

UTILIDAD DE PREGABALINA ORAL PREOPERATORIA EN LA DISMINUCION  
DE DOLOR POSTOPERATORIO, CON RESPECTO AL PLACEBO, EN  
PACIENTES SOMETIDAS A HISTERECTOMIA ABDOMINAL TOTAL, EN EL  
HOSPITAL UNIVERISTARIO SAN JOSE DE POPAYAN DURANTE EL  
PERIODO COMPRENDIDO ENTRE ENERO DE 2010 Y JUNIO DE 2011,  
ENSAYO CLINICO ALEATORIZADO CONTROLADO DOBLE CIEGO

DAVID ALEJANDRO CASTILLO PALACIOS

UNIVERSIDAD DEL CAUCA  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGIA Y REANIMACION  
POPAYAN  
2011

UTILIDAD DE PREGABALINA ORAL PREOPERATORIA EN LA DISMINUCION  
DE DOLOR POSTOPERATORIO, CON RESPECTO AL PLACEBO, EN  
PACIENTES SOMETIDAS A HISTERECTOMIA ABDOMINAL TOTAL, EN EL  
HOSPITAL UNIVERISTARIO SAN JOSE DE POPAYAN DURANTE EL  
PERIODO COMPRENDIDO ENTRE ENERO DE 2010 Y JUNIO DE 2011,  
ENSAYO CLINICO ALEATORIZADO CONTROLADO DOBLE CIEGO

DAVID ALEJANDRO CASTILLO PALACIOS

TUTORES: DR JUAN PABLO CAICEDO  
MEDICO ANESTESIOLOGO

DRA BEATRIZ BASTIDAS  
MEDICA, DOCENTE DEPTO  
MEDICINA SOCIAL Y FAMILIAR

UNIVERSIDAD DEL CAUCA  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGIA Y REANIMACION  
POPAYAN  
2011

## CONTENIDO

1. DEFINICION DE LA LINEA DE INVESTIGACION DEL DEPARTAMENTO
2. DEFINICION DEL TEMA DE ESTUDIO
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACION.
4. JUSTIFICACION
5. PREGUNTA DE INVESTIGACION
6. PLANTEAMIENTO DE LA HIPOTESIS
7. ESTADO DEL ARTE
8. MARCO TEORICO
9. MECANISMO DE BUSQUEDA DEL ESTADO DEL ARTE
10. OBJETIVOS
11. PROPOSITO
12. TIPO DE ESTUDIO
13. POBLACION OBJETO
14. UNIVERSO
15. CRITERIOS DE SELECCIÓN
16. MUESTRA
17. METODO DE ALEATORIZACION
18. OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES.
19. INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE LA INFORMACION
20. INSTRUCTIVO DE DILIGENCIAMIENTO DE INSTRUMENTO
21. TECNICAS DE RECOLECCION DE LA INFORMACION
22. VARIABLES DESCENLACE

23. FLUJOGRAMA
24. PLAN DE ANALISIS
25. CONSENTIMIENTO INFORMADO
26. ORGANIGRAMA
27. CRONOGRAMA DE TRABAJO
28. PRESUPUESTO
29. ACTA DE COMPROMISO Y CARTAS
30. COMITES PARTICIPANTES DE LA INVESTIGACION
31. RESULTADOS
32. DISCUSION
33. CONCLUSIONES
34. RECOMENDACIONES
35. BIBLIOGRAFIA

# 1. DEFINICION DEL TEMA DE ESTUDIO

## 1.1 DOLOR POSTOPERATORIO:

Tipo especial de dolor agudo, de gran repercusión en el área de la salud, producido o desencadenado por una intervención quirúrgica en particular o a causa de una enfermedad previa o ambos, que conlleva a cambios físicos, químicos, psicológicos en el paciente. (1).

En las últimas décadas se ha evidenciado una enorme evolución en el concepto de dolor. De un fenómeno más o menos desconocido, pasamos a una representación anatómica macroscópica para luego pasar a una representación celular o molecular. (2)

Como ha mencionado, el dolor se define como "una experiencia sensorial y emocional desagradable relacionada con el daño real o potencial de tejidos, o descrita desde el punto de vista de dicho daño" y es secundario a la activación de terminaciones nerviosas no encapsuladas (fibras C) que se descargan como reacción a un daño tisular, en este caso el daño tisular secundario a la lesión quirúrgica.(3).

El dolor agudo, por su parte, se puede definir como un dolor de ataque repentino y de posiblemente limitada duración. Normalmente tiene una relación identificable temporal y causal con una herida o con una enfermedad

La activación antidrómica de éstas terminales periféricos liberan neurotransmisores que sensibilizan a los nociceptores para una futura estimulación (hiperalgesia). Por otro lado, el daño tisular y la sustancia P activan a las células cebadas, produciendo una sensibilización adicional del receptor y también una actividad constante en las fibras nerviosas aferentes. En sentido drómico, estas fibras aferentes primarias liberan aminoácidos excitadores hacia el asta dorsal medular donde se une a un receptor: N-metil-D-aspartato. En el asta dorsal se producen los fenómenos de modulación.(3)

Experimentos recientes, demuestran que, como reacción a esta estimulación intensa o repetida, las vías nociceptivas en el asta dorsal desarrollan una hiperexcitabilidad refleja que representa una sensibilización a nivel central, la cual se manifiesta a través de la liberación medular de intermediarios como prostaglandinas y óxido nítrico. (4)

Se ha reportado que si se bloquean farmacológicamente las vías nociceptivas antes de que ocurra una estimulación intensa, se disminuyen o evitan estos cambios<sup>(5)</sup>. La aplicación clínica de esta técnica en la cual se realizan intervenciones analgésicas antes de la incisión quirúrgica se denomina Analgesia Preventiva.<sup>(5)</sup>

Los objetivos primordiales de la analgesia preventiva son: Evitar la sensibilización central y periférica producida por la lesión quirúrgica, disminuir la hiperactividad de los nociceptores, evitar la amplificación del mensaje nociceptivo.<sup>(8)</sup>

La sensibilización periférica va a producir una agresión tisular directa (acto quirúrgico) que media una reacción inflamatoria, la cual produce una excitación simpática, reacciones estas que a su vez van a desencadenar la liberación de sustancias algógenas (prostaglandinas, bradiquininas, histamina, leucotrienos, péptidos, noradrenalina, etc.) que van a provocar el descenso del umbral de los nociceptores. La sensibilización periférica está estrechamente ligada al desencadenamiento de la cascada del ácido araquidónico. <sup>(8)</sup>.

La sensibilización central se debe al aumento de la excitabilidad de neuronas del asta posterior de la médula, capaces de desencadenar una actividad simpática refleja, estimulación de centros medulares de control respiratorio y circulatorio y a la estimulación de centros hipotalámicos, los cuales van a generar respuestas neuroendocrinas capaces de mantener y aumentar la respuesta de estrés quirúrgico. <sup>(8)</sup>.

Estas modificaciones llevan a la aparición del estado de hiperalgesia primaria (aumento de las respuestas a los estímulos nociceptivos y no nociceptivos, traducéndose en un dolor patológico) encontrado no sólo a nivel de la lesión tisular generada por el acto quirúrgico, sino también a nivel de los tejidos adyacentes no lesionados (contractura muscular refleja, problemas vasomotores de origen simpático, etc.). <sup>(8)</sup>.

Esta sensibilización de los nociceptores resulta en disminución del umbral, aumento en la frecuencia de la respuesta a una misma intensidad del estímulo, disminución en la latencia de la respuesta y disparo espontáneo aun después de la suspensión del estímulo. Tal sensibilización ocurre sobre todo por lesión o aplicación de calor. La hiperalgesia primaria es mediada por la liberación de halógenos en los tejidos lesionados. La histamina es liberada por células cebadas y plaquetas. La bradicinina se libera de los tejidos al activarse el factor XII y activa las terminaciones nerviosas libres mediante receptores específicos (B1 y B2).

La hiperalgesia secundaria se debe a la inflamación neurógena, jugando así un papel importante en la sensibilización periférica por lesión. Se manifiesta por la

“respuesta triple” de enrojecimiento alrededor del sitio de la lesión (rubor), edema tisular local y sensibilización al estímulo doloroso. La hiperalgesia secundaria se debe a una liberación antidrómica de sustancia P en axones colaterales de neuronas aferentes primarias. La sustancia P libera histamina y 5-HT, produce vasodilatación, causa edema tisular e induce la formación de leucotrienos

## 1.2 CONSECUENCIAS DEL DOLOR POSOPERATORIO

- El incremento en la actividad hipotalámica que genera un tono simpático incrementado, tanto a nivel segmentario (con la noradrenalina), como a nivel de la médula suprarrenal (con la adrenalina y la noradrenalina), que se traducen en vasoconstricción de la piel, del lecho esplácnico y en general de todos los órganos “no prioritarios”, lo que a su vez conlleva a un aumento en la resistencia vascular periférica y a una disminución en la capacitancia venosa. (6,7).
- Esto genera un incremento en el volumen latido y en la frecuencia cardíaca que lleva lógicamente a un aumento del gasto cardíaco y por ende a un incremento en el consumo de oxígeno miocárdico. (6,7).
- La vasoconstricción también es causante de un incremento en la presión arterial con el consecuente incremento en el trabajo miocárdico. (6,7).
- Se incrementa la tasa metabólica y el consumo de oxígeno. (6,7).
- El aumento del tono simpático se acompaña de una disminución en el influjo parasimpático a las vísceras intestinales lo que disminuye su tono intrínseco, causando un enlentecimiento del vaciamiento gástrico y del peristaltismo que puede llegar hasta el íleo. (6,7).
- También hay disminución en el tono y la peristalsis en el tracto urinario causando retención urinaria. (6,7).
- Como una respuesta completamente fisiológica, el organismo inmoviliza el sitio generador de dolor en forma refleja por medio del aumento del tono muscular que puede incluso llegar al espasmo muscular reflejo; esto debido a que los incrementos de glutamato a nivel del asta dorsal de la médula espinal generan importantes aumentos de calcio a nivel segmentario que crean despolarizaciones sostenidas en las neuronas motoras del asta ventral. (6,7).
- A nivel del tórax y del abdomen esto se traduce en una marcada disminución de la distensibilidad de la pared torácica y en un aumento exagerado de la

presión intraabdominal, que a su vez lleva a que los volúmenes pulmonares disminuyan marcadamente, originando un cortocircuito intrapulmonar (es decir, incrementando el mezclado venoso en la circulación sistémica), y una disminución en la capacidad para toser y hacer inspiraciones profundas que impiden la adecuada movilización de las secreciones que a la postre se transformarán en tapones mucosos favoreciendo la colonización bacteriana posterior. (6,7).

- La respuesta neuroendocrina al dolor agudo y al trauma es una de las consecuencias más estudiadas y también una de las que más se puede modular o regular por medio de un adecuado manejo del dolor, la nutrición, la temperatura y el estado hemodinámico. (6,7).
- Además del aumento en los niveles circulantes de catecolaminas, también observamos un incremento en las hormonas favorecedoras el catabolismo como son la corticotropina, el cortisol, la hormona antidiurética, el AMP cíclico, el eje renina - angiotensina - aldosterona, el glucagón y la interleucina I; y disminución en los niveles de hormonas anabólicas tales como la insulina y la testosterona.
- Como consecuencia de los cambios neuroendocrinos el metabolismo se modifica sustancialmente y es así como la epinefrina y el glucagón llevan a hiperglicemia e intolerancia a la glucosa; se genera además resistencia a la acción de la insulina debido a que el gran incremento en la glucogenólisis hepática lleva a un aumento en los niveles de hormona del crecimiento, cortisol, ácidos grasos libres, epinefrina y glucagón. (6,7).
- Cómo si fuera poco, el aumento en la liberación de éstas hormonas incrementa la gluconeogénesis para garantizar la existencia de una cantidad adecuada de un combustible de fácil utilización (la glucosa). La gluconeogénesis se sucede a partir de un incremento en el catabolismo muscular el cual provee aminoácidos gluconeogénicos (p.e. la alanina) gracias a los aumentos en el cortisol, epinefrina, glucagón e interleucina 1. Con las grasas ocurre otro tanto, ya que hay un incremento en la lipólisis y la oxidación de la grasa corporal causantes del incremento en los ácidos grasos libres que también serán utilizados como substratos gluconeogénicos.



## 2. DEFINICION DE LA LINEA DE INVESTIGACION.

### 2.1 DOLOR

El dolor, según la International Association for the Study of Pain (IASP), es definido como una experiencia sensorial o emocional desagradable, asociada a daño tisular real o potencial, o bien descrita en términos de tal daño.

### 2.2 ANATOMIA DEL DOLOR:

Dentro de los componentes nerviosos responsables de la percepción del dolor (nocicepción), se encuentran los nociceptores, axones neuronales o fibras nerviosas, soma o cuerpo de neuronas bipolares, ganglios nerviosos dorsales, médula espinal, neuronas de segundo orden, vías intraespinales, los centros bulbomesencefálicos y corticosubcorticales cerebrales.

La estimulación nociceptiva de un área cutánea provoca la aparición de potenciales de acción a nivel de los receptores periféricos. Posteriormente, estos potenciales se propagan a lo largo de las fibras aferentes que las conducen a la médula espinal. Después de varias estaciones aseguradas por las interneuronas o neuronas de segundo orden, el estímulo nociceptivo alcanza las vías intraespinales que las transmiten a diversas estructuras bulbomesencefálicas y corticosubcorticales cerebrales donde son analizadas e integradas. Durante todo el tracto nervioso, la información es modulada y ajustada, lo que permite a los individuos tener una percepción dolorosa muy elaborada de un fuerte impacto emocional.

El dolor es percibido por receptores especializados que están repartidos en toda la economía corporal denominados nociceptores. Los nociceptores son las terminaciones nerviosas libres - dendritas de los axones distales - de las neuronas bipolares. Estas neuronas tienen ubicado su cuerpo en el ganglio de la raíz dorsal de los nervios espinales y craneales ubicado por dentro del canal espinal pero por fuera del neuroeje.

Los nociceptores están ubicados en la piel y en los tejidos profundos, su densidad poblacional es mayor en la piel. Los campos receptivos de los nociceptores son múltiples puntos de menos de 1 mm<sup>2</sup> pero que se agrupan para inervar áreas que van hasta los 8 cm<sup>2</sup>.

Los nociceptores se clasifican de acuerdo al tipo de estímulo que identifican o al tipo de estímulo que son sensibles y sólo producirán un potencial de acción en la

neurona sensorial asociada, cuando el nivel de estimulación alcance o supere el umbral. (9).

- Los nociceptores polimodales de fibra C: Se activan por una gran variedad de estímulos nocivos como calor o frío extremo, presión mecánica intensa y diversos productos químicos que producen dolor, se encuentran principalmente en las fibras C, y son los responsables de la percepción del 95% de la nocicepción.
- Mecano-nociceptores de fibra A $\delta$ : Responden únicamente a la estimulación mecánica intensa o pellizco.
- Termo-nociceptores: Responden específicamente a la estimulación térmica de gran intensidad.

Las fibras nerviosas que conducen los potenciales de acción se clasifican en no mielinizadas y mielinizadas. Las fibras no mielinizadas son las de conducción más lenta y son las encargadas de transmitir el impulso doloroso, estas fibras son las encargadas de transmitir el denominado “segundo dolor”, sordo en calidad, lento, persistente en el tiempo, mal localizado. Las fibras no mielinizadas también se conocen como fibras tipo C. Estas fibras tienen los axones rodeados de una vaina de células achatadas que reposan sobre una membrana basal, la vaina de Schwann. La membrana basal está adherida íntimamente a la membrana plasmática de los axones: la unión de estas estructuras es llamada neurolema o vaina endoneural. Las fibras C pueden ser aferentes o eferentes. Los estímulos dolorosos protopáticos utilizan estas fibras para alcanzar el asta posterior de la médula espinal. Entre el 60 y el 70% de las células de los ganglios de la raíz dorsal tienen axones con fibras A delta o fibras C. (9).

Las fibras mielinizadas se dividen a su vez en varios grupos según la velocidad con la que transmiten los impulsos eléctricos. Las más veloces son las fibras A $\alpha$  que son encargadas de la propiocepción y la cinestesia y las más lentas son las A $\delta$  encargadas de la transmisión del denominado “primer dolor”, que a su vez genera un inmediato reflejo de retirada. Estas fibras tienen una envoltura suplementaria, la vaina de mielina, que se interpone entre la vaina de Schwann (del cual deriva embriológicamente) y el neurolema.

Una vez el mensaje doloroso alcanza a cualquiera de las fibras (A delta o C) éste viaja en sentido ortodrómico (de la periferia al neuroeje) hasta el soma de la neurona origen (la neurona bipolar que forma el ganglio de la raíz dorsal del nervio espinal o craneal) y de allí va hasta el asta dorsal de la médula espinal por medio

de las prolongaciones dendríticas centrales de dicha neurona. Al llegar al asta dorsal de la médula espinal ocurre la primera sinapsis, específicamente en las láminas I también llamada lámina marginal; la lámina II o sustancia gelatinosa, y las láminas III a V denominadas núcleo propio. (9).

Dentro de las láminas del asta dorsal hay dos tipos de neuronas que reciben a los procesos dendríticos: las neuronas nociceptoras específicas y las neuronas de rango amplio y dinámico, que son fundamentales en el proceso de análisis y procesamiento de la información. Las neuronas de rango amplio y dinámico se decusan y van a formar el fascículo anterolateral (se llama anterolateral porque va por el segmento anterolateral de la sustancia blanca medular) que contiene a los tractos espinotalámico, espinoreticular y espinomescencefálico.

Estos tractos ascienden contralateralmente a través de la médula hasta llegar al tálamo, al sistema reticular y al mesencéfalo respectivamente. Una vez llegado el estímulo a los centros superiores ocurre una compleja dispersión de la información: los mensajes del tracto espinotalámico ascienden posteriormente hasta la corteza sensitiva postrolándica) y los tractos espinoreticular y espinomescencefálico hacen sinapsis más complejas y más numerosas con el hipotálamo, el sistema límbico, y otros centros subcorticales encargados de la vigilia y los mecanismos endógenos de analgesia.

### 2.3 TIPOS DE DOLOR:

- Dolor agudo: descrito como la consecuencia sensorial inmediata de la activación del sistema nociceptivo, una señal de alarma disparada por los sistemas protectores del organismo. El dolor agudo se debe generalmente al daño tisular somático o visceral y se desarrolla con un curso temporal que sigue de cerca el proceso de reparación y cicatrización de la lesión causal. Si no hay complicaciones, el dolor agudo desaparece con la lesión que lo originó.
- Dolor crónico, es aquel dolor que persiste más allá de la lesión que lo originó y que permanece una vez que dicha lesión desaparece. Generalmente, el dolor crónico es un síntoma de una enfermedad persistente cuya evolución, continua o en brotes, conlleva la presencia de dolor aun en ausencia de lesión periférica. (9).

La distinción entre ambos tipos de dolor es importante debido a que el dolor crónico es el resultado del agudo, el crónico es el resultado de mecanismos fisiopatológicos distintos a los del agudo. Pero la diferencia más importante es la relación entre lesión y dolor, una relación casi siempre presente en los dolores agudos y que desaparece o es difícil de precisar en el dolor crónico

- Dolor somático: Es aquel que afecta a la piel, músculos, articulaciones, ligamentos o huesos. Se trata de un dolor bien localizado, circunscrito a la zona dañada y caracterizado por sensaciones claras y precisas.
- El dolor visceral: Está producido por lesiones que afectan a órganos internos, por lo que es la forma de dolor que aparece más frecuentemente como consecuencia de enfermedades y es síntoma habitual en la mayor parte de síndromes dolorosos agudos y crónicos de interés clínico. El dolor visceral posee una serie de características y propiedades que lo diferencian del dolor somático: no todas las vísceras son sensibles al dolor, puede aparecer sin tener relación directa con lesiones, es un dolor vago, mal localizado y que se extiende más allá de los órganos lesionados y a menudo se refiere a la superficie del organismo en zonas distantes de la víscera que lo origina, va acompañado de intensas reacciones reflejas motoras y vegetativas. (9).
- Dolor nociceptivo: dolor normal o sensorial, que forma parte del repertorio de sensaciones normales, como la visión o el tacto. Es aquella forma de dolor que aparece en todos los individuos normales como consecuencia de la aplicación de estímulos que producen daño o lesión a órganos somáticos o viscerales. El dolor nociceptivo es la consecuencia de la activación del sistema neurofisiológico constituido por nociceptores periféricos, vías centrales de la sensación dolorosa y, finalmente, corteza cerebral. La intensidad y duración de las sensaciones de dolor nociceptivo dependen crucialmente de la modulación de las señales de lesión tisular a lo largo de la vía nociceptiva, pero el dolor nociceptivo se debe siempre a la activación de un sistema sensorial específico encargado de su transmisión. (9).
- El dolor neuropático, anormal o patológico, aparece sólo en una minoría de individuos y es el resultado de enfermedad o lesión del SNC o periférico. Son sensaciones aberrantes o anormales de dolor (neuralgia del trigémino, miembro fantasma o causalgia). Entre los dolores de tipo neuropático se encuentran los de presentación espontánea en ausencia de lesión causal, las reducciones anormales del umbral del dolor y los dolores producidos por el tacto y por estímulos mecánicos de baja intensidad. En los casos de dolor neuropático, el sistema nociceptivo se comporta de una forma anormal y estas formas de dolor pueden ser consideradas como expresiones alteradas del sistema neurofisiológico encargado del procesamiento de señales nociceptivas. El síntoma más llamativo del dolor neuropático y hasta cierto punto su característica patognomónica es la falta total de relación causal entre lesión tisular y dolor. (9).

## 2.4 EVALUACION DEL DOLOR.

### Escalas unidimensionales

- Escala numérica: Valora el dolor mediante números que van de menor a mayor en relación con la intensidad del dolor. Las más empleadas van de 0 a 10, siendo 0 la ausencia de dolor y 10 el máximo dolor.
- Escalas descriptivas simples o escalas de valoración verbal: Mediante estas escalas se pide al paciente que exprese la intensidad de su dolor mediante un sistema convencional, unidimensional, donde se valora desde la ausencia del dolor hasta el dolor insoportable, las descripciones más utilizadas son: ningún dolor, dolor leve-ligero, dolor moderado, dolor severo-intenso, dolor insoportable.
- Escala visual analógica (EVA): El método subjetivo más empleado por tener una mayor sensibilidad de medición no emplea números ni palabras descriptivas. Requiere, no obstante, mayor capacidad de comprensión y colaboración por parte del paciente. Consiste en una línea de 10 cm de longitud, en los extremos se señala el nivel de dolor mínimo y máximo, el paciente debe marcar con una línea el lugar donde cree que corresponde la intensidad de su dolor.

