

Artículo Original

Eficacia y seguridad de la analgesia profiláctica con pregabalina en pacientes sometidas a histerectomía abdominal total en Barranquilla (Colombia): ensayo clínico abierto

Betts C¹. Jabba J².

RESUMEN

Objetivo: Determinar la eficacia y seguridad de la analgesia profiláctica con pregabalina en pacientes sometidas a histerectomía abdominal total.

Materiales y métodos: Se realizó un ensayo clínico abierto, que incluyó a 20 pacientes programadas para histerectomía abdominal total. Estas pacientes fueron tratadas con pregabalina 75 mg vía oral la noche previa a la intervención y se repitió 24 horas posteriores. No recibieron ningún tipo de analgésico adicional. Se dividió el grupo en intervalos de edad, que estaban comprendidos entre 30 – 40 años y 41 – 50 años (edad media: 43,5 años), en el grado ASA: entre I-II, tiempo de la enfermedad y en los antecedentes patológicos. Se realizó evaluación del dolor mediante escala visual análoga (EVA), a las 6, 12, 24, 48, 72 horas, y control 10 días postoperatorios. Se registraron los efectos adversos.

Resultados: Resultado analgésico: Sexta (6) hora postoperatoria: el 91.7 % de las pacientes refirió ausencia total de dolor, el 8.3 % restante que corresponde a 1 (una) paciente presentó dolor expresado en 2 (Dos) en la EVA a la misma hora. Doce (12) hora postoperatoria: 100% de la población estudiada refirió cero (0) en EVA que significa ausencia total de dolor; igual valor de cero (0) en EVA a las 24 horas, repitiéndose dicho valor a las 48 horas, y reiterándose a las 72 horas y a los 10 días posteriores al acto quirúrgico.

Conclusión: los resultados permitieron concluir que, La pregabalina es un fármaco eficaz administrado como analgésico profiláctico en pacientes sometidas a Histerectomía Abdominal Total; No se encontró diferencia en la distribución

del fármaco y efecto analgésico de acuerdo a los intervalos de edad, antecedentes patológicos y tiempo de evolución de la enfermedad, tampoco se encontró relación entre el grado de riesgo anestésico de acuerdo a la clasificación ASA y el efecto terapéutico del medicamento y no se presentaron efectos adversos relacionados con la pregabalina.

Palabras clave: Analgesia profiláctica, Pregabalina, Histerectomía.

ABSTRACT:

Objective: determine the efficacy and safety of prophylactic analgesia with pregabalin in patients undergoing total abdominal hysterectomy.

Materials and methods: Open clinical trial was conducted in 12 patients who underwent total abdominal hysterectomy. These patients were treated with pregabalin 75 mg at night before the intervention and repeated 24 hours later. Not receive any additional analgesic. Group was divided into intervals of age which ranged between 30-40 years and 41-50 years (mean age: 43.5 years), ASA grade (between I and II), evolution of the disease and disease history. Pain assessment was based on the visual Analog scale (EVA), the results were analyzed 6, 12, 24, 48, 72 hours after the intervention and 10 after days. Adverse were registered.

Results: Analgesic results were as follows: Six (6) hours postoperative: Six (6) hours postoperative: 91.7% of patients referred no pain, 8.3% that corresponds to 1 (one) patient had pain expressed in 2 (Two) in the EVA at the same time. Twelve (12) hours postoperative: 100% of the study population spoke zero (0) in EVA which means no pain; equal value of zero (0) in EVA at 24 hours,

¹ MD Residente de Anestesiología y Reanimación. Universidad Metropolitana. carmenelenabetts@hotmail.com

² MD Anestesiólogo. Docente Universidad Metropolitana

repeating the value at 48 hours, and reiterating at 72 hours and 10 days after surgery.

