar intensidades desde leve hasta severo con mayor precisión. Asimismo, es fácil de usar, elimina terminología imprecisa, no depende de lenguaje y se puede determinar rápidamente el nivel de dolor según el paciente. Posteriormente se comenzó a emplear en la Algología y fue introducida en 1976 por Scott y Huskisson. La EVA se compone de una línea horizontal de 10 cm (en algunos casos 100 mm), no inferior a esto para no generar un alto margen de error, y se le pide al paciente que indique con su dedo su nivel de dolor. Cada centímetro de la línea corresponde a un número, por ejemplo, el centímetro tres (30 mm) corresponde al nivel tres de diez de dolor y así sucesivamente. En cada punta se indican los extremos del dolor: ausencia de dolor en extrema izquierda y el peor dolor imaginable al final, en extrema derecha (Figura 1). Algunos pacientes tienen conflicto para entender este último concepto, que puede ser un obstáculo para la evaluación, así como dificultad para transpolar el estímulo nervioso a una línea horizontal, un concepto que puede resultar muy abstracto para el adulto mayor. Para fines de investigación, tiene la gran ventaja sobre otras que los resultados de la EVA pueden tomarse como de distribución normal<sup>3,10</sup>.



**Figura 2. Escala visual análoga**

La escala numérica análoga de dolor (ENA), introducida en 1978 por Downie, consiste en una escala que va del uno al diez, siendo cero la ausencia de dolor y diez el peor dolor imaginable (Figura 3). El valor predictivo y la facilidad de uso han convertido a la ENA en una gran herramienta para detectar rápidamente los síntomas de dolor. Una disminución de dos puntos, aproximadamente un 30%, representa una diferencia clínica significativa, por lo cual puede ser utilizada para medición de tratamiento. Ronald Melzack es el autor de la teoría de la compuerta, pieza fundamental en el estudio moderno del dolor, la cual dice que a nivel del sistema nervioso central existe un regulador de qué estímulos aferentes se procesan y cuáles no, generando así una respuesta eferente integrada por factores fisiológicos, emocionales y cognoscitivos, regulando la percepción del dolor. Ésta es una explicación de cómo la mente juega un papel importante y esencial en la opinión del dolor. Se han creado otros métodos de valoración que incluyen el componente afectivo (multidimensionales) como el cuestionario de McGill en 1975, tomando en cuenta la teoría de Melzack, la cual propone que el dolor es una experiencia multidimensional producida por impulsos nerviosos característicos individualmente en la matriz neural cerebral. Por ende, la creación del dolor es integrada en la matriz neural activada por componentes perceptuales,

homeostáticos, de comportamiento y estrés físico y emocional. La matriz neural está determinada genética y posteriormente modificada por la experiencia sensorial personal de cada individuo. Aunque el dolor puede ser conceptualizado y descrito a partir de distintos parámetros tales como la intensidad, la frecuencia e incluso la duración, la revisión de la literatura demuestra que la intensidad se ha convertido en el principal protagonista<sup>3</sup>.

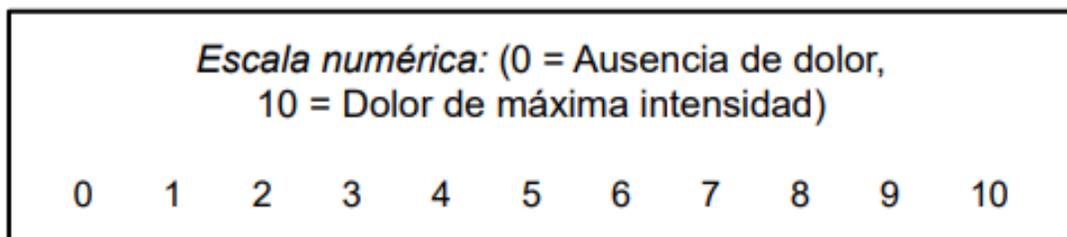


Figura 3. Escala numérica análoga.

## **MÉTODOS SUBJETIVOS UNIDIMENSIONALES DOLOR AGUDO**

### **DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO**

El manejo del dolor agudo comenzó en la década de 1980 cuando los anestesiólogos comenzaron a organizar las situaciones de dolor agudo y ahora es un componente establecido de la práctica médica. En los países más desarrollados, es probable que el tratamiento del dolor agudo cobre más importancia a medida que aumentan los requisitos de salud de una población que envejece. Evaluar las opciones para el control del dolor con cada paciente antes de la operación y brindar instrucción simple; evaluar el dolor de forma rutinaria, al igual que se monitorean los signos vitales para discernir las tendencias antes de que se vuelvan catastróficas; tratar el dolor lo antes posible; utilizar conjuntamente intervenciones no relacionadas con las drogas y con las drogas; seleccionar el tratamiento de acuerdo con el entorno clínico y modificarlo rápidamente de acuerdo con la respuesta del paciente; proporcionar continuidad al control del dolor después del alta. Es deseable cualquier medio para prevenir el dolor agudo moderado o intenso<sup>5,9</sup>.

El dolor normal o agudo es el proceso de transmisión nociceptiva, con la retirada del reflejo inicial, luego la localización y atención a los estímulos ofensivos. Se produce la inhibición de las entradas aferentes y la resolución del estado de excitación al estado de reposo normal, junto con una respuesta aprendida para evitar los estímulos nuevamente. Esta es la base de la supervivencia evolutiva, para proteger y evitar el daño tisular. Con este fin, las vías nociceptivas son relativamente complejas y requieren una capacidad dinámica para codificar el tipo y la intensidad de los estímulos. Codifican para estímulos nocivos (a diferencia de los no nocivos) que resultan en daños potenciales o reales<sup>8,11</sup>.

Además de la estimulación de la red neuronal, a menudo se estimula la activación correspondiente de una red inmune móvil. Existen bucles de retroalimentación positiva y negativa cercanos entre las aferentes primarias y las células inmunes, que permiten la excitación y atenuación periférica, así como el reclutamiento de defensa y reparación en los sitios que codifican el daño tisular<sup>8</sup>.

El dolor ha sido una gran preocupación para todas las personas en un momento u otro, y ha sido objeto de muchos esfuerzos generalizados para comprenderlo y controlarlo. El dolor postoperatorio es una forma aguda de dolor que comienza con un traumatismo quirúrgico y generalmente termina con la curación del tejido. Incluso con los avances recientes en el conocimiento, la habilidad y la tecnología sofisticada que caracterizan a la mayoría de las modalidades de tratamiento, los pacientes continúan experimentando dolor durante el período posoperatorio. La analgesia posoperatoria da como resultado una recuperación más rápida y, por lo tanto, reduce los costos médicos. El enfoque predominante actual de la analgesia posoperatoria multimodal se basa principalmente en una combinación de opioides, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), paracetamol y administración perioperatoria de anestésicos locales. Cada uno de estos enfoques viene con su propio conjunto de complicaciones. Por ejemplo, el uso de opioides puede verse limitado por efectos secundarios adversos como náuseas, vómitos, sedación excesiva, depresión respiratoria, prurito y retención urinaria. Además, las técnicas intervencionistas como la analgesia epidural requieren trabajo adicional y conllevan el riesgo potencial de complicaciones adicionales como hipotensión y toxicidad por anestésicos locales<sup>9,11,12</sup>.

Un punto de vista igualmente práctico es que hasta que se encuentre algún otro método para suprimir rápidamente el dolor moderado a severo después de la cirugía y durante la rehabilitación, se deben aplicar estrategias preventivas preventivas. La observación de la historia natural del dolor agudo y el cálculo de las maniobras para evitarlo se han avanzado mediante el uso de herramientas estándar de evaluación del dolor (escala 0-10), ensayos cada vez más rigurosos de métodos analgésicos y revisiones sistemáticas de dichos ensayos. La síntesis de los ensayos clínicos en el alivio del dolor agudo se ve favorecida por el hecho de que muchos estudios son aleatorios, controlados y reportan resultados cuantitativos<sup>5,11</sup>.

Los analgésicos opioides son la base del tratamiento farmacológico del dolor posoperatorio, especialmente en el dolor moderado a intenso. Los opioides actúan sobre el tejido lesionado para reducir la inflamación, en el asta dorsal para impedir la transmisión de la nocicepción y supraespinalmente para activar las vías inhibitoras que descienden al segmento espinal. La analgesia intravenosa controlada por el paciente con morfina es una buena opción<sup>5</sup>.

La analgesia controlada por el paciente es una forma eficaz de administrar opioides en pacientes con dolor agudo de moderado a severo que no pueden tomar medicación oral. No se obtienen ventajas de la infusión basal continua del fármaco durante la analgesia controlada por el paciente<sup>5</sup>.

Las rutas intranasales, transbucal, periorcular y pulmonar para administrar opioides sistémicos en el dolor agudo complementan las rutas más convencionales, como la oral, intramuscular, subcutánea, intravenosa y rectal. Las dosis transdérmicas de fentanilo a demanda están disponibles en un parche cutáneo del tamaño de una estampilla postal grande. Se puede lograr una analgesia sostenida con una sola dosis oral de opioides seleccionados (metadona, morfina de liberación controlada u oxicodona), pero su titulación es difícil en el contexto de los requisitos analgésicos posoperatorios fluctuantes<sup>5</sup>.

En el otro extremo, las infusiones intraoperatorias de opioides de acción corta como alfentanilo y remifentanilo pueden continuarse a velocidades reducidas para la analgesia posoperatoria. Estas infusiones deben titularse con cuidado y aun así pueden producir efectos

secundarios como náuseas o depresión respiratoria. El descubrimiento de que los opioides actúan en sitios periféricos de inflamación provocó la administración de dosis intraarticulares después de la artroscopia de rodilla. Las rutas intratecal y epidural se utilizan ampliamente para proporcionar analgesia posoperatoria sostenida, pero durante la infusión crónica de opioides para el dolor del cáncer, las rutas sistémica y espinal son igualmente eficaces. Sin embargo, los opioides espinales ahora se administran de manera rutinaria con agentes como los anestésicos locales en combinaciones que ofrecen ventajas sobre los agentes únicos<sup>5</sup>.

Los agonistas parciales en la morfina o los agentes receptores (p. Ej., Tramadol, buprenorfina) que actúan sobre otros receptores opioides como (p. Ej., Butorfanol) no proporcionan una mejor analgesia que la morfina, pero pueden producir menos dificultades respiratorias, gastrointestinales o urinarias<sup>5</sup>.

### **ANALGESICOS NO OPIOIDES.**

Existe buena evidencia para apoyar el uso de analgésicos no opioides para complementar los analgésicos opioides para la analgesia multimodal. Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son superiores al paracetamol (y la combinación de ambos aumenta la eficacia) y los inhibidores de la COX-2 (coxib) ofrecen ventajas de seguridad sobre los AINE no selectivos, en particular con respecto a la disfunción plaquetaria que conduce a la pérdida de sangre<sup>13</sup>.

Otras opciones analgésicas incluyen la lidocaína intravenosa perioperatoria, que ha demostrado reducir el dolor y los requerimientos de opioides después de la cirugía abdominal y disminuir las náuseas, los vómitos, la duración del íleo y la duración de la estancia hospitalaria. La ketamina intravenosa perioperatoria reduce el consumo de opioides, el tiempo hasta la primera solicitud de analgésico y las náuseas y vómitos posoperatorios en comparación con el placebo<sup>13</sup>.

Es particularmente útil en pacientes tolerantes a los opioides. La administración perioperatoria de ligandos  $\alpha_2$  reduce el dolor posoperatorio y los requerimientos de opioides y reduce la incidencia de vómitos, prurito y retención urinaria, pero aumenta el riesgo de sedación. El uso perioperatorio de agonistas sistémicos del receptor  $\alpha_2$  (clonidina y dexmedetomidina) reduce la intensidad del dolor postoperatorio, el consumo de opioides y las náuseas sin prolongar los tiempos de recuperación, pero la frecuencia y gravedad de los efectos adversos (bradicardia e hipotensión) a veces limitan su utilidad clínica<sup>13</sup>.

### **ESTRATEGIAS NO FARMACOLOGICAS.**

Existe alguna evidencia que respalda las técnicas no farmacológicas para proporcionar analgesia posoperatoria<sup>13</sup>.

La estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS) en comparación con la TENS simulada reduce el dolor agudo, incluido el dolor después de la cirugía. La acupuntura (específicamente, la acupuntura auricular) reduce el dolor posoperatorio y los requerimientos de opioides, así como los efectos adversos relacionados con los opioides en comparación con una variedad de controles. Los efectos beneficiosos de la acupuntura sobre el dolor posoperatorio se han confirmado, en particular, después de la cirugía de espalda y la cirugía ambulatoria de rodilla y el reemplazo total de la articulación de rodilla. Las intervenciones psicológicas (que incluyen distracción [música, libros, video] e hipnosis), físicas (que incluyen sostener, calentar, succionar no

nutritivamente) y el uso de una solución dulce (sacarosa) son particularmente beneficiosas en los procedimientos dolorosos en los niños y se están usando en perioperatorio<sup>13</sup>.

#### Control del dolor agudo

Los métodos para controlar el dolor agudo han progresado como resultado del descubrimiento de que el control temprano del dolor. Las nuevas formas de controlar el dolor incluyen moléculas nuevas (o redescubiertas), programas de administración superiores a la administración según sea necesario y administración de fármacos dirigida a sitios periféricos de lesión o vías nociceptivas centrales, principalmente la médula espinal. Las combinaciones de fármacos se utilizan cada vez más para controlar el dolor<sup>5,14</sup>.

Estos nuevos métodos permiten a los médicos desacoplar la lesión tisular de la cascada nociceptiva y conductual que normalmente se produce. La evaluación de nuevas medidas para aumentar la eficiencia de la atención perioperatoria no debe pasar por alto que, para el paciente y la familia, la reducción del dolor per se es valiosa, además de cualquier beneficio fisiológico, funcional o económico adicional<sup>5</sup>.

### **ANALGESIA MULTIMODAL**

El concepto general que subyace al alivio del dolor agudo posoperatorio (y de otro tipo) es la analgesia multimodal o "equilibrada", es decir, el uso de combinaciones de analgésicos o técnicas analgésicas con diferentes modos o sitios de acción. Dicho enfoque (p. Ej., Combinar un no opioide con un opioide o una técnica de analgesia regional con un analgésico sistémico) mejora el control del dolor en comparación con la analgesia basada principalmente en opioides y reduce el consumo de opioides (es decir, "ahorra opioides") y reduce así los efectos adversos<sup>13</sup>.

Los estudios sobre el dolor agudo han revelado que los factores psicológicos y demográficos pueden afectar la respuesta de los pacientes al dolor posoperatorio. Se ha demostrado que el afecto negativo preoperatorio, incluida la depresión o la ansiedad, puede tener efectos significativos sobre la puntuación del dolor posoperatorio y la necesidad de analgésicos de los pacientes. También los factores demográficos, incluidos la edad y el sexo, parecen tener un papel destacado en la determinación de la experiencia del dolor<sup>15</sup>.

Para que se lleve a cabo la modulación del dolor es necesaria la integridad de determinados sistemas neurotransmisores que conectan el sistema inhibitor del dolor en el cerebro con la médula. Además de la inhibición descendente, existen otros mecanismos para acentuar la analgesia, ejemplo de ello es la terapia farmacológica. No existe un analgésico ideal, pero es posible la aproximación a la analgesia ideal mediante la combinación de fármacos o técnicas que actúen en diferentes niveles (transducción, transmisión, modulación y percepción). Es la conocida analgesia multimodal<sup>2</sup>.

Los enfoques analgésicos ahorradores de opioides permiten una movilización más temprana y una alimentación enteral más temprana después de la cirugía y, por lo tanto, pueden contribuir a una recuperación temprana en general. Sin embargo, proporcionar la analgesia adecuada es solo uno de varios elementos de los protocolos de "recuperación mejorada después de la cirugía (ERAS)" que tienen como objetivo reducir las estancias hospitalarias y las tasas de complicaciones. Además, diferentes procedimientos quirúrgicos causan diferentes estados de dolor<sup>13</sup>.

La analgesia unimodal es insuficiente y las evidencias científicas apoyan la utilización de pautas multimodales. La analgesia multimodal consiste en emplear simultáneamente varios fármacos que actúan en diferentes niveles para conseguir la antinocicepción bloqueando mediadores tisulares, mecanismos espinales de nocicepción, modificando la transmisión supraespinal y activando la inhibición descendente. Esta combinación de fármacos actúa por diferentes mecanismos de acción y produce un efecto sinérgico, aumentando su poder o potencia analgésica y mejorando su biodisponibilidad. También permite disminuir las dosis de las drogas empleadas y, de esta forma, reduce la posibilidad de aparición de sus efectos secundarios. Existe un interés creciente en utilizar los antagonistas de los receptores NMDA (ketamina, dextrometorfano), agonistas alfa-2 (clonidina, dexmedetomidina) y corticoides (dexametasona) en combinación con AINE, opiáceos o técnicas locorreregionales<sup>2,16</sup>.

### **PREEMPTIVE Y PREVENTIVE ANALGESIA**

Ha habido mucha confusión y controversia con respecto a los términos analgesia preemptive y analgesia preventiva. Si bien el objetivo de ambos es disminuir el dolor postoperatorio al tiempo que disminuye el consumo de analgésicos después de la cirugía y reduce la sensibilización al dolor a largo plazo<sup>17</sup>.

Es importante recordar el momento de la analgesia preemptive, ya que es un tratamiento antinociceptivo que se administra antes de la incisión o la cirugía. Esto ayuda a prevenir el desarrollo de un procesamiento alterado de la entrada aferente, que de otro modo amplificaría el dolor posoperatorio<sup>17</sup>.

La analgesia preventiva ha evolucionado de la analgesia preemptive al cambiar el enfoque del bloqueo de los estímulos preoperatorios únicamente nocivos a una conceptualización más amplia que implica el bloqueo de los estímulos nocivos en todo el período perioperatorio. Se demuestra un efecto analgésico preventivo cuando se reduce el dolor postoperatorio y / o el consumo de analgésicos en relación con una intervención, siempre que el efecto se observe en un momento que exceda la duración clínica esperada de acción del fármaco diana. Hemos definido un efecto analgésico preventivo como aquél que se demuestra cuando el dolor posoperatorio y / o el uso de analgésicos se reducen más allá de las 5,5 vidas medias del fármaco diana. Este requisito asegura que los efectos observados no sean efectos analgésicos directos<sup>18</sup>.

La analgesia preventiva se considera ahora un término más apropiado porque abarca todos los esfuerzos perioperatorios para disminuir el dolor posoperatorio y disminuir el consumo de analgésicos. La analgesia preventiva podría proporcionarse por varios medios, incluido ningún tratamiento en absoluto, tratamiento con placebo o tratamiento multimodal que se puede administrar para disminuir el dolor posoperatorio y reducir el consumo de analgésicos. Este tratamiento puede administrarse en cualquier momento del período perioperatorio, incluido el período preoperatorio, lo que da como resultado una duración de acción mayor que la esperada para la intervención particular administrada para disminuir el dolor postoperatorio y reducir el consumo de analgésicos<sup>17,19</sup>.

El dolor preoperatorio también influye en el dolor perioperatorio como factor de riesgo para que el paciente presente mayor dolor posoperatorio inmediato y desarrolle dolor persistente después de la cirugía.<sup>15</sup> El dolor existente antes de la cirugía puede haber alcanzado ya una

sensibilización central y puede interferir con la eficacia de los tratamientos analgésicos preventivos perioperatorios. La mayoría de los pacientes que se someten a cirugía de extremidades han sufrido un dolor preoperatorio prolongado, a menudo asociado a una reacción inflamatoria importante, incluso a un componente neuropático<sup>20,21</sup>.

Los analgésicos opioides, a pesar de sus efectos secundarios, continúan siendo un pilar fundamental en el control del dolor postoperatorio. De ahí que prosiga la búsqueda de nuevos analgésicos, así como de combinaciones de analgésicos con la misma potencia que los opioides (pero sin los efectos secundarios). En este contexto, los investigadores se han centrado en los fármacos anticonvulsivos gabapentina y pregabalina<sup>22</sup>.

#### Analgesia preventiva

Algunas intervenciones analgésicas tienen un efecto sobre el dolor posoperatorio y / o el consumo de analgésicos que excede la duración esperada de acción del medicamento<sup>13</sup>.

Estas intervenciones se definen como analgesia preventiva.

La ketamina y los anestésicos locales tienen un efecto preventivo. En la actualidad, también hay datos que muestran que la ketamina, ciertas técnicas analgésicas regionales y posiblemente los ligandos de la subunidad  $\alpha_2\delta$  de los canales de calcio (gabapentina y pregabalina) previenen el desarrollo de dolor posquirúrgico crónico. Existen asociaciones significativas entre factores psicosociales como la ansiedad, el dolor catastrófico, la depresión, la vulnerabilidad psicológica y el estrés y el posterior desarrollo de dolor crónico posquirúrgico<sup>13,23</sup>.

La analgesia postoperatoria se debe lograr y se busca un despertar postoperatorio con adecuada analgesia, para que el paciente presente una mejoría clínica y evolución satisfactoria en los días subsecuentes, con increíbles beneficios<sup>24</sup>.

### **PREGABALINA Y GABAPENTINOIDES**

La pregabalina es un análogo estructural del neurotransmisor inhibidor ácido gamma-aminobutírico (GABA), pero no está relacionado funcionalmente con él. Fue desarrollado y lanzado para la epilepsia parcial y el dolor neuropático en Europa y los Estados Unidos en 2004, y para el trastorno ansiolítico general en Europa en 2006<sup>25,26</sup>.

El mecanismo de acción de la pregabalina es probablemente el mismo que el de la gabapentina, el predecesor del desarrollo de la pregabalina. Ambos se unen a la subunidad  $\alpha_2\delta$  de los canales de calcio activados por voltaje, reduciendo la liberación de varios neurotransmisores excitadores, incluidos glutamato, noradrenalina y sustancia P. La pregabalina tiene un perfil farmacocinético predecible y lineal con un tiempo hasta la concentración plasmática máxima (C<sub>max</sub>) de hasta 1 hora y una biodisponibilidad oral del 90%. La pregabalina se metaboliza solo ligeramente en el hígado y no tiene actividad en las enzimas P450, lo que da como resultado la falta de interacción farmacocinética. Hasta el 98% de la dosis administrada de pregabalina se elimina inalterada por los riñones<sup>25,27</sup>.

El NNT para el 50% de alivio del dolor (7,1 ) fue mayor que en la mayoría de los estudios de dolor neuropático periférico; sin embargo, el NNT para el alivio del dolor del 30% (3,9) y la mejora del dolor en la impresión global de cambio del paciente (2,9) fue similar a lo que se observa en la neuralgia posherpética y la neuropatía diabética dolorosa. En un régimen de dosis flexible y sin un período de referencia, los pacientes recibieron dosis crecientes de comprimidos de pregabalina de 150 mg o cápsulas de placebo correspondientes dos veces al día tituladas a intervalos de 3 días hasta que se obtuviera una reducción del dolor de 1.8 en una EVA. la dosis diaria máxima de 600 mg, no tuvo efectos secundarios intolerables<sup>28</sup>.

La gabapentina (GBP) fue sintetizada en 1977 en un intento por obtener un análogo estructural del ácido gamma-aminobutírico (GABA) con mayor lipofilicidad que el neurotransmisor original, aumentando su capacidad de acceso al SNC. Sin embargo, se encontró que este nuevo compuesto no actuaba como mimético de GABA ni se unía a los receptores de GABA. Años más tarde, se encontró que gabapentina se unía con alta afinidad a la subunidad auxiliar  $\alpha 2\text{-}\delta$  de los canales de calcio sensibles al voltaje<sup>29,30</sup>.

La pregabalina generalmente se tolera bien y no tiene contraindicaciones, excepto por la hipersensibilidad conocida a la pregabalina o sus componentes. Las reacciones adversas más comunes en los estudios de dolor neuropático periférico fueron mareos relacionados con la dosis (22% -38%) y somnolencia (11% -25%), que no se resuelven en aproximadamente un tercio de los pacientes. Estos efectos secundarios suponen un riesgo de lesiones accidentales en los ancianos. Otras reacciones adversas fueron sequedad de boca, astenia, visión borrosa, ataxia, edema periférico y aumento de peso, no limitado a pacientes con edema. Los eventos adversos fueron generalmente leves o moderados. Hay pocos datos sobre los fenómenos de abstinencia<sup>28,31</sup>.

Los fármacos antihiperálgicos, como la gabapentina y la pregabalina, han mostrado consistentemente efectos beneficiosos en la reducción del dolor postoperatorio y estos fármacos pueden ser una alternativa a los AINE, que pueden ser controvertidos<sup>32,33</sup>.

También se ha demostrado que la gabapentina reduce la incidencia de náuseas y vómitos después de la quimioterapia mediante un mecanismo postulado de mitigación de la actividad neurotransmisora de la taquiquina<sup>27,34</sup>.