## 2.5 MANEJO DEL DOLOR

Las normas generales para tratar adecuadamente el dolor son:

- Realizar una historia y un diagnóstico del dolor lo más exactos posibles.
- Escoger el fármaco más adecuado a la naturaleza y severidad del dolor, pero procurando escoger de entre las opciones posibles el analgésico con menor potencia, mayor eficacia y alto perfil de tolerabilidad. Emplear el menor número posible de fármacos.
- En población geriátrica, emplear dosis equianalgésicas iniciales de un 50-75% a las usadas en la población general.
- Utilizar preferentemente la vía oral.
- Evaluar las enfermedades asociadas y sus posibles interacciones con los medicamentos seleccionados.

- Conocer las alternativas farmacológicas en caso de analgesia insuficiente, y la existencia de otras técnicas.
- Anticiparse a los efectos secundarios vigilando su aparición, disminuyendo las dosis, cambiando el fármaco o asociando tratamiento preventivo.
- Cuando el control del dolor sea insuficiente con analgésicos convencionales, asociar fármacos coadyuvantes.

## 2.6 MANEJO NO FARMACOLOGICO

- Reposo.
- Calor: La termoterapia ha sido empleada desde la antigüedad para el alivio del dolor. Tanto el frío como el calor tienen propiedades analgésicas y decontracturantes. En general, el frío está más indicado en dolores agudos, y el calor en los subagudos y crónicos.
- Masaje: Aparte del beneficio psicológico, mejora la circulación regional al aumentar el drenaje venoso y linfático, mejora la flexibilidad y provoca relajación muscular.
- Técnicas psicológicas: Los métodos psicológicos más importantes en el tratamiento del dolor están basados en la psicoterapia, y se fundamentan en la comunicación verbal con el paciente. Hay varias formas: Terapia de apoyo, de sugestión, de interpretación y psicoterapia
- Estimulación eléctrica transcutánea (TENS): Los electrodos se colocan sobre la zona dolorosa, permitiendo el paso de corriente durante 2 a 10 minutos. El dolor es sustituido por una sensación de calor o de hormigueo. Está indicada sobre todo en: causalgia, dolor en muñones de amputación, ciática, artrosis, neuropatías y neuralgias, dolor muscular y miofacial.

## 2.7 MANEJO FARMACOLOGICO.

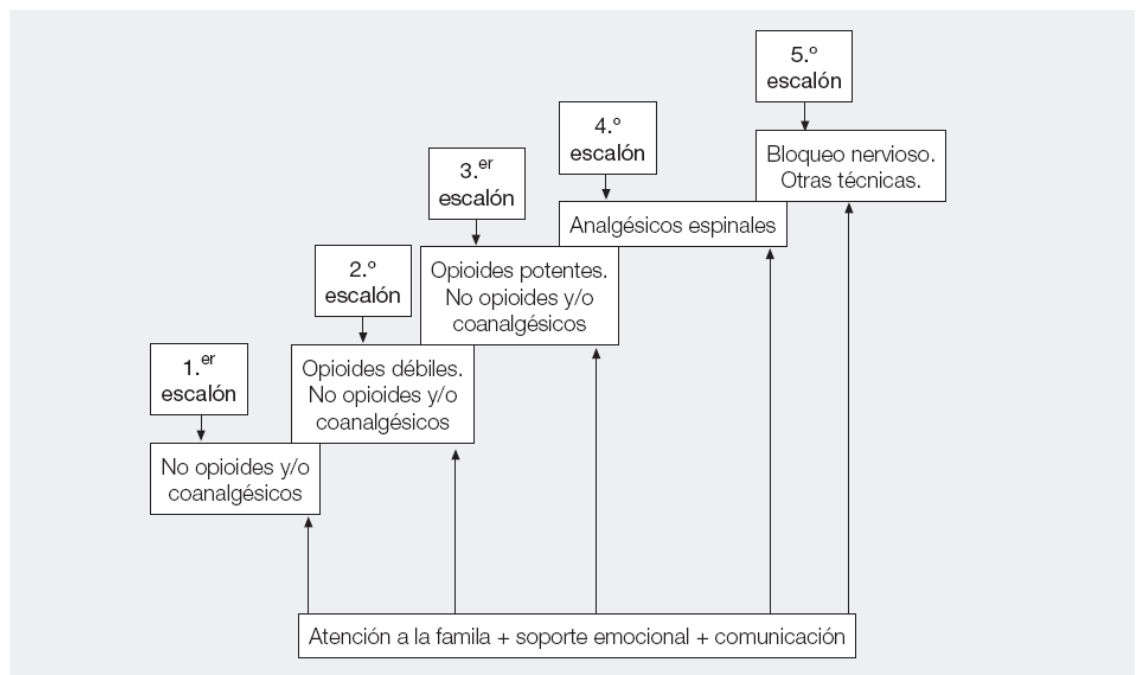
La escalera analgésica de la OMS es el método de selección de fármacos más utilizado. Nos indica cómo emplear los analgésicos de manera secuencial, de forma que si el dolor no se controla con los fármacos del primer escalón, subiríamos al siguiente, y así sucesivamente.

En el diseño inicial consta de tres peldaños y la vía de administración es la oral, sin embargo, actualmente, con la aparición de nuevos fármacos y la adquisición de nuevos conocimientos sobre vías de administración y técnicas quirúrgicas, está sufriendo algunas modificaciones.

La escalera analgésica que a continuación se muestra es la escalera modificada para el manejo del dolor, propuesta por la OMS. (44).

Donde la primera opción analgésica incluye AINES y acetaminofén, y en la medida que el dolor es difícil de controlar se incluyen opioides débiles tales como codeína o tramal, hasta llegar a la necesidad de utilización de bloqueos nerviosos en caso de dolores refractarios al manejo médico. (44).

**Figura 1.** Escalera analgésica modificada para el tratamiento del dolor (OMS) (7)



TOMADA DE: Ruiz Castro MA, editor. Manual práctico de dolor. Madrid: PBM; 2003.

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los Estados Unidos alrededor de 73 millones de cirugías se llevan a cabo anualmente, de los cuales a pesar de los enormes avances en el entendimiento fisiopatológico y el manejo del dolor en sus diferentes expresiones, el dolor postoperatorio continúa siendo una causa importante de morbilidad, ocupando el primer lugar en las complicaciones en la unidad de recuperación. Aún con las estrategias de manejo que actualmente disponemos para el control de este tipo de dolor la proporción de pacientes que presentan dolor entre moderado y severo está entre 50 y 70%<sup>(11,12)</sup>.

En Colombia, un reciente estudio publicado en Marzo del 2009, <sup>(39)</sup>, muestra como el dolor postoperatorio, a pesar del manejo convencional, persiste con prevalencias de dolor moderado: 31.3%, mientras que, de dolor severo 22.3%, para una prevalencia de dolor en total de 79.5%, impactando de gran forma en la recuperación del paciente quirúrgico.

Por otra parte es de gran importancia que la principal preocupación del paciente está relacionada con dolor que va a padecer en el postoperatorio<sup>(11)</sup>. Estos hallazgos nos enfrentan la duda de que si en realidad estamos evaluando y manejando adecuadamente el dolor postoperatorio o aún nos falta desarrollo en nuestro entendimiento y recursos, principalmente farmacológicos, para su abordaje. Un claro ejemplo es, que en países con políticas nacionales para el manejo del dolor agudo, como es el caso del Reino Unido, se continúa presentando un déficit en las facilidades para la adecuada prestación del servicio <sup>(17)</sup>; solamente el 5% de los servicios tiene capacidad de brindar atención 24 horas, 86% de ellos solo brindan atención de lunes a viernes y después de estas horas, la atención es brindada en un 68% solamente por el anestesiólogo de turno, siendo esto insuficiente para el adecuado control del dolor de los pacientes.

El tratamiento inadecuado del dolor postoperatorio sigue siendo fuente de numerosas publicaciones en la literatura médica especializada; A finales de la década de los años 80, la incidencia de dolor postoperatorio moderado o severo osciló entre el 30 y el 75% <sup>(13)</sup>, aunque en 1988 se produce un avance sustancial en el tratamiento de este dolor con la creación, en EE.UU., de una unidad de dolor agudo (U.D.A.) a cargo de Ready y cols. <sup>(14)</sup>, que después se extiende a otros países, entre ellos España <sup>(15)</sup>. La problemática del dolor postoperatorio no se resuelve sólo con la creación de estas unidades, sino que hace falta, además, que el personal médico y de enfermería empleen de manera adecuada los medios terapéuticos disponibles, sobre todo los opioides.

Buena prueba de ello la constituye el artículo de Aubrun y cols. <sup>(16)</sup>, donde el 58% de los pacientes presentan dolor moderado o severo en el momento de abandonar



la sala de recuperación postanestésica, lo cual no sorprende teniendo en cuenta que sólo el 6% de los mismos reciben morfina por vía intravenosa, mientras que un 40% reciben acetaminofen.

Dentro de las complicaciones secundarias al dolor posoperatorio, que de cualquier forma inciden de manera deletérea en la salud del paciente, e incrementan costos en la recuperación y hospitalización, tenemos:(40).

- Complicaciones endocrinometabólicas: El dolor postoperatorio es una de las causas involucradas en la respuesta endocrinometabólica a la agresión quirúrgica. Esta respuesta, que incluye la activación del sistema simpático y la estimulación del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal, es el resultado de la estimulación nociceptiva directa vehiculizada por las fibras correspondientes, y, además, de la liberación de sustancias humorales, asociadas con la inflamación provocada por la lesión quirúrgica.(40).

Esta respuesta endocrina tiene como un estado diabetogénico, una negativización del balance nitrogenado, retención hidrosalina, excreción aumentada de potasio, contracción del líquido extracelular, disminución de la capacitancia venosa y aumento de las resistencias periféricas, inotropismo y frecuencia cardíaca. (40).

- Complicaciones respiratorias: El deterioro de la función respiratoria es una de las complicaciones más importantes que acontecen tras la cirugía en el periodo postoperatorio inmediato, con una incidencia que oscila entre el 5 y el 25%.(40).

El funcionamiento respiratorio se deteriora tras el acto quirúrgico, especialmente cuando se trata de intervenciones que afectan la región torácica o hemiabdomen superior. Este deterioro se pone de manifiesto por la disminución de los volúmenes pulmonares, tanto estáticos como dinámicos, alteraciones en la ventilación/perfusión e hipoxemia.(40).

El dolor postoperatorio es uno de los principales responsables de este deterioro al impedir la tos y la respiración profunda, favorecer la retención de secreciones y propiciar así la aparición de infecciones respiratorias.

- Complicaciones cardiovasculares: Las alteraciones cardiovasculares son, junto a las complicaciones pulmonares, una de las causas importantes de mortalidad postoperatoria. Cerca del 23% de las muertes en el postoperatorio se asocian a este tipo de complicaciones (40).

La hiperactividad simpática y la consiguiente liberación de catecolaminas provocada por el dolor, produce la aparición de taquicardia, aumento de las resistencias periféricas, hipertensión y aumento del consumo de oxígeno

miocárdico. Todas estas alteraciones pueden adquirir notable trascendencia en pacientes coronarios y/o con insuficiencia cardíaca, en los cuales, la presencia de dolor puede precipitar un infarto o un fallo cardíaco, en particular durante el postoperatorio inmediato, cuando la intensidad de aquél suele ser más pronunciada. (40).

La relación entre el dolor – hiperactividad simpática y complicaciones cardíacas se pone de manifiesto en el estudio realizado por Reiz y cols.(18) en una serie de pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica reciente y sometidos a cirugía abdominal agresiva bajo anestesia general sola o complementada con un bloqueo epidural torácico.

El grupo que recibe anestesia general presenta mayor dolor, mayor consumo de oxígeno y mayor incidencia de signos electrocardiográficos sugestivos de isquemia miocárdica que el grupo tratado con anestesia epidural. De hecho, la anestesia regional parece poseer propiedades antiespásticas coronarias y ser capaz de aliviar el dolor isquémico del infarto de miocardio.(40).

- Complicaciones gastrointestinales: La actividad digestiva disminuye tras la agresión quirúrgica, sobre todo en el caso de intervenciones abdominales, a consecuencia de los reflejos segmentarios y de la hiperactividad simpática generados por el influjo nociceptivo.(40).

Las complicaciones más frecuentes incluyen disminución de la motilidad gastrointestinal, en particular la del colon, aumento del tono de los esfínteres y de las secreciones intestinales con distensión abdominal, náuseas y vómitos, teniendo estas una incidencia que oscila entre el 25 – 30%. (40).

En asociación con estas complicaciones, el deterioro económico y las implicaciones administrativas que se producen podrían llegar a ser alarmantes, se estima que la disminución en años de vida saludable en pacientes con dolor crónico es desde los 10 hasta los 30 años y que el costo de esto oscilaría entre 1 millón de dólares. (19).

Es por esto que se ha desarrollado nuevas estrategias de manejo del dolor, llevando a consensos internacionales y a guías de manejo como las publicadas en *Anesthesiology* (19). Con el fin de encaminar la ruta adecuada de manejo y estandarizar la utilización de las herramientas actuales. Debido a esto en los últimos años se ha desarrollado nuevas maneras de prevención y disminución del dolor postoperatorio, es así como en el año 1990 surge el concepto de analgesia balanceada o multimodal, entendida como la consecución del alivio del dolor mediante diferentes regímenes analgésicos, en ocasiones administrados a diferentes niveles anatómicos (periférico, espinal), que actúen por distintos mecanismos de acción. (19). Esto permite la administración de menores dosis de

fármacos, lo que conlleva una reducción de los efectos secundarios de los mismos. (19).

Existe también un término relativamente nuevo en dolor que se refiere a analgesia preventiva, es decir prevenir, como su nombre lo dice, la aparición de dolor postquirúrgico, con la administración de fármacos preoperatorios y perioperatorios. (19).

De esta manera surgen nuevas alternativas farmacológicas de manejo y prevención de dolor postoperatorio dentro de las que tenemos a los gabapentoides (gabapentina y pregabalina), brindando al clínico una herramienta más desde el punto de vista de la analgesia multimodal.(43)

Existe hoy en día alrededor de 7 ensayos clínicos publicados en la literatura mundial relacionados con el uso de pregabalina preoperatoria como medida para la disminución del dolor posoperatorio; tal como lo demuestra Hill y cols, en 2001 con su la utilización de 75 mg de Pregabalina antes de la extracción del tercer molar(32).

Es así como se abre paso a la utilización de la pregabalina en analgesia preventiva con estudios a nivel global, con resultados prometedores en cuanto a la disminución de dolor postoperatorio. (33,34,35,36,37,38).

Un ejemplo de esto es lo publicado por Jokela y cols. en el 2008, en una de las revistas más importantes en manejo de dolor, como lo es *Pain*, en donde, dentro de sus conclusiones demuestra que la administración de 600 mg de pregabalina preoperatoria, reduce el dolor postoperatorio, en pacientes sometidas a histerectomía laparoscópica. (36).

Por todo lo anterior, el dolor postoperatorio sigue siendo un tema de controversia e inquietud mundial, llevando a que a diario se publiquen nuevos avances terapéuticos o estratégicos de manejo, con el fin de llegar a abolir las consecuencias de este evento descritas anteriormente.

Existen muchos procedimientos que causan dolor posoperatorio de moderado a severo, como lo demuestra Silva y cols, en su estudio de complicaciones postoperatorias, donde encuentra que la complicación más frecuente posoperatoria fue el dolor con un 6,3% y dentro de las cirugías de mayor frecuencia, productoras de dolor fueron, las relacionadas con cirugía general y ortopedia. (41). Sin embargo, no queda a un lado una de las principales intervenciones quirúrgicas, relacionadas con dolor postoperatorio entre moderado

a severo como la histerectomía abdominal abierta, siendo esta una de las cirugías más frecuentes dentro de la ginecología por lo que posee importantes implicaciones en el ámbito médico y económico.<sup>(25,26,27)</sup>.

Se calcula que el 5 al 10% de todas las mujeres serán sometidas a este procedimiento por diferentes causas y de estas, la histerectomía por vía abdominal es la más realizada en todo el mundo (alrededor del 70% de los procedimientos se practican con este abordaje), habiéndose aducido las ventajas que supone en casos de cirugía oncológica y en aquellos casos de patología benigna de gran tamaño (miomas) o en procesos adherenciales (endometriosis, enfermedad pélvica inflamatoria).<sup>(28)</sup>.

En los últimos años debido a la aparición de nuevas técnicas, se hace necesario medir los efectos médicos y económicos de las distintas alternativas quirúrgicas existentes para la resección uterina <sup>(28)</sup>.

Es razonable pensar que cada una de estas técnicas presenta ventajas y desventajas respecto de la otra, dependiendo del motivo por el cual está indicada. Por otra parte, resulta difícil establecer una comparación directa entre las técnicas quirúrgicas, debido a la gran diversidad de criterios existentes por parte de los ginecólogos para optar por cada una de ellas <sup>(29)</sup>.

Sin embargo, se ha tratado de aclarar el riesgo existente de dolor crónico, secundario a histerectomía abdominal, encontrando una incidencia del 31.9% a un año del procedimiento, y unos factores de riesgo como dolor pélvico previo con un OR de 3.25, 95%. Intervalo de confianza, (2.40–4.41), cesárea previa con un OR de 1.54, Intervalo de confianza, (1.06–2.26), dolor como indicación de histerectomía con OR, 2.9. Intervalo de confianza, (1.54–5.77) Llamando la atención que no encontraron diferencias significativas entre los distintas técnicas quirúrgicas utilizadas. <sup>(30)</sup>.

Por lo anterior y por las altas tasas de pacientes sometidas a histerectomías abdominales, este procedimiento quirúrgico, se convierte en una de los postoperatorios mas prevalentes y moderadamente dolorosos en la actualidad, que requiere una intervención analgésica oportuna y prevención de complicaciones relacionadas con el dolor.

#### 4. JUSTIFICACION

Dolor posoperatorio se ha descrito como la complicación más frecuente en la sala de recuperación postanestésica, e influye en los resultados de encuestas con respecto a satisfacción del paciente.

Como se ha recalcado la incidencia de dolor postoperatorio puede llegar hasta un 70%, provocando consecuencias biopsicosociales anteriormente descritas, tales como complicaciones cardiovasculares, endocrinológicas, respiratorias y gastrointestinales.<sup>(40)</sup>.

El estado de hiperalgesia, generado por el trauma quirúrgico neuronal es un síntoma frecuente de muchas formas de dolor neuropático y postquirúrgico. La hiperalgesia representa no sólo un cambio sensorial cuantitativo sino también un cambio cualitativo en la naturaleza de las sensaciones evocadas por estimulación de tejidos periféricos.

Una parte de dicha alteración es debida a alteraciones en las propiedades de las aferentes primarias normales que permanecen entre las fibras aferentes dañadas cercanas. Sin embargo, se ha demostrado en pacientes con dolor neuropático que la hiperalgesia está mantenida por la actividad ectópica generada en los nervios dañados.

Por otra parte, el componente de la hiperalgesia conocido como alodinia, o dolor evocado por el tacto, está producido por variaciones en el procesamiento central de las señales generadas en mecanorreceptores de bajo umbral.

Todo esto indica que la hiperalgesia producida por lesiones de nervios periféricos depende fundamentalmente de alteraciones en el sistema nervioso central, iniciadas y mantenidas por actividad, ectópica o evocada, generada en las aferentes primarias dañadas.

La hiperalgesia producida por una lesión traumática o inflamatoria de la piel se desarrolla en dos zonas concéntricas: la zona que rodea inmediatamente a la lesión (hiperalgesia primaria) y la zona que se extiende más allá del punto de lesión abarcando áreas no afectadas por la lesión originante (hiperalgesia secundaria).

Existe una amplia evidencia experimental que demuestra que la hiperalgesia primaria se debe a la sensibilización de los nociceptores cutáneos (Meyer y cols., 1985). Sin embargo, la hiperalgesia secundaria es el resultado de un procesamiento central anómalo de las señales sensoriales generadas en mecanorreceptores de bajo umbral conectados a fibras aferentes gruesas de tipo Ab (La Motte, 1996)

Existen estrategias de manejo encaminadas a la prevención y terapéutica de este tipo de dolor, dentro de las cuales se encuentran y últimamente han sido estudiados los gabapentoides.

Las capacidades antinociceptivas de los gabapentoides fueron reconocidas en la mitad de la década de los 90; casi 10 años después de que ellos fueron aprobados para su empleo en epilepsia. (42).

No existe unanimidad respecto al empleo de estos agentes en todos los países, especialmente por fuera del manejo como anticonvulsivantes, trastorno de ansiedad generalizada y manejo de dolor crónico de tipo neuropático, ya sea neuropatía diabética periférica o neuralgia postherpética. (42).

Por tanto los empleos por fuera de estas categorías podrían ser considerados “off-label”, pero se ha aceptado como regular, su empleo en otras condiciones, como lo son el dolor neuropático de origen central (p ej. dolor central secundario a lesión de medula espinal) y como parte de analgesia multimodal en el perioperatorio.

Se han publicado a la fecha estudios prospectivos aleatorizados controlados, empleando gabapentina o pregabalina en múltiples escenarios clínicos de forma pre-operatoria, post-operatoria, de forma aislada o en conjunción con otros agentes.(43).

Es de recalcar que en el estado actual de la analgesia perioperatoria, la utilización de coadyuvantes en analgesia multimodal, es cada vez tema de mayor interés en el medio investigativo, es así como se publica una metanálisis en *ANESTHESIA & ANALGESIA* en 2007 (25), donde se evalúa la eficacia y seguridad del uso de gabapentinoides en dolor postoperatorio encontrando una reducción significativa en escala análoga del dolor y disminución de consumo de opioides en 20 - 62%.

Dosis de gabapentina de 1200 mg vía oral en mastectomía y en tiroidectomía, administrados 1 y 2 h preoperatoriamente, se han asociado a disminución en las puntuaciones de dolor postoperatorio y en el consumo total de opioides (20,21).

Esta disminución en el consumo de morfina conduce a una disminución en los efectos secundarios relacionados con el uso de opioides en el postoperatorio (22).

De igual manera su efecto analgésico puede ser visto semejante al evocado por COX-2 como el rofecoxib administrado de manera preoperatorio (23).El número de ensayos clínicos a la fecha prospectivos aleatorizados publicados en revistas indexadas, que evalúen el papel de la pregabalina en el escenario de dolor postoperatorio es muy limitado, pero los resultados encontrados son prometedores en términos de alivio del dolor, consumo de opioides y efectos secundarios al uso de estos. La dosis empleada en los mencionados estudios osciló entre 50 y 300 mg.