Conclusion: The results concluded that Pregabalin is an effective drug administered as prophylactic analgesic in patients undergoing total abdominal hysterectomy; There was no difference in the distribution of the drug and analgesic effect according to age ranges, medical history and evolution time of the disease, found no relationship between the degree of anesthetic risk according to the ASA classification and therapeutic efficacy and adverse effects were not related to pregabalin.

Key words: prophylactic analgesia, pregabalin, hysterectomy.

Introducción

El dolor postoperatorio es un tipo de dolor agudo, de gran repercusión en el área de la salud, pues afecta tanto a los pacientes que son intervenidos quirúrgicamente como a la familia que sufre junto al mismo. Asimismo, se ven afectados los médicos tratantes y el personal de enfermería, que debe ajustar las indicaciones médicas para su tratamiento. La distancia que separa el conocimiento del dolor de la aplicación efectiva, es grande y cada vez mayor. Ni el dolor agudo ni el crónico suelen recibir un tratamiento adecuado por muy diversas razones de cultura, actitud, educación, política y logística.

El tratamiento correcto del dolor se considera un derecho fundamental del paciente, así como un indicador de buena práctica clínica y calidad asistencial¹. La pauta analgésica ideal deberá valorar el riesgo/beneficio y las preferencias del paciente, así como la experiencia previa del facultativo y se enmarcará dentro de un abordaje multimodal de cara a facilitar la recuperación tras la cirugía².

El dolor postquirúrgico continúa siendo un desafío importante en la práctica clínica. En un reciente meta-análisis que incluye alrededor de 20.000 pacientes y 800 publicaciones, Dolin et al (2006), concluyó que el 41% de todos los pacientes quirúrgicos experimentan de moderado a severo dolor agudo postoperatorio y el 24% de los mismos manifiestan inadecuado alivio del dolor³. Desafortunadamente, el control del dolor agudo postoperatorio no ha presentado sustancial mejoría en la última década. Durante el periodo postoperatorio, la presencia de

dolor se asocia con frecuencia a complicaciones cardiopulmonares, tromboembólicas e infecciosas, disfunción cerebral, parálisis gastrointestinal, náuseas, vómitos, fatiga y una convalecencia prolongada. Estos hechos están en relación con la respuesta del organismo frente a la agresión quirúrgica, que induce cambios en los sistemas metabólico y neuroendocrino, además de alteraciones en la función de diferentes órganos (sobre todo pulmón y corazón)⁴.

La analgesia preventiva (que en inglés se refiere como preemptive analgesia) es un concepto reciente que comprende la aplicación de un régimen analgésico antes del estímulo quirúrgico, con el objetivo de prevenir la sensibilización central y periférica causada inicialmente por la incisión quirúrgica y posteriormente por la lesión infamatoria, en forma amplificada⁵. La analgesia preventiva como dice su nombre, previene y reduce el desarrollo de una memoria del estímulo doloroso en el sistema nervioso central, obteniendo una disminución de los requerimientos de analgésicos en el postoperatorio con menores efectos colaterales y de esta forma se evita la presencia del dolor patológico como hiperalgesia, alodinia e hiperpatía.

Tras varios años de controversia acerca de la analgesia preventiva se ha acabado demostrando su eficacia⁶. Los analgésicos administrados antes de que se produzca el estímulo nociceptivo son más efectivos durante el acto quirúrgico si la anestesia es general, y antes de que remita el bloqueo si se trata de anestesia locorregional. Se intenta prevenir la sensibilización central causada por la agresión quirúrgica y por los fenómenos inflamatorios. Se iniciaría antes de la incisión y abarcaría el período quirúrgico y el postoperatorio, ya que la ocupación de receptores en el asta dorsal de la médula, antes de la entrada del estímulo nociceptivo, podría reducir e incluso abolir la progresión del estímulo hacia la corteza⁷.

Muchos autores defienden la teoría de que los neuromoduladores ofrecen una nueva herramienta para el alivio del dolor postoperatorio, dentro de estos muy recientemente mencionan a la pregabalina, enmarcada dentro del concepto de analgesia multimodal perioperatoria⁸.