La administración de pregabalina durante el perioperatorio sí expresa actividad analgésica durante el postoperatorio, dados los datos disponibles, como lo demuestra la reducción del consumo de analgésicos complementarios, obteniendo idénticos valores al medir la intensidad del dolor. Un resultado interesante es que la disminución del consumo de analgésicos y la intensidad del dolor no parece depender totalmente de la dosis; los resultados obtenidos con una dosis de 225 a 300 o 600 a 750 mg / día son idénticos<sup>23,35</sup>.

La pregabalina tiene una vida media de eliminación estimada en el intervalo de 5,5 a 6,7 h, que es independiente de la dosis y la frecuencia de administración. Con casi la mitad de los ensayos incluidos que estudian la dosis única, mientras que la otra mitad usa dosis múltiples, investigamos si la frecuencia de administración afecta la eficacia analgésica de la pregabalina. Si bien el efecto ahorrador de opioides fue estadísticamente significativo con dosis únicas y múltiples de pregabalina  $\leq 75\text{-}300$  mg, la reducción en las puntuaciones de dolor parecía estar limitada en general a dosis múltiples<sup>23,36</sup>.

Se destacan los resultados mixtos sobre los efectos adversos típicos relacionados con los opiáceos, como las NVPO, pero probablemente no deben entenderse como un sustituto de la profilaxis adecuada de las NVPO con fármacos que tienen muchos menos efectos adversos que la pregabalina. La analgesia en el contexto del dolor neuropático crónico depende en gran medida de la dosis en comparación con la dosis diaria de 150 a 600 mg. Pero con la neuropatía diabética crónica, la proporción de respondedores fue virtualmente idéntica a dosis de 300 o 600 mg / día durante un período de estudio de 5 semanas<sup>35,37</sup>.

#### Efectos secundarios de la administración perioperatoria de pregabalina

Se agruparon los efectos adversos después de la administración de pregabalina en comparación con placebo. Si se informó una tasa de eventos en varios intervalos de tiempo en lugar de durante toda la duración del estudio, se utilizó en el análisis la incidencia más alta de somnolencia durante la duración del estudio<sup>23,36</sup>.

### **MONITORIZACION PERIOPERATORIA.**

La administración de analgésicos en anestesia general está determinada principalmente por la experiencia clínica del anestesiólogo. Por un lado, los niveles de analgésicos suficientes son fundamentales para evitar movimientos inesperados, reacciones simpáticas seguidas de complicaciones cardiocirculatorias y desarrollo de la memoria del dolor<sup>38</sup>.

Por otro lado, es deseable la restricción a la dosis mínima para evitar la hiperalgesia inducida por opioides, evitar los efectos secundarios de los medicamentos y lograr períodos de tratamiento perioperatorio más cortos. La dosis de opioides se titula por los movimientos y los signos clínicos de estrés. Activación inducida del sistema simpático, como aumento de la frecuencia cardíaca, presión arterial, lagrimeo y sudoración. Aún así, todavía no se ha establecido un dispositivo de monitorización que refleje específicamente el componente analgésico de la anestesia general, como la monitorización de la sedación basada en electroencefalografía para la hipnosis<sup>38</sup>.

En los últimos años se dispuso de diferentes dispositivos de monitorización que estiman el efecto de la analgesia durante la inconsciencia. La mayoría de los dispositivos generan un índice analgésico a partir de variables fisiológicas determinadas por diferentes técnicas<sup>38</sup>.

Según las especificaciones del fabricante, estos índices analgésicos reflejan el equilibrio entre nocicepción y antinocicepción. El índice de nocicepción de analgesia es un índice que se puede obtener del monitor PhysioDoloris (MetroDoloris, Francia) que mide la variabilidad de la frecuencia cardíaca en una escala de 0 (máximo de nocicepción) a 100 (analgesia completa). El índice de pletismografía quirúrgica se derivó de la frecuencia del pulso y la amplitud de la onda del pulso medidas con fotopletismografía, obtenida del monitor CARESCAPE B650 (GE Healthcare, Finlandia), y refleja la actividad simpática en una escala de 1 a 100,5 El diámetro de la pupila después de que se haya producido un evento nocivo. medido con el videopupilómetro dinámico portátil AlgiScan (IDMed, Francia)<sup>38</sup>.

El dolor posoperatorio inmediato severo sigue siendo frecuente después de la cirugía, y ocurre en el 20-40% de los pacientes. Un estudio reciente ha demostrado que la intensidad del dolor puede ser alta no solo después de procedimientos quirúrgicos mayores, como una cirugía ortopédica mayor, sino también después de varios episodios menores a procedimientos quirúrgicos

de nivel medio, que incluyen hemorroidectomía, amigdalectomía o apendicectomía laparoscópica o colecistectomía. Este estudio indica que para reducir la incidencia de dolor posoperatorio severo, los pacientes sometidos a la llamada cirugía menor deben ser monitoreados más de cerca y que el manejo del dolor posoperatorio cumpla con las recomendaciones existentes<sup>39</sup>.

### **ÍNDICE DE NOCICEPCION DE ANALGESIA (ANI)**

Un alto nivel de nocicepción intraoperatoria y la reacción de estrés simpático asociada pueden ir seguidas de cambios hemodinámicos significativos. Por tanto, es muy deseable disponer de un medio para evaluar la nocicepción intraoperatoria y podría permitir a los anestesiólogos ajustar de forma preventiva el nivel de medicación antinociceptiva, evitando así los cambios hemodinámicos asociados al estrés<sup>40</sup>.

La evaluación de la "profundidad de la analgesia" también cerraría la brecha que dejan los monitores fiables disponibles comercialmente para la "profundidad de la anestesia" y la "profundidad del bloqueo neuromuscular". Se han probado varias soluciones de monitorización con el fin de evaluar la nocicepción intraoperatoria, aunque con un éxito limitado. La monitorización de la conductancia de la piel o el índice de pletismografía quirúrgica han mostrado alguna asociación con el dolor agudo y los niveles intraoperatorios de estimulación nociva, sin embargo, sin una demostración clara de los beneficios sobre el uso de la monitorización estándar<sup>40</sup>.

El Índice de nocicepción de analgesia (ANI) es un índice sin unidades que varía de 0 a 100 calculado a partir del análisis de transformada de ondulación instantánea de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) que se ha propuesto recientemente como marcador sustituto de la intensidad nociva intraoperatoria. Estudios anteriores han demostrado que el análisis de la VFC proporciona información relacionada con la actividad del Sistema Nervioso Autónomo. La VFC está mediada por el cambio eferente simpático y parasimpático en el nódulo sinoauricular del corazón. Los estudios que utilizan bloqueos farmacológicos selectivos de los receptores cardíacos autónomos han demostrado que las fluctuaciones de alta frecuencia por encima de 0,15 Hz en la VFC están mediadas por cambios en el tono parasimpático, mientras que los cambios de baja frecuencia están bajo la influencia tanto simpática como parasimpática. Como el ANI se deriva de información filtrada de alta frecuencia, refleja indirectamente el tono parasimpático, y los valores de ANI más altos indican un tono parasimpático prominente<sup>41</sup>.

El ANI es sensible a los estímulos de nocicepción y se ha propuesto recientemente en diversos contextos clínicos, incluida la predicción del dolor posoperatorio, la predicción de cambios hemodinámicos intraoperatorios o la evaluación del equilibrio analgesia / nocicepción<sup>41</sup>.

### **HISTERECTOMIA Y PREGABALINA.**

Las histerectomías vaginales constituyen una parte importante de las cirugías ginecológicas. Se compararon los efectos de dos dosis de pregabalina (75 mg y 150 mg) con un placebo como medicación preoperatoria sobre el alivio del dolor posoperatorio en pacientes sometidas a histerectomía vaginal. En el estudio, las puntuaciones de la EVA fueron significativamente más bajas ( $P < 0,05$ ) en los grupos de pregabalina con respecto al placebo a los 30 minutos, 1 hora y 2 horas después de la operación. Al comparar el grupo 1 y el grupo 2, se observó que las puntuaciones de dolor fueron significativamente más bajas ( $P < 0,05$ ) en el grupo 2. Estas diferencias pueden

atribuirse a dosis más altas de pregabalina (150 mg) en el grupo 2, que produjo un efecto prolongado. Las puntuaciones de dolor fueron comparables a las 6 horas, 12 horas y 24 horas después de la operación tanto en reposo como al toser. Esto está de acuerdo con el perfil farmacocinético de pregabalina, que tiene una vida media de eliminación de 4,6 a 6,8 horas después de una dosis única, lo que podría ser la razón de la puntuación EVA comparable a las 6 horas. Jokela et al. y Agarwal et al informaron resultados similares de una EVA más baja en reposo y con movimiento. con la administración de dosis únicas preoperatorias de pregabalina. De manera similar, Alimian et al. en su estudio de pacientes con bypass gástrico laparoscópico que recibieron premedicación con pregabalina (18). Sin embargo, Paech et al. (19) no encontraron tal reducción en VAS en su estudio<sup>25</sup>.

Los resultados de este estudio han revelado que el tiempo para el primer analgésico de rescate aumentó significativamente ( $P < 0,001$ ) en el grupo de pregabalina. Los requerimientos de analgésicos de rescate postoperatorios también fueron significativamente menores en los grupos de pregabalina (grupo 2 < grupo 1 < grupo 0). Otros han informado de estudios similares. Estos resultados significan que la pregabalina proporciona una analgesia posoperatoria significativa. Además, la sedación se ha descrito como un efecto significativo en la farmacología de la pregabalina. Encontramos que los pacientes con pregabalina estaban sedados adecuadamente (RSS > 3) una hora después de la administración. También tenían mejores perfiles de sueño después de la operación.

El mareo se ha descrito como el efecto adverso más común después de una dosis única. Sin embargo, a pesar de estas ventajas, se encontró que los mareos eran significativamente altos en el grupo de estudio (grupo 2 > grupo 1 > grupo 0), lo que se observó en otros estudios similares. Agarwal y col. también informaron náuseas y vómitos significativos en el grupo de pregabalina, pero ninguno de los pacientes de nuestro estudio presentó tales casos. Por tanto, se puede decir que las ventajas superan claramente los efectos secundarios potencialmente adversos. Una de las limitaciones de este estudio es que la duración total de la cirugía no varió en los resultados finales. Una cirugía más prolongada habría implicado más manipulación de tejidos y, en consecuencia, más dolor posoperatorio. Para mantener el tiempo quirúrgico comparable, solo se incluyeron aquellos casos que pudieron completarse dentro de la duración de la anestesia espinal con bupivacaína. Se excluyeron aquellos casos en los que el tiempo quirúrgico excedió la duración de la anestesia raquídea y requirió opioides intravenosos adicionales / infiltración local en el sitio quirúrgico o aquellos convertidos a anestesia general. El presente estudio revela claramente la eficacia analgésica y sedante de la pregabalina administrada como premedicación en pacientes sometidas a histerectomía vaginal bajo anestesia espinal. Esto se demostró a través de las puntuaciones EVA postoperatorias más bajas, la menor necesidad de analgésicos de rescate y el mayor tiempo antes del primer analgésico de rescate. La pregabalina 150 mg tuvo un mejor perfil analgésico, pero su uso puede estar limitado por la mayor incidencia de mareos. Por tanto, la pregabalina 75 mg puede ser la dosis preventiva óptima para las histerectomías vaginales bajo anestesia raquídea<sup>25</sup>. (Jokela, 2008)

## **2. Planteamiento del problema.**

La administración de pregabalina como analgesia preventiva ha demostrado su eficacia en diversas intervenciones quirúrgicas, minimizando el dolor postoperatorio. Por ejemplo, un metaanálisis reciente sobre ensayos clínicos aleatorizados reveló que la pregabalina es efectiva y

segura como analgesia preventiva en histerectomías<sup>42</sup>. Aunque tradicionalmente se han empleado escalas análogas visuales o numéricas para el auto reporte del dolor, el índice ANI (Analgesia Nociception Index), basado en variables fisiológicas del paciente, ha emergido como una alternativa prometedora, mostrando una correlación negativa con el dolor auto reportado<sup>39</sup>. Sin embargo, el desafío radica en que el uso de ciertas drogas, especialmente las que afectan el tono parasimpático, puede comprometer la precisión del ANI. Aunque la pregabalina no tiene un impacto pronunciado sobre el sistema nervioso autónomo, investigaciones han indicado que podría alterar la variabilidad de la frecuencia cardiaca, el fundamento fisiológico del ANI<sup>43,44</sup>.