Dos ítems merecen mención específica en el uso de este tipo de medicamentos

- Los efectos antinociceptivos de ambos fármacos se ven potenciados de manera sinérgica cuando son administrados de forma simultánea agentes analgésicos que operan por diferentes vías, como lo son fármacos tipo inhibidores de la COX-2, rofecoxib y celecoxib, respectivamente. (42).
- El dolor generado por el movimiento, no es modulado de manera adecuada por opioides, solo por técnicas neuroaxiales o periféricas, pero no todos los pacientes son candidatos para este tipos de aproximaciones por múltiples razones. El dolor dinámico se ha relacionado directamente con complicaciones postoperatorias como lo son la presencia de atelectasias, y además su manejo es fundamental para poder comenzar una rehabilitación postoperatoria temprana. Los gabapentoides han demostrado ser eficaces en este aspecto. Por ejemplo, en Cirugía de Rodilla de tipo ligamento cruzado anterior el empleo de gabapentina ha generado una más rápida movilización, tanto de manera pasiva como activa (24).

A pesar de la evidencia existente, no existen en nuestro medio, publicaciones sobre el uso de gabapentinoides preoperatorios y la prevención del dolor postoperatorio, como alternativa coadyuvante en analgesia perioperatoria.

Se plantea entonces la posibilidad de la utilización de una dosis única de PREGABALINA, preoperatoria con el fin de disminuir la severidad del dolor postoperatorio, el consumo de opioides de rescate y los efectos adversos de estos.

De acuerdo al conocimiento de la farmacocinética y la farmacodinamia de la pregabalina, existen aspectos prometedores y ventajosos con respecto al gabapentin. Teniendo en cuenta esto, podemos decir que:

- La pregabalina tiende a tener hasta 6 veces más afinidad por el ligando específico de los canales de calcio en la unidad neuronal.(43).
- La pregabalina por su parte experimenta una farmacocinética lineal y por tanto no se altera su absorción con el incremento de la dosis. (43).
- Biodisponibilidad de la pregabalina por vía oral puede llegar a ser superior al 90% en individuos sanos. (43).
- La fijación a las proteínas plasmáticas es mínima, lo que concuerda con su ausencia de interacción farmacológica. (43).

- 90% es excretada sin cambios en la orina. (43).

Todo lo anterior provee a la pregabalina ventajas farmacocinéticas y farmacodinámicas que nos podría llevar a inferir que puede tener mejores ventajas en la prevención del dolor agudo postquirúrgico, con respecto al gabapentin, teniendo en cuenta que este, ya tiene evidencia clínica en la reducción del dolor postoperatorio.



## 5. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿La administración oral de una dosis única de pregabalina preoperatoria, es útil en la disminución de la intensidad del dolor posoperatorio, en pacientes sometidas a histerectomía abdominal total, en el Hospital Universitario San José de la ciudad de Popayán, durante el periodo enero a diciembre del 2010?

## 6. HIPOTESIS:

### 6.1 HIPOTESIS NULA

No existen diferencias significativas en cuanto a disminución de la intensidad de dolor postoperatorio en los pacientes en los cuales se administra una dosis preoperatoria de 150 mg de pregabalina con respecto a quienes no se les suministra

### 6.2 HIPOTESIS ALTERNA

Existen diferencias significativas en cuanto a disminución de la intensidad de dolor postoperatorio en los pacientes en los cuales se administra una dosis preoperatoria de 150 mg de pregabalina con respecto a quienes no se les suministra

## 7. ESTADO DEL ARTE

El manejo del dolor postoperatorio es una de las principales inquietudes en la práctica diaria de la anestesiología; Prácticamente, a diario, se publica en la literatura mundial nuevos avances en cuanto al conocimiento, fisiopatología y manejo del mismo.

Es así, como en los últimos años, el advenimiento de nuevas alternativas terapéuticas encaminadas a disminución del dolor, control de respuesta neuroendocrina y modulación de estados de hiperalgesia patológicos, se han ido abriendo camino a través de la evidencia científica nueva.

Por esto, se evidencian publicaciones recientes de fármacos novedosos, destinados en primera intención al manejo de convulsiones o de dolor neuropático, como es el caso de la pregabalina. (32).

Durante los dos últimos años, el auge de publicaciones relacionadas con este fármaco y dolor postoperatorio ha sido prometedor.

Publicaciones realizadas por el Dr Scott S. Reuben y Cols. (33) en el 2006 donde, se evidencia la importancia y la eficacia de la administración de 150 mg de pregablina preoperatoria en la disminución de dolor postoperatorio y consumo de opioides de rescate en cirugía tan dolorosa como la cirugía de columna.

Subsecuentemente, debido a los resultados obtenidos, prometedores en el control de dolor, se publica en 2008 en revista de tanta importancia clínica como *British Journal of Anaesthesia*, por el Dr Jokela y cols, la utilización de pregablina en cirugía ginecológica laparoscópica con resultados favorables con respecto a dolor postoperatorio, encontrándose diferencias significativas con con dosis de 150 mg al compararla con el placebo. (34).

Sin embargo, hay resultados contradictorios en trabajos similares, como el del Dr Michael J. Paech y cols, quienes utilizan la pregabalina en dosis menores de 100 mg, en cirugía ginecológica, ambulatoria, sin encontrar diferencias significativas con respecto al placebo. (35).

A pesar de todo y con los resultados contradictorios pero prometedores de la utilización de la pregabalina como coadyuvante en analgesia preventiva, se publica en 2008 un de los últimos trabajos relacionados, donde utilizan dosis preoperatorias de 600 mg de pregabalina, encontrando disminución

estadísticamente significativa con respecto a dolor y consumo de opioides de rescate, pero mayor sedación postoperatoria, como resultado adverso.<sup>(36)</sup>

Por esto existe gran entusiasmo y gran inquietud de continuar en la búsqueda de la dosis ideal y efectiva que demuestre ser consecuente en la modulación del dolor, como coadyuvante en analgesia preventiva.

## 8. MARCO TEORICO.

### 8.1 DOLOR

#### 8.1.1 DEFINICION DE DOLOR

El dolor, según la International Association for the Study of Pain (IASP), es definido como una experiencia sensorial o emocional desagradable, asociada a daño tisular real o potencial, o bien descrita en términos de tal daño.<sup>(45)</sup>

#### 8.1.2 DEFINICION DE DOLOR POSTOPERATORIO

Aunque el dolor postoperatorio es aquél que aparece como consecuencia del acto quirúrgico, el ámbito de actuación en el cual nos movemos es algo más amplio, y hemos de referirnos al dolor en el perioperatorio, entendido éste como aquel dolor presente en un paciente quirúrgico a causa de la enfermedad previa, del procedimiento quirúrgico, o de una combinación de ambos. <sup>(45)</sup>.

### 8.2 ANATOMIA DEL DOLOR

Nociceptores, axones neuronales o fibras nerviosas, soma o cuerpo de neuronas bipolares, ganglios nerviosos dorsales, médula espinal, neuronas de segundo orden, vías intraespinales, los centros bulbomesencefálicos y corticosubcorticales cerebrales.

La estimulación nociceptiva de un área cutánea provoca la aparición de potenciales de acción a nivel de los receptores periféricos. Posteriormente, estos potenciales se propagan a lo largo de las fibras aferentes que las conducen a la médula espinal. Después de varias estaciones aseguradas por las interneuronas o neuronas de segundo orden, el estímulo nociceptivo alcanza las vías intraespinales que las transmiten a diversas estructuras bulbomesencefálicas y corticosubcorticales cerebrales donde son analizadas e integradas. Durante todo el tracto nervioso, la información es modulada y ajustada, lo que permite a los individuos tener una percepción dolorosa muy elaborada de un fuerte impacto emocional. <sup>(45)</sup>.

El dolor es percibido por receptores especializados que están repartidos en toda la economía corporal denominados nociceptores. Los nociceptores son las terminaciones nerviosas libres - dendritas de los axones distales - de las neuronas bipolares. Estas neuronas tienen ubicado su cuerpo en el ganglio de la raíz dorsal de los nervios espinales y craneales ubicado por dentro del canal espinal pero por fuera del neuroeje. <sup>(45)</sup>.

Los nociceptores están ubicados en la piel y en los tejidos profundos, su densidad poblacional es mayor en la piel. Los campos receptivos de los nociceptores son múltiples puntos de menos de 1 mm<sup>2</sup> pero que se agrupan para inervar áreas que van hasta los 8 cm<sup>2</sup>.<sup>(45)</sup>.

Los nociceptores se clasifican de acuerdo al tipo de estímulo que identifican o al tipo de estímulo que son sensibles.

- Los nociceptores polimodales de fibra C: Se activan por una gran variedad de estímulos nocivos como calor o frío extremo, presión mecánica intensa y diversos productos químicos que producen dolor, se encuentran principalmente en las fibras C, y son los responsables de la percepción del 95% de la nocicepción. <sup>(45)</sup>.
- Mecano-nociceptores de fibra A $\delta$ : Responden únicamente a la estimulación mecánica intensa o pellizco.
- Termo-nociceptores: Responden específicamente a la estimulación térmica de gran intensidad.

Las fibras nerviosas que conducen los potenciales de acción se clasifican en no mielinizadas y mielinizadas. Las fibras no mielinizadas son las de conducción más lenta y son las encargadas de transmitir el impulso doloroso, estas fibras son las encargadas de transmitir el denominado “segundo dolor”, sordo en calidad, lento, persistente en el tiempo, mal localizado.<sup>(45)</sup>.

Las fibras no mielinizadas también se conocen como fibras tipo C. Estas fibras tienen los axones rodeados de una vaina de células achatadas que reposan sobre una membrana basal, la vaina de Schwann. La membrana basal está adherida íntimamente a la membrana plasmática de los axones: la unión de estas estructuras es llamada neurolema o vaina endoneural. Las fibras C pueden ser aferentes o eferentes. <sup>(45)</sup>.

Los estímulos dolorosos protopáticos utilizan estas fibras para alcanzar el asta posterior de la médula espinal. Entre el 60 y el 70% de las células de los ganglios de la raíz dorsal tienen axones con fibras A delta o fibras C. <sup>(45)</sup>.

Las fibras mielinizadas se dividen a su vez en varios grupos según la velocidad con la que transmiten los impulsos eléctricos. Las más veloces son las fibras A $\alpha$  que son encargadas de la propiocepción y la cinestesia y las más lentas son las A $\delta$  encargadas de la transmisión del denominado “primer dolor”, que a su vez genera un inmediato reflejo de retirada. Estas fibras tienen una envoltura

suplementaria, la vaina de mielina, que se interpone entre la vaina de Schwann (del cual deriva embriológicamente) y el neurolema.

Las fibras A $\delta$  mielinizadas y las fibras C no mielinizadas son las responsables de la transmisión de los estímulos dolorosos.

Una vez el mensaje doloroso alcanza a cualquiera de las fibras (A delta o C) éste viaja en sentido ortodrómico (de la periferia al neuroeje) hasta el soma de la neurona origen (la neurona bipolar que forma el ganglio de la raíz dorsal del nervio espinal o craneal) y de allí va hasta el asta dorsal de la médula espinal por medio de las prolongaciones dendríticas centrales de dicha neurona.<sup>(45)</sup>.

Al llegar al asta dorsal de la médula espinal ocurre la primera sinapsis, específicamente en las láminas I también llamada lámina marginal; la lámina II o sustancia gelatinosa, y las láminas III a V denominadas núcleo propio.

Dentro de las láminas del asta dorsal hay dos tipos de neuronas que reciben a los procesos dendríticos: las neuronas nociceptoras específicas y las neuronas de rango amplio y dinámico –RAD- (en inglés Wide Dynamic Range) que son fundamentales en el proceso de análisis y procesamiento de la información. Las neuronas RDA se decusan y van a formar el fascículo anterolateral (se llama anterolateral porque va por el segmento anterolateral de la sustancia blanca medular) que contiene a los tractos espinotalámico, espinorreticular y espinomescencefálico.

Estos tractos ascienden contralateralmente a través de la médula hasta llegar al tálamo, al sistema reticular y al mesencéfalo respectivamente. Una vez llegado el estímulo a los centros superiores ocurre una compleja dispersión de la información: los mensajes del tracto espinotalámico ascienden posteriormente hasta la corteza sensitiva postrolándica) y los tractos espinorreticular y espinomescencefálico hacen sinapsis más complejas y más numerosas con el hipotálamo, el sistema límbico, y otros centros subcorticales encargados de la vigilia y los mecanismos endógenos de analgesia.

### 8.3 FISILOGIA Y FISIOPATOLOGIA DEL DOLOR

Son la neuroplasticidad, neuromodulación y sensibilización y los fenómenos que ocurren en los diferentes niveles de articulación y conexión de las aferencias y eferencias para llevar la transmisión y emitir la respuesta dolorosa. Además de la adecuada estructura anatómica diseñada para la transmisión de señales aferentes y eferentes de los estímulos dolorosos la evolución dotó al organismo de

mecanismos flexibles, reguladores, moduladores e interrelacionados que permiten una adecuada elaboración de la información dolorosa y respuestas maduras y protectoras de la homeostasis corporal. (45).

La neuromodulación es la capacidad del sistema nervioso de amplificar o disminuir la intensidad de la transmisión nerviosa a los centros superiores según la intensidad de la señal, el ciclo de sueño - vigilia, la persistencia o no de inflamación, el estado anímico, etcétera. (45).

La neuroplasticidad es la capacidad del sistema nervioso central de cambiar su configuración y funcionalidad de acuerdo con las demandas del medio interno y externo.

La sensibilización es un fenómeno propio de los nociceptores y de las neuronas del asta dorsal de la médula espinal que consiste en 4 acontecimientos relacionados a saber: disminución del umbral de descarga (descargan más fácilmente), aumento en la intensidad de la descarga, disminución del período de latencia, descargas espontáneas.

La neuroplasticidad y la neuromodulación están presentes en todos los niveles como lo veremos adelante.

- Primer paso: La periferia.

Una vez ha ocurrido una lesión por un estímulo mecánico, químico ó térmico de suficiente intensidad que rompa la estructura de un nociceptor, éste se activa y comienza a enviar mensajes a los centros superiores.

Dicha activación es debida primariamente al daño celular. Una vez la célula ha perdido su integridad se produce la liberación del contenido intracelular, que a la postre va a sensibilizar a los nociceptores vecinos ya sea por la liberación al medio de sustancias de la inflamación o por la liberación de sustancias algógenas por parte de las terminaciones nerviosas mismas. (45).

La sensibilización inflamatoria ocurre porque el contenido intracelular es inmediatamente captado por los macrófagos tisulares locales y los elementos formes e informes de la sangre, que a su vez activan un sistema de amplificación humoral que genera un aumento en la adhesividad y capacidad de desgranulación de los neutrófilos, con un incremento local en los niveles de Interleucina 1 (IL-1) y Factor de Necrosis Tumoral, que a su vez potencian la expresión de la Interleucina 6 (IL-6) activando dos componentes sensibilizadores: Un componente simpático mediado por la dopamina y un componente eicosanoide regulado por la



ciclooxigenasa y la lipooxigenasa productoras de prostaglandinas y leucotrienos. Ambos componentes amplifican la inflamación y junto con el potasio, la serotonina, la bradicinina, la histamina y la Sustancia P liberados neurogénicamente por el nociceptor, generan la transducción química y eléctrica de la neurona nociceptiva y de las neuronas vecinas. (45).

Pero el panorama se complica aún más, ya que al mismo tiempo que las neuronas sensitivas transportan mensajes en forma ortodrómica (aférentes) a través de las fibras A delta y C; también transportan receptores para opioides endógenos en forma antidrómica que favorecen la analgesia, el efecto preponderante será aquel que sea más intenso y más persistente en el tiempo. Eso quiere decir que el sistema nervioso tiene la capacidad para amplificar o disminuir la intensidad de las señales aferentes dolorosas aún en la periferia, dependiendo de la intensidad del estímulo, de la persistencia del mismo y del estado del medio ambiente humoral local. (45).

La activación y la sensibilización del nociceptor directamente por alteraciones estructurales (por ejemplo disrupción celular) se denominan hiperalgesia primaria; y la sensibilización y activación de los nociceptores vecinos por la liberación de sustancias algógenas por parte de las terminaciones nerviosas se denominan hiperalgesia secundaria. (45).

- Segundo paso: El asta dorsal de la Médula Espinal

Una vez la señal dolorosa alcanza el asta dorsal de la médula, la modulación se torna más manifiesta. A medida que las señales comienzan a ingresar se liberan neurotransmisores excitatorios a partir de las terminales centrales de las células nociceptivas como la Sustancia P, la Neuroquinina A (llamadas también taquicininas) y el Glutamato, que estimulan directamente a los dos tipos de neuronas sensibles al dolor existentes en el asta dorsal por medio de receptores específicos para cada una de ellas, aumentando los niveles de calcio intracelular.

Los opioides endógenos y exógenos actúan reduciendo la liberación de dichos neurotransmisores a nivel presináptico, e hiperpolarizando las membranas de las neuronas postsinápticas dificultando su despolarización. (45).

En conclusión: el asta dorsal del cordón espinal funciona como una compleja estación neuronal de relevo, es un sistema de integración en donde los impulsos sensoriales son filtrados, atenuados o amplificados antes de que sean enviados a otros segmentos espinales o la corteza. (45).

- Tercer paso: Vías ascendentes medulares

Existen por lo menos 5 vías que llevan la información nociceptiva de la médula espinal a los centros superiores.

El más importante es el haz espinotalámico lateral que viaja por el cuadrante anterolateral y contralateral de la médula. Los cuerpos celulares de las fibras que forman dichos haces se encuentran en las láminas I a VIII del asta dorsal, y sus axones cruzan la línea media dos segmentos por encima y por debajo de su origen. Las fibras originadas en las láminas I a V ascienden como el haz espinotalámico lateral y terminan en el núcleo ventral posterolateral del tálamo y de allí se proyectan a la corteza somatosensitiva, este tracto es por excelencia el encargado de transmitir los impulsos específicos de la nocicepción.<sup>(45)</sup>

Las fibras originadas en las láminas VI a VIII ascienden a través del tracto espinoreticular que hace conexiones en la sustancia reticular de la médula, la protuberancia, el diencefalo, la sustancia gris periacueductal y el hipotálamo, y es el encargado de los reflejos defensivos ante la nocicepción ya que es la unión directa entre el asta dorsal y los centros de la vigilia. <sup>(45)</sup>.

Las fibras del tracto espinomesencefálico van cercanas al tracto espinoreticular se originan también en las láminas I a V y terminan en los núcleos del diencefalo y en la sustancia gris periacueductal, es muy posible que este tracto active el sistema de inhibición descendente que se inicia en la sustancia gris periacueductal. <sup>(45)</sup>.

Las fibras de la columna dorsal ascienden a núcleos del bulbo raquídeo y de allí van a los núcleos posteriores del tálamo dando información que discrimina y localiza el dolor. El sistema ascendente propioespinal multisináptico consiste en conexiones interneuronales multisinápticas que ascienden alrededor del centro del cordón medular y son capaces de transportar información dolorosa. <sup>(45)</sup>.

En conclusión: el tracto Neoespinotalámico transporta impulsos nociceptivos discretos y localizados más rápidamente (es oligosináptico), mientras el tracto Paleoespinotalámico por sus múltiples proyecciones (es polisináptico) provoca la defensa del organismo entero ante el daño tisular activando reflejos neuroendocrinos, emocionales y autonómicos ante el dolor. <sup>(45)</sup>.

- Cuarto paso: Vías supraespinales

Acá se incluyen las conexiones al hipotálamo, los centros reticulares del tallo cerebral, los centros de control autónomo, y el sistema límbico, fundamentales en

las reacciones neuroendocrinas, autonómicas y emocionales. También se encuentran las conexiones a la sustancia gris periacueductal, centro indispensable en la inhibición de las vías dolorosas ascendentes. (45).

- Quinto paso: El Tálamo

La principal función del tálamo es la de recibir toda la información nociceptiva y distribuirla a la corteza cerebral y los centros subcorticales, adonde se generarán todas las respuestas apropiadas o inapropiadas por parte del organismo. (45).

- Sexto paso: La Corteza Cerebral

Capta las aferencias sensoriales en las áreas somatosensoriales primaria y secundaria, en donde además de hacerse consciente la nocicepción y de transformarse en verdadero dolor, también se generan impulsos excitatorios descendentes al núcleo magno del rafe medio y la sustancia gris periacueductal que como lo hemos dicho anteriormente inhiben el ascenso de impulsos nociceptivos a los centros superiores. (45).

- Séptimo paso: Vías descendentes de la Modulación Dolorosa

Desde principios de siglo se conoce la capacidad del sistema nervioso central de regularse a sí mismo. Existen sistemas de control descendente que se originan en la corteza somatosensorial a través de fibras corticoespinales que terminan en las láminas I y II del asta dorsal de la médula espinal, ejerciendo control directo sobre las células de dichas láminas. (45).

Estas fibras descendentes realzan la función inhibitoria de otros sistemas descendentes como el que se origina en la sustancia gris periacueductal y periventricular y que funciona por medio de neurotransmisores como la noradrenalina, la serotonina, las endorfinas y las encefalinas, que en últimas actúan entorpeciendo la transmisión sináptica entre la primera y la segunda neurona de la vía nociceptiva. (45).

#### 8.4 CONSECUENCIAS DEL DOLOR:

La mayoría de los estudios que se ocupan de éste aspecto han sido llevado a cabo durante los episodios de dolor agudo, especialmente postoperatorio, o postraumático; sin embargo los conocimientos acerca de las consecuencias del dolor de origen maligno o del dolor crónico cada vez son mayores, e involucran especialmente el área socioafectiva, motivacional y psicológica; estos aspectos no dejan de ser muy importantes pero no están al alcance de este capítulo. Nos

enfocaremos especialmente en las alteraciones funcionales y anatómicas evocadas. (45).

Aunque no se ha definido con precisión el factor que despierta la respuesta global del organismo ante el trauma en forma primaria, éste se encuentra entre los siguientes: la liberación del contenido intracelular, la nocicepción, la hipovolemia, la hipotermia y la ansiedad. Todas ellas inician dentro del organismo la serie de eventos que vamos a describir a continuación; afortunadamente se puede actuar sobre la mayoría de los factores regulando su intensidad y por lo tanto disminuyendo sus consecuencias. (45).

En general todo paciente que siente dolor (especialmente dolor agudo) desencadena en su organismo una compleja respuesta que abarca múltiples sistemas orgánicos, y que en general, si no es modulada adecuadamente puede resultar deletérea como veremos a continuación.