Perfil farmacológico de pregabalina

La PGB es el ácido (S)-3-(aminometil)-5 metilhexanoico, al igual que la molécula que apareció con anterioridad (gabapentina) es un

análogo del ácido gammaaminobutírico (GABA), principal neurotransmisor con función inhibitoria del sistema nervioso central (SNC).

Aunque estructuralmente PGB se ve como análogo GABA, no se une al receptor ni es capaz de desarrollar acciones gabaérgicas; además, los efectos antinociceptivos en modelos de dolor neuropático no se revierten con la administración de antagonistas de los receptores GABA⁹.

El mecanismo de acción más aceptado hasta ahora está ligado a la capacidad de unirse a la fracción subunidad proteica ($\alpha 2-\delta$) de los canales de calcio de tipo P, Q y N dependientes del voltaje en el SNC, desplazando potencialmente a [3H]-gabapentina. Los mecanismos desencadenados son básicamente la reducción de la liberación de neurotransmisores, con lo que disminuye la hiperexcitabilidad neuronal en las distintas áreas del sistema nervioso relacionadas con patologías, como el dolor neuropático periférico o central, la ansiedad o la epilepsia. Estas acciones se llevan a cabo de manera presináptica y, por eso, la disminución en la entrada del ión calcio a este nivel reduce la presencia de glutamato, sustancia P y noradrenalina en la sinapsis¹⁰.

La PGB bloqueó la inducción y mantenimiento de la hiperalgesia y la alodinia tras la incisión quirúrgica del músculo plantar en ratas¹¹. Se cree que la sensibilización de las neuronas del asta dorsal contribuye a la cronificación de la sensibilidad característica de los estados de dolor crónicos inducidos por lesión tisular o por neuropatía. La prevención de la fase de inducción dolorosa derivada del uso de PGB en este modelo de dolor postoperatorio produjo efectos analgésicos que duraron varios días¹².

En cuanto a la farmacocinética, PGB se absorbe rápidamente por vía digestiva, con una concentración máxima de 1 h tras la administración. La biodisponibilidad es del 90% y su farmacocinética es predecible y lineal, con baja variabilidad interindividual¹³; además, el perfil concentración/tiempo es el mismo si las dosis se administran 2 o 3 veces al día. La PGB no se une a las proteínas plasmáticas y no se metaboliza en el hígado, por lo que no se producen interacciones farmacológicas a estos niveles; se ha demostrado que atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica. La PGB se elimina fundamentalmente por riñón como fármaco intacto, por consiguiente, es necesario reducir la

dosis en los pacientes con disfunción renal o en hemodiálisis.

En relación con la seguridad y tolerabilidad de PGB, todos los estudios en los que se ha utilizado dicho fármaco para el tratamiento del dolor neuropático concluyen que se trata de un fármaco seguro. Los efectos adversos más frecuentes que se han descrito con su uso son: mareo (23%), somnolencia (14,6%), edema periférico (10,4%), sequedad de boca (6%) y cefaleas (7,2%); suelen aparecer con carácter leve y se advierte un comportamiento dependiente de la dosis, por lo que los efectos adversos suelen disminuir al reducir la dosis y desaparecen sin dejar secuelas tras la suspensión del fármaco¹⁴.

Materiales y métodos

Se realizó un ensayo clínico abierto, diseñado con el objetivo de determinar la eficacia y seguridad de la analgesia profiláctica con pregabalina en pacientes sometidas a histerectomía abdominal total. Las pacientes fueron programadas para la cirugía en Profamilia Barranquilla (Colombia).

La población está compuesta por pacientes ASA I, II y III, mayores de 18 años, sometidas a histerectomía abdominal total; que reciban anestesia regional, aceptaron la participación en esta investigación y firmaron consentimiento informado; En este estudio se excluyeron pacientes menores de 18 años, que suspendieron el protocolo de pregabalina o que se negaron a participar en el estudio.