### 3. Justificación

La medicina moderna se fundamenta en el uso de métodos objetivos y estandarizados para evaluar variables clínicas. Sin embargo, la medición del dolor presenta desafíos únicos debido a su naturaleza subjetiva, influenciada tanto por factores biológicos como sociales y psicológicos<sup>45</sup>. Por ello, es imperativo examinar con meticulosidad los métodos surrogados de medición del dolor, como el ANI, en contextos clínicos específicos. Considerando que se busca utilizar el ANI en escenarios donde el paciente no puede comunicar su dolor, es crucial asegurar su validez, incluso cuando se administran fármacos distintos a los empleados durante su estandarización.

### 4. Objetivos

#### OBJETIVO PRIMARIO

- Evaluar el efecto de la administración de 150mg de pregabalina vía oral como premedicación en histerectomías laparoscópicas, mediante ANI.

#### OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Identificar mediante ANI si existe disminución en los requerimientos de opioides durante transanestésico al administrar 150mg de pregabalina via oral como premedicación en histerectomías laparoscópicas.
- Conocer los cambios en el dolor postoperatorio, medido por escala numérica análoga, secundarios a una dosis única de 150 mg de pregabalina vía oral como premedicación en histerectomías laparoscópicas.

### 5. Hipótesis

La aplicación de una dosis única vía oral de 150 mg de pregabalina previo a histerectomía laparoscópica, modificará los valores de ANI postoperatorio comparado con la aplicación de placebo.

Hipótesis nula:

La aplicación de una dosis única vía oral de 150 mg de pregabalina previo a histerectomía laparoscópica, no modificará los valores de ANI postoperatorio comparado con la aplicación de placebo.

## 6. Clasificación de la investigación

### Diseño del estudio

- |   |              |
|---|--------------|
| • Por el control de maniobra experimental por el investigador | Experimental |
| • Por la captura de la información                            | Prospectivo  |
| • Por la medición del fenómeno en el tiempo                   | Longitudinal |
| • Por la presencia del grupo control                          | Comparativo  |

## 7. Criterios de selección

### 7.1 Criterios de Inclusión

- Mujeres entre 18 años a 65 años
- ASA I-II.
- Frecuencia cardiaca basal de 50-100 latidos por minuto.
- Sometidas a histerectomía laparoscópica programada
- IMC <35
- Consentimiento informado firmado previo a procedimiento

### 7.2 Criterios de exclusión

- Pacientes alérgicos a pregabalina.
- Pacientes con algún anestésico contraindicado que se utilice en el estudio.
- Pacientes que usen gabapentinoides.
- Pacientes con trastornos del ritmo cardiaco (fibrilación auricular, bloqueos AV de segundo y tercer grado).
- Portador de marcapasos.
- Uso de anestesia combinada (peridural).

### 7.3 Criterios de eliminación

- Uso de atropina o hioscina.
- Uso de aminos vasoactivas.
- Arritmia durante el transoperatorio.
- Cirugía que se transforme a abierta.
- Procedimientos combinados.
- Uso de dexmedetomidina o sulfato de magnesio.

## 8. Material

### Equipo

- Equipo ANI (Analgesia Nociception Index).
- Equipo BIS (Bi-Spectral Index)
- Monitor de relajación neuromuscular.
- Ventilador datex-Ohmeda.

- Consentimiento informado.
- Hojas de registro.

## 9. Métodos

El protocolo fue aprobado por el comité de Ética del Hospital Ángeles Lomas. Las decisiones sobre los cuidados del paciente durante los períodos intraoperatorio y postoperatorio se dejaron a discreción del anestesiólogo de acuerdo con la experiencia y la práctica clínica.

Se realizó un estudio comparativo entre dos grupos: Grupo 1 y 2. La asignación se realizó de forma aleatoria con técnica de sobre cerrado (asignación aleatoria simple manual) y esta se ocultó hasta la finalización del protocolo de estudio. Durante preanestesia, transanestésico, posanestésico inmediato y mediato.

El grupo 1 (control) fueron aquellos pacientes que consumieron placebo. El grupo 2 (experimental) fueron aquellos pacientes que consumieron pregabalina 150mg previo al procedimiento anestésico, ambos grupos fueron monitorizados con ANI y se midió el consumo de opioide durante el perioperatorio.

Se administró el medicamento vía oral como premedicación de acuerdo a la asignación de grupos, una hora previa a procedimiento quirúrgico. Toda paciente tuvo un acceso IV permeable y monitorización estándar de signos vitales (presión arterial no invasiva, electrocardiograma, saturación parcial de oxígeno, frecuencia respiratoria, capnografía) así como monitor ANI. Se llevó a cabo procedimiento, realizando inducción anestésica con propofol 1-2mg/kg; opioide Fentanilo manteniendo concentración plasmática de 0.026-0.035 mcg/l; intubación orotraqueal fue facilitada con rocuronio a 0.6mg/kg. Se dio ventilación mecánica, mezcla de oxígeno con gas inhalado Sevoflurano o Desflurano, manteniendo CAM 0.8-1.0. Para analgesia transoperatoria se utilizó Paracetamol y/o clonixinato de lisina. Los rescates analgésicos en el postoperatorio mediato fueron con tramadol 0.5-1mg/kg.

### 9.1. Tamaño de muestra

De acuerdo con el registro realizado por parte del Hospital Ángeles Lomas, se realizaron 26 histerectomías por laparoscopia durante todo el año 2020, motivo por el cual el tamaño de muestra necesario para el estudio resultaría en 24 pacientes.

De acuerdo a un tamaño de muestra finita.

Fórmula:

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

Donde:

- N = Total de la población

- $Z\alpha = 1.96$  al cuadrado (seguridad del 95%)
- $p$  = proporción esperada ( 5% = 0.05)
- $q = 1 - p$  (en este caso  $1-0.05 = 0.95$ )
- $d$  = precisión ( 5%).

## 10. Variables

Variable	Definición	Dimensión Naturaleza	Escala de medición	Indicador
Edad	Años cumplidos desde el nacimiento hasta la fecha actual	Cuantitativa	Razón	Mayor de 18 años y menor de 65 años
Sexo	Caracteres genéticos, morfológicos y funcionales que distinguen a los hombres de las mujeres	Cualitativa	Nominal	Mujer
ASA	Clasificación del estado físico del paciente según la Sociedad Americana de Anestesiología	Cualitativa	Ordinal	ASA I ASA II
Peso	Masa corporal total de un individuo	Cuantitativa	Intervalo	<50kg 50-70kg 70-90kg >90kg
Talla en cm	Tamaño del individuo desde la coronilla de la cabeza hasta los talones	Cuantitativa	Intervalo	<145cm 145cm-154cm 155cm-164cm 165cm-174cm >175cm
Índice de Masa Corporal	Medida que asocia el peso de una persona con su estatura	Cuantitativa	Intervalo	>18kg/m <sup>2</sup> y <35kg/m <sup>2</sup>
ANI	Sistema de monitorización continua y no invasiva del tono parasimpático	Cuantitativa	Razón	<50 50-70 >70

BIS	Análogo electroencefalográfico que se determina por medios informáticos para vigilar el nivel de hipnosis de los pacientes bajo anestesia	Cuantitativa	Razón	40-55
TOF	Cociente de estimulación nerviosa que consiste en la administración de cuatro estímulos supramáximos cada 0.5 segundos (2 Hz)	Cuantitativa	Razón	0 cuentas 1 cuenta 2 cuentas 3 cuentas 4 cuentas
Duración de cirugía	Tiempo transcurrido desde la primer incisión hasta el cierre de esta.	Cuantitativa	Intervalo	30-60 minutos 61-90 minutos 91-120 minutos >120 minutos
Duración de anestesia	Tiempo transcurrido desde que al paciente se le administra inducción anestésica hasta que paciente emerge de anestesia y ventila espontáneamente.	Cuantitativa	Intervalo	30-60 minutos 61-90 minutos 91-120 minutos >120 minutos
Ingresos	Suma de los líquidos administrados IV intraoperatoriamente (cristaloides, coloides, componentes sanguíneos)	Cuantitativo	Intervalo	100-500 ml 501-1000ml 1001- 1500 ml 1501- 2000 ml >2000 ml
Egresos	Suma de todas las formas de perdidas de líquidos incluyendo requerimientos basales, ayuno, uresis, sangrado y circuito anestésico	Cuantitativo	Intervalo	100-500 ml 501-1000ml 1001- 1500 ml 1501- 2000 ml >2000 ml
Balance Hídrico	Resultado de la resta entre el volumen total de los ingresos versus el total de los egresos	Cualitativo	Nominal	Positivo Negativo

				Neutro
Frecuencia cardiaca	Número de veces que se contrae el corazón durante un minuto	Cuantitativo	Razón	60-100 latidos por minutos
Presión arterial media	Presión constante que, con la misma resistencia periférica produciría el mismo caudal (volumen minuto cardíaco) que genera la presión arterial variable (presión sistólica y diastólica)	Cuantitativo	Razón	60-100 mmHg
Saturación parcial de oxígeno	Cantidad (en %) de oxígeno en la sangre	Cuantitativo	Razón	92-100%
ETCO <sub>2</sub>	Concentración) de CO <sub>2</sub> en el gas espirado durante el ciclo respiratorio	Cuantitativo	Razón	35-45 mmHg
Volumen tidal	Volúmen de aire que circula entre una inspiración y espiración normal sin realizar un esfuerzo adicional	Cuantitativo	Razón	6-8 ml/kg
Volumen minuto	Volúmen de gas inhalado o exhalado desde los pulmones, por minuto. Valor obtenido multiplicando el volumen tidal por la frecuencia respiratoria	Cuantitativo	Razón	5-8 l/minuto
Presión media de vía aérea	Expresión del promedio de las presiones a las que están sometidos los pulmones en cada ciclo respiratorio	Cuantitativo	Intervalo	5-10 cmH <sub>2</sub> O 11-20 cmH <sub>2</sub> O 21-30 cmH <sub>2</sub> O >30 cmH <sub>2</sub> O
Neumoperitoneo	Insuflación de la cavidad abdominal con el gas CO <sub>2</sub> expresando presión en mmHg	Cuantitativo	Intervalo	8-11mmHg 12-15 mmHg >15mmHg
Rescates de tramadol	Administración de tramadol en el postoperatorio mediato, a dosis de 0.5-1mg/kg	Cuantitativo	Intervalo	0 veces 1 vez 2 veces
Adyuvantes	Administración de algún analgésico adyuvante que no sea paracetamol y/o clonixinato de lisina	Cualitativo	Nominal	Si/No
ENA	Escala que va del 0 al 10, evalúa la ausencia o presencia del dolor, así como su intensidad	Cuantitativo	Intervalo	0: sin dolor 1-3 dolor leve

				4-6 dolor moderado 7-10 dolor intenso
Concentración plasmática de fentanilo	Cantidad de fentanilo circulando en sangre, expresado en mcg/l	Cuantitativo	Intervalo	0.02-0.3 mcg/l
Diagnóstico	Enfermedad por la cuál se indicó el procedimiento de histerectomía	Cualitativo	Nominal	Miomatosis, endometriosis, sangrado uterino anormal, cáncer
Tabaquismo	Adicción al consumo de tabaco	Cualitativo	Nominal	Si/No
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que es progresiva	Cualitativo	Nominal	Si/No
Comorbilidades	Presencia de uno o más trastornos además de la enfermedad o trastorno primario	Cualitativo	Nominal	Si/No

## 11. Cronograma

<b>Mayo/2022</b>	<b>Junio/2022</b>	<b>Julio/2022</b>	<b>Agosto/2022</b>	<b>Septiembre/2022</b>	<b>Octubre/2022</b>
<b>Registro de pacientes.</b>					
<b>Noviembre/2022</b>	<b>Diciembre/2022</b>	<b>Enero/2023</b>	<b>Febrero/2023</b>	<b>Marzo/2023</b>	<b>Abril/2023</b>
<b>Registro de pacientes.</b>	<b>Análisis estadístico e interpretación de datos.</b>				

## 12. Análisis estadístico.

Todas las variables numéricas fueron analizadas con una prueba de shapiro wilk para evaluar normalidad de éstas. En dado caso de tener una distribución normal, se utilizaron medias y desviaciones estándar para describirlas. En caso de que las variables no tuvieran una distribución gaussiana, se utilizaron medianas y rangos intercuartilo para su estadística descriptiva. Para las variables dicotómicas, se utilizaron proporciones y porcentajes para describirlas.

Para la estadística inferencial, primero se evaluaron todas las variables demográficas para identificar si existía una diferencia significativa entre los grupos, en dado caso de que existiera, se utilizaría esta variable para ajustar estadísticamente por ella.