- El incremento en la actividad hipotalámica genera un tono simpático incrementado, tanto a nivel segmentario (con la noradrenalina), como a nivel de la médula suprarrenal (con la adrenalina y la noradrenalina), que se traducen en vasoconstricción de la piel, del lecho esplácnico y en general de todos los órganos “no prioritarios”, lo que a su vez conlleva a un aumento en la resistencia vascular periférica y a una disminución en la capacitancia venosa. (45).
- Esto genera un incremento en el volumen latido y en la frecuencia cardíaca que lleva lógicamente a un aumento del gasto cardíaco y por ende a un incremento en el consumo de oxígeno miocárdico. (45).
- La vasoconstricción también es causante de un incremento en la presión arterial con el consecuente incremento en el trabajo miocárdico. (45).
- Se incrementa la tasa metabólica y el consumo de oxígeno.
- El aumento del tono simpático se acompaña de una disminución en el influjo parasimpático a las vísceras intestinales lo que disminuye su tono intrínseco, causando un enlentecimiento del vaciamiento gástrico y del peristaltismo que puede llegar hasta el íleo. (45).
- También hay disminución en el tono y la peristalsis en el tracto urinario causando retención urinaria.

- Como una respuesta completamente fisiológica, el organismo inmoviliza el sitio generador de dolor en forma refleja por medio del aumento del tono muscular que puede incluso llegar al espasmo muscular reflejo; esto debido a que los incrementos de glutamato a nivel del asta dorsal de la médula espinal generan importantes aumentos de calcio a nivel segmentario que crean despolarizaciones sostenidas en las neuronas motoras del asta ventral. (45).

A nivel del tórax y del abdomen esto se traduce en una marcada disminución de la distensibilidad de la pared torácica y en un aumento exagerado de la presión intraabdominal, que a su vez lleva a que los volúmenes pulmonares disminuyan marcadamente, originando un cortocircuito intrapulmonar (es decir, incrementando el mezclado venoso en la circulación sistémica), y una disminución en la capacidad para toser y hacer inspiraciones profundas que impiden la adecuada movilización de las secreciones que a la postre se transformarán en tapones mucosos favoreciendo la colonización bacteriana posterior. (45).

- La respuesta neuroendocrina al dolor agudo y al trauma es una de las consecuencias más estudiadas y también una de las que más se puede modular o regular por medio de un adecuado manejo del dolor, la nutrición, la temperatura y el estado hemodinámico. (45).

Además del aumento en los niveles circulantes de catecolaminas, también observamos un incremento en las hormonas favorecedoras el catabolismo como son la corticotropina, el cortisol, la hormona antidiurética, el AMP cíclico, el eje renina - angiotensina - aldosterona, el glucagón y la interleucina I; y disminución en los niveles de hormonas anabólicas tales como la insulina y la testosterona. (45).

- Como consecuencia de los cambios neuroendocrinos el metabolismo se modifica sustancialmente y es así como la epinefrina y el glucagón llevan a hiperglicemia e intolerancia a la glucosa; se genera además resistencia a la acción de la insulina debido a que el gran incremento en la glucogénesis hepática lleva a un aumento en los niveles de hormona del crecimiento, cortisol, ácidos grasos libres, epinefrina y glucagón. (45).
- Cómo si fuera poco, el aumento en la liberación de éstas hormonas incrementa la gluconeogénesis para garantizar la existencia de una cantidad adecuada de un combustible de fácil utilización (la glucosa). La gluconeogénesis se sucede a partir de un incremento en el catabolismo muscular el cual provee

aminoácidos gluconeogénicos (p.e. la alanina) gracias a los aumentos en el cortisol, epinefrina, glucagón e interleucina 1. Con las grasas ocurre otro tanto, ya que hay un incremento en la lipólisis y la oxidación de la grasa corporal causantes del incremento en los ácidos grasos libres que también serán utilizados como sustratos gluconeogénicos.

- Otro aspecto muy importante en la respuesta orgánica ante el trauma y el dolor es el que tiene que ver con los líquidos y los electrolitos. La retención de agua y sodio y el incremento en la excreción de potasio son una constante debido a la presencia de hormonas como la aldosterona, el cortisol y la hormona antidiurética. (45).
- El volumen extracelular funcional disminuye en un principio, ocurriendo inicialmente una autotransfusión del líquido del intersticio al espacio intravascular y posteriormente un severo incremento en el volumen intersticial responsable de importantes estados edematosos que pueden llegar a ser clínicamente importantes (afortunadamente, dicho edema se resolverá en cuestión de pocos días si el paciente evoluciona en forma adecuada y no hay presencia de infección).
- Existen otras respuestas del aparato respiratorio tales como hiperventilación debido a la estimulación suprasegmentaria del centro respiratorio, la cual intenta disminuir los efectos de la tendencia a la hipoventilación generada por el espasmo muscular reflejo generado por el dolor, lo que al final clínicamente producirá una respiración rápida y superficial, favorecedora de la presencia de atelectasias y consecuentemente hipoxemia.
- En los niveles más altos del sistema nervioso, las disfunciones son más sutiles, pero no por eso menos importantes. La ansiedad y el temor generados incrementan la respuesta hipotalámica causando una retroalimentación positiva en el ya incrementado tono simpático; como si fuera poco la cognición y el juicio se alteran (en forma más evidente en los grupos de mayor edad), y ni que decir de los patrones del sueño y de los sueños (son muy frecuentes las pesadillas), y la alimentación.
- La inmovilidad por el dolor, genera estados de disminución de la velocidad del flujo sanguíneo especialmente en la pelvis y los miembros inferiores lo que asociado al incremento en la viscosidad sanguínea y en la agregación plaquetaria favorecen la presentación de fenómenos tromboembólicos.

- Actualmente se investigan los posibles efectos del dolor en la esfera inmune y en la memoria genética. Cuando los estados dolorosos son persistentes se desencadenan en el sistema nervioso central mensajes genéticamente mediados que cambiarán en forma permanente el medio intracelular y se inducirá una síntesis de proteínas y polipéptidos productores de excitotoxicidad que harán el manejo mucho más complejo, caro y prolongado y en otras oportunidades, inútil, originando lo que se ha designado cronificación del dolor.

## 8.5 CLASIFICACION DEL DOLOR

- **DOLOR AGUDO**

Es la señal de alarma del organismo agredido y una vez ha cumplido su misión se transforma en algo inútil y destructivo, si no es aliviado.

El dolor no guarda ninguna relación cuantitativa con la lesión tisular que lo provoca, pero alerta al paciente cuando su tolerancia al dolor ha sido alcanzada, induciéndole a solicitar ayuda médica, sirviendo al médico como orientación diagnóstica y terapéutica. El dolor agudo produce una serie de efectos indeseables, como consecuencia de la llegada del estímulo doloroso a distintos niveles del SNC. Su duración es corta, bien localizado, se acompaña de ansiedad y de signos físicos autonómicos (taquicardia, hipertensión, taquipnea, íleo, náuseas, vómitos, sudoración, palidez, entre otros). Puede ser superficial (piel y mucosas), profundo (músculos, huesos, articulaciones, ligamentos) y visceral. (45).

El dolor superficial y profundo es transmitido por nervios somáticos (fibras A delta y C), mientras que el visceral lo es por fibras A delta y C que acompañan a las vías simpáticas, parasimpáticas y nervio frénico. (45).

Según su etiología, el dolor agudo puede ser: Médico, Postquirúrgico o postraumático y obstétrico.

- **DOLOR CRONICO BENIGNO**

Se acepta que el dolor crónico es aquel que persiste mucho más que el tiempo de curación previsto, no habiéndose resuelto con los tratamientos efectuados cuando se tiene una expectativa de que ésto ocurra. También se define como el dolor que dura más de 3 a 6 meses, aún habiéndose realizado los tratamientos adecuados. Cuando el dolor crónico no está asociado con el cáncer o SIDA se denomina Dolor Crónico Benigno. (45).

No responde al tratamiento de una causa específica y no hay signos de actividad del Sistema Nervioso Autonómico. Se asocia con cambios de la personalidad y depresión (tristeza, pérdida de peso, insomnio, desesperanza), convirtiéndose el

dolor —no ya en un síntoma como en el caso del dolor agudo— sino en una enfermedad. En la mayoría de los casos se requiere un enfoque terapéutico pluridisciplinar. (45).

- DOLOR CRÓNICO MALIGNO

El dolor producido en el paciente oncológico constituye una verdadera urgencia que debe tratarse de inmediato y en el que están representados todos los tipos de dolor posibles. Puede ser un dolor continuo y constante, si bien no es infrecuente que aparezcan períodos de agudización en relación con la expansión del proceso tumoral. El dolor puede estar causado por múltiples mecanismos: relacionado con el propio tumor y sus metástasis, relacionado con los tratamientos efectuados o sin relación con la enfermedad de base o su terapéutica. Entre los síndromes dolorosos más frecuentes en pacientes oncológicos están: el dolor por invasión ósea (como lesión primitiva o metastásica), dolor neuropático (por compresión nerviosa) y dolor visceral. (45).

El dolor del cáncer estará además agravado por una serie de factores como: insomnio, fatiga, anorexia, miedo a la muerte, rabia, tristeza, depresión, aislamiento.

- DOLOR SOMÁTICO

Es un dolor que procede de estímulos somáticos superficiales o profundos que resulta de activación de nociceptores y es transmitido por los nervios somáticos.

Es aquel que aparece cuando un estímulo potencialmente dañino para la integridad física excita los receptores nociceptivos. Estrictamente, debiera incluir el dolor originado en cualquier parte del cuerpo que no sean nervios o sistema nervioso central; sin embargo, frecuentemente se habla de dolor somático propiamente tal cuando los receptores están en la piel, músculos o articulaciones, y de dolor visceral cuando los receptores activados por el estímulo están en una víscera. (45).

El dolor somático es habitualmente bien localizado y el paciente no tiene grandes dificultades en describirlo. El dolor visceral, en cambio, es frecuentemente menos localizado y puede ser referido aun área cutánea que tiene la misma inervación.

Por ejemplo, el estímulo de receptores en el miocardio activa aferentes viscerales que terminan en los cuatro primeros segmentos medulares torácicos; esta información converge sobre la misma neurona que recibe los estímulos cutáneos,



por lo que el dolor es referido muchas veces al hombro y brazo izquierdos. La activación crónica de estos elementos puede evocar dolor referido, efectos simpáticos locales, contracciones musculares segmentarias y cambios posturales.

- DOLOR VISCERAL

El dolor visceral es un dolor sordo, difuso y mal localizado, cuyo punto de partida son las vísceras huecas o parenquimatosas. Generalmente, es referido a un área de la superficie corporal, siendo acompañado frecuentemente por una intensa respuesta refleja motora y autonómica. (45).

A nivel visceral, los estímulos que producen dolor son: espasmo del músculo liso (vísceras huecas), distensión, isquemia, inflamación, estímulos químicos y tracción, compresión o estiramientos de los mesos.

- DOLOR NEUROPATICO

Es el que resulta de lesiones o alteraciones crónicas en vías nerviosas periféricas o centrales. Puede desarrollarse y persistir en ausencia de un estímulo nocivo evidente. El paciente frecuentemente usa términos poco usuales para describirlo, por ser una experiencia nueva. Los síntomas pueden ser focales o más generalizados. Característicamente, el síntoma se presenta como una sensación basal dolorosa o quemante (disestesia), con hiperalgesia (respuesta exagerada) o percepción de un estímulo cualquiera como doloroso (alodinia). Estos términos se agrupan en el de hiperpatía y son característicos de una hipersensibilidad alterada. Las diferencias entre el dolor somático y el neuropático aparecen resumidas. (45).

- DOLOR PSICOGENO

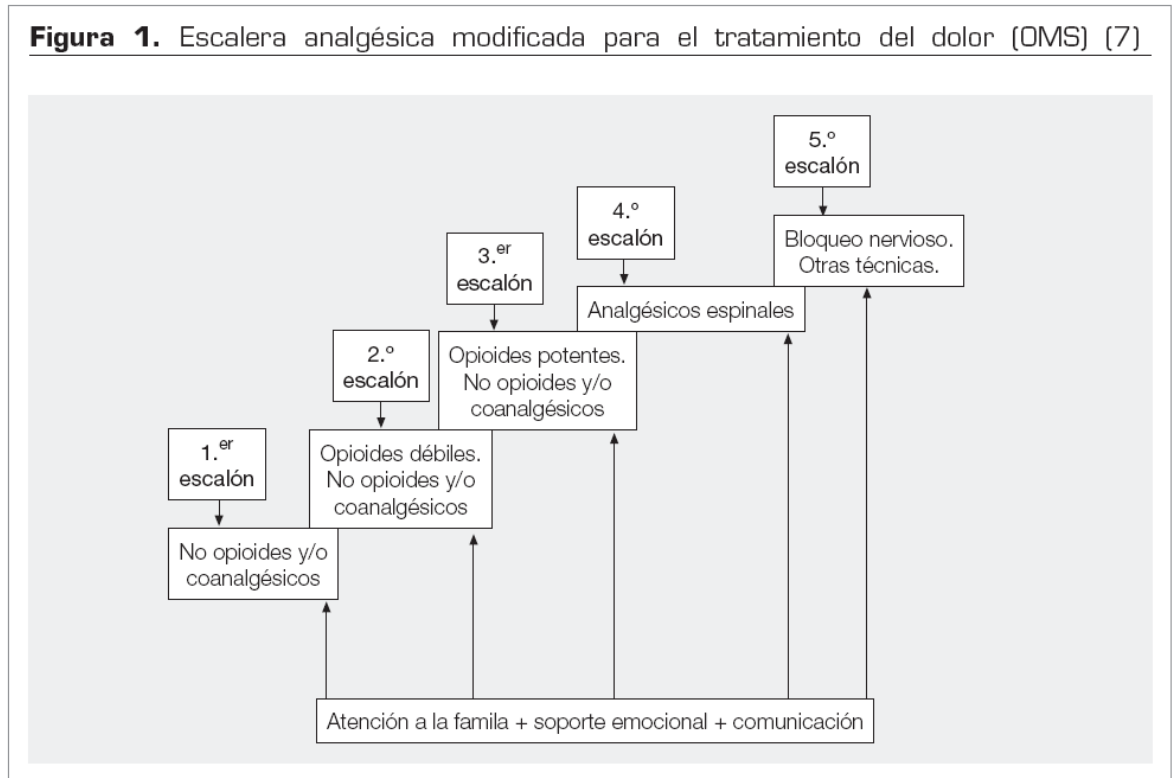
Ocurre cuando el paciente describe problemas psicológicos como ansiedad o depresión en términos de daño tisular, verbalmente o a través de su comportamiento. Si bien el daño puede o pudo existir, el problema central es la amplificación y distorsión de esos impulsos periféricos por el estado psicológico.

## 8.6 FARMACOLOGIA DEL DOLOR

La escalera analgésica de la OMS es el método de selección de fármacos más utilizado. Nos indica cómo emplear los analgésicos de manera secuencial, de forma que si el dolor no se controla con los fármacos del primer escalón, subiríamos al siguiente, y así sucesivamente. (45).

En el diseño inicial consta de tres peldaños y la vía de administración es la oral. Actualmente, con la aparición de nuevos fármacos y la adquisición de nuevos conocimientos sobre vías de administración y técnicas quirúrgicas, está sufriendo algunas modificaciones

**Figura 1.** Escalera analgésica modificada para el tratamiento del dolor (OMS) (7)



En el manejo actual del dolor se viene imponiendo el concepto de manejo multimodal que incluye: (45).

- Analgesia preventiva
- Bloqueos de campo
- Bloqueos regionales
- Anestesia conductiva en el trans y postoperatorio
- Los fármacos sistémicos.
- Los métodos no farmacológicos.

### 8.6.1 ANALGESIA PREVENTIVA

Ha sido difícil demostrar su eficacia en prevenir cuadros dolorosos crónicos. En principio lo que se busca evitar es la sensibilización tanto de los nociceptores en la periferia, como de las neuronas del asta dorsal de la médula espinal; de esta

forma se impide la inducción de la respuesta genética y la síntesis de mediadores de la transmisión dolorosa, lo mismo que la excitotoxicidad (mediada por el Glutamato); desafortunadamente una vez el nociceptor ha sido estimulado seguirá disparando aún después de cicatrizada la herida, lo que quiere decir que un bloqueo debería permanecer durante todo este tiempo para evitar que los impulsos ingresasen al SNC y sensibilizasen a las segundas neuronas –difícil de hacer en la práctica. (45).

La analgesia preventiva se basa en la infiltración pre-incisional de la herida quirúrgica o la colocación de anestesia conductiva para los procedimientos en donde ésta es factible. Las posibles desventajas de éste método incluyen: Primero, Muchos cirujanos dicen que la infiltración local de la herida aumenta la incidencia de hematomas e infecciones en la misma; en estudios controlados esto no se ha podido demostrar. Segundo, algunos paciente son reacios a las anestésias regionales (bloqueos) o conductivas (anestésias espinal o peridural). (45).

Ante los obstáculos que se presentan para prevenir la sensibilización central, ahora hablamos más bien de analgesia anticipada, concepto éste que tiene que ver más con la farmacocinética de los analgésicos y de tener niveles adecuados de analgésicos en el momento en que se necesitan (es decir, al finalizar la anestesia general, conductiva o local), colocándolos antes de que se inicie la percepción del dolor, muy al comienzo de un procedimiento quirúrgico, o en la premedicación. (45).

### 8.6.2 BLOQUEOS DE CAMPO

Desde que sea posible y de acuerdo con el cirujano, todo paciente sería candidato, ya hemos nombrado sus desventajas y sus ventajas hay que agregar que disminuye las necesidades de anestésicos en el transoperatorio y de analgésicos opioides y analgésicos no esteroideos (AINEs) en el postoperatorio.

### 8.6.3 BLOQUEOS REGIONALES

Los bloqueos de miembro superior e inferior carecen de las posibles desventajas de los hematomas e infecciones en las heridas quirúrgicas; las mayores desventajas serían la aversión de los pacientes a las punciones y el posible traumatismo a las estructuras nerviosas. Además de las ventajas anotadas con anterioridad esta la de generar bloqueo del influjo simpático a las extremidades, permitiendo un adecuado flujo sanguíneo a las mismas, evitando fenómenos tromboembólicos, e impidiendo la sensibilización por aminas simpáticas de los nociceptores. Su duración de acción es mucho mayor que la de los bloqueos de campo.

#### 8.6.4 ANESTESIAS REGIONALES EN EL TRANSOPERATORIO Y EL POSTOPERATORIO

Las anestias conductivas solas o combinadas con anestesia general son una de las opciones más en boga en estos momentos, poseen desventajas que hacen que solo sean manejadas por anesthesiólogos, entre las que podemos citar la inestabilidad hemodinámica debida especialmente a la disminuci3n del influjo simpático a una gran porci3n de la economía corporal, la pericia y el entrenamiento necesarios para su colocaci3n, el bloqueo motor y sensitivo, y las posibles complicaciones asociadas con la técnica (45).

Dentro de las ventajas además de las que se citaron en un comienzo está el hecho de que se puedan dejar catéteres a nivel peridural por donde se pueden infundir ya sea en forma de bolos, a demanda, o a permanencia anestésicos locales de larga duraci3n a bajas concentraciones y analgésicos opioides cuya potencia es extraordinaria cuando se aplican en el neuroeje. (45).

Los opioides aplicados a nivel peridural producen analgesia en reposo de altísima calidad, gran duraci3n y su acci3n se magnifica cuando se mezclan con anestésicos locales, pero producen fenómenos indeseables y peligrosos que hacen que solo puedan ser utilizados en pacientes seleccionados y que puedan ser sometidos a estrecha vigilancia; entre dichos fenómenos podemos citar la depresi3n respiratoria, la sedaci3n, las nauseas, el v3mito, la retenci3n urinaria, prurito, en ocasiones la reactivaci3n de las lesiones herpéticas, y cuadros de vértigo; la mayoría de estas reacciones se pueden revertir con un antagonista de los opioides, y en el caso de la depresi3n respiratoria con las maniobras básicas de la reanimaci3n; pero en general deben ser de manejo especializado.

El uso de anestésicos locales a bajas diluciones no solo potencia el efecto de los opioides sino que hace que se disminuyan sus dosis y brindan un adecuado control del dolor dinámico o incidental( es decir, el que se genera solo con el movimiento, la tos o la respiraci3n profunda).

El dolor posquirúrgico es un ejemplo de una condici3n clínica en la cual distintas sensaciones pueden ser adscritas ya sea a la actividad de las fibras A delta(primer dolor) o a las fibras C (segundo dolor), ya que una incisi3n puede activar ambos tipos de fibras; pero las aferentes A delta (primer dolor) rápidamente dejan de disparar mientras que las fibras C (segundo dolor)lo siguen haciendo en forma continua; sin embargo, si el sitio de la herida es vuelto a estimular (tos, v3mito) las fibras A delta se reactivan y el dolor se incrementa. Los opioides no tienen acci3n sobre el dolor incidental ya que sus receptores solo se encuentran en las fibras C, en la práctica solo los anestésicos locales pueden cumplir este papel.

### 8.6.5 FÁRMACOS SISTÉMICOS

Existen múltiples vías de administración y esquemas de uso, pero siempre debemos tener en cuenta algunas consideraciones y recomendaciones cuando se utilizan en el postoperatorio:<sup>(44)</sup>.

- Todos los fármacos se deben administrar a intervalos de tiempo regulares y no se debe esperar a que el paciente tenga dolor para administrar el analgésico, ya que el efecto se obtiene más tardíamente y es de menor calidad. <sup>(44)</sup>.
- La infusión continua hace que los niveles sanguíneos de los fármacos sean más estables pero tiene una desventaja y es que hay momentos en que el dolor aumenta su intensidad (p.e. al cambiar de posición, al toser, al respirar profundamente) y el esquema fijo de infusión o de dosificación en bolos no puede abatir dichos incrementos en la intensidad. <sup>(44)</sup>.
- El novedoso esquema de Analgesia Controlada por el Paciente (ver adelante) provee unos niveles basales en sangre adecuados para el manejo del dolor en reposo, pero tiene la gran ventaja de que el paciente puede administrarse bolos adicionales según los requerimientos que le imponga el movimiento y las situaciones especiales. <sup>(44)</sup>.
- Para los AINEs las mejores vías de administración son la intravenosa lenta (recomendamos diluir la dosis en un buretrol y colocarlo en goteo lento) y la vía intramuscular, son mal tolerados por vía subcutánea.
- Los opioides en cambio son bien Tolerados por vía subcutánea; aunque también lo son por vía intramuscular e intravenosa. No recomendamos los bolos de opioides por vía venosa son seguros por vía venosa pero únicamente por medio de infusiones controladas a través bombas infusoras o bombas de PCA (Analgesia Controlada por el Paciente).