Se dividió el grupo en intervalos de edad, que estaban comprendidos entre 30 – 40 años y 41 – 50 años (edad media: 43,9 años), en el grado ASA: entre I-II, tiempo de evolución de la enfermedad (3- 5 meses, 6 meses- 1 año y >1 año) y en los antecedentes patológicos.

Estas pacientes recibieron dosis de pregabalina 75 mg vía oral la noche previa a la intervención y se repitió 24 horas posteriores. No recibieron ningún tipo de analgésico adicional.

Se realizó evaluación del dolor a las 6, 12, 24, 48, 72 horas y control 10 días postoperatorio. El dolor fue valorado en su intensidad de acuerdo a una escala visual análoga, lineal, horizontal de 10 centímetros, correspondiendo al dolor máximo imaginable de tolerar 10 de calificación, dolor severo 7-9, dolor intenso 4-6 y dolor leve 1-3, tomando el 0 como no dolor. Se realizó ficha de

recolección de la información; los datos de variables propuestas serán llevados a este.

Resultados

Se incluyeron 20 pacientes desde diciembre de 2012 hasta febrero de 2013, se obtuvieron los siguientes resultados:

La edad promedio de las pacientes incluidas en el estudio fue de 43,9 años con un mínimo de 33 años y una edad máxima de 48 años de edad, en la tabla 1 se puede observar que el 95% de las pacientes estudiadas se encuentran en el intervalo de cuarenta y uno (41) a cincuenta (50) años de edad que corresponde a 11 pacientes, el 5% restante de la población estudiada se encuentra en el intervalo de treinta (30) años a cuarenta (40) años de edad.

Tabla 1. Distribución de acuerdo a la edad de las pacientes

Edad	Número pacientes	Porcentaje
30- 40 años	1	5%
41- 50 años	19	95%

Fuente: Ficha de recolección de la información

De acuerdo a la clasificación ASA la población se dividió como se muestra en la tabla 2.

Tabla 2. Distribución de acuerdo a la clasificación ASA

Asa	Número pacientes	Porcentaje
ASA I	5	25%
ASA II	15	75%

Fuente: Ficha de recolección de la información.

Con respecto a los antecedentes patológicos personales la población se clasificó como se muestra en la tabla 3.

Tabla 3. Antecedentes personales de las pacientes analizadas.

Antecedente	Número pacientes	Porcentaje
HIPERTENSION	2	10%
ANEMIA	3	15%
SIN ANTECEDENTES	15	75%

Fuente: Ficha de recolección de la información.

El tiempo de evolución de la enfermedad de las pacientes se muestra en la tabla 4.

Tabla 4. Tiempo de evolución de la patología.

Tiempo	Número pacientes	Porcentaje
3- 5 MESES	6	30%
6M- 1 AÑO	7	35%
> 1 AÑO	7	35%

Fuente: Ficha de recolección de la información.

No se presentaron efectos adversos relacionados con la Pregabalina en ningún paciente.

La evaluación del dolor se realizó 6, 12, 24, 48, 72 horas y control 10 días postoperatorios (Tabla 5).

Tabla 5. Evaluación del dolor 6, 12, 24, 48, 72 horas y control 10 días postoperatorios.

Variable	EVA	Frecuencia	Porcentaje
EVALUACIÓN DE DOLOR 6h	2	1	5%
EVALUACIÓN DE DOLOR 12h	0	20	100%
EVALUACIÓN DE DOLOR 24h	0	20	100%
EVALUACIÓN DE DOLOR 48h	0	20	100%
EVALUACIÓN DE DOLOR 72h	0	20	100%
EVALUACIÓN DE DOLOR 10 DÍAS	0	20	100%

Fuente: Directa. Suministrada por el paciente
Ficha de recolección de la información.