Para las variables cuantitativas, se utilizará T de Student o u de Mann Whitney (según corresponda) y para las variables dicotómicas se utilizarán chi cuadradas.

Para el análisis de las variables resultados se utilizará ANCOVAS en dado caso de que exista una medición basal, si no hubo ésta medición basal o no exista diferencia entre ellas, se utilizará ANOVAs de dos vías, siendo el tiempo y el grupo los dos factores.

Como variables exploratorias, se midieron los cambios en la saturación de oxígeno, frecuencia cardiaca y tensión arterial media a lo largo del tiempo. El fin de estas mediciones era identificar posibles cambios fisiológicos asociados a la dosis única de pregabalina. Para analizar esta variable, se utilizó una ANCOVA para cada una de ellas. Se utilizó en cada caso la medición basal como covariable para así ajustar estadísticamente por los valores iniciales. Los resultados se encuentran en las figuras 5, 6 y 7. Se observa similitud en ambos grupos, encontrando que no es estadísticamente significativo.

Los análisis estadísticos fueron realizados con Python 3.7. Las gráficas fueron creadas con Matplotlib, una librería de Python.

### 13. Resultados

En total, se evaluaron 28 pacientes para valorar su inclusión en el protocolo; de estos pacientes, 4 presentaron criterios de exclusión y no fueron incluidos en el estudio. Un total de 24 pacientes fueron aleatorizados en el estudio y 12 de ellos recibieron la intervención. Se reporta un análisis de intención a tratar.

Respecto a las variables demográficas de ambos grupos, estas se reportan en la tabla 1. No existieron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

Variable	Grupo pregabalina (N = 12)	Grupo control (N = 12)	Valor de p
Edad promedio (DE) - años	46,75 (6,15)	46,17 (3,79)	1,00
IMC promedio (DE)	25,25 (2,63)	24,42 (1,93)	0,47
Tabaquismo (proporción)	3/12	0/12	0,06
EPOC (proporción)	0/12	0/12	1,00
Cirugía (proporción)	12/12	12/12	1,00
ASA promedio (DE)	1,50 (0,52)	1,50 (0,52)	1,00
Duración cirugía (DE) – minutos	115,83 (30,29)	113,75 (27,97)	0,93
Duración anestesia (DE) – minutos	133,33 (33,73)	127,92 (30,03)	0,84
ANI basal promedio (DE)	46,33 (6,11)	45,00 (4,79)	0,56
FC basal promedio (DE) - lpm	77,92 (7,72)	75,50 (8,15)	0,45
TAM basal promedio (DE) - mmhg	85,50 (6,50)	83,17 (6,25)	0,18
SatO2 promedio (DE) - %	96,08 (1,24)	96,17 (0,83)	0,98
ENA basal promedio (DE)	0(0)	0(0)	1,00

Tabla 1. Variables demográficas

No se reportaron efectos adversos relacionados con el uso de pregabalina en ningún paciente ni del grupo pregabalina ni del grupo placebo.

Para evaluar los cambios en los valores de ANI entre grupos, se realizó una prueba de ANCOVA utilizando como covariable los valores de ANI basales preoperatorios. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de ANI transoperatorios, postoperatorios inmediatos y mediatos. Los resultados se pueden observar en la la figura 1.

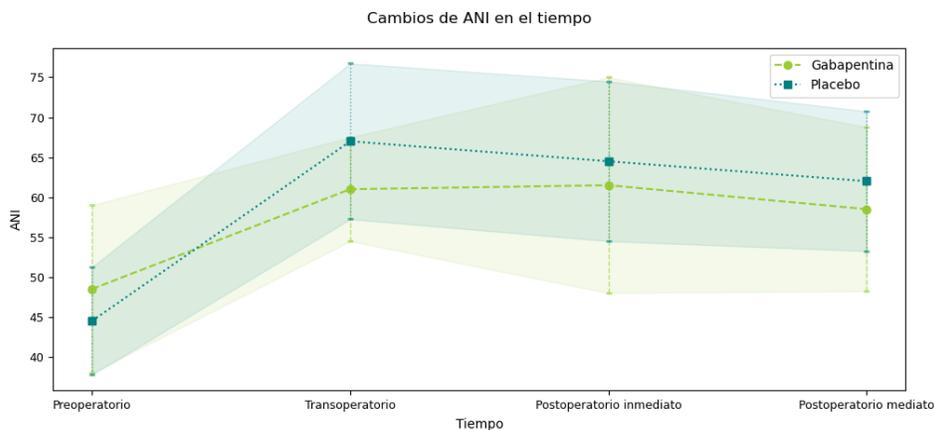


Figura 1. Cambios en ANI en periodo preoperatorio, transoperatorio y postoperatorio inmediato y mediano.

Dado que ningún paciente tenía dolor basal (ENA = 0 en todos los pacientes) no se requirió de un ajuste de covariables y únicamente se realizó una ANOVA de dos vías para evaluar si existen diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en el dolor medido por ENA en dos puntos de tiempo (postoperatorio mediano y postoperatorio inmediato). No se observaron interacciones estadísticamente significativas entre los dos grupos.

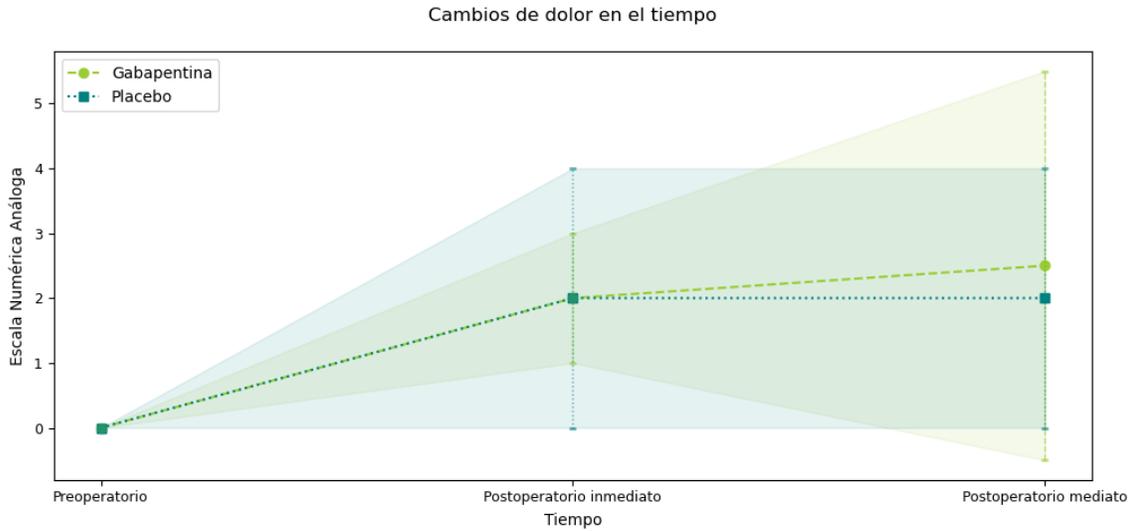


Figura 2. Cambios en la percepción de dolor en periodo preoperatorio, transoperatorio y postoperatorio.

En el grupo de pregabalina, un paciente requirió de rescate con tramadol en el postoperatorio inmediato (8.3%), mientras que en el grupo placebo ninguno requirió de rescate (valor de  $p = 0.3069$ ). Durante el postoperatorio mediano, un total de 5 pacientes (41.67 %) del grupo de pregabalina requirieron de rescate de tramadol, mientras que solo 2 pacientes lo requirieron en el grupo placebo (16.67 %) (valor de  $p = 0.1778$ ). Los resultados se pueden observar en la figura 2 y en la figura 3.

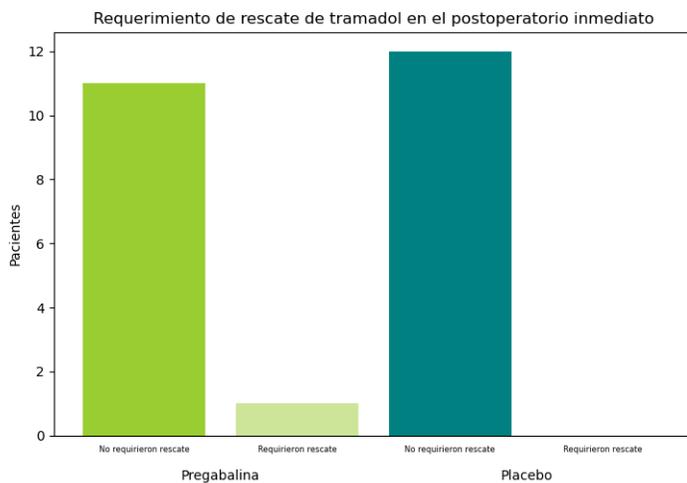


Figura 3. Requerimiento de rescate de tramadol en postoperatorio inmediato, comparación de grupo pregabalina vs. Grupo placebo.

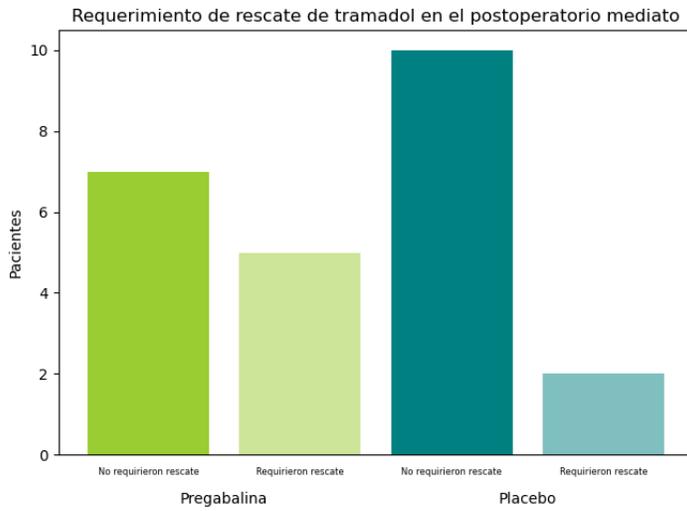


Figura 4. Requerimiento de rescate de tramadol en postoperatorio mediato, comparación de grupo pregabalina vs. Grupo placebo.

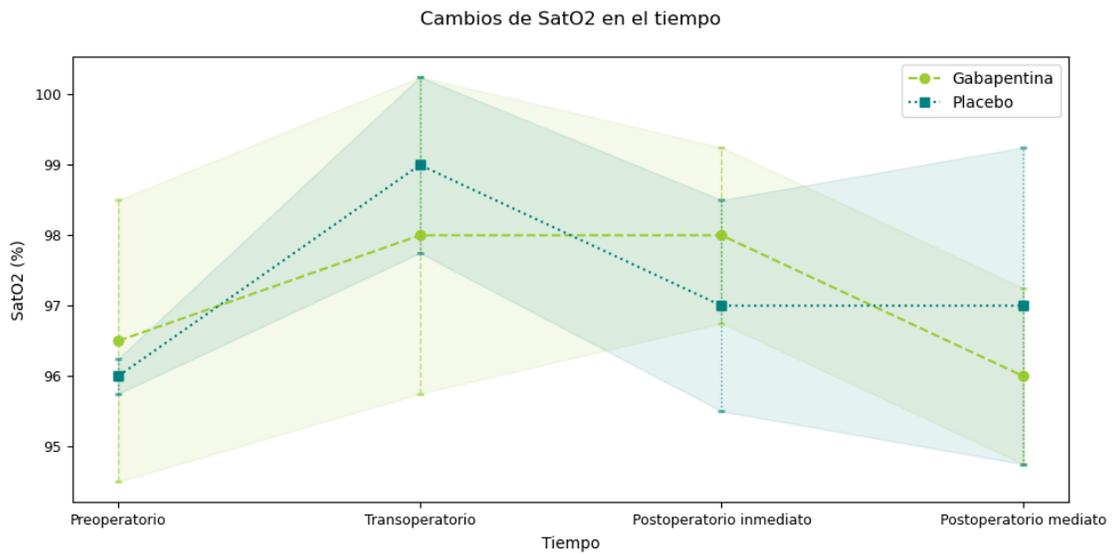


Figura 5. Cambios en la saturación de oxígeno en periodo preoperatorio, transoperatorio y postoperatorio.