Para tener una idea de la efectividad de los diferentes analgésicos utilizados a continuación se muestra una tabla basada en la evidencia actual del uso de dichos fármacos:

**Tabla 1: The Oxford league table of analgesic efficacy (commonly used and newer analgesic doses)**

**The 2007 Oxford league table of analgesic efficacy  
(at least 3 trials or 200 patients)**

**Número necesario a tratar fue calculado por la proporción de pacientes que disminuyen el dolor en un 50% a las 4 -6 horas de administración, comparado con placebo, en estudios randomizados doble ciego dosis única**

<b>Analgésico y dosis (mg)</b>	<b>Numero de pacientes en comparacion</b>	<b>Porcentaje con disminución del 50% del dolor</b>	<b>NNT</b>	<b>Rango minimo intervalo de confianza</b>	<b>Rango máximo intervalo de confianza</b>
Etoricoxib 180/240	248	77	1.5	1.3	1.7
Etoricoxib 120	500	70	1.6	1.5	1.8
Diclofenac 100	545	69	1.8	1.6	2.1
Celecoxib 400	298	52	2.1	1.8	2.5
Paracetamol 1000 + Codeine 60	197	57	2.2	1.7	2.9
Rofecoxib 50	675	54	2.3	2.0	2.6
Aspirin 1200	279	61	2.4	1.9	3.2
Ibuprofen 400	5456	55	2.5	2.4	2.7
Oxycodone IR 10 + Paracetamol 650	315	66	2.6	2.0	3.5
Diclofenac 25	502	53	2.6	2.2	3.3
Ketorolac 10	790	50	2.6	2.3	3.1
Naproxen 400/440	197	51	2.7	2.1	4.0
Piroxicam 20	280	63	2.7	2.1	3.8
Lumiracoxib 400	370	48	2.7	2.2	3.5

Naproxen 500/550	784	52	2.7	2.3	3.3
Diclofenac 50	1296	57	2.7	2.4	3.1
Ibuprofen 200	3248	48	2.7	2.5	2.9
Pethidine 100 (intramuscular)	364	54	2.9	2.3	3.9
Tramadol 150	561	48	2.9	2.4	3.6
Morphine 10 (intramuscular)	946	50	2.9	2.6	3.6
Naproxen 200/220	202	45	3.4	2.4	5.8
Ketorolac 30 (intramuscular)	359	53	3.4	2.5	4.9
Paracetamol 500	561	61	3.5	2.2	13.3
Celecoxib 200	805	40	3.5	2.9	4.4
Ibuprofen 100	495	36	3.7	2.9	4.9
Paracetamol 1000	2759	46	3.8	3.4	4.4
Paracetamol 600/650 + Codeine 60	1123	42	4.2	3.4	5.3
Paracetamol 650 + Dextropropoxyphene (65 mg hydrochloride or 100 mg napsylate)	963	38	4.4	3.5	5.6
Aspirin 600/650	5061	38	4.4	4.0	4.9
Paracetamol 600/650	1886	38	4.6	3.9	5.5

Ibuprofen 50	316	32	4.7	3.3	8.0
Tramadol 100	882	30	4.8	3.8	6.1
Tramadol 75	563	32	5.3	3.9	8.2
Aspirin 650 + Codeine 60	598	25	5.3	4.1	7.4
Paracetamol 300 + Codeine 30	379	26	5.7	4.0	9.8
Tramadol 50	770	19	8.3	6.0	13.0
Codeine 60	1305	15	16.7	11.0	48.0
Placebo	>10,000	18	N/A	N/A	N/A

## 8.7 PREGABALINA

### 8.7.1 FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA DE LA PREGABALINA

Estructuralmente es visto como análogos del neurotransmisor GABA (ácido gaba amino butírico) mimificando sus efectos, pero es interesante que la pregabalina se unen a los receptores GABAA o al GABAB; además los efectos antinociceptivos en modelos de dolor neuropático no son revertidos con la administración de antagonistas de los receptores GABAA / GABAB.<sup>(31)</sup>

Al igual que la gabapentina, la PGB no actúa a nivel de receptores gabaérgicos. Se une a la subunidad auxiliar (proteína  $\alpha 2-d$ ) de los canales de calcio dependientes de voltaje de las neuronas presinápticas, disminuyendo la entrada de calcio en las terminaciones nerviosas y la liberación de neurotransmisores excitadores (glutamato, noradrenalina, sustancia P). <sup>(31)</sup>

Al actuar sólo en las neuronas hiperexcitadas, la PGB es considerada como un neuromodulador en las áreas cerebrales como el neocórtex, hipocampo y amígdala. <sup>(31)</sup>

Se absorbe rápidamente cuando se administra en ayunas, su biodisponibilidad oral es > 90%. La administración junto con alimentos no tiene un efecto clínicamente significativo sobre su grado de absorción. No se une a las proteínas y



se elimina principalmente en un 90%, mediante excreción renal como fármaco inalterado. Su semivida de eliminación es de 6,3 horas. (31).

Las interacciones medicamentosas son mínimas y solo se destaca la disminución en la depuración cuando son empleados fármacos anti-2 y una disminución en la absorción cuando es utilizada simultáneamente con antiácidos orales.

## 8.7.2 SEGURIDAD

- EFECTOS ADVERSOS

En los estudios controlados, se ha obtenido una tasa de abandonos por efectos adversos del 13% con PGB frente al 7% con placebo. Los más frecuentes son mareos y somnolencia (20-50% a las dosis habituales de 300-600 mg/d). Con menor frecuencia aunque importantes, también produce edema periférico, ataxia, temblor, sequedad de boca, vértigo, visión borrosa, estreñimiento, aumento de apetito y de peso y disfunción eréctil. (31).

- PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES

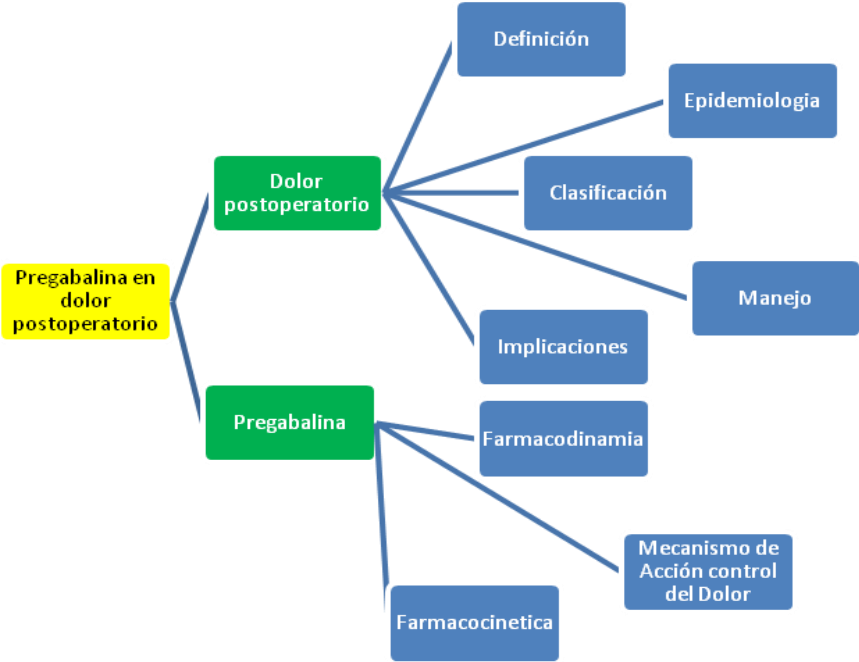
Está contraindicada en el embarazo (salvo que sea estrictamente necesario) y la lactancia. Debido al mareo y sueño que produce, en ancianos puede existir un mayor riesgo de caídas.

También hay mayor riesgo de accidentes en personas que conducen maquinaria. Se ha observado la aparición de un síndrome de retirada al interrumpir el tratamiento con PGB (ansiedad, depresión, insomnio, dolor de cabeza, diarrea..),por lo que deberá suprimirse de manera gradual. (31).

- POSOLOGIA

El rango de dosis es de 150 a 600 mg al día en 1-3 tomas. Los ancianos pueden requerir una reducción de la dosis acorde a la disminución de su función renal. En pacientes con depuración de creatinina <60 ml/min, la dosis no podrá sobrepasar los 300 mg/día. (31).

8.8 FLUJOGRAMA MARCO TEORICO



## 9. METODOLOGIA DE LA BUSQUEDA

Se utilizan bases de datos como HINARI, PROQUEST, OVID, MD CONSULT, SCIENCE DIRECT, MEDLINE, PUB MED.

Las palabras claves utilizadas fueron: Pregabalin; Premedication; Postoperative pain; Postoperative analgesia, Pain, Premedication with pregabalin.

No se hace limitación de tiempo

Se delimita lenguaje solo en español e inglés.

Se toman solo estudios en humanos mayores de 18 años.

## 10. OBJETIVOS

### 10.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la utilidad en la disminución de la intensidad del dolor postoperatorio, con la administración de pregabalina oral preoperatoria en pacientes sometidas a histerectomía abdominal total, en el Hospital Universitario San José de la ciudad de Popayán, durante el periodo enero a diciembre del 2010.

### 10.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Caracterizar epidemiológicamente la población sometida al estudio
- Evaluar la intensidad de dolor postoperatorio, con la escala análoga del dolor, en reposo, en la población sometida al estudio
- Determinar el consumo de opioides, como medicamento de rescate de dolor posoperatorio, en pacientes sometidas al estudio.
- Determinar la presencia o ausencia de náusea, vómito y sedación posoperatoria.

## 11. PROPOSITO

Disminuir la intensidad del dolor posoperatorio en pacientes sometidas a histerectomía abdominal total.

## 12. TIPO DE ESTUDIO

Estudio analítico tipo ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego.

Este tipo de estudio es el mejor tipo de diseño para resolver la pregunta de investigación puesto que permite comparar el efecto y el valor de una intervención (pregabalina), versus un control (placebo), en seres humanos con una condición médica o quirúrgica (histerectomía).

## 13. POBLACION OBJETO

Pacientes entre 18 – 65 años, sometidas a histerectomía abdominal simple, bajo anestesia espinal, en el Hospital Universitario San José de Popayán, durante el año 2010 Y 2011

Se estima que anualmente, según las estadísticas de la oficina de programación de cirugía, se realizan 100 histerectomías abdominales programadas.

## 14. UNIVERSO

Pacientes sometidas a histerectomía abdominal en la ciudad de Popayán, cuya cirugía se realiza en centros de atención II – III.

## 15. CRITERIOS DE SELECCIÓN

### 15.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes entre 18 – 65 años
- Clasificación ASA I – II
- Histerectomía abdominal simple electiva.
- Consentimiento informado

### 15.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Alergias conocidas a pregabalina, gabapentin, dipirona, diclofenac o tramal.
- Condición clínicas médicas o psiquiátricas significativas
- Estado de lactancia
- Historia de alcoholismo o abuso de drogas
- Consumo crónico de opioides o antiepilépticos o antidepresivos
- Historia de diabetes o epilepsia
- Conversión a anestesia general
- Complicaciones quirúrgicas (sangrado masivo, desgarro hacia cúpula vaginal, desgarro de arteria uterina.)
- Post quirúrgico en UCI

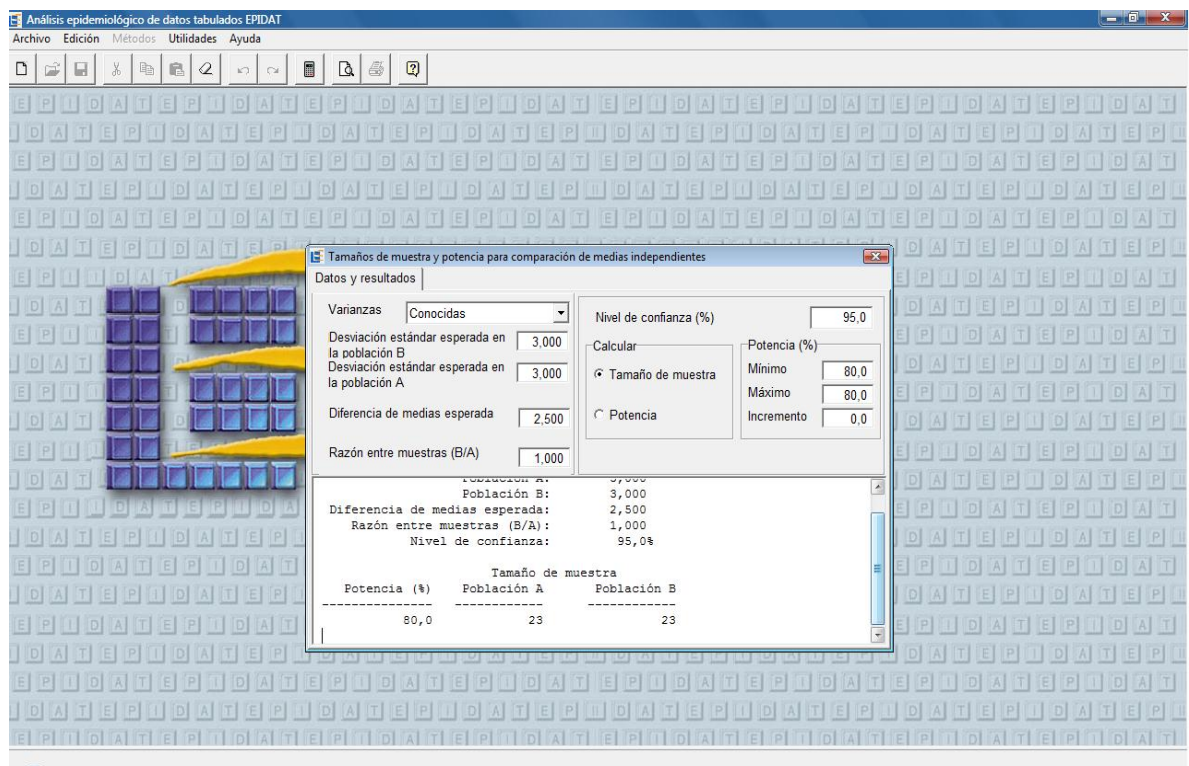
## 16. MUESTRA

La muestra para el estudio se estima al esperar una diferencia de medidas en Escala Análoga del Dolor de 2,5 mm, entre los 2 grupos, con una desviación estándar de 3,0 mm, un poder de 80%, un nivel de confianza de 95%. (37).

Se calcula además una pérdida del 10% por cada grupo.

Se utilizó EPIDAT 3.1 para Windows – Análisis epidemiológico de datos tabulados. (<http://www.sergas.es>).

Un ejemplo gráfico del programa utilizado se muestra a continuación:



Con estos datos se obtuvo una muestra de 26 pacientes por cada brazo.

## 17. METODO DE ALEATORIZACION

El método de aleatorización a emplear será mediante la tabla de números aleatorios, dependiendo de la llega del paciente al estudio, se le asignará el número correspondiente, que puede ser del grupo pregabalina o placebo.

Tratamiento: 1

Número de los sujetos seleccionados:	26								
	3	4	6	7	10	12	13	14	15
16									
	17	23	25	27	29	30	31	32	35
37									
	39	40	47	48	50	52			

Tratamiento: 2

Número de los sujetos seleccionados:	26								
	1	2	5	8	9	11	18	19	20
21									
	22	24	26	28	33	34	36	38	41
42									
	43	44	45	46	49	51			



## 18. OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES.


VARIABLE	DEFINICION	TIPO	NIVEL DE MEDICION	INDICADOR
EDAD	Años cumplidos desde el nacimiento hasta el momento de entrar al estudio. <sup>46</sup>	CONTINUA	RAZON	AÑOS CUMPLIDOS
PESO	Medida de la fuerza que ejerce la gravedad sobre la masa de un cuerpo. <sup>46</sup>	CONTINUA	RAZON	KILOGRAMOS
GENERO	Tendencia sexual. <sup>46</sup>	NOMINAL	NOMINAL	MASCULINO - FEMENINO
RAZA	Grupos en que se subdividen algunas <a href="#">especies biológicas</a> , a partir de una serie de características que se transmiten por <a href="#">herencia genética</a> , determinada por características físicas. <sup>46</sup>	NOMINAL	NOMINAL	BLANCO, INDÍGENA, MESTIZO , AFRODESCENDIENTE.
DIAGNOSTICO	Procedimiento por el cual se identifica una <a href="#">enfermedad</a> , entidad nosológica, <a href="#">síndrome</a> , o cualquier condición de salud-enfermedad. <sup>46</sup>	NOMINAL	NOMINAL	DIAGNOSTICO SEGÚN CIE 10
CLASIFICACION RIESGO ASA	Clasificación del estado físico, que utiliza la <i>American Society of Anesthesiologists</i> (ASA) para estimar	ORDINAL	ORDINAL	ASA I – ASA II

	el riesgo que plantea la anestesia para los distintos estados del paciente. 46			
NIVEL ANESTESICO SENSITIVO ALCANZADO	Pérdida de sensibilidad la temperatura, tacto y dolor en zonas definidas por dermatomas. 46	NOMINAL	NOMINAL	T4 – T12
ESCALA VISUAL ANALOGO DEL DOLOR	Instrumento que permite cuantificar numéricamente la intensidad de dolor que sufre el paciente. 47	ORDINAL	ORDINAL	0: NO DOLOR – 10 MAXIMO DOLOR
NAUSEA	Sensación de tener la urgencia de vomitar. 46	NOMINAL	NOMINAL	SI – NO
VOMITO	Expulsión violenta y espasmódica del contenido del estómago a través de la boca. 46	NOMINAL	NOMINAL	SI – NO
ESTRATO	Los estratos socioeconómicos son una herramienta que utiliza el Estado <a href="#">colombiano</a> (Ley 142 de 1994, Artículo 102 ) para clasificar los inmuebles residenciales de acuerdo con los lineamientos del <a href="#">DANE</a> , el cual tiene en cuenta el nivel de ingresos de los propietarios, la dotación de	ORDINAL	ORDINAL	1, 2, 3, 4, 5, 6

	servicios públicos domiciliarios, la ubicación (urbana, rural), asentamientos indígenas, entre otros. 46.			
NIVEL EDUCATIVO	Nivel de educación alcanzado, según los estudios realizados. 46	NOMINAL	NOMINAL	NINGUNA, PRIMARIA, SECUNDARIA, TÉCNICA O TECNOLÓGICA, UNIVERSITARIA, POSTGRADO.
ESTADO CIVIL	El Estado civil es la situación de las <a href="#">personas físicas</a> determinada por sus relaciones de <a href="#">familia</a> , provenientes del <a href="#">matrimonio</a> o del <a href="#">parentesco</a> , que establece ciertos <a href="#">derechos</a> y <a href="#">deberes</a> . 46	NOMINAL	NOMINAL	SOLTERO, CASADO, VIUDO, DIVORCIADO, UNION LIBRE. 46
OCUPACION	Tarea o función que desempeña en la sociedad, o puesto de trabajo, relacionada o no con la profesión, y por la cual recibe remuneración en dinero o especie. 46.	NOMINAL	NOMINAL	AMA DE CASA, EMPLEADO, INDEPENDIENTE, PENSIONADO.
ESCALA DE SEDACION DE RAMSAY	Disminuir o hacer desaparecer la excitación nerviosa. 48 .	NOMINAL	NOMINAL	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Paciente ansioso agitado o inquieto.</li> <li>2. Paciente cooperador, orientado, tranquilo.</li> <li>3. Paciente dormido, responde a órdenes.</li> <li>4. Paciente dormido, respuesta rápida a</li> </ol>

				estímulos. 5. Paciente dormido, respuesta lenta a estímulos 6. Paciente dormido, ausencia de respuesta. 3.
CONSUMO DE MORFINA	Cantidad de morfina en miligramos que se le administra al paciente como analgésico.	ORDINAL	ORDINAL	Miligramos/kilogramo

## 19. INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE LA INFORMACION

	<b>UTILIDAD DE PREGABALINA ORAL PREOPERATORIA EN LA DISMINUCION DE DOLOR POSTOPERATORIO, EN PACIENTES SOMETIDAS A HISTERECTOMIA ABDOMINAL TOTAL, HOSPITAL UNIVERISTARIO SAN JOSE DE POPAYAN 2010</b>		
1. HISTORIA CLINICA:		NUMERO ALEATORIO:	
2. TELEFONO:		3. EDAD:	
4. PESO:	5. ESTRATO:	6. NIVEL EDUCATIVO	
7. ESTADO CIVIL:		8. OCUPACION:	
9. CLASIFICACION ASA:		10. NIVEL ANESTESICO:	
11. DIAGNOSTICO CIE 10:		12. HORA DE INICIO:	
<b>13. ESCALA VISUAL ANALOGA</b>			
		<b>INTENSIDAD DEL DOLOR</b>	
2 HORAS			
3 HORAS			
4 HORAS			
24 HORAS			
<b>14. CONSUMO DE MORFINA</b>			
2 HORAS	3 HORAS	4 HORAS	TOTAL
<b>15. NAUSEAS</b>			
2 HORAS	3 HORAS	4 HORAS	24 HORAS
<b>16. VOMITO</b>			
2 HORAS	3 HORAS	4 HORAS	24 HORAS
<b>17. ESCALA DE SEDACION DE RAMSAY</b>			
1: Paciente ansioso agitado o inquieto		4: Paciente dormido, respuesta rápida a estímulos	
2: Paciente cooperador, orientado, tranquilo		5: Paciente dormido, respuesta lenta a estímulos	
3: Paciente dormido, responde a órdenes		6: Paciente dormido, ausencia de respuesta	
2 HORAS	3 HORAS	4 HORAS	24 HORAS
<b>OBSERVACIONES:</b>			

## 20. INSTRUCTIVO DE DILIGENCIAMIENTO DE INSTRUMENTO

1. Escriba el número de la historia clínica tal como aparece en la carpeta del paciente
2. Teléfono fijo y/o celular de contacto del paciente
3. Edad cumplida en años hasta el día de inclusión al ensayo, según la cedula de ciudadanía
4. Peso en kilogramos según la toma hecha en la pesa del quirófano
5. Estrato socioeconómico, según como lo exprese la paciente
6. Escriba el nivel educativo, según lo exprese el paciente
7. Escriba estado civil según lo exprese el paciente
8. Escriba ocupación según lo exprese el paciente
9. Escriba clasificación de ASA así:
  - a. ASA I: Paciente saludable sin comorbilidades
  - b. ASA II: Paciente con enfermedad sistémica leve, controlada y no incapacitante. Puede o no relacionarse con la causa de la intervención
10. Escriba nivel anestésico alcanzado, evaluado por sensibilidad térmica y dolorosa, según dermatomas del paciente.
11. Escriba diagnóstico establecido por ginecobstetra por lo cual va a ser intervenida la paciente, según la clasificación CIE – 10.
12. Escriba hora de inicio a partir de iniciada la anestesia espinal.
13. Escriba la intensidad del dolor según la escala análoga del dolor, a las 2, 3, 4 y 24 horas de intervención, siendo 0 ausencia de dolor y 10 el máximo dolor que haya sentido el paciente en su vida, dolor insoportable.
14. Escriba consumo de morfina, según los miligramos utilizados como analgesia de rescate a las 2, 3 y 4 horas.
15. Escriba aparición de náuseas, como si/no, según lo exprese el paciente, como necesidad imperiosa de vomitar, medido a las 2, 3 y 4 horas
16. Escriba la presencia de vómito como si/no medida a las 2, 3 y 4 horas.
17. Escriba nivel de sedación medida en la escala de sedación de Ramsay así:
  - a. Ramsay 1: Paciente ansioso agitado o inquieto.
  - b. Ramsay 2: Paciente cooperador, orientado, tranquilo.
  - c. Ramsay 3: Paciente dormido, responde a órdenes.
  - d. Ramsay 4: Paciente dormido, respuesta rápida a estímulos.
  - e. Ramsay 5: Paciente dormido, respuesta lenta a estímulos
  - f. Ramsay 6: Paciente dormido, ausencia de respuesta

## 21. TECNICAS DE RECOLECCION DE LA INFORMACION

### PROTOCOLO DE INTERVENCION

#### RECEPCION DE CIRUGIA

- Ingresa paciente a recepción de cirugía con indicación de histerectomía abdominal procedente de salas de ginecobstetricia del Hospital Universitario San José.
- Valoración pre anestésica, a cargo del residente o anesthesiologo delegado para la cirugía, teniendo en cuenta la historia clínica, clasificación de ASA y paraclínicos.
- Se obtendrá consentimiento informado para la anestesia, previa información sobre la técnica anestésica, posibles efectos adversos relacionados con la técnica y posibles complicaciones. A cargo del residente o anesthesiologo delegado para la cirugía
- Valoración del paciente con el fin de detectar la presencia de criterios de inclusión y exclusión al estudio, a cargo del residente delegado para la anestesia.
- Si el paciente cumple con los criterios de inclusión, se le explicará el interés de incluirlo en el estudio, explicándole a este, el propósito del estudio, los posibles riesgos y beneficios al que será sometido y lo que se busca con el estudio. A cargo del residente o anesthesiologo delegado para la cirugía.
- Si el paciente acepta su inclusión al estudio, se dispondrá a firmar el consentimiento informado del estudio, pesar el paciente en báscula mecánica.
- Se procede a explicarle de manera sencilla y breve la escala análoga del dolor, la manera de utilizarla y los intervalos en los que será evaluada. Esta labor está a cargo del investigador principal.
- De acuerdo a la llegada de la paciente, se asignará un numero consecutivo que inicia con el No 1, al asignar este número, la Jefe de Enfermería de turno, revisara la tabla de números aleatorios y proporcionará a la auxiliar de recepción o al residente a cargo de la anestesia, la dosis del pregabalina o placebo según corresponda en la tabla de números aleatorios.
- La auxiliar de recepción (ciego) o residente a cargo de la anestesia (ciego) administrará la dosis de pregabalina o placebo entregada por la Jefe de Enfermería, quien es la única que maneja la información sobre la asignación del fármaco al paciente.