En la tabla 5 se aprecia el nivel de dolor con un valor de Dos (2) en la escala visual análoga (EVA) a las seis (6) horas del procedimiento quirúrgico en un (1) paciente lo cual representa el 5 % de la población de la muestra, con ausencia total de dolor en el 95 % restante a la misma hora. Se destaca el valor cero (0) que significa ausencia total de dolor en EVA en las horas 12, igual valor de cero (0) en EVA a las 24 horas, repitiéndose dicho valor a las 48 horas, y reiterándose a las 72 horas y a los 10 días posteriores al acto quirúrgico.

Discusión

Según Jesper D. et al y Cabrera, Schulmeger (2007), se ha determinado la efectividad del uso preoperatorio de pregabalina para disminuir el dolor agudo, la alodinia secundaria a inflamación y las zonas de hiperalgesia secundaria, reduciendo

así el dolor postquirúrgico y la necesidad de dosis de morfina de rescate; otro estudio desarrollado en el año 2008 por Jokela R, Ahonen J, Tallgren M, Haanpää M, Korttila; donde se evaluó el control del dolor después de la administración perioperatoria de pregabalina 300 o 600 mg, en comparación con 10 mg de diazepam, dando como conclusión que la administración perioperatoria de 600 mg de pregabalina disminuye el consumo de oxicodona en comparación con 10 mg de diazepam. Datos favorables que han demostrado la efectividad de la pregabalina como analgésico profiláctico han sido hallados en el presente estudio que revela que solo un (1) paciente (8,3%) de la muestra estudiada presentó dolor con una intensidad de Leve clasificado en dos (2) en la EVA a la sexta hora postquirúrgica, el resto de la muestra en la misma hora y en las diferentes horas de mediciones se evidenció ausencia total de dolor; demostrando su utilidad y eficacia.

Conclusión

En el presente estudio se concluye que:

- La pregabalina es un fármaco eficaz administrado como analgésico profiláctico en pacientes sometidas a Histerectomía Abdominal Total.
- No se encontró diferencia en la distribución del fármaco y efecto analgésico de acuerdo a los intervalos de edad, antecedentes patológicos y tiempo de evolución de la enfermedad en las pacientes incluidas en el estudio.
- No se encontró relación entre el grado de riesgo anestésico de acuerdo a la clasificación ASA y el efecto terapéutico del medicamento.

Referencias Bibliográficas

1. Cousins MJ, Brennan F, Car DB. Pain relief: a universal human right. *Pain*. 2004.
2. Brown AK, Christo PJ, Wu CL. Strategies for postoperative pain management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2004.
3. Oliver HG, Wilder-Smith. Postoperative Hyperalgesia: Its Clinical Importance and Relevance. *Anesthesiology*, 2006.
4. Gan, T.J. Complications of postoperative pain. *Br J Anaesth*, 2004.
5. Cliff K. S. The Efficacy of Preemptive Analgesia for Acute Postoperative Pain Management: A Meta-analysis. *Anesth Analg* 2005.
6. Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief; the role of timing of analgesia. *Anesthesiology*. 2002.
7. Bromley L. Pre-emptive analgesia and protective premedication. What is the difference? *Biomed Pharmacother*. 2006.
8. Restrepo CE, Marriqué H, Botero LF. Gabapentina y pregabalina: ¿cuál es su papel en el perioperatorio? *Rev Soc Esp Dolor*. 2007.
9. *Ibid.*, p 217
10. Gilron I, Flatters SJ. Gabapentin and pregabalin for the treatment of neuropathic pain: a review of laboratory and clinical evidence. *Pain Res Manage*. 2006.
11. Field MJ. Evaluation of gabapentin and S-(+)-3-isobutylgaba in a rat model of postoperative pain. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997.
12. *Ibid.*, p 1242
13. Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia*. 2004.
14. Acina MP, Bonoa MC, Rodrigob MD, Martínez R, Facia A, Escartinc R. Analgesia preventiva con pregabalina en intervenciones de hernia con malla. *Rev Soc Esp Dolor*. 2009; 6(4).