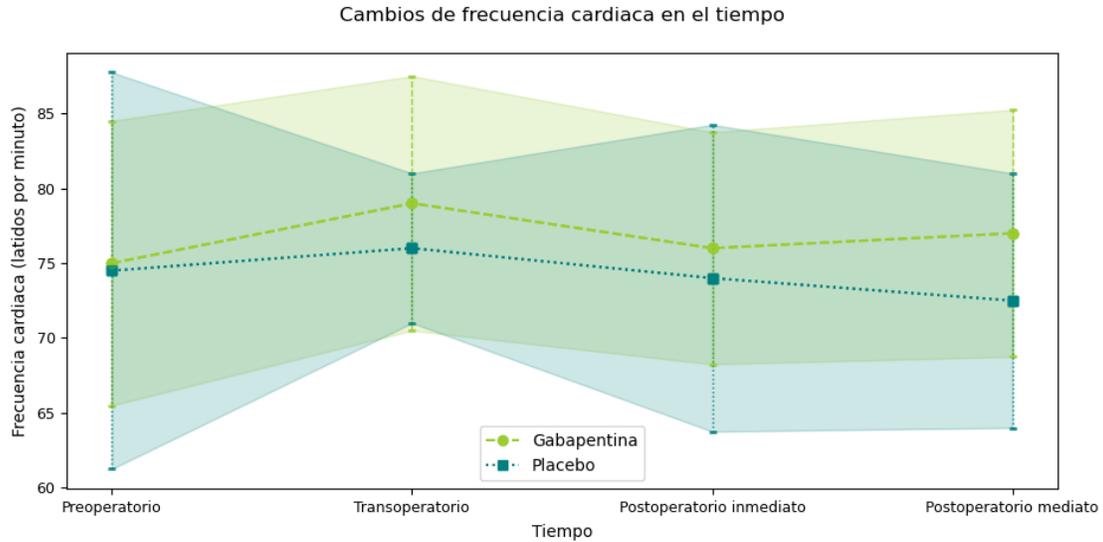


Figura 6. Cambios en la frecuencia cardiaca en periodo preoperatorio, transoperatorio y postoperatorio.

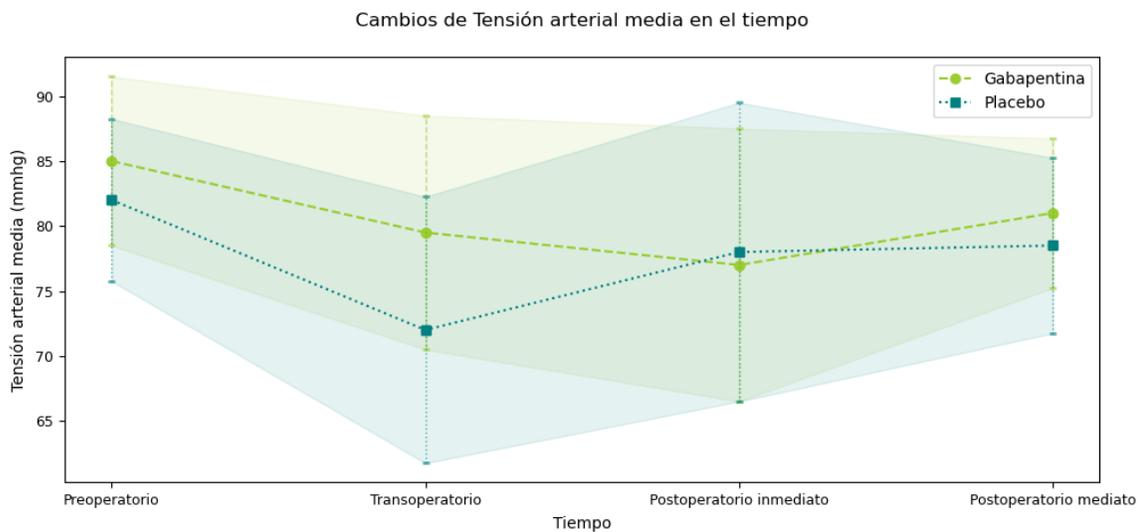


Figura 7. Cambios en la tensión arterial en periodo preoperatorio, transoperatorio y postoperatorio.

## 14. Discusión de resultados

Durante la realización de este estudio se observó que no hubo resultados estadísticamente significativos comparando grupo placebo vs. Grupo pregabalina. No hubo cambios importantes en las constantes vitales evaluadas que fueron frecuencia cardiaca, tensión arterial media y saturación de oxígeno.

En cuanto a la evaluación con el ANI y sus cambios en el tiempo no hubo diferencia significativa, siguen el mismo patrón en ambos grupos. Se observó que la administración de rescate analgésico con tramadol en el grupo pregabalina fue mayor tanto en el postoperatorio mediato como

inmediato, sugiriendo así que, pregabalina administrada como dosis única de 150mg vía oral no es efectiva en la disminución de requerimiento de opiáceo.

El régimen analgésico multimodal tiene como uno de sus objetivos, minimizar el uso de opiáceos y así disminuir los efectos relacionados con su uso. Sisa y colaboradores, mencionan en su estudio realizado en paciente sometidos a prostatectomía robótica que la administración preventiva de pregabalina oral no redujo el consumo postoperatorio de opiáceos, encontrando resultados que coinciden con nuestro estudio.

La literatura parece respaldar principalmente la capacidad del ANI para detectar la nocicepción tanto en entornos quirúrgicos como no quirúrgicos. Sin embargo, la capacidad de este aparato para proporcionar beneficios clínicos, como disminución del uso de opiáceos intra y postoperatorios, así como el uso de opiáceos postoperatorios en comparación con las prácticas estándar parece ser aún algo controvertido. Debido a la amplia variedad de metodologías, entornos clínicos, pacientes, poblaciones y limitaciones de estos estudios, se necesita más investigación sobre el ANI antes de obtener conclusiones firmes sobre sus beneficios clínicos.

Se observa que pregabalina disminuye eficacia del ANI, ya que se anula la correlación entre presión arterial media, frecuencia cardíaca y los valores de ANI. Es una muestra pequeña y se observa un efecto mínimo clínicamente y estadísticamente.

Cabe destacar que hubo limitantes en el estudio como fueron: el manejo anestésico del anesestesiólogo adscrito que limitaba el uso de opiáceo transoperatorio, así como el uso de gas inhalatorio Sevoflurano vs Desflurano; también se limitó el uso de aparatos como el TNM y el BIS, por decisión del adscrito así como incremento en el costo total de la estancia intrahospitalaria del paciente, por lo tanto creemos que hubo menos certeza para evaluar la profundidad de la anestesia óptima mediante el uso del BIS y menor certeza en cuanto al nivel de bloqueo neuromuscular al no utilizar TNM en todas nuestras pacientes.

Por otra parte, observamos que el uso del dispositivo ANI no es óptimo en este tipo de cirugía ya que genera interferencia o cese de lectura durante varios minutos al momento de realizar cambio de posición a Trendelenburg para poderse llevar a cabo el procedimiento quirúrgico y durante el transoperatorio cuando se utilizaba electrocauterio. De igual manera hubo fallas técnicas del equipo que obligaron a que fuera cambiado por completo el monitor por parte del proveedor.

Aunque el ANI es un instrumento que se ha reportado con mucha utilidad para valorar la nocicepción durante el periodo transanestésico, nosotros observamos que para el tipo de cirugía histerectomía laparoscópica no es óptimo ya que hubo variabilidad e incluso cese en la lectura del ANI con los cambios de posición o cuando se presentaron fallas técnicas del equipo lo cual hace que se puedan tener infra o sobrestimaciones sobre la nocicepción del paciente. Sugerimos un análisis integral al momento de utilizar este dispositivo y seguir teniendo en cuenta las constantes vitales del monitor de anestesia, así como el uso de TNM y BIS para descartar que los cambios en frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno y presión arterial media estén condicionadas por un inadecuado plano anestésico o una relajación neuromuscular subóptima.

Se sugieren nuevas líneas de estudio para valorar la correlación encontrada: Pregabalina podría anular la medición certera del ANI ya que hubo cambios en la tensión arterial media y frecuencia

cardíaca, siendo ésta última uno de los fundamentos de la medición del ANI (la variabilidad de la frecuencia cardíaca),

## 15. Conclusión 1 sólo párrafo

Por los resultados observados durante nuestro estudio, llegamos a la conclusión de que el uso de pregabalina dosis única 150mg vía oral previo a histerectomía laparoscópica en nuestra población no tuvo resultados estadísticamente significativos ya que no disminuyó los requerimientos de opioides en las pacientes. Sin embargo, se debe considerar que la pregabalina generó cambios en la medición del ANI que podrían correlacionarse con un posible efecto sobre la medición en la nocicepción. Se sugieren nuevas líneas de estudio para valorar el efecto planteado en nuestra hipótesis administrando pregabalina; se sugiere tener un mayor número de muestra para así se pueda observar mejor el comportamiento de las constantes vitales y su correlación con el ANI.

## 16. Referencias.

1. Puebla Díaz, F. Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S.: Dolor iatrogénico. *Oncología (Barcelona)* **28**, 33–37 (2005).
2. Habana, L., en Anestesiología Reanimación, E. & Rosa-Díaz, J. Aspectos básicos del dolor postoperatorio y la analgesia multimodal preventiva. *Revista Mexicana de Anestesiología* **37**, 18–26 (2014).
3. González-Estavillo, A. C. *et al.* Correlación entre las escalas unidimensionales utilizadas en la medición de dolor postoperatorio. *Revista Mexicana de Anestesiología* **41**, 7–14 (2018).
4. Practice Guidelines for Acute Pain Management in the Perioperative Setting An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology* **116**, 248–273 (2012).
5. Carr, D. B. & Goudas, L. C. Acute pain. *Lancet* **353**, 2051–2058 (1999).
6. Shevde, K. & Panagopoulos, G. A survey of 800 patients' knowledge, attitudes, and concerns regarding anesthesia. *Anesth Analg* **73**, 190–198 (1991).
7. Ellison, D. L. Physiology of Pain. *Crit Care Nurs Clin North Am* **29**, 397–406 (2017).
8. Urch, D. C. Normal Pain Transmission. *Rev Pain* **1**, 2 (2007).
9. Cohen, M. J. & Schechter, W. P. Perioperative pain control: a strategy for management. *Surg Clin North Am* **85**, 1243–1257 (2005).
10. Williamson, A. & Hoggart, B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *J Clin Nurs* **14**, 798–804 (2005).

11. Gan, T. J. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. *J Pain Res* **10**, 2287–2298 (2017).
12. Rajappa, G. C., Vig, S., Bevanaguddaiah, Y. & Anadaswamy, T. C. Efficacy of Pregabalin as Premedication for Post-Operative Analgesia in Vaginal Hysterectomy. *Anesth Pain Med* **6**, 34591 (2016).
13. Schug, S. A., Palmer, G. M., Scott, D. A., Halliwell, R. & Trinca, J. Acute pain management: scientific evidence, fourth edition, 2015. *Medical Journal of Australia* **204**, 315–317 (2016).
14. Gerbershagen, H. J. *et al.* Procedure-specific Risk Factor Analysis for the Development of Severe Postoperative Pain. *Anesthesiology* **120**, 1237–1245 (2014).
15. De Cosmo, G. *et al.* Preoperative psychologic and demographic predictors of pain perception and tramadol consumption using intravenous patient-controlled analgesia. *Clin J Pain* **24**, 399–405 (2008).
16. Jawaid, M., Mushtaq, A., Mukhtar, S. & Khan, Z. Preoperative anxiety before elective surgery. *Neurosciences Journal* **12**, (2007).
17. Vadivelu, N. *et al.* Preventive analgesia for postoperative pain control: a broader concept. *Local Reg Anesth* **7**, 17 (2014).
18. Clarke, H. *et al.* The prevention of chronic postsurgical pain using gabapentin and pregabalin: A combined systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* **115**, 428–442 (2012).
19. White, P. F., Tufanogullari, B., Taylor, J. & Klein, K. The effect of pregabalin on preoperative anxiety and sedation levels: a dose-ranging study. *Anesth Analg* **108**, 1140–1145 (2009).
20. Pogatzki-Zahn, E. M. & Zahn, P. K. From preemptive to preventive analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol* **19**, 551–555 (2006).
21. Ana, D. & Echevarría Hernández, T. Preemptive analgesia versus analgesia preventiva. *Revista Cubana de Anestesiología y Reanimación* **11**, 37–47 (2012).
22. KP, K., DK, K., I, G. & R, G. Pregabalin versus tramadol for postoperative pain management in patients undergoing lumbar laminectomy: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *J Pain Res* **6**, 471 (2013).
23. Chou, R. *et al.* Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain* **17**, 131–157 (2016).
24. Kalkman, C. J. *et al.* Preoperative prediction of severe postoperative pain. *Pain* **105**, 415–423 (2003).
25. Jokela, R., Ahonen, J., Tallgren, M., Haanpää, M. & Korttila, K. A randomized controlled trial of perioperative administration of pregabalin for pain after laparoscopic hysterectomy. *Pain* **134**, 106–112 (2008).