- La administración del fármaco o el placebo, se hará por vía oral, 30 minutos previos a la cirugía.

#### QUIRÓFANO:

- Se verificará permeabilidad de acceso venoso periférico.
- Se monitoriza la paciente con monitoria básica que comprende: presión arterial no invasiva, saturometría, electrocardiografía.
- Se administra un bolo de solución salina al 0.9% de 10 cc/kg previa a la administración de la anestesia, para evitar la hipotensión secundaria al bloqueo simpático del anestésico local.
- La anestesia se suministra de la siguiente manera:<sup>(50)</sup>. A cargo del residente o anesthesiologo delegado para la cirugía
  - Paciente en decúbito lateral
  - Punción raquídea con aguja No 25, 26, 27 según la elección del anesthesiologo encargado de la anestesia.
  - Bupivacaina levógira pesada al 0,75%: 15 mg
  - Fentanyl sin preservativo: 20 mcg
  - Volumen final de la mezcla: 2,5 cc
  - La dilución se realizará por anesthesiologo o residente a cargo de la anestesia.
  - Líquidos endovenosos de mantenimiento con solución salina al 0.9% así: <sup>(50)</sup>.
    - 4 cc/kg X horas de ayuno (50% la primera hora, 25% la segunda hora, 25% la tercera hora)
    - Basales 4 cc/kg/hora
    - Perdidas sanguíneas calculadas (reposición 3:1 con solución salina al 0.9%).
  - Analgesia intraoperatoria así: <sup>(50)</sup>.
    - Dipirona 50 mg/Kg máximo 2,5 gr
    - Diclofenac 1 mg/kg máximo 75 mg
    - Tramal 1 mg/kg máximo 100 mg
  - Profilaxis para náusea y vómito.<sup>(50)</sup>.
    - Ondansetrón 8 mg
    - Metoclopramida 10 mg
    - Dexametasona 8 mg
- La duración de la cirugía se tomará desde el momento de inicio de la incisión hasta el cierre de piel.



## SALA DE RECUPERACION

- Se evaluará la intensidad del dolor posoperatorio con la escala análoga del dolor de 0 – 10 a las 2, 3, 4 y 24 horas posteriores al inicio de la anestesia. A cargo del investigador principal
- En caso que el dolor sea mayor o igual a 4 se administrará como analgésico de rescate morfina a dosis de 3 mg, en intervalos de 10 minutos, dosis máxima total de 0.2mg/kg. A cargo del investigador principal. (50).
- La morfina se administrará hasta obtener dolor menor o igual a 3 o hasta superar el número de dosis máxima. A cargo del investigador principal. (50).
- Los efectos adversos del uso de opioides, tales como náusea y vómito se medirán a las 2, 3 y 4 horas. A cargo del investigador principal.
- En caso de presentarse vómito se administrará ondansetron 8 mg EV como antiemético de rescate. (50). A cargo del residente o anesthesiólogo delegado para la cirugía
- El nivel de sedación dada por la utilización de opioides, se evaluará mediante la escala de sedación de Ramsay de 1 – 6 a las 2, 3, 4 y 24 horas. A cargo del investigador principal. (50).

## SALA DE GINECOBSTETRICIA

- Se instaurará un protocolo de administración de analgésicos postoperatorios así:
  - Tramal 0,5 mg/kg cada 4 horas. (50).
  - Diclofenac 1mg/kg cada 12 horas. (50).
  - Dipirona 30 mg/kg cada 6 horas. (50).
- Se valorará dolor postquirúrgico mediante EVA a las 24 horas del procedimiento quirúrgico. A cargo del investigador principal.
- Se instaurará un protocolo de profilaxis de náusea y vómito
  - Metoclopramida 10 mg c/ 8 horas

### NOTA:

Previo a la iniciación del estudio, se dará una capacitación al personal de enfermería involucrado de alguna u otra forma en el estudio. De igual manera se socializará el estudio y su metodología con el grupo de residentes y docentes de los departamentos de Anestesiología y Ginecobstetricia.

## 22. VARIABLES DESCENLACE

**DOLOR POSOPERATORIO:** (Variable desenlace principal): Se evaluará la intensidad del dolor posoperatorio con la escala análoga del dolor siendo 0 interpretado como ausencia de dolor y 10 como el peor dolor de su vida – dolor insoportable.

- El intervalo de medición será a las 2, 3, 4 y 24 horas posteriores al inicio de la anestesia.
- La medición del dolor estará a cargo del investigador principal

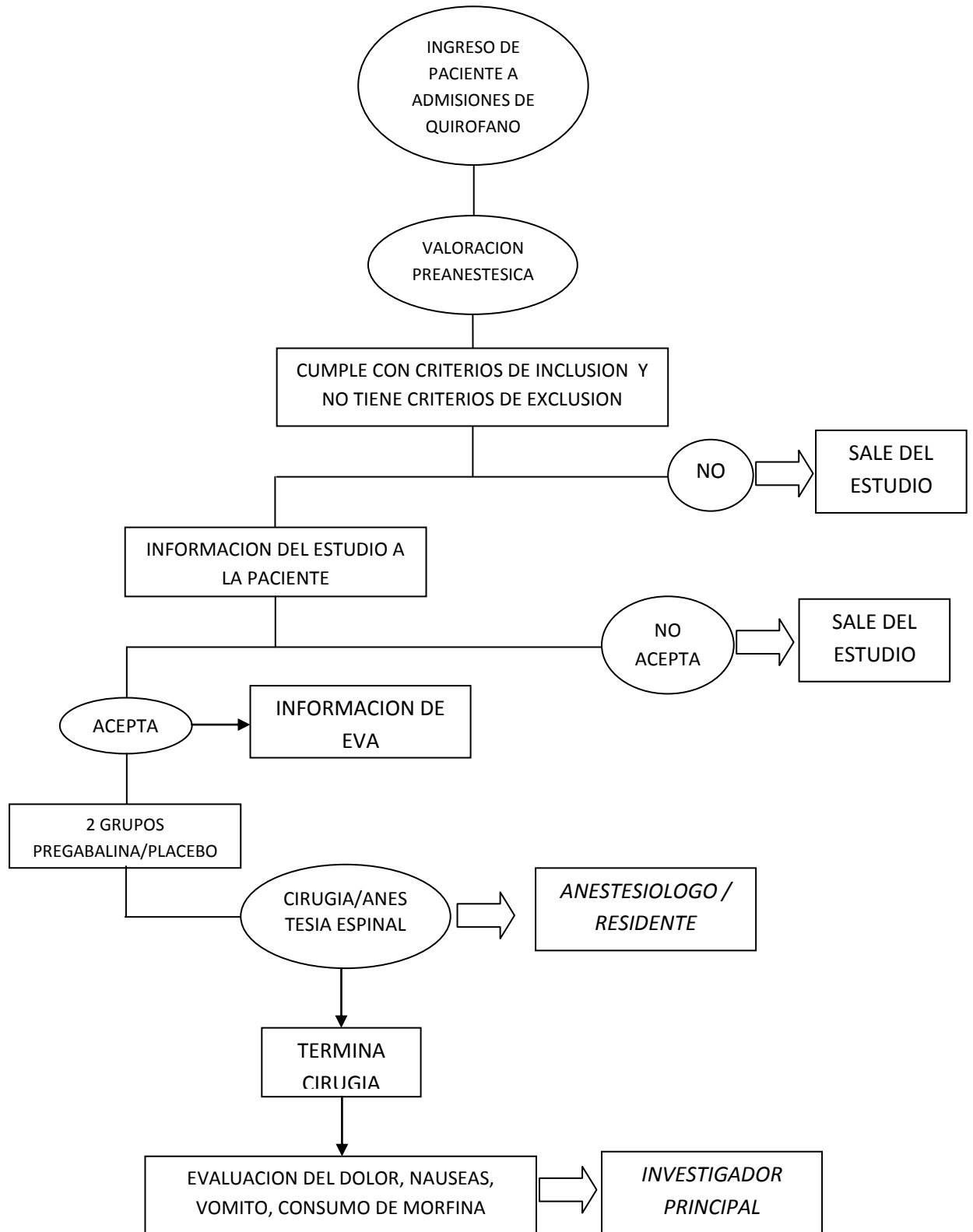
**CONSUMO DE OPIOIDE EN LA UNIDAD DE RECUPERACION.** (Variable desenlace secundaria): La morfina se administrará hasta obtener dolor menor o igual a 4 o hasta superar el número de dosis máxima.

- En caso que el dolor sea mayor o igual a 4 se administrará como analgésico de rescate morfina 3 mg hasta EVA menor o igual a 3, c/10 minutos con dosis máxima de 0,2 mg/kg.
- Número de dosis: 3.
- La administración de la morfina está a cargo del investigador principal
- Se medirá la dosis total de morfina utilizada como analgésico de rescate.

**NAUSEAS Y VOMITO POSTOPERATORIO:** Se valorará la presencia de náusea y vómito a las 2, 3 y 4 horas en una escala nominal de si/no. La medición estará a cargo del investigador principal

**NIVEL DE SEDACION:** El nivel de sedación dada por la utilización de opioides, se evaluará mediante la escala de sedación de Ramsay de 1 – 6 a las 2, 3, 4 y 24 horas. A cargo del investigador principal.

### 23. FLUJOGRAMA



## 24. PLAN DE ANALISIS

Se espera una diferencia de 2,5 mm en la EVA del dolor, con un nivel de confianza del 95%.

Los resultados se presentaran en forma de frecuencia absoluta y porcentaje, para las variables categóricas. Se presentaran como medias, medianas y desviación típica para las variables continuas.

Se valorara la distribución normal de los grupos mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, mientras que las medias de EVA de cada grupo se analizaran mediante t de student.

Las medidas de nauseas, vómito y sedación se presentaran en frecuencias y porcentajes y se analizará sus diferencias significativas de cada grupo mediante la U de Mann Whitney.

El análisis estadístico se hará mediante el método de número necesario a tratar. Los datos serán analizados utilizando SPSS 10.0, STATA o Epiinfo.

## 25. CONSENTIMIENTO INFORMADO Y CONSIDERACIONES ETICAS

Entiendo que se me ha pedido que participe como sujeto en una investigación llamada "UTILIDAD DE PREGABALINA ORAL PREOPERATORIA EN LA DISMINUCION DE DOLOR POSTOPERATORIO, EN PACIENTES SOMETIDAS A HISTERECTOMIA ABDOMINAL TOTAL", en el cual se encuentra como investigador principal el Dr David Alejandro Castillo Palacios, con cédula de ciudadanía # 5.269.996 de Ipiales, teléfono celular 300 280 4659; como tutor el Dr Juan Pablo Caicedo con cédula de ciudadanía # 10.535.011 de Popayán, teléfono celular 317 429 62; que se realizará en el Hospital Universitario San José durante el periodo de Enero del 2010 a Junio del 2011, como parte de la formación como especialista en Anestesiología del Dr David Alejandro Castillo Palacios.

**PROPÓSITO:** Establecer la efectividad de la PREGABALINA oral a dosis de 150 mg, en disminuir la intensidad del dolor posoperatorio.

**PROCEDIMIENTO:** Entiendo que al inicio del procedimiento anestésico podré pertenecer a uno de dos grupos en el que se dividirá la investigación, que de los cuales, un grupo recibirá un medicamento llamado PREGABALINA y otro recibirá PLACEBO, 30 minutos antes de la cirugía por vía oral, en ese momento se me informará el método de evaluación de la intensidad del dolor que se llevará a cabo horas después de terminada la cirugía.

Ayudaré dando información para completar un cuestionario y será valorada para determinar el grado de dolor después de la cirugía, por un intervalo de tiempo dentro de las primeras 2, 3, 4 y 24 horas. Recibiré durante las primeras 4 horas morfina endovenosa, un medicamento potente para el control del dolor, si es necesario, cuyo efecto principal es la sedación, además de las náuseas y el vómito, que serán medidas por el médico.

En caso de vómito recibiré Ondansetrón, un medicamento especial para el tratamiento del vómito, que no presenta efectos adversos conocidos.

**NUMERO DE PARTICIPANTES:** El número de participantes será de 52 pacientes.

**BENEFICIOS AL SUJETO:** Entiendo que no recibiré beneficio directo por mi participación voluntaria en este estudio. Los datos del estudio serán confidenciales.

**BENEFICIOS A LA SOCIEDAD:** El beneficio a la sociedad será la información obtenida acerca de la utilización de PREGABALINA preoperatoria para disminuir la intensidad del dolor posoperatorio.

**RIESGOS POR PARTICIPACIÓN:** Se me ha explicado que si recibo PLACEBO, estaré exenta de efectos adversos, mientras que en caso de recibir PREGABALINA, las reacciones son escasas o nulas, asociadas con alergias, o sedación.

**CONFIDENCIALIDAD:** Entiendo que la información del cuestionario serán identificadas con un código para proteger mi nombre y datos personales. Esta información será mantenida bajo estricta confidencialidad por parte del investigador principal y su grupo de colaboradores. La información obtenida de este estudio que pueda identificarme será sólo aportada al investigador principal, quien podrá tener acceso a mi historia clínica si es necesario. Los resultados de este estudio pueden ser divulgados en eventos nacionales y/o internacionales ó ser publicados en revistas científicas sin identificarme por mi nombre. Los datos obtenidos solo serán utilizados para esta investigación.

**CLAUSULA ESTANDAR:** Entiendo que el consentimiento informado voluntario es requerido para todas las personas en este proyecto. Los procedimientos principales, incluyendo los procedimientos experimentales han sido expuestos y me los han explicado en un lenguaje que yo puedo entender. Me han explicado los riesgos e incomodidades de los procedimientos. Me han explicado los beneficios de este estudio. Me han ofrecido responder a todas las preguntas que yo pueda tener acerca de los procedimientos antes de ingresar al estudio.

Me han dicho que la Universidad del Cauca y el Hospital Universitario San José, no tienen los mecanismos de compensación si algún daño físico ocurriera como resultado directo de esta investigación para los sujetos de investigación. Sin embargo entiendo que tratamientos de emergencia disponibles para el público en general están disponibles para mí también.

Entiendo que puedo retirarme de la investigación en el momento en que yo lo desee, además se me entregó copia del consentimiento informado.

## CONSIDERACIONES ETICAS

Todos los pacientes deberán firmar el consentimiento informado para la inclusión al estudio, para la realización de este proyecto se contará con la aprobación del comité de ética del Hospital Universitario San José.

Se tendrán en cuenta los principios fundamentales del paciente como son, el principio de autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia.

Se tendrán en cuenta las normas internacionales vigentes como el código de Nuremberg, la declaración de Helsinki y el reporte de Belmont.

Los datos obtenidos serán de estricta confidencialidad para el grupo investigador, la custodia del archivo estará a cargo del comité interino hasta finalizar la investigación

## **CONSENTIMIENTO**

Yo \_\_\_\_\_ identificado con cédula de ciudadanía No. \_\_\_\_\_ acepto voluntariamente participar como sujeto de investigación, en el proyecto antes mencionado.

Se me ha facilitado esta hoja informativa, habiendo comprendido el significado del procedimiento y los riesgos inherentes al mismo, y declaro estar debidamente informado/a. Habiendo tenido la oportunidad de aclarar mis dudas en entrevista personal con el Dr. \_\_\_\_\_

Asimismo, he recibido respuesta a todas mis preguntas, habiendo tomado la decisión de manera libre y voluntaria.

Popayán a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**PACIENTE**

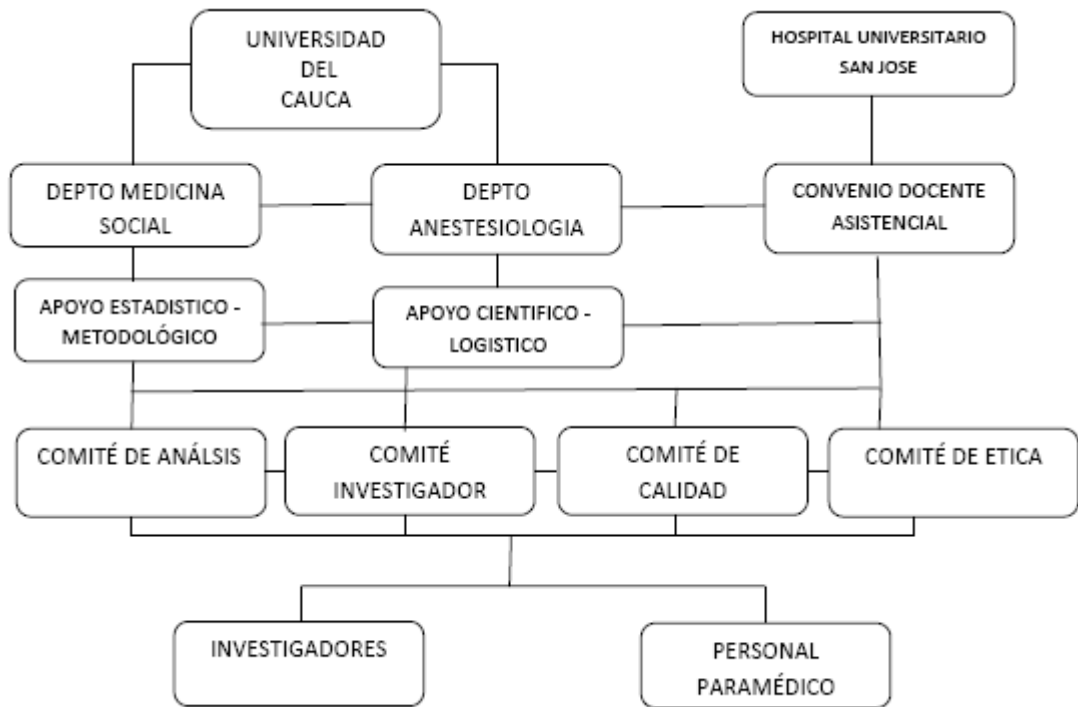
**TESTIGO**

**CC**

**CC**



## 26. ORGANIGRAMA



## 27. CRONOGRAMA

MES	DICIEMBRE 2008 – AGOSTO 2009	SEPTIEMBRE 2009	NOVIEMBRE 2009	DICIEMBRE 2009	ENERO 2010	FEBRERO 2010	MARZO 2010	ABRIL 2010	MAYO 2010	JUNIO 2010	JULIO 2010 – DICIEMBRE 2010
ELABORACION DE ANTEPROYECTO											
CORRECCION DE ANTEPROYECTO											
PRUEBA PILOTO											
CAPACITACION PERSONAL DE QUIROFANO											
RECOLECCION DE DATOS											
ANALISIS INTERINO											
ANALISIS ESTADISTICO											
RESULTADOS Y CONCLUSIONES											
PUBLICACION											

## 28. PRESUPUESTO

### TABLAS DE PRESUPUESTO

**Tabla Generalidades (en miles de pesos).**

RUBROS	FUENTES – UNIVERSIDAD DEL CAUCA		TOTAL
	Cantidad	Valor unitario	
PERSONAL	VARIOS	Ver tabla	16.640.000
EQUIPOS	2	Ver tabla	3.050.000
SOFTWARE	1	Ver tabla	3.000.000
MATERIALES	Varios	Ver tabla	1.361.200
PUBLICACIONES Y PATENTES	1	1.000.000	1.000.000
<b>TOTAL</b>			25.051.200