26. Ozgencil, E., Yalcin, S., Tuna, H., Yorukoglu, D. & Kecik, Y. Perioperative administration of gabapentin 1,200 mg day-1 and pregabalin 300 mg day-1 for pain following lumbar laminectomy and discectomy: a randomised, double-blinded, placebo-controlled study. *Singapore Med J* **52**, 883–889 (2011).
27. Gajraj, N. M. Pregabalin: its pharmacology and use in pain management. *Anesth Analg* **105**, 1805–1815 (2007).
28. Finnerup, N. B. & Jensen, T. S. Clinical use of pregabalin in the management of central neuropathic pain. *Neuropsychiatr Dis Treat* **3**, 885 (2007).
29. Calandre, E. P., Rico-Villademoros, F. & Slim, M. Alpha2delta ligands, gabapentin, pregabalin and mirogabalin: a review of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Expert Rev Neurother* **16**, 1263–1277 (2016).
30. Guay, D. R. P. Pregabalin in neuropathic pain: A more “pharmaceutically elegant” gabapentin? *Am J Geriatr Pharmacother* **3**, 274–287 (2005).
31. Moore, R. A. *et al.* Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* (2009) doi:10.1002/14651858.CD007076.PUB2.
32. Spreng, U. J., Dahl, V. & Räder, J. Effect of a single dose of pregabalin on post-operative pain and pre-operative anxiety in patients undergoing discectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* **55**, 571–576 (2011).
33. Mathiesen, O. *et al.* Pregabalin and dexamethasone for postoperative pain control: a randomized controlled study in hip arthroplasty. *Br J Anaesth* **101**, 535–541 (2008).
34. Khademi, S., Ghaffarpasand, F., Heiran, H. R. & Asefi, A. Effects of preoperative gabapentin on postoperative nausea and vomiting after open cholecystectomy: a prospective randomized double-blind placebo-controlled study. *Med Princ Pract* **19**, 57–60 (2010).
35. Engelman, E. & Cateloy, F. Efficacy and safety of perioperative pregabalin for post-operative pain: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Acta Anaesthesiol Scand* **55**, 927–943 (2011).
36. Mishriky, B. M., Waldron, N. H. & Habib, A. S. Impact of pregabalin on acute and persistent postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* **114**, 10–31 (2015).
37. Dahl, J. B., Mathiesen, O. & Møiniche, S. ‘Protective premedication’: an option with gabapentin and related drugs? A review of gabapentin and pregabalin in the treatment of post-operative pain. *Acta Anaesthesiol Scand* **48**, 1130–1136 (2004).
38. Funcke, S. *et al.* Validation of Innovative Techniques for Monitoring Nociception during General Anesthesia A Clinical Study Using Tetanic and Intracutaneous Electrical Stimulation. *Anesthesiology* **127**, 272–283 (2017).
39. Boselli, E. *et al.* Prediction of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index: a prospective observational study. *Br J Anaesth* **112**, 715–721 (2014).

40. Ledowski, T., Averhoff, L., Tiong, W. S. & Lee, C. Analgesia Nociception Index (ANI) to predict intraoperative haemodynamic changes: results of a pilot investigation. *Acta Anaesthesiol Scand* **58**, 74–79 (2014).
41. Daccache, G. *et al.* A targeted remifentanyl administration protocol based on the analgesia nociception index during vascular surgery. *Anaesth Crit Care Pain Med* **36**, 229–232 (2017).
42. Abu-Zaid, A. *et al.* Preemptive pregabalin for postoperative analgesia during minimally invasive hysterectomy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obstet Gynecol Sci* **65**, 133–144 (2022).
43. Jiang, W. *et al.* Effects of pregabalin on heart rate variability in patients with painful diabetic neuropathy. *J Clin Psychopharmacol* **31**, 207–213 (2011).
44. Ermis, N. *et al.* Gabapentin therapy improves heart rate variability in diabetic patients with peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications* **24**, 229–233 (2010).
45. Raja, S. N. *et al.* The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain* **161**, 1976–1982 (2020).

Anesthesiologists, U. b. (Febrero de 2012). Practice Guidelines for Acute Pain Management in the Perioperative Setting. *Anesthesiology*, *116*(2).

Boselli, E. (2014). Prediction of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index: a prospective observational study. *British Journal of Anaesthesia*, *112*(4 (715-721)).

Calandre, E. P. (2016). Alpha2delta ligands, gabapentin, pregabalin and mirogabalin: a review of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Expert review of neurotherapeutics*, *16*,(1263-1277).

Caspersen, G. D. (Agosto de 2016). A targeted remifentanyl administration protocol based on the analgesia nociception index during vascular surgery. *Anesthesia critical care and pain medicine*, *36*(4).

Chou, R. (Febrero de 2016). Guidelines on the Management of Postoperative Pain. *The Journal of Pain*, *17*(131-157).

Clarke, H. (Agosto de 2012). The Prevention of Chronic Postsurgical Pain Using Gabapentin and Pregabalin: A Combined Systematic Review and Meta-Analysis. *Anesthesia Analgesia*, *115*(2).

Cohen, M. J. (2005). Perioperative Pain Control: A Strategy for Management. *Surgical Clinics of North America* , *85*(1243–1257).

Cosmo, G. D. (Junio de 2008). Preoperative Psychologic and Demographic Predictors of Pain Perception and Tramadol Consumption Using Intravenous Patient-controlled Analgesia. *Clinical Journal Pain*, *24*(5).

- Dahl, J. B. (2004). Protective premedication': an option with gabapentin and related drugs? *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 48(1130-1136).
- Daniel B Carr, L. C. (June 12 de 1999). Acute pain. *The Lancet*, 353.
- Díaz, F. P. (2005). Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S. Dolor iatrogénico. *Oncología*, 2005, 28 (3)(139-143).
- E, O. (2011). Perioperative administration of gabapentin 1,200 mg dar' and pregabalin 300 mg dar' for pain following lumbar laminectomy and discectomy: a randomised, double -blinded, placebo - controlled study. *Singapore Medical Journal*, 52(12).
- Effect of a single dose of pregabalin on post-operative pain and pre-operative anxiety in patients undergoing discectomy. (2011). *Acta Anaesthesiol Scand*, 55(571-576).
- Efficacy and safety of perioperative pregabalin for post-operative pain: a meta-analysis of randomized-controlled trials. (2011). *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 55(927-943).
- Ellison, D. L. (2017). Physiology of Pain. *Critical Care Nurse Clinicians North America*, 29(397–406).
- Finnerup, N. B. (Marzo de 2007). Clinical use of pregabalin in the management of central neuropathic pain. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 6(885-891).
- Funcke, S. (Noviembre de 2017). Validation of Innovative Techniques for Monitoring Nociception during General Anesthesia. *Anesthesiology*, 127(272-83).
- Gajraj, N. M. (Diciembre de 2007). Pregabalin: Its Pharmacology and Use in Pain Management. *Anesthesia y analgesia*, 105(6).
- Gan, T. J. (Septiembre de 2017). Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. *Journal of Pain Research* , 10( 2287–2298).
- Gerbershagen, H. J. (Mayo de 2014). Procedure-specific Risk Factor Analysis for the Development of Severe Postoperative Pain. *Anesthesiology*, V 120 • No 5, 120(5).
- González-Estavillo, D. A. (Enero-Marzo de 2018). Correlación entre las escalas unidimensionales utilizadas en la medición de dolor postoperatorio. *Revista Mexicana de Anestesiología*., 41(7-14).
- Grant, M. C. (Noviembre de 2016). The Effect of Preoperative Pregabalin on Postoperative Nausea and Vomiting: A Meta-analysis. *Anesthesia Analgesia*., 123(5).
- Hernández, D. A. (2012). Preemptive analgesia versus analgesia preventiva . *Revista Cubana de Anestesiología y Reanimación*., 11(1 (37-47)).
- Jawaid, M. (Marzo de 2007). Preoperative anxiety before elective surgery. *Neurosciences 2007*, 12(2 (145-148)).
- Jokela, R. (2008). A randomized controlled trial of perioperative administration of pregabalin for pain after laparoscopic hysterectomy. *Pain*, 134(106-112).

- Kalkman, C. (Junio de 2003). Preoperative prediction of severe postoperative pain. *Pain*, 105(415-423).
- Kelly, D. J. (Enero de 2002). Preemptive analgesia II: recent advances and current trends. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 48: 11(1091-1101).
- Khademi, S. (2010). Effects of Preoperative Gabapentin on Postoperative Nausea and Vomiting after Open Cholecystectomy: A Prospective Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Med Princ Pract* 2010, 19(57-60).
- Kumar, K. P. (Junio de 2013). Pregabalin versus tramadol for postoperative pain management in patients undergoing lumbar laminectomy: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Journal of Pain Research*, 6(471-478).
- Lavand'homme, P. (Enero-Febrero de 2011). From Preemptive to Preventive Analgesia. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 36(1).
- Ledowski, T. (2014). Analgesia Nociception Index (ANI) to predict intraoperative haemodynamic changes: results of a pilot investigation. *Acta anesthesiologica scandinavica*, 58(74-79).
- Mathiesen, O. (Julio de 2008). Pregabalin and dexamethasone for postoperative pain control: a randomized controlled study in hip arthroplasty. *British Journal of Anaesthesia*, 101(4 (535-541)).
- Mishriky, B. M. (Septiembre de 2015). Impact of pregabalin on acute and persistent postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*, 114(10-31).
- Moore, R. A. (Mayo de 2010). Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group*(11).
- Panagopoulos, K. S. (1991). A Survey of 800 Patients' Knowledge, Attitudes, and Concerns Regarding Anesthesia. *Anesthesia analgesia*, 73(190-8).
- R.P, D. (Diciembre de 2005). Pregabalin in Neuropathic Pain: A More "Pharmaceutically Elegant" Gabapentin? *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy* , 3(4).
- Rajappa, G. C. (Junio de 2016). Efficacy of Pregabalin as Premedication for Post-Operative Analgesia in Vaginal Hysterectomy. *Anesth Pain Med*, 6.
- Rosa-Díaz., D. J. (Enero-Marzo de 2014). Aspectos básicos del dolor postoperatorio y la analgesia multimodal preventiva. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 37(1).
- Schug, S. A. (2009). Pain management after ambulatory surgery. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 22(738-743).
- Schug, S. A. (mayo de 2016). Acute pain management: scientific evidence, fourth edition, 2015. *MJA*, 204(8).
- Urch, C. (Agosto de 2015). Normal Pain Transmission. *Reviews in pain*, 1(1).
- Vadivelu, N. (Abril de 2014). Preventive analgesia for postoperative pain control: a broader concept. *Local and Regional Anesthesia*, 7(17-22).

White, P. F. (Abril de 2009). The Effect of Pregabalin on Preoperative Anxiety and Sedation Levels: A Dose-Ranging Study. *International Anesthesia Research Society*, 108(4).

Williamson, A. (Octubre de 2004). Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *Issues in clinical nurse*(798-804).

## 17. ANEXOS

	Sexo	Edad	Peso	Talla (cm)	IMC	Dx	Tabaquismo	EPOC	Cirugía	ASA	Duración cirugía	Duración anestesia	ingresos	Egresos	Balance
1															
2															
3															
4															
5															
6															
7															
8															
9															
10															
11															
12															
13															
14															
15															
16															
17															
18															
19															
20															
21															
22															
23															
24															

	ANI	Frecuencia cardiaca	PAM	SpO2	Rescates tramadol.	ENA	Adyuvantes.
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							

11															
12															
13															
14															
15															
16															
17															
18															
19															
20															
21															
22															
23															
24															

Transoperatorio.

	ANI	Concentración plasmática de fentanil.	FC	PAM	ETCO2	Presión media	Vt	Vm	SaO2	TNM	BIS	Presión intraabdominal.	Rescates tramadol.	ENA	Adyuvantes.
1															
2															
3															
4															
5															
6															
7															
8															
9															
10															
11															
12															
13															
14															
15															
16															
17															
18															
19															
20															
21															
22															
23															
24															

Postoperatorio inmediato.

	<b>ANI</b>	<b>Concentración plasmática de fentanil.</b>	<b>FC</b>	<b>PAM</b>	<b>SaO2</b>	<b>Rescates tramadol.</b>	<b>ENA</b>	<b>Adyuvantes.</b>
<b>1</b>								
<b>2</b>								
<b>3</b>								
<b>4</b>								
<b>5</b>								
<b>6</b>								
<b>7</b>								
<b>8</b>								
<b>9</b>								
<b>10</b>								
<b>11</b>								
<b>12</b>								
<b>13</b>								
<b>14</b>								
<b>15</b>								
<b>16</b>								
<b>17</b>								
<b>18</b>								
<b>19</b>								
<b>20</b>								
<b>21</b>								
<b>22</b>								
<b>23</b>								
<b>24</b>								

Postoperatorio mediato.

	<b>ANI</b>	<b>Concentración plasmática de fentanil.</b>	<b>FC</b>	<b>PAM</b>	<b>SaO2</b>	<b>Rescates tramadol.</b>	<b>ENA</b>	<b>Adyuvantes.</b>
<b>1</b>								
<b>2</b>								
<b>3</b>								
<b>4</b>								
<b>5</b>								
<b>6</b>								
<b>7</b>								
<b>8</b>								
<b>9</b>								

<b>10</b>								
<b>11</b>								
<b>12</b>								
<b>13</b>								
<b>14</b>								
<b>15</b>								
<b>16</b>								
<b>17</b>								
<b>18</b>								
<b>19</b>								
<b>20</b>								
<b>21</b>								
<b>22</b>								
<b>23</b>								
<b>24</b>								

<i>ANI</i>	<i>Preoperatorio.</i>	<i>transoperatorio.</i>	<i>postoperatorio inmediato.</i>	<i>postoperatorio mediato.</i>
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				
18				
19				
20				
21				
22				
23				
24				

<i>Concentraciones fentanil.</i>	<i>Preoperatorio.</i>	<i>transoperatorio.</i>	<i>postoperatorio inmediato.</i>	<i>postoperatorio mediato.</i>
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				
18				
19				
20				
21				
22				
23				
24				

<i>Rescates tramadol</i>	<i>Preoperatorio.</i>	<i>transoperatorio</i>	<i>postoperatorio inmediato.</i>	<i>postoperatorio mediato.</i>
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				

16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	

**ANEXO 1**

Hoja de Registro

Hoja de recolección de datos durante el transanestésico

Fecha \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / 202\_\_

Expediente \_\_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_ Años \_\_\_\_ Peso \_\_\_\_ Kg Talla  
 \_\_\_\_ cm IMC \_\_\_\_

Diagnóstico \_\_\_\_\_

Comorbilidades: Tabaquismo: \_\_\_\_\_ EPOC \_\_\_\_\_

Cirugía \_\_\_\_\_ ASA \_\_\_\_\_

Duración cirugía \_\_\_\_\_ Duración Anestesia \_\_\_\_\_

Balance hídrico: Ingresos \_\_\_\_\_ Egresos \_\_\_\_\_ Balance Total: \_\_\_\_\_

	Preoperatorio	Transoperatorio	Postoperatorio inmediato	Postoperatorio mediato
ANI				
Concentración plasmática de fentanil.				
Frecuencia cardíaca				
PAM				
ETCO2				
Presión media				
Volumen corriente				
Volumen minuto				
Sao2				
TNM				
BIS				
Presión intraabdominal.				
Rescates tramadol.				
ENA PO				
Adyuvantes.				

## ANEXO 2

Carta de consentimiento informado

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO BAJO INFORMACIÓN PARA PARTICIPACIÓN EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA.

FECHA: HUIXQUILUCAN ESTADO DE MEXICO, a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 2021.

Por medio de la presente, yo el o la C. \_\_\_\_\_ manifiesto que acepto y consiento la participación en el proyecto de investigación titulado: "Pregabalina 150mg contra placebo preoperatorio para disminución de requerimientos anestésicos en histerectomía por laparoscópica comparado con ANI." Registrado ante el Comité Local de Ética e Investigación en Salud con numero \_\_\_\_\_ ; se me ha explicado que dicho proyecto consiste en administrar pregabalina preoperatoria y vigilancia preanestesia, transanestesia y postanestesia" Hago constar que se me ha informado que en ningún momento se pondrá en peligro mi integridad física al participar en este proyecto. El investigador principal se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, acepto responder a cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que se presente, se me ha informado además los procedimientos que se llevaran a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento en caso que esta interfiera con el tratamiento habitual del mismo, además de que la atención será pertinente y adecuada para cada situación que se presente. Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en el que considere conveniente, sin que ello afecte la atención medica que recibo del instituto. El investigador principal me ha dado seguridad de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y Firma del participante: \_\_\_\_\_

Nombre y Firma del testigo: \_\_\_\_\_

Nombre y Firma del testigo: \_\_\_\_\_

Nombre y Firma del investigador: \_\_\_\_\_

Avenida Vialidad de la Barranca s/n, colonia valle de las palmas, Huixquilucan Estado de México, CP 52763

### ANEXO 3

Códigos de Ética

#### **DECLARACION DE HELSINKI DE LA ASOCIACION MEDICA MUNDIAL**

Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos

Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008

##### A. INTRODUCCION

1. La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables. La Declaración debe ser considerada como un todo y un párrafo no debe ser aplicado sin considerar todos los otros párrafos pertinentes.
2. Aunque la Declaración está destinada principalmente a los médicos, la AMM insta a otros participantes en la investigación médica en seres humanos a adoptar estos principios.
3. El deber del médico es promover y velar por la salud de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.
4. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica".
5. El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos. Las poblaciones que están subrepresentadas en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación.
6. En investigación médica en seres humanos, el bienestar de la persona que participa en la investigación debe tener siempre primacía sobre todos los otros intereses.
7. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones actuales deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.
8. En la práctica de la medicina y de la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algunos riesgos y costos.
9. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y necesitan protección especial. Estas incluyen a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos y a los que pueden ser vulnerables a coerción o influencia indebida.
10. Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración.

##### B. PRINCIPIOS PARA TODA INVESTIGACION MEDICA

11. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación.
12. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.
13. Al realizar una investigación médica, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan dañar el medio ambiente.
14. El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos debe describirse claramente en un protocolo de investigación. Este debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración. El protocolo debe incluir información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y estipulaciones para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación. El protocolo debe describir los arreglos para el acceso después del ensayo a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o el acceso a otra atención o beneficios apropiadas.
15. El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación, a un comité de ética de investigación antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración. El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. No se debe hacer ningún cambio en el protocolo sin la consideración y aprobación del comité.
16. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la formación y calificaciones científicas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y calificado apropiadamente. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe

recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

17. La investigación médica en una población o comunidad con desventajas o vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades y prioridades de salud de esta población o comunidad y si existen posibilidades razonables de que la población o comunidad, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.

18. Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y las comunidades que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas o comunidades afectadas por la enfermedad que se investiga.

19. Todo ensayo clínico debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona.

20. Los médicos no deben participar en estudios de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender inmediatamente el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.

21. La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para la persona que participa en la investigación.

22. La participación de personas competentes en la investigación médica debe ser voluntaria. Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna persona competente debe ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente.

23. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física, mental y social.

24. En la investigación médica en seres humanos competentes, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento y todo otro aspecto pertinente de la investigación. La persona potencial debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada individuo potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestado formalmente.

25. Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, el médico debe pedir normalmente el consentimiento para la recolección, análisis, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación o podría ser una amenaza para su validez. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación.

26. Al pedir el consentimiento informado para la participación en la investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo potencial está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En una situación así, el consentimiento informado debe ser pedido por una persona calificada adecuadamente y que nada tenga que ver con aquella relación.

27. Cuando el individuo potencial sea incapaz, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal. Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, a menos que ésta tenga como objetivo promover la salud de la población representada por el individuo potencial y esta investigación no puede realizarse en personas competentes y la investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos.

28. Si un individuo potencial que participa en la investigación considerado incompetente es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante legal. El desacuerdo del individuo potencial debe ser respetado.

29. La investigación en individuos que no son capaces física o mentalmente de otorgar consentimiento, por ejemplo los pacientes inconscientes, se puede realizar sólo si la condición física/mental que impide otorgar el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. En estas circunstancias, el médico debe pedir el consentimiento informado al representante legal. Si dicho representante no está disponible y si no se puede retrasar la investigación, el estudio puede llevarse a cabo sin consentimiento informado, siempre que las razones específicas para incluir a individuos con una enfermedad que no les permite otorgar consentimiento informado hayan sido estipuladas en el protocolo de la investigación y el estudio haya sido aprobado por un comité de ética de investigación. El consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

30. Los autores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación de los resultados de su investigación. Los autores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

C. PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACION MEDICA SE COMBINA CON LA ATENCION MEDICA

31. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación.

32. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con la mejor intervención probada existente, excepto en las siguientes circunstancias:

- El uso de un placebo, o ningún tratamiento, es aceptable en estudios para los que no hay una intervención probada existente.

- Cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes, el uso de un placebo es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención que no implique un riesgo, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo o ningún tratamiento. Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción.

33. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio tienen derecho a ser informados sobre sus resultados y compartir cualquier beneficio, por ejemplo, acceso a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o a otra atención apropiada o beneficios.

34. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación o su decisión de retirarse nunca debe perturbar la relación médico-paciente.

35. Cuando en la atención de un enfermo las intervenciones probadas han resultado ineficaces o no existen, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente o de un representante legal autorizado, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales intervenciones deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, puesta a disposición del público.

#### **REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud**

Al margen un sello con el Escudo Nacional, que dice: Estados Unidos Mexicanos.- Presidencia de la República.

MIGUEL DE LA MADRID H., Presidente Constitucional de los Estados Unidos Mexicanos, en ejercicio de la facultad que confiere al Ejecutivo Federal la fracción I del Artículo 89 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos y con fundamento en los artículos 1o., 2o., fracción VII, 3o. fracción IX, 4o., 7o., 13 apartado "A" fracciones I, IX, X, apartado "B" fracciones I y VI, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103 y demás relativos a la Ley General de Salud, y CONSIDERANDO

Que en virtud del Decreto por el que se adicionó el Artículo 4o. Constitucional, publicado en el Diario oficial de la Federación de fecha 3 de febrero de 1983, se consagró como garantía social, el Derecho a la Protección de la Salud;

Que el 7 de febrero de 1984 fue publicada en el Diario Oficial de la Federación la Ley General de Salud, reglamentaria del párrafo tercero del Artículo 4o. de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, iniciando su vigencia el 1o. de julio del mismo año; Que en la mencionada Ley se establecieron y definieron las bases y modalidades para el acceso a los servicios de salud, así como la distribución de competencias entre la Federación y las Entidades Federativas en Materia de Salubridad General, por lo que resulta pertinente disponer de los instrumentos reglamentarios necesarios para el ejercicio eficaz de sus atribuciones;

Que dentro de los programas que prevé el Plan Nacional de Desarrollo 1983-1988, se encuentra el de Salud, el cual, como lineamientos de estrategias, completa cinco grandes áreas de política siendo la última la "Formación, Capacitación e Investigación" dirigida fundamentalmente al impulso de las áreas biomédicas, médico-social y de servicios de salud de ahí que el Programa Nacional de Salud 1984-1988 desarrolla el Programa de Investigación para la salud, entre otros, como de apoyo a la consolidación del Sistema Nacional de Salud en aspectos sustanciales, teniendo como objetivo específico el coadyuvar al desarrollo científico y tecnológico nacional tendiente a la búsqueda de soluciones prácticas para prevenir, atender y controlar los problemas prioritarios de salud, incrementar la productividad y eficiencia tecnológica del extranjero.

Que la Ley General de Salud ha establecido los lineamientos y principios a los cuales deberá someterse la investigación científica y tecnológica destinada a la salud, correspondientes a la Secretaría de Salud orientar su desarrollo;

Que la investigación para la salud es un factor determinante para mejorar las acciones encaminadas a proteger, promover y restaurar la salud del individuo y de la sociedad en general; para desarrollar tecnología mexicana en los servicios de salud y para incrementar su productividad, conforme a las bases establecidas en dicha Ley;

Que el desarrollo de la investigación para la salud debe atender a aspectos éticos que garanticen la dignidad y el bienestar de la persona sujeta a investigación;

Que el desarrollo de la investigación para la salud requiere del establecimiento de criterios técnicos para regular la aplicación de los procedimientos relativos a la correcta utilización de los recursos destinados a ella;

Que sin restringir la libertad de los investigadores, en el caso particular de la investigación que se realice en seres humanos y de la que utilice materiales o procedimientos que conlleven un riesgo, es preciso sujetarse a los principios científicos, éticos y a las normas de seguridad generalmente aceptadas, y

Que la investigación en seres humanos de nuevos recursos profilácticos, de diagnósticos, terapéuticos y de rehabilitación, debe sujetarse a un control para obtener una mayor eficacia y evitar riesgos a la salud de las personas, he tenido a bien expedir el siguiente.