**Tabla: Personal (en miles de pesos).**

INVESTIGADOR / EXPERTO/ AUXILIAR	FORMACIÓN ACADÉMICA	FUNCIÓN DENTRO DEL PROYECTO	DEDICACIÓN Horas/mes	Valor hora según Hora Universitaria en \$	TOTAL
DAVID A CASTILLO	Médico Residente de Anestesiología UNICAUCA.	Investigador	16	14.000	4.480.000
JUAN PABLO CAICEDO	Médico Anestesiólogo	Tutor	4	75.000	6.000.000
BEATRIZ E. BASTIDAS	Médica	Asesor	4	75.000	6.000.000
AUXILIAR DE ENFERMERIA	TECNICA	ADMINISTRACION DE MEDICAMENTOS	4	10.000	40.000
JEFE DE ENFERMERIA	PROFESIONAL	PROTEGER LA INFORMACION	8	15.000	120.000
TOTAL					16.640.000

**Tabla: Descripción de los equipos que se planea adquirir. (en miles de pesos).**

EQUIPO	JUSTIFICACION	UNIDAD	TOTAL
COMPUTADOR DELL INSPIRON 1420	Almacenamiento y procesamiento de la información	1	1.600.000
IMPRESORA HP	Impresión de información	1	150.000
<b>TOTAL</b>			1.750.000

**Tabla: Descripción del Software que se planea adquirir. (en miles de pesos).**

<b>SOFTWARE</b>	<b>JUSTIFICACIÓN</b>	<b>TOTAL</b>
SPSS 11	Análisis estadístico de información.	3.000.000

**Tabla: Materiales y suministros (en miles de pesos).**

<b>MATERIALES</b>	<b>JUSTIFICACIÓN</b>	<b>TOTAL</b>
Resma de papel bond carta (5)	Recolección de información	60.000
Memoria USB x 1 Gb ( 1 )		150.000
Libretas de apuntes (5)		10.000
Lapiceros Kilométrico x caja (5)		18.000
Marcadores secos x caja (2)		24.000
Tinta para impresora HP 690 – Color (3)	Presentación de la información e informes finales del proyecto.	270.000
Tinta para impresora HP 690 – Negra (3)		270.000
PREGABALINA CAPSULAS 150 mg 2 CAJAS POR 14 CAPSULAS	FARMACO OBJETO DEL ESTUDIO	100.260
ONDANSETRON AMPOLLAS 8 mg	MEDICAMENTOS QUE HACEN PARTE DEL PROTOCOLO DEL ESTUDIO	70.000
DIPIRONA AMPOLLAS 2,5 gr	MEDICAMENTOS QUE HACEN PARTE DEL PROTOCOLO DEL ESTUDIO	66.300
DICLOFENAC AMPOLLAS 75 mg	MEDICAMENTOS QUE HACEN PARTE DEL PROTOCOLO DEL ESTUDIO	27.200
TRAMAL AMPOLLAS 50 mg	MEDICAMENTOS QUE HACEN PARTE DEL PROTOCOLO DEL ESTUDIO	170.040
METOCLOPRAMIDA AMPOLLAS 10 mg	MEDICAMENTOS QUE HACEN PARTE DEL PROTOCOLO DEL ESTUDIO	73.800
MORFINA AMPOLLAS 10 mg	MEDICAMENTOS QUE HACEN PARTE DEL PROTOCOLO DEL ESTUDIO	41.600
JERINGAS 10 CC	APLIACION DE MEDICAMENTOS	10.000
<b>TOTAL</b>		<b>1.361.200</b>

NOTA ACLARATORIA: LOS PRESUPUESTOS AQUÍ DESCRITOS SON IMPLICITOS Y RELACIONADOS CON LA PRACTICA DIARIA DE LA ANESTESIA EN PACIENTE CON HISTERCTOMIA ABDOMINAL.

POR OTRO LADO LA PREGABLAINA ORAL SERA SUMINISTRADA POR *PFISER* SIN QUE ESTE TENGA ALGO QUE VER CON LA INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS.

LA UNIVERSIDAD DEL CAUCA Y EL HOSPITAL UNIVERITARIO SAN JOSE NO TENDRAN COSTOS ADICIONALES A SU PRESUPUESTO HABITUAL DESENCADENADOS POR LA PRESTACION DEL SERVICIO.

## 29. ACTA DE COMPROMISO Y CARTAS

### ACTA DE COMPROMISO

Los abajo firmantes, mayores de edad, identificados con la cédula de ciudadanía que aparecen con nuestras firmas, de manera libre y voluntaria, nos comprometemos a seguir de manera responsable, el manual de actividades referente al trabajo de investigación que lleva por título: UTILIDAD DE PREGABALINA ORAL PREOPERATORIA EN LA DISMINUCION DE DOLOR POSTOPERATORIO, CON RESPECTO AL PLACEBO, EN PACIENTES SOMETIDAS A HISTERECTOMIA ABDOMINAL TOTAL, EN EL HOSPITAL UNIVERISTARIO SAN JOSE DE POPAYAN DURANTE EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE ENERO Y DICIEMBRE DE 2010, ENSAYO CLINICO ALEATORIZADO CONTROLADO DOBLE CIEGO. Cuyo investigador principal es el Dr David Alejandro Castillo Palacios identificado con cédula de ciudadanía # 5.269.996 de Ipiales, residente de Anestesiología y Reanimación de la Universidad del Cauca.

Nos comprometemos a acatar todas y cada una de las recomendaciones exigidas por la investigación y cumpliendo el papel que nos corresponde a cada uno de nosotros, como aparece en el manual de procedimientos.

## CARTAS

Popayán, Septiembre de 2009

Señores  
COMITÉ CIENTÍFICO HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN JOSÉ  
E. S. D.

Cordial Saludo

Por medio de la presente y en el marco de desarrollo del ensayo clínico doble ciego: **“UTILIDAD DE PREGABALINA ORAL PREOPERATORIA EN LA DISMINUCION DE DOLOR POSTOPERATORIO, EN PACIENTES SOMETIDAS A HISTERECTOMIA ABDOMINAL TOTAL, HOSPITAL UNIVERISTARIO SAN JOSE DE POPAYAN 2010”** le solicito tengan en consideración la realización de dicho estudio en su institución, con el fin de determinar el impacto, en la disminución del dolor posoperatorio en dichas pacientes, dado que este es uno de las principales cirugías realizadas en la institución que continua generando grados de dolor considerables en las pacientes.

Destaco que este estudio no implica cambios en las técnicas anestésicas utilizadas, ni incremento en el presupuesto destinado a la prestación del servicio, además, este estudio no genera riesgos adicionales a los ya descritos en la literatura mundial y adicionalmente, permitirá obtener una mejor información sobre el manejo del dolor posoperatorio, y así mejorar el desarrollo de las técnicas, pensando en el fin último de nuestra noble misión cual es la calidad, y bienestar de nuestros pacientes.

El mencionado proyecto tiene el aval por los departamentos de Anestesiología y Medicina Social. Estaremos atentos a cualquier información requerida por ustedes. Declaramos que no existe conflicto de intereses.

Agradeciéndole de antemano

DAVID ALEJANDRO CASTILLO P  
Residente Anestesiología y Reanimación  
Universidad del Cauca

Popayán, Septiembre de 2009

Señores  
COMITÉ DE ETICA HOSPITALARIA  
HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN JOSÉ  
E. S. D.

Cordial Saludo

Por medio de la presente y en el marco de desarrollo del ensayo clínico doble ciego: **“UTILIDAD DE PREGABALINA ORAL PREOPERATORIA EN LA DISMINUCION DE DOLOR POSTOPERATORIO, EN PACIENTES SOMETIDAS A HISTERECTOMIA ABDOMINAL TOTAL, HOSPITAL UNIVERISTARIO SAN JOSE DE POPAYAN 2010”** le solicito tengan en consideración la realización de dicho estudio en su institución, con el fin de determinar el impacto, en la disminución del dolor posoperatorio en dichas pacientes, dado que este es uno de las principales cirugías realizadas en la institución que continua generando grados de dolor considerables en las pacientes.

Destaco que este estudio no implica cambios en las técnicas anestésicas utilizadas, ni incremento en el presupuesto destinado a la prestación del servicio, además, este estudio no genera riesgos adicionales a los ya descritos en la literatura mundial y adicionalmente, permitirá obtener una mejor información sobre el manejo del dolor posoperatorio, y así mejorar el desarrollo de las técnicas, pensando en el fin último de nuestra noble misión cual es la calidad, y bienestar de nuestros pacientes, preservando los principios fundamentales del paciente como son, el principio de autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia

Además, cabe anotar, que el estudio, cumplirá con las normas internacionales vigentes como el código de Nuremberg, la declaración de Helsinski y el reporte de Belmont y que los datos obtenidos serán de estricta confidencialidad para el grupo investigador, la custodia del archivo estará a cargo del comité de análisis interino hasta finalizar la investigación.

El mencionado proyecto tiene el aval por los departamentos de Anestesiología y Medicina Social. Estaremos atentos a cualquier información requerida por ustedes. Declaramos que no existe conflicto de intereses.

Agradeciéndole de antemano

DAVID ALEJANDRO CASTILLO P  
Residente Anestesiología y Reanimación  
Universidad del Cauca



### 30. COMITES PARTICIPANTES DE LA INVESTIGACIÓN

#### COMITÉ DE ANALISIS

- **OBJETIVO:** Monitoria permanente de los datos
- **FUNCIONES:** Tener la custodia de la información, llevar la base de datos y realizar el análisis estadístico.
- **COMPOSICIÓN:** Dr José Andrés Calvache España con cédula de ciudadanía # 94.064.631 de Cali, teléfono celular 315 456 247, además de un estadístico vinculado a la Universidad del Cauca.
- **REPORTES:** No revela resultados, solo en caso de presentarse eventos adversos asociados con la intervención.

#### COMITÉ INVESTIGADOR:

- **INVESTIGADOR PRINCIPAL:** Dr David Alejandro Castillo Palacios con cédula de ciudadanía # 5.269.996 de Ipiales, teléfono celular 300 280 4659
  - Funciones: Evaluar intensidad de dolor posoperatorio, náuseas y vómito, sedación posoperatoria.
- **INVESTIGADORES SECUNDARIOS:** Grupo de docentes y residentes del departamento de anestesiología Universidad del Cauca.
  - Funciones: Selección de pacientes para el estudio, teniendo en cuenta criterios de selección, Administrar la anestesia y analgesia respectiva estandarizada.

#### COMITÉ DE CALIDAD:

- **OBJETIVO:** Monitoria permanente de la calidad en los procedimientos del estudio
- **FUNCIONES:** elaboración y seguimiento del manual de procedimientos operativos estandarizados, para verificar su cumplimiento. Entrenamiento del personal, monitoreo de datos recolectados para ser ingresados al sistema.

- **COMPOSICIÓN:** Investigador principal, tutor científico de investigación, jefe de enfermería encargada del servicio de quirófano.

#### COMITÉ DE ETICA HOSPITALARIA:

- **FUNCIONES:** Evaluar y aprobar el inicio de la investigación teniendo en cuenta las normas éticas vigentes, además de supervisión y monitoreo del cumplimiento a lo largo del estudio, de dichas normas.
- **COMPOSICIÓN:** Personal asignado por el Hospital San José para dicho fin.

## 31. RESULTADOS PRELIMINARES

### PRESENTACION DE RESULTADOS SEGÚN OBJETIVOS PROPUESTOS

#### 31.1 Caracterizar epidemiológicamente la población sometida al estudio

**Tabla 1: Caracterización epidemiológica de la población de pacientes sometidas a histerectomía abdominal total, en ensayo clínico controlado pregabalina 150 mg vs placebo como coadyuvante analgésico, en el Hospital Universitario San José de la ciudad de Popayán, durante el periodo Enero de 2010 a Junio del 2011.**

		PREGABALINA N (21)	PLACEBO N (21)
EDAD	MEDIA	40.1	40.5
	MEDIANA	41.5	45.6
	DESVIACIÓN TÍPICA	7.7	7.9
	MEDIA	56,8	64,9
PESO	MEDIANA	56	62
	DESVIACIÓN TÍPICA	7,3	9.8
	MEDIA	1.1	1.4
	MEDIANA	1,1	1,4
ASA	DESVIACIÓN TÍPICA	0.4	0.5
	MEDIA	1.8	2.1
	MEDIANA	1.7	2.1
	DESVIACIÓN TÍPICA	0.7	0.7
ESTRATO	MEDIA	5.1	5.1
	MEDIANA	5.1	5.1
	DESVIACIÓN TÍPICA	0.7	0.7
	NIVEL ANESTESICO		

**Tabla 2: Caracterización epidemiológica de la población de pacientes sometidas a histerectomía abdominal total, en ensayo clínico controlado pregabalina 150 mg vs placebo como coadyuvante analgésico, en el Hospital Universitario San José de la ciudad de Popayán, durante el periodo Enero de 2010 a Junio del 2011.**

		PREGABALINA		PLACEBO		TOTAL
		FRECUENCIA	%	FRECUENCIA	%	
<b>NIVEL EDUCATIVO</b>	PRIMARIA	6	14.3	6	14.3	12
	SECUNDARIA	12	28.6	9	21.4	21
	TECNICA	1	2.4	2	4.8	3
	PROFESIONAL	2	4.8	4	9.5	6
<b>ESTADO CIVIL</b>	SOLTERO	4	9.5	1	2.4	5
	CASADO	7	16.7	12	28.6	19
	UNION LIBRE	10	23.8	8	19	18
<b>OCUPACION</b>	AMA DE CASA	12	28.6	9	21.4	19
	INDEPENDIENTE	5	11.9	3	7.1	8
	EMPLEADO	4	9.5	9	21.4	13
<b>DIAGNOSTICO</b>	POLIPO	1	2.4	0	0	1
	MIOMATOSIS	11	26.2	7	16.7	18
	NIC III	7	16.7	10	23.8	17
	HUA	1	2.4	3	7.1	4
	SARCOMA	1	2.4	0	0	1
	MOLA INVASORA	0	0	1	2.4	1
<b>RAZA</b>	BLANCO	0	0	1	2.4	1
	MESTIZO	19	45.2	19	45.2	38
	NEGRO	0	0	0	0	0
	INDIGENA	2	4.8	1	2.4	3

31.2. Evaluar la intensidad de dolor postoperatorio, con la escala análoga del dolor, en reposo, en la población sometida al estudio

**Tabla No 3: Intensidad de dolor postoperatorio, con la escala análoga del dolor, en reposo, de pacientes sometidas a histerectomía abdominal total, en ensayo clínico controlado pregabalina 150 mg vs placebo como coadyuvante analgésico, en el Hospital Universitario San José de la ciudad de Popayán, durante el periodo Enero de 2010 a Junio del 2011.**

		TRATAMIENTO 1	TRATAMIENTO 2
<b>DOLOR 2 HORAS</b>	MEDIA	0.7	0.9
	MEDIANA	0.2	0.7
	DESVIACION TIPICA	1.7	1.7
<b>DOLOR 3 HORAS</b>	MEDIA	2.8	5.7
	MEDIANA	2.3	6.1
	DESVIACION TIPICA	2.9	2.9
<b>DOLOR 4 HORAS</b>	MEDIA	3.6	6.1
	MEDIANA	3.1	7.1
	DESVIACION TIPICA	2.5	2.7
<b>DOLOR 24 HORAS</b>	MEDIA	2.2	2.6
	MEDIANA	2.2	2.5
	DESVIACION TIPICA	2.1	1.3

La tabla No 3 muestra las más destacadas medidas de tendencia centra con respecto a dolor en los 2 grupos evaluados, donde se destacan diferencias marcadas con respecto a media y mediana a las 3, 4 horas de evaluación, sin embargo no es posible dilucidar si estas diferencias son significativas estadísticamente, más adelante se probará la hipótesis mediante pruebas paramétricas, que verifiquen la diferencia de medias como la prueba T de Student.

31.3 Determinar el consumo de opioides, como medicamento de rescate de dolor posoperatorio, en pacientes sometidas al estudio.

**Tabla No 4: Consumo de opioides, como medicamento de rescate de dolor posoperatorio, en pacientes sometidas a histerectomía abdominal total, en ensayo clínico controlado pregabalina 150 mg vs placebo como coadyuvante analgésico, en el Hospital Universitario San José de la ciudad de Popayán, durante el periodo Enero de 2010 a Junio del 2011**

		<b>TRATAMIENTO 1</b>	<b>TRATAMIENTO 2</b>
<b>MORFINA 2 HORAS</b>	MEDIA	0.4	0.4
	MEDIANA	0.4	0.4
	DESVIACION TIPICA	1	1
<b>MORFINA 3 HORAS</b>	MEDIA	1.2	3.5
	MEDIANA	1.1	3.4
	DESVIACION TIPICA	2	2.9
<b>MORFINA 4 HORAS</b>	MEDIA	1.4	3.5
	MEDIANA	1.3	3.4
	DESVIACION TIPICA	1.8	2.6
<b>MORFINA TOTAL</b>	MEDIA	2.8	7.5
	MEDIANA	1.8	8.2
	DESVIACION TIPICA	3.9	4.1

La tabla No 4 muestra la distribución por medidas de tendencia central de los 2 grupos en estudio, con respecto a la variable consumo de morfina, se destaca de igual manera, las diferencias de las medias y medianas a las 3, 4 y consumo total de morfina, de esta manera surge la inquietud de dilucidar si estas diferencias son significativas estadísticamente, para esto más adelante se realizara una prueba paramétrica como la T de Student para probar o no la hipótesis planteada.

31.4 Determinar la presencia o ausencia de nausea, vómito y sedación posoperatoria

**Tabla No 6: Presencia de nauseas, como efecto adverso, en pacientes sometidas a histerectomía abdominal total, en ensayo clínico controlado pregabalina 150 mg vs placebo como coadyuvante analgésico en el Hospital Universitario San José de la ciudad de Popayán, durante el periodo Enero de 2010 a Junio del 2011.**

		TRATAMIENTO 1		TRATAMIENTO 2		P *
		FRECUENCIA	PORCENTAJE	FRECUENCIA	POCENTAJE	
NAUSEAS 2 HORAS	SI	0	0	0	0	1
	NO	21	50	21	50	
NAUSEAS 3 HORAS	SI	3	7.1	3	7.1	1
	NO	18	42.9	18	42.9	
NAUSEAS 4 HORAS	SI	4	9.5	5	11.9	1
	NO	17	40.5	16	38.1	
NAUSEAS 24 HORAS	SI	0	0	3	7.1	0.07
	NO	21	50	18	42.9	
* PRUEBA U DE MANN WHITNEY						

La tabla No 6 nos permite dilucidar la presencia de nauseas en las 2 poblaciones estudiadas, se presentan en manera de frecuencias por ser variables nominales, de igual manera se identifica si existen diferencias significativas entre los 2 grupos mediante la PRUEBA U DE MANN WHITNEY, una prueba no paramétrica para variables cualitativas, encontrando que los valores de p son > de 0.05, de modo que no existen diferencias significativas estadísticas con respecto a la presencias de nauseas.

**Tabla No 7: Presencia de vómito, como efecto adverso, en pacientes sometidas a histerectomía abdominal total, en ensayo clínico controlado pregabalina 150 mg vs placebo como coadyuvante analgésico en el Hospital Universitario San José de la ciudad de Popayán, durante el Enero de 2010 a Junio del 2011**

		TRATAMIENTO 1		TRATAMIENTO 2		p*
		FRECUENCIA	PORCENTAJE	FRECUENCIA	POCENTAJE	
<b>VOMITO 2 HORAS</b>	<b>SI</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
	<b>NO</b>	<b>21</b>	<b>50</b>	<b>21</b>	<b>50</b>	
<b>VOMITO 3 HORAS</b>	<b>SI</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2.4</b>	<b>0.3</b>
	<b>NO</b>	<b>21</b>	<b>50</b>	<b>20</b>	<b>47.6</b>	
<b>VOMITO 4 HORAS</b>	<b>SI</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>4.8</b>	<b>0.1</b>
	<b>NO</b>	<b>21</b>	<b>50</b>	<b>19</b>	<b>45.2</b>	
<b>VOMITO 24 HORAS</b>	<b>SI</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
	<b>NO</b>	<b>21</b>	<b>50</b>	<b>21</b>	<b>50</b>	
<b>* PRUEBA U DE MANN WHITNEY</b>						

La tabla No 7 muestra la presencia de vómito en las 2 poblaciones estudiadas, se presentan en manera de frecuencias por ser variables nominales, de igual manera se identifica si existen diferencias significativas entre los 2 grupos mediante la PRUEBA U DE MANN WHITNEY, una prueba no paramétrica para variables cualitativas, encontrando que los valores de p son > de 0.05, de modo que no existen diferencias significativas estadísticas con respecto a la presencias de vómito



**Tabla No 8: Escala de sedación de Ramsay en pacientes sometidas a histerectomía abdominal total, en ensayo clínico controlado pregabalina 150 mg vs placebo como coadyuvante analgésico, en el Hospital Universitario San José de la ciudad de Popayán, durante el periodo Enero de 2010 a Junio del 2011**

		TRATAMIENTO 1		TRATAMIENTO 2		P *
		FRECUENCIA	%	FRECUENCIA	%	
<b>SEDACION 2 HORAS</b>	RAMSAY 2	20	47.6	18	42.9	0.2
	RAMSAY 3	1	2.4	3	7.1	
<b>SEDACION 3 HORAS</b>	RAMSAY 1	1	2.4	2	4.8	0.7
	RAMSAY 2	18	42.9	17	40.5	
	RAMSAY 3	2	4.8	2	4.8	
<b>SEDACION 4 HORAS</b>	RAMSAY 1	1	2.4	3	7.2	0.4
	RAMSAY 2	18	42.9	16	38.1	
	RAMSAY 3	2	4.8	2	4.8	
<b>SEDACION 24 HORAS</b>	RAMSAY 2	19	45.2	20	47.6	0.5
	RAMSAY 3	2	4.8	1	2.4	
* PRUEBA U DE MANN WHITNEY						

La tabla No 8 muestra los niveles de sedación, medidos en escala de Ramsay de los 2 grupos en estudio, de igual manera se realiza la PRUEBA U DE MANN WHITNEY para aclarar la presencia de diferencia estadística significativa, pero al igual que las 2 variables anteriores el valor de la P es < 0.05, por tanto no hay diferencias entre los 2 grupos.

31.5 OBJETIVO GENERAL (DECENLACE PRIMARIO) Determinar la utilidad en la disminución de la intensidad del dolor postoperatorio, con la administración de 150 mg de pregabalina oral preoperatoria en pacientes sometidas a histerectomía abdominal total, en el Hospital Universitario San José de la ciudad de Popayán, durante el periodo Enero de 2010 a Junio del 2011.

Para desarrollar este objetivo, es primordial determinar la existencia de normalidad estadística entre los datos de los 2 grupos, para esto se requiera la utilización de pruebas como la de Kolmogorov-Smirnov que a continuación se muestra.

PRUEBA DE KOLMOGOROV-SMIRNOV  
(Para determinar normalidad)

	TTO	gl	Sig.
DOLOR 2 HORAS	1	21	0,9
	2	21	0.1
DOLOR 3 HORAS	1	21	0.2
	2	21	0,4
DOLOR 4 HORAS	1	21	0.1
	2	21	0,043
DOLOR 24 HORAS	1	21	0.8
	2	21	0.8

La interpretación de dicha prueba muestra que al procesar se encuentra a la mayoría con distribución normal (significancia mayor a 0,05).

Posterior a esto, se procede a aplica la prueba de Levene para observar si las varianzas son iguales o diferentes en ambos grupos de tratamiento.

La interpretación de dicha prueba es que si el valor de p (sig) es mayor a 0,05, se asume que las varianzas son iguales y a partir de esta premisa se valora el intervalo de confianza de la prueba T para cada variable. Si el intervalo de confianza atraviesa el 0 (cero), se interpreta como si no hay diferencia entre las medias de los 2 tratamientos; se puede además tomar el valor de p para interpretar diferencias estadísticas significativas para las medias de cada variable evaluada.

**Tabla No 8: Prueba T de Student para comparar medias de dolor medido con escala visual análoga, de los 2 grupos aleatorizados a las 2, 3, 4 y 24 horas de evaluación.**

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means		
		F	Sig.	VALOR DE P	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
dolor2	Equal variances assumed	.130	.720	.726	-1.283	.902
	Equal variances not assumed			.726	-1.283	.902
dolor3	Equal variances assumed	.003	.960	.003	-4.710	-1.005
	Equal variances not assumed			.003	-4.710	-1.005
dolor4	Equal variances assumed	.142	.708	.004	-4.168	-.880
	Equal variances not assumed			.004	-4.168	-.880
dolor24	Equal variances assumed	.582	.450	.499	-1.509	.748
	Equal variances not assumed			.500	-1.515	.754

En esta tabla encontramos entonces, con la explicación anterior, que existen diferencias significativas de las medias de dolor medido a las 3 y 4 horas, mientras que a las 2 y 24 horas no existen diferencias significativas en sus medias.

Teniendo en cuenta la hipótesis nula: No existen diferencias significativas en cuanto a intensidad de dolor postoperatorio en los pacientes en los cuales se administra una dosis preoperatoria de 150 mg de pregabalina con respecto a quienes no se les suministra, al observar los datos obtenidos encontramos que sin existen diferencias por tanto rechazamos la hipótesis nula y tomamos la alterna.

Con respecto al consumo de opioides de rescate, el ejercicio estadístico es el mismo dado que son variables cuantitativas y se busca comparar diferencias en sus medias

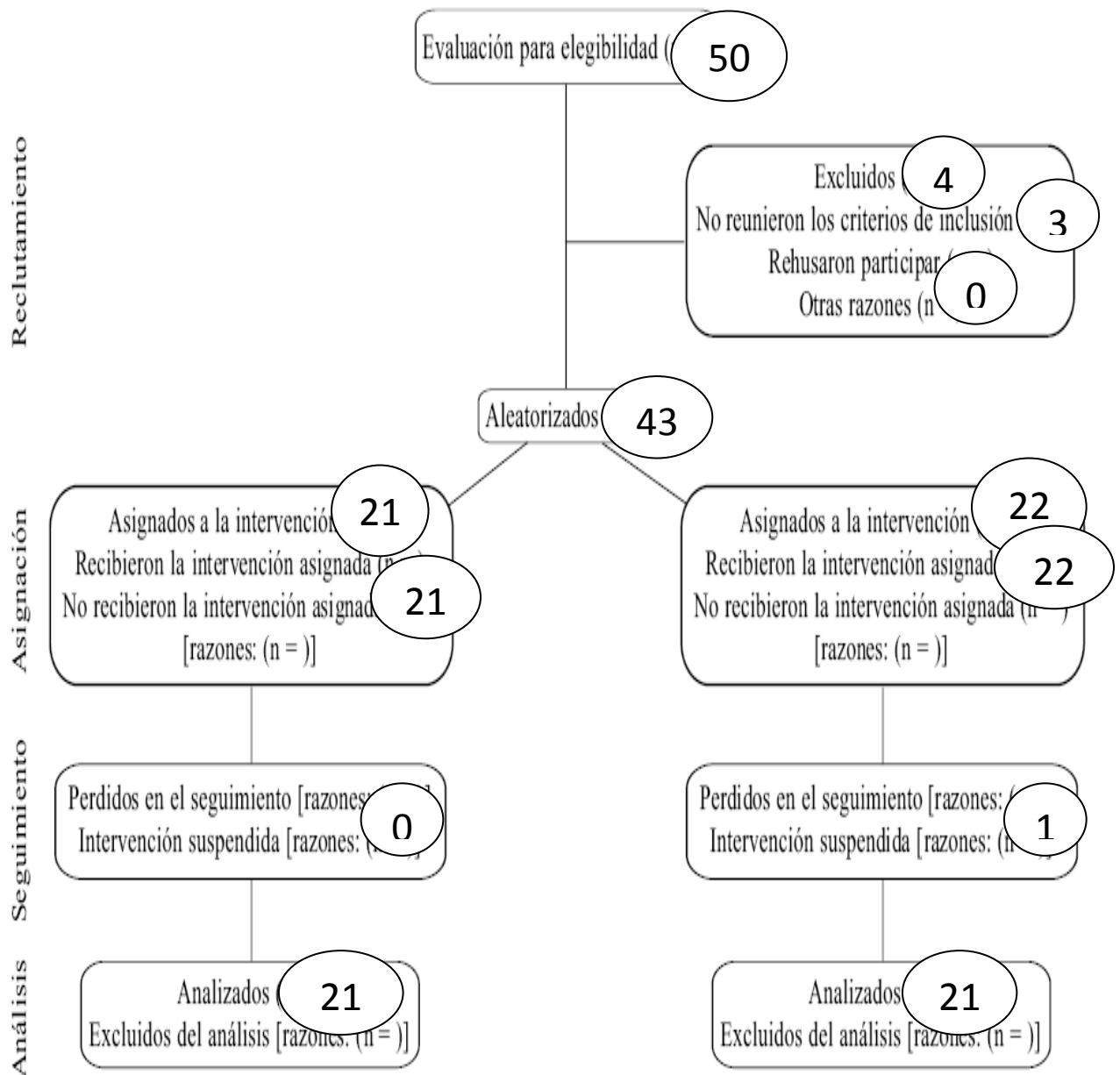
**Tabla No 9: Prueba T de Student para comparar medias de consumo de opioides, de los 2 grupos aleatorizados a las 2, 3, 4 horas y total de evaluación.**

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means		
		F	Sig.	Sig. (2-tailed)	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
morfina2	Equal variances assumed	.000	1.000	1.000	-.671	.671
	Equal variances not assumed			1.000	-.671	.671
morfina3	Equal variances assumed	2.980	.092	.006	-3.862	-.710
	Equal variances not assumed			.006	-3.868	-.703
morfina4	Equal variances assumed	1.728	.196	.005	-3.526	-.665
	Equal variances not assumed			.005	-3.532	-.658
morftota	Equal variances assumed	.003	.955	.001	-7.211	-2.122
	Equal variances not assumed			.001	-7.212	-2.122

De igual manera al momento de interpretar la tabla No 9 se tiene en cuenta las instrucciones anteriores, de modo que, se confirma diferencias significativas con respecto al consumo de morfina a las 3 y 4 horas así como el consumo de morfina total.

A continuación se presenta un resumen de los datos obtenidos y la distribución por cada brazo del estudio.

**Gráfico No 1: Diagrama de flujo del proceso de las pacientes sometidas a histerectomía abdominal total, ensayo clínico controlado pregabalina 150 mg vs placebo como coadyuvante analgésico en el Hospital Universitario San José de la ciudad de Popayán, durante el Enero de 2010 a Junio del 2011**



## 32. DISCUSION

La pregabalina como coadyuvante analgésico en prevención de dolor posoperatorio ha sido estudiada desde su lanzamiento, encontrándose resultados alentadores (43). Es así como el Dr Hill y colaboradores (32) en la primera publicación de pregabalina en 2001, como coadyuvante analgésico, encuentra reducción del dolor posoperatorio, en pacientes sometidos a extracción del 3er molar, con la administración de 300 mg preoperatorios de pregabalina.

Además, se ha propuesto que gracias a las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas que proporcionan pocos efectos adversos, con una biodisponibilidad del 90% a los 30 minutos y una baja unión a proteínas (43), la facilidad de la administración oral proporciona rango de seguridad deseable para todo tipo de pacientes.

Estudios recientes como los del Dr Siun y cols, (51) demuestran efectividad en el perioperatorio en disminución del dolor agudo y prevención del dolor crónico en dosis entre 150 – 300 mg de pregabalina, en pacientes sometidos a cirugía de columna, que, si tenemos en cuenta la intensidad del dolor de esta cirugía es de moderada a alta intensidad.(50), proporcionando evidencia tangible de la utilidad de la pregabalina como coadyuvante analgésico, en cirugías calificadas como de moderado a grave intensidad de dolor posquirúrgico.

Sin embargo en una publicación reciente en Cochrane del 2009 de Moore y cols donde hacen una revisión sobre el uso de la pregabalina en dolor agudo y crónico, cuyas conclusiones ponen en tela de juicio el beneficio de pregabalina en dolor posoperatorio, tal es así, que no la recomiendan de uso rutinario en prevención del dolor posquirúrgico. (52). Sin embargo si se analiza a fondo dicha revisión, solo se tomó en cuenta 2 de los casi 7 ensayos clínicos controlados existentes hasta el momento (32 – 38), probablemente por la rigurosidad de los criterios de selección de los ensayos.

Sin embargo nuevas publicaciones (54), evidencian mediante el metanálisis de 11 ensayos clínicos, la disminución de hasta 8,8 mg de morfina al momento de utilizar < de 300 mg de pregabalina preoperatoria, e inclusive la publicación muestra la disminución de la escala visual análoga en 2.4 puntos, resultado muy similar a lo encontrado en nuestro trabajo, lo que respalda los hallazgos descritos.

Es así como, continúan publicaciones de trabajos relacionados con pregabalina en dolor posoperatorio, tal es el caso del ensayo clínico publicado por el Dr Wichai en 2009 (53), donde utiliza 300 mg de pregabalina como coadyuvante analgésico en pacientes sometidas a histerectomía abdominal, bajo anestesia general, durante su análisis encuentra la disminución del dolor durante todos los momentos de evaluación así como la y deducción del consumo de morfina como medicamento de rescate analgésico, resultados similares al presente estudio.

En este trabajo, se encuentran, diferencias significativas entre los grupos intervenidos, de tal manera que hay diferencias en el dolor durante las primeras 3 y 4 horas de seguimiento, con diferencias de medias de EVA de 2.8 vs 5.7 en la 3ra hora y 3.6 vs 6.1 en la cuarta hora, así como la disminución del consumo de opioides de rescate, a favor pregabalina con disminución hasta del 50% del consumo de morfina total, sin evidenciar efectos adversos como sedación significativos a esa dosis de pregablina

En publicaciones recientes se corroboran los hallazgos de nuestro trabajo, inclusive en cirugía mayor como es la cirugía cardiovascular, tal es el caso de lo escrito por el Dr Pesonen utilizando 150 mg de pregabalina preoperatoria, encuentra disminución del requerimiento de opioide hasta de un 44% e inclusive su seguimiento a largo plazo (3 meses de seguimiento) muestra la menor intensidad del dolor con respecto al placebo con  $p: < 0,05$ .

### 33. CONCLUSIONES

1. Diferencias significativas a favor de pregabalina en reducción del dolor y consumo de opioides
2. Resultados concordantes con estudios previos
3. No diferencias en efectos adversos
4. Papel en prevención del dolor crónico
5. Dosis de 150 mg suficientes para disminuir dolor posquirúrgico.

### 34. RECOMENDACIONES

1. Uso de pregabalina en pacientes sin contraindicaciones como coadyuvante analgésico en histerectomía abdominal
2. Evidencia suficiente que soporta su uso en otro tipo de procedimientos con dolor moderado a severo
3. Futuras investigaciones con mayor seguimiento para evaluar impacto en dolor crónico posquirúrgico



## 35. BIBLIOGRAFIA

1. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: a report by the American Society of Anaesthesiologists Task Force on Pain Management, Acute Pain Section. October 1994/update October 2003. <http://www.asahq.org/publicationsServices.htm>.
2. Paladino, Miguel angel. Farmacología clínica para Anestesiólogos. Dolor agudo-enfoque terapeutico.Edición 1997. Pág 216-229. Argentina.
3. Fernández DPL y Col. Eficacia de la analgesia preventiva asociada a la anestesia regional peridural. An Med Asoc Med Hosp NBC 200;45(1):70-75.
4. Fernández DPL y Col. Eficacia de la analgesia preventiva asociada a la anestesia regional peridural. An Med Asoc Med Hosp NBC 200;45(1):70-75.
5. Granell M.,García Aguado y col. Revision de las técnicas de tratamiento del dolor postoracotomía.Rev. Ssoc. Esp. Dolor. 1999;6:207-226.
6. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Guía Práctica para el manejo del dolor agudo en procedimientos médicos o quirúrgicos y trauma. Revista Colombiana de Anestesiología Suplemento de Dolor 1993.
7. WEISSMAN, C.. The Metabolic Response to Stress: An Overview and Update. Anesthesiology Vol 73 p 308 - 327. 1990.
8. Charlton E. Treatment of postoperative pain. In: Giamberardino M, ed. An updated review refresher course syllabus IASP Scientific Program Committee. Pain 2002. p. 351-6.
9. Ruiz Castro MA, editor. Manual práctico de dolor. Madrid:PBM; 2003.
10. Chapman R, Syrjala K. Measured of pain. In: Loeser J,ed. Bonica's Management of pain. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins 2001. p. 310- 28.
11. Apfelbaum J, Chen C, Mehta S, Gan T. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. Anesthesia and Analgesia. 2003;97:534-40.
12. Pogatzki-Zahn E, Zahn P, Brennan T. Postoperative pain - Clinical implications of basic research. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology. 2007;21(1):3-13.

13. Melzack R, Abbott FW, Zackon W, et al. Pain on surgical wad: A survey of the duration and intensity of pain and the effectiveness of medication. *Pain* 1987;29: 7-72.
14. Ready LB, Oden R, Chadwick HS, et al. Development of an anesthesiology-based postoperative pain management service. *Anesthesiology* 1988; 68: 100-106.
- 15 . Blanco J, Blanco E, Carceller J, et al. Unidad de Dolor Agudo: cuatro años de experiencia en un Hospital Clínico Universitario. *Rev Soc Esp Dolor* 1995; 2:7 6 - 81 .
- 16 . Aubrun F, Narchi P, Benhamou D. Evaluation of pain and analgesia in a Postanesthesia Care Unit. *Br J Anaesth* 1993; 70: A 1 9 8 .
17. Powell AE, Davies HTO, Bannister J, Macrae WA. Rhetoric and reality of acute pain services in the UK: a National postal questionnaire survey. *Br J Anaesth.*2005; 92: 5: 689-693
18. Reiz S, Balfors E, Sorensen MB, et al. Coronary hemodynamic effects of general anesthesia and surgery: modification by epidural analgesia in patients with ischemic heart disease. *Reg Anesth* 1982; 7: 8-1 8 .
19. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Pain Management, Acute Pain Section. *Anesthesiology* 1995;82:1071–81.
20. Dirks J, Fredensborg BB, Christensen D, Fomsgaard JS, Flyger H, Dahl JB. A Randomized Study of the effects of single-dose Gabapentin versus placebo on postoperative pain and Morphine consumption after mastectomy *Anesthesiology.* 2002; 97: 560-564.
21. Al-Mujadi H, A-Refai AR, Katzarov MG, Dehrab NA, Batra YK, Al-Qattan AR. Preemptive Gabapentin reduces postoperative pain and opioid demand after thyroid surgery. *Can J Anaesth.* 2006; 53: 3: 268-273.
22. Turan A, Karamanlioglu B, Memis D, Hamamcioglu MK, Tukenmenz B, Pamukcu Z, Kurt I. Analgesic effects of Gabapentin after spinal surgery *Anesthesiology.* 2004; 100: 4: 935-938
23. Turan A, White PF, Karamanlioglu B, Memis D et al. Gabapentin: an alternative to the cyclooxygenase-2 Inhibitors for perioperative pain management. *Anesth Analg.* 2006; 102: 175-181.

24. Menigaux C, Adam F, Guignard B, Sessler DI, Chauvin M. Preoperative Gabapentin decreases anxiety and improves early functional recovery after Knee surgery. *Anesth Analg*. 2005; 100: 1394-1399.
25. Tiippana EM y col. *Anesth Analg*. 2007 Jun;104(6):1545-5626. Vessey MP, Villard-Mackintosh L, McPherson K, Coulter A, Yeates D. The epidemiology of hysterectomy: findings in a large cohort study. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:402-7.
26. Lepine LA, Hillis SD, Marchbanks PA, Koonin LM, Morrow B, Kieke BA, et al. Hysterectomy surveillance-United States 1980-1993. *MMWR Surveill Summ* 1997;46:1-15.
27. Graves EJ, Kozak LJ. National Hospital Discharge Survey: Annual Summary, 1996. Hyattsville, MD: National Center of Health Statistics; January 1999: Series 13, No. 140.
28. Garry R, Fountain J, Mason S, Napp V, Bridgman S, Hawe J, Clayton R, Abott J, et al. The eVALuate study: two parallel randomized trials, one comparing laparoscopic with abdominal hysterectomy, the other comparing laparoscopic with vaginal hysterectomy. *BMJ* 2004;328(7432):129-33.
29. Garry R, Fountain J, Brown J, Manca A, Mason S, Sculpher M, et al. Evaluate hysterectomy trial: a multicentre randomized trial comparing abdominal, vaginal and laparoscopic methods of hysterectomy. *Health Technol Assess* 2004;8(26):1-154.
30. Birgitte Brandsborg, Lone Nikolajsen, Risk Factors for Chronic Pain after Hysterectomy, A Nationwide Questionnaire and Database Study. *Anesthesiology* 2007; 106:1003–12.
31. Shneker BF, McAuley J. Pregabalin: A New Neuromodulator with Broad Therapeutic Indications. *Ann Pharmacoter* 2005;39:2029-37.
32. C.M. Hill, M. Balkenohl, D.W. Thomas, Pregabalin in patients with postoperative dental pain. *European Journal of Pain* (2001) 5: 119–124.
33. Scott S. Reuben y Cols, The Analgesic Efficacy of Celecoxib, Pregabalin, and Their Combination for Spinal Fusion Surgery. *Anesth Analg* 2006;103:1271–7.
34. R. Jokela\*, J. Ahonen, M. Tallgren, Premedication with pregabalin 75 or 150 mg with ibuprofen to control pain after day-case gynaecological laparoscopic surgery. *British Journal of Anaesthesia* 100 (6): 834–40.

35. Michael J. Paech, Raymond Goy, Sebastian Chua, A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Preoperative Oral Pregabalin for Postoperative Pain Relief After Minor Gynecological Surgery. *Anesth Analg* 2007;105:1449 –53.
36. R. Jokela et al, A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Preoperative Oral Pregabalin for Postoperative Pain Relief After Minor Gynecological Surgery. *Pain* 134 (2008) 106–112.
37. A. Agarwal<sup>1</sup>, S. Gautam, D. Gupta, S. Agarwal, P. K. Singh and U. Singh, Evaluation of a single preoperative dose of pregabalin for attenuation of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *British Journal of Anaesthesia*.2008: Page 1 of 5.
38. O. mathiesen, M. Rasmussen, G. Dierking y cols, Pregabalin and dexamethasone in combination with paracetamol for postoperative pain control after abdominal hysterectomy. A randomized clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53: 227–235.
39. Adriana M. Cadavid Puentes , Juliana M. Mendoza Villa , Nancy D. Gómez Úsuga, Marta I. Berrío Valencia. Prevalencia de dolor agudo posoperatorio y calidad de la recuperación en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, Colombia, 2007 *IATREIA* .VOL 22,No. 1, MARZO.2009; pag : 11 – 15.
40. Muñoz Blanco F, Salmerón J, Santiago J and M a Rcote C. Complications of postoperative pain. *Rev Soc Esp Dolor* 2001; 8: 194-211.
41. Silva M, Montalvo I. Principales complicaciones en la unidad de recuperación postanestésica, del Hospital Militar Central. *Rev Sanid Milit Mex* 2005; 59(6)Nov - Dic: 354 - 358
42. Helena Knotkova, Marco Pappagallo. Adjuvant Analgesics. *Anesthesiology Clinics*; 25 (2007) 775–786.
43. C. Restrepo-Garcés, H. Marrique-Valencia, L. Botero-Posada. Gabapentina y Pregabalina: ¿cuál es su papel en el perioperatorio?. *Rev. Soc. Esp. Dolor*; 6: 432-436; 2007.
44. Acute Pain Management Guideline Panel. Acute pain management: operative or medical procedures and trauma-clinical practice guideline. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service; February 15–26, 1992. AHCPR Pub. No. 92-0032.
45. Federico Ocampo A. PRINCIPIOS BASICOS ACERCA DEL MANEJO DEL DOLOR. *Guias de Practica en Anestesiologia*, Universidad de caldas.

46. <http://es.wikipedia.org>.
47. Hiskisson EC. Measurement of pain. *Lancet* 1974;2:1127-1131.
48. Ramsay M, Savege T, Simpson BR, Goodwin R: Controlled sedation with alphaxolone alphasadolone. *BMJ* 1974;2 (920):656-659.
49. Porfirio Salomón Rodríguez, Julio Zelaya-Appel. Preventive and postoperative analgesia with intravenous morphine in Gabriela Alvarado Hospital. *Rev Med Post UNAH* Vol 7 No 1 Enero-Abril, 2002
50. Ronald D. Millers Anesthesia. Elseiver. Ed 2003.
51. Siun M. Burke. *Anesth Analg* 2010;110:1180–5
52. Moore y cols. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009
53. Wichai Ittichaikulthol y cols. Effects of Pregabalin on Post operative Morphine Consumption and Pain after Abdominal Hysterectomy with/without Salphingo-oophorectomy: A Randomized, Double-Blind Trial. *J Med Assoc Thai* 2009; 92 (10): 1318-23
54. J. Zhang y cols. Efficacy of pregabalin in acute postoperative pain: a meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia* 106 (4): 454–62 (2011)
55. A. Pesonen y cols. Pregabalin has an opioid-sparing effect in elderly patients after cardiac surgery: a randomized placebo-controlled trial. *British Journal of Anaesthesia* 106 (6): 873–81 (2011